

Determinação da solubilidade de um metalofármaco de rutênio-ibuprofeno em misturas de cossolventes álcool-água

Iguatã de Melo Costa^{1*}(PG), Denise de Oliveira Silva¹(PQ)

¹ Instituto de Química – Departamento de Química Fundamental – Universidade de São Paulo – Av. Lineu Prestes, 748 – São Paulo (SP) – Brasil.

*iguat@iq.usp.br

Palavras Chave: metalofármacos, rutênio, FAINES, solubilidade, cossolventes, álcoois.

Introdução

O clorotetrakis(ibuprofenato)dirutênio(II,II), $[Ru_2(C_{13}H_{17}O_2)_4Cl]$ - Ruibp, um tetracarboxilato dimetalado de rutênio, foi sintetizado e caracterizado pelo nosso grupo de pesquisa e mostrou efeito promissor contra células C6 de glioblastoma multiforme GBM (categoria IV)[1]. Considerando-se a potencial atividade antitumoral é importante conhecer suas características físico-químicas, tais como solubilidade, coeficiente de partição e estabilidade com o objetivo de compreender sua interação com meios biológicos e de aprimorar as suas características farmacotécnicas. O principal problema para sua administração in vivo, no entanto, é a sua baixa solubilidade aquosa. Uma das estratégias para promover o aumento da solubilidade em água é o uso de cossolventes como álcoois. Neste trabalho, foram efetuados experimentos para monitorar o comportamento do Ruibp em misturas de água e álcoois, em diferentes frações molares, objetivando determinar qual fração mínima de cossolvente pode promover um aumento da solubilidade do complexo, e também tentar correlacionar o efeito de cossolvência à estrutura do álcool utilizado.

Resultados e Discussão

Foram preparadas misturas de cossolvente:água em frações molares variando de 0,03 a 0,8, com metanol, etanol e 2-propanol. As misturas foram colocadas em frascos de penicilina. Adicionou-se uma massa conhecida de Ruibp, e os frascos foram posteriormente fechados com tampas de borracha. As amostras foram armazenadas em uma incubadora a 25°C, com uma velocidade de rotação de 150 rpm durante 24h (tempo determinado para o estabelecimento do equilíbrio). Alíquotas foram retiradas de cada frasco para quantificação do complexo por espectroscopia eletrônica no comprimento de onda de 221 nm (banda do ibuprofeno) e/ou 430 nm (transição $\pi(Ru-O) \rightarrow \pi^*(Ru_2)$). O perfil de solubilidade de cada mistura cossolvente:água (Fig.1), mostrou um aumento aproximadamente exponencial na solubilidade do

Ruibp, relacionado com o aumento da fração molar de cossolvente na mistura. O Ruibp é mais solúvel em 2-propanol (244,5 mg mL⁻¹). As solubilidades em metanol (175 mg mL⁻¹) e etanol (166 mg mL⁻¹) apresentaram diferença significativa, dada a natureza do metalofármaco. Um incremento importante na solubilidade ocorre em frações menores para o etanol (0,48[7,67 mg mL⁻¹]) do que para o metanol (0,69[8,18 mg mL⁻¹]). Como o etanol tem cadeia carbônica maior do que o metanol, seu efeito de desorganizar a estrutura tridimensional da água é mais eficiente em frações molares menores [2]. Efeito semelhante pode ser observado na série de misturas de 2-propanol:água.

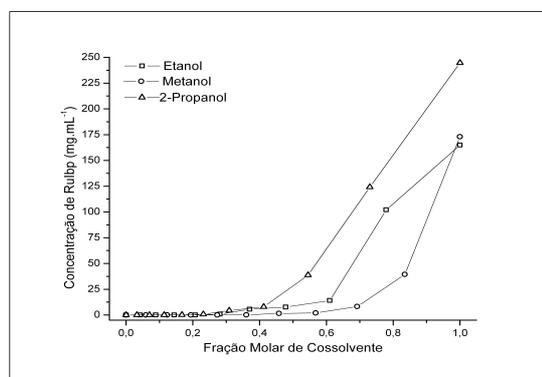


Figura 1. Solubilidade do Ruibp em misturas álcool:água.

Conclusões

Os estudos mostraram que o uso de misturas de cossolventes álcool:água promove o aumento da solubilidade do metalofármaco Ruibp, de acordo com a seguinte ordem: 2-propanol > etanol > metanol.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq

¹ de Oliveira Silva, D. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2010**, 10, 312.

² Franks, F. e Ives D.G.J. *Quart. Rev.* **1966**, 20, 1.