

Complexos de zinco com os fármacos ibuprofeno e indometacina: Síntese, caracterização e análise do comportamento térmico

Douglas de Jesus Martins* (PG), Denise de Oliveira Silva ⁺ (PQ)

Universidade de São Paulo – Instituto de Química - Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – São Paulo (SP) – CEP 05508-000

*douglassmartins@usp.br, ⁺deosilva@iq.usp.br.

Palavras Chave: zinco (II), ibuprofeno, indometacina, FAINES, TG, DSC

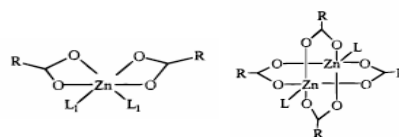
Introdução

Os FAINES (fármacos antiinflamatórios não-esteróides) ocupam lugar de destaque entre os agentes terapêuticos mais utilizados atualmente. A indometacina, por exemplo, vem sendo usada há mais de 30 anos no tratamento de artrites reumatóides e outras doenças inflamatórias. A indometacina e o ibuprofeno, assim como outros FAINES, além de possuírem inúmeras propriedades benéficas, também causam sérios efeitos colaterais, que podem ir desde indução à uma ulceração gastrointestinal até graves hemorragias [1]. Em face deste quadro, diversas pesquisas visam desenvolver novos agentes terapêuticos mais eficazes e menos danosos à saúde humana. Uma das possíveis estratégias para minimizar os riscos dos FAINES é a complexação dos fármacos com íons de metais de transição, como Zn(II) e Cu(II). Os complexos, em geral, apresentam maior atividade biológica do que as drogas livres, além de reduzirem a ulceração gástrica [2]. Neste trabalho, investigou-se a interação do íon Zn(II) com os fármacos antiinflamatórios indometacina (HIndo) e ibuprofeno (Hlbp). A caracterização dos complexos obtidos foi efetuada por análise elementar, espectroscopia UV-VIS e FTIR, e análise térmica (TGA/DSC - detector de massa).

Resultados e Discussão

O complexo de zinco com indometacina foi obtido por meio de método descrito na literatura [3]. O complexo inédito de zinco-ibuprofeno foi sintetizado a partir da reação de acetato de zinco com o ligante ibuprofeno em solução metanólica. Os resultados de análise elementar dos produtos obtidos são coerentes com as fórmulas: $[Zn(Indo)_2(MeOH)_2]$ e $[Zn_2(lbp)_4] \cdot 2MeOH \cdot H_2O$, sendo o primeiro um composto monomérico e o segundo um composto dimérico (Figura). Nos espectros eletrônicos são observadas as bandas IL dos ligantes (320 nm, Zn-Indo em dmf; 259, 264 e 273 nm, Zn-lbp em etanol). Os espectros FTIR apresentam uma diferença importante na região dos modos de estiramento anti-simétrico ($\nu_a COO$) e simétrico ($\nu_s COO$) do grupo carboxilato. Para o Zn-Indo, as bandas em 1437 cm^{-1} (ν_a) e 1402 cm^{-1} (ν_s) são típicas de carboxilato

bidentado [3], enquanto que para o Zn-lbp, o aparecimento das bandas em 1549 cm^{-1} (ν_a) e 1415 cm^{-1} (ν_s) caracterizam grupo $-COO^-$ coordenado em ponte. A ausência de banda em 1720 cm^{-1} ($\nu C=O$) comprova a desprotonação do fármaco.



A curva TG do Zn-Indo (inédita) apresenta uma perda de massa de 5% (processo endotérmico), correspondente à saída do solvente coordenado, na faixa de $100 - 150^\circ\text{C}$. A degradação térmica do complexo (exotérmica) ocorre entre $270 - 650^\circ\text{C}$. Já para o Zn-lbp, um processo endotérmico com perda de 8% massa ocorre em temperatura mais baixa, $50 - 100^\circ\text{C}$, evidenciando a não-coordenação dos solventes ao íon metálico. A degradação do complexo (exotérmica) é observada entre $\sim 200 - 525^\circ\text{C}$, com 86% de perda de massa que corresponde à formação de 2 mol de ZnO (calc. 84%). A presença de picos com massas características de água ($m = 18$) e de grupo OH ($m = 17$) nas regiões correspondentes às perdas de solventes confirmam as saídas de H_2O e MeOH.

Conclusões

A interação do fármaco Hlbp com íon zinco gera um dímero com estrutura em gaiola na qual quatro ibuprofenatos ligam-se em ponte a dois íons Zn(II), diferentemente do HIndo que leva a um monômero. Os complexos perdem moléculas de solventes abaixo de 150°C , mas a degradação térmica ocorre acima de $200-250^\circ\text{C}$.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, IM²C. Dra. Claudia R. Gordijo, pelas sugestões

[1] Zhou, Q.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 8557.

[2] Defazio, S.; Cini, R. *J. Chem. Soc.* **2002**, 1888.

[3] Zhou, Q.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A.; Turner, P.; Warwick, B.; Biffin, J. R. e Regtop, H. L. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3742.