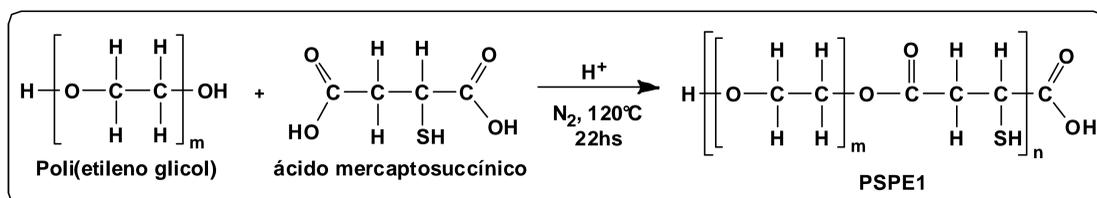


Introdução

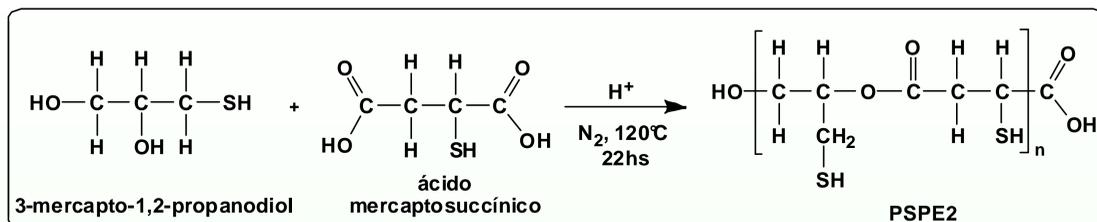
A molécula endógena de óxido nítrico (NO) está envolvida em vários processos fisiológicos como a cicatrização de lesões e a resposta do sistema imune¹. Várias doenças são associadas a disfunções da produção endógena de NO². Há assim, um grande interesse farmacêutico no desenvolvimento de drogas e biomateriais carregadores e liberadores de NO em tecidos específicos³. Neste trabalho, foram sintetizados poliésteres polinitrosados (PPNs), os quais contêm grupos –SNO covalentemente ligados à cadeia polimérica e que se mostraram capazes de liberar NO de forma controlada. Esses biomateriais apresentam potencial de uso em formulações farmacêuticas tópicas em doenças associadas à deficiência da síntese endógena de NO.

Metodologia

Poliésteres polisulfidrilados (PPS) foram sintetizados através de reações de poliesterificação de dióis com ácidos dicarboxílicos (Esquemas 1 e 2).



Esquema 1: Síntese do Poliéster polisulfidrilado 1 (PPS1).

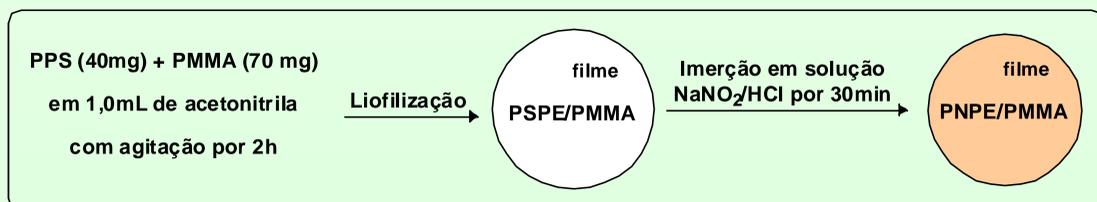


Esquema 2: Síntese do Poliéster polisulfidrilado 2 (PPS2).

As espécies doadoras de prótons (H⁺) para ação catalítica na polimerização dos PPS foram o ácido clorídrico (HCl) e o ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TSA), comparativamente.

Como os PPS são fluidos viscosos a temperatura ambiente, para viabilizar sua aplicações biomédica, os PPS foram misturados com poli(metacrilato de metila) PMMA (Esquema 3), formando-se uma blenda polimérica insolúvel em água de PPS/PMMA (36:64 m/m), que pode ser usada em aplicações tópicas para liberação localizada de NO.

Os grupos –SHs dos filmes de PPS/PMMA foram nitrosados por imersão em solução ácida de nitrito de sódio (NaNO₂) por 30 min (Esquema 3), formando poliésteres polinitrosados (PNPE), capazes de doar NO.



Esquema 3: Preparo e nitrosação de filmes PPS/PMMA.

A massa molar média dos polímeros foram caracterizados por cromatografia de permeação em gel (GPC) e a nitrosação/liberação de NO por espectrofotometria no UV-Vis.

Resultados e Discussão

– *Massa molar dos polímeros*

Tabela 1: Número médio de massa molecular (M_n), massa molecular média (M_w) e índice de polidispersidade (PDI) obtidos por GPC para os poliésteres polisulfidrilados (PPS).

Polímero	Catalisador	M _n /g Mol ⁻¹	M _w /g Mol ⁻¹	PDI
PPS1	HCl	2481	3526	1,42
PPS1	<i>p</i> -TSA	4516	6871	1,52
PPS2	HCl	1300	2120	1,59
PPS2	<i>p</i> -TSA	1438	2421	1,68

Na tabela acima vemos que o catalisador mais eficiente foi o *p*-TSA. É um eficiente doador de prótons, mas mais moderado do que o HCl, evitando a hidrólise das ligações éster formadas na polimerização, que é favorecida em condições mais severas e se a remoção de água, formada na reação, através do fluxo de N₂ não for eficiente.

– *Nitrosação dos filmes*

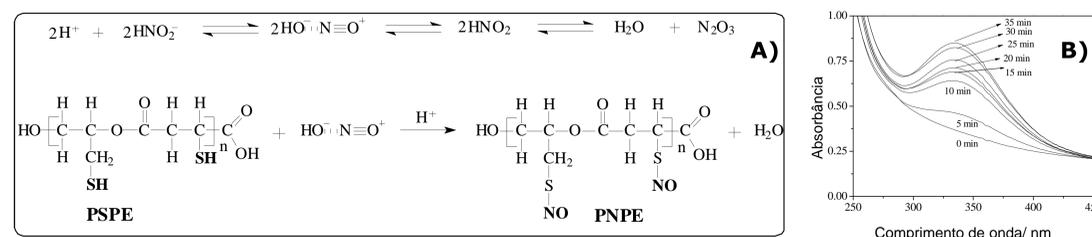


Figura 1: **A)** Esquema do mecanismo de nitrosação dos grupos –SH nos filmes PPS/PMMA. **B)** Variação espectral na região do UV/Vis associada à nitrosação dos grupos –SH nos filmes de PPS/PMMA (36/64 m/m) em solução ácida de NaNO₂ após 5, 10, 20, 25, 30 e 35 min de imersão. A formação e crescimento da banda em 336 nm corresponde a nitrosação dos grupos SH formando grupos –SNO.

– *Cinética de liberação de NO a partir do filme de PNPE/PMMA*

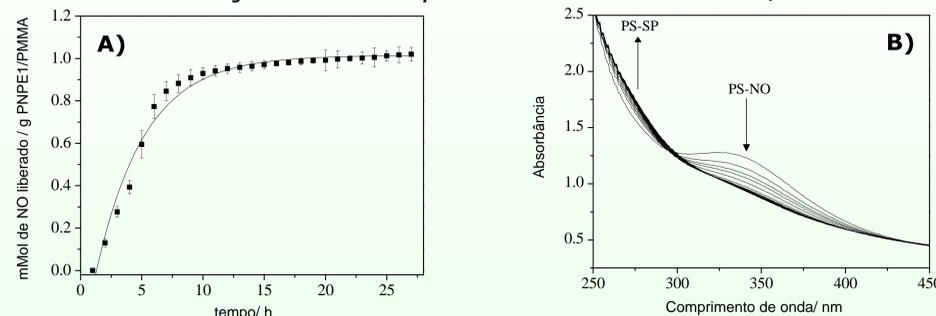


Figura 2: **A)** Curva cinética monitorada em 336 nm de liberação de NO a partir do filme de PNPE/PMMA (36:64 m/m) a 37 °C. **B)** Variação espectral na região do UV/Vis devido à quebra homolítica da ligação S-NO no filme resultando na liberação de NO e formação do dímero PS-SP.

Conclusões

Poliésteres polisulfidrilados (PPS) foram sintetizados e misturados com PMMA formando filmes de PPS/PMMA. Os grupos –SH foram nitrosados formando filmes de poliésteres polinitrosados (PNPE/PMMA), os quais atuam como doadores espontâneos de NO. Esses filmes doadores de NO podem ser usados em diversas aplicações médicas, como o recobrimento de lesões cutâneas.

Referências Bibliográficas

- [1] Benz *et al.*, *Med. Sci. Monit.* 2002; 8:RA27-31
- [2] Alam *et al.*, *Infect. Immun.* 2002; 70:3130-3142
- [3] Amadeu *et al.*, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21:629-637.