

Determinação do coeficiente de partição de metalofármacos de dirutênio(II,III) e anti-inflamatórios não esteróides

Iguatã de Melo Costa* (PG), Denise de Oliveira Silva (PQ).

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

*iguat@iq.usp.br

Palavras Chave: Rutênio, anti-inflamatórios, FAINes, coeficiente de partição.

Introdução

Nosso grupo de pesquisa vem investigando a interação de rutênio com fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINes) com o objetivo de sintetizar metalofármacos antitumorais. O composto de rutênio com o FAINE ibuprofeno (Hlbp) de fórmula $[Ru_2(lbp)_4Cl]$, Rulbp, mostrou-se altamente promissor para glioblastoma multiforme, GBM (categoria IV) - um tumor cerebral maligno de difícil prognóstico [1]. Para elucidar as interações de um fármaco com o meio biológico, no entanto, é necessário conhecer a sua capacidade de penetrar a membrana biológica - constituída de lipídeos e proteínas - para produzir resposta farmacológica. A barreira para esta capacidade é baseada, em parte, na capacidade de sua distribuição em um sistema lipofílico-hidrofílico, representada pelo coeficiente de partição (P). Este pode ser definido como a razão entre as concentrações do fármaco numa fase lipofílica (octanol) e numa fase aquosa e é expresso como $\log P$ [2,3]. No presente trabalho, os coeficientes de partição de três complexos de rutênio-FAINes: a) Rulbp; b) RuCeto ou $[Ru_2Cl(Ceto)_4]$, Ceto = cetoprofenato; c) Rufeno ou $[Ru_2Cl(Feno)_4]$, Feno = fenoprofenato, foram determinados e comparados com os coeficientes de partição dos correspondentes fármacos orgânicos: Hlbp, HCeto e $Ca(Feno)_2$.

Resultados e Discussão

Para as determinações dos coeficientes, utilizou-se o método *shake flask*. O fármaco ou o metalofármaco foi dissolvido em octanol na concentração de 1 mmol L⁻¹. Após pré-saturação das fases, as misturas foram mantidas sob agitação em temperatura ambiente numa incubadora a 120 RPM durante 60 min. Posteriormente, coletaram-se alíquotas de cada uma das fases e procedeu-se à quantificação do fármaco ou do metalofármaco em cada uma delas com base em curvas de calibração previamente construídas com base nos dados dos espectros de absorção. Os comprimentos de onda utilizados foram: 221 nm para Hlbp e Rulbp; 260 nm para HCeto e Ruceto; 271 nm para $Ca(Feno)_2$ e RuFeno. Os valores de $\log P$ determinados para os complexos foram: 2,03 para Rulbp; 0,93 para RuCeto; e 1,00 para RuFeno, e para os fármacos:

2,35 para Hlbp; 2,06 para HCeto; e -0,38 para $Ca(Feno)_2$. Os valores de $\log P$ dos fármacos orgânicos nestas condições experimentais (*shake flask*, detecção espectrofotométrica) são diferentes dos valores relatados na literatura (detecção por HPLC em fase reversa ou cálculos teóricos). No entanto, há de se ressaltar que fatores como temperatura, tempo e velocidade de agitação, entre outros, também influenciam. Por esta razão, é importante que estudos comparativos sejam efetuados com base em medidas efetuadas nas mesmas condições experimentais. Os valores de $\log P$ obtidos em nosso trabalho indicam que os metalofármacos exibem perfis predominantemente lipofílicos. Em comparação com os correspondentes fármacos orgânicos, os valores de $\log P$ indicam que: Rulbp apresenta caráter lipofílico semelhante ao do Hlbp; RuCeto exibe caráter lipofílico porém cerca de duas vezes menor do que o do HCeto; e RuFeno exibe caráter lipofílico bem maior do que o seu fármaco precursor, o que neste caso justifica-se pelo fato do $Ca(Feno)_2$ ser composto iônico.

Conclusões

Os resultados dos estudos aqui relatados indicam que os três complexos de dirutênio(II,III) com FAINes apresentam caráter lipofílico. Esta característica dá indícios de predominância de solubilidade em meio aquoso ou orgânico e sugere que os metalofármacos devem exibir afinidade pelas membranas biológicas. Estudos futuros visam à otimização das propriedades físico-químicas e investigação comportamento destes complexos em sistemas que simulam meio biológico.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq. Ao aluno de Iniciação Científica, Marcus Vinícius Silva de Souza, pela colaboração nas medidas experimentais.

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

[2] Sangster, J. *Octanol-Water partition coefficients: fundamentals and physical chemistry.* **1997**. Chichester: John Wiley & Sons.

[3] Allen Jr., L.V., Popovich, N.G., Ansel, H. C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.* **2007**. 8ª Ed. Artmed, São Paulo.