

ESTUDO DA LIBERAÇÃO FOTOINDUZIDA DE ÓXIDO NÍTRICO EM MEIO AQUOSO A PARTIR DO COMPLEXO $[(Ru_3O)(CH_3COO)_6(4-pic)NO](PF_6)$ INCORPORADO EM LIPOSSOMAS.

Sofia Nikolaou^{*1} (PQ), Anamaria D. P. Alexiou² (PQ), Zumira A. Carneiro(PG)¹, sofian@fcrp.usp.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, Av. do Café s/ número, Monte Alegre, CEP 14040-903, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Universidade Presbiteriana Mackenzie; R. da Consolação 930, Consolação, CEP 01302-907, São Paulo, SP, Brasil.

Palavras Chave: óxido nítrico; complexo trinuclear de rutênio; lipossomas.

Introdução

Nos últimos anos houve um aumento significativo no interesse em se estudar sistemas de liberação controlada de NO, uma vez que este se apresenta como um mediador de importantes processos biológicos.¹ Neste contexto, o composto $[(Ru_3O)(CH_3COO)_6(4-pic)_2(NO)]^+$ (4-pic = 4-metilpiridina) foi estudado como um candidato à liberador de óxido nítrico.² Entretanto, o maior problema relacionado com sua potencial aplicação como metalo-fármaco advém da sua insolubilidade em meio aquoso, em pH fisiológico. Sendo assim, neste trabalho apresentamos como alternativa sua incorporação em um lipossoma e os resultados de liberação fotoinduzida de NO com irradiação na região do visível.

Resultados e Discussão

O complexo trinuclear de rutênio foi sintetizado segundo rota já descrita.² Lipossomas unilamelares de colesterol e fosfatidilcolina de ovo foram preparados pelo método de injeção etanólica, em solução de tampão fosfato pH=7.4.³ Já para a preparação do lipossoma contendo o complexo, um volume adequado de solução $[(Ru_3O)(CH_3COO)_6(4-pic)_2(NO)]^+$ em acetonitrila foi adicionado à solução etanólica com colesterol e fosfatidilcolina de ovo a fim de se obter uma concentração final de 50,0 μ M. A caracterização das vesículas lipossomais foi realizada, através da técnica de medidas de espalhamento dinâmico utilizando-se o equipamento Zetasizer Nano System ZS(Malvern-UK). As fotólises foram realizadas em equipamento laser marca Colibri Quantum Tech utilizando cubeta de 1 cm de caminho óptico e lentes de diodo, em $\lambda = 377, 447, 532$ e 660 nm.

Os lipossomas vazios apresentaram tamanhos nanométricos, dentro da faixa esperada para este tipo de vesículas (Tabela 1); com relação à homogeneidade, o baixo valor de índice polidispersividade encontrado (0.119), sugere que a distribuição do tamanho das vesículas formadas na formulação é homogênea e monodispersa. Além disso, os resultados mostram um aumento no diâmetro médio para os lipossomas com o complexo, sugerindo a incorporação do complexo

sem alteração significativa nas propriedades das vesículas.

Tabela 1. Comparação dos parâmetros obtidos para os lipossomas sintetizados

Lipossoma	Diâmetro (nm)	Pdl	ζ (mV)
Vazio	109 nm	0,119	-5,48
Cluster	126 nm	0,148	-7,93

Observou-se que o complexo $[(Ru_3O)(CH_3COO)_6(4-pic)_2(NO)](PF_6)$ incorporado nos lipossomas, foi capaz de liberar NO_(g) quando irradiado em 447nm e 532 nm (Figura 1), que são comprimentos de onda referentes às bandas transferência de carga cluster \rightarrow ligante. Com irradiação em $\lambda = 660$ nm (transição intra-cluster) não se observou saída significativa de NO_(g), mostrando que a irradiação nas transições internas da unidade $[Ru_3O]$ não sensibiliza sua saída. Em 377 nm a membrana do lipossoma filtra parte da luz irradiada, prevenindo a observação da liberação do óxido nítrico, ao contrário do observado em experimentos controle, realizados em solução de acetonitrila com acompanhamento espectrofotométrico.

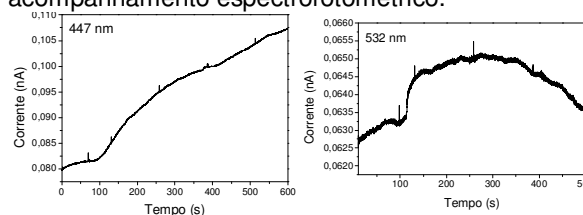


Figura 1. Perfil de liberação do NO⁰ a partir do complexo $[(Ru_3O)(CH_3COO)_6(4-pic)_2(NO)](PF_6)$ encapsulado em lipossoma em comprimento de onda a) 447nm e b) 532nm no Nometer

Conclusões

O sistema apresentado neste trabalho mostra-se promissor como liberador de óxido nítrico com irradiação da região do visível em meio fisiológico.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ L. J. Ignarro, Nitric oxide biology and pathobiology, Academic Press, San Diego, 2000. ²Toma, H. E.; Alexiou, A. D. P.; Formiga, A. L. B.; Nakamura, M.; Dovidauskas, S.; Eberlin, M. N.; Tomazela, D. M. *Inorg. Chim. Acta.* **2005**, 2891. ³ Kremer, J.M.H., Van der Esker, M.W.J., Pathmanoharan, C., Wiersma, P.H. *Biochem.*, **1977**, 16, 3932.