UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

IGUATINÃ DE MELO COSTA

**Estudo de propriedades físico-químicas
de metalofármacos de dirutênio com
anti-inflamatórios não esteroides**

Versão corrigida da tese conforme resolução CPG 5890.
A original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP.

São Paulo

Data de depósito na SPG:
10/03/2014

IGUATINÃ DE MELO COSTA

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE METALOFÁRMACOS
DE DIRUTÊNIO COM ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências (Química)*

Orientadora: Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

São Paulo

2014

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Costa, Iguatinã de Melo
C837e Estudo de propriedades físico-químicas de metalofármacos
de dirutênio com anti-inflamatórios não esteroides / Iguatinã
de Melo Costa. -- São Paulo, 2014.
127p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Silva, Denise de Oliveira

1. Química inorgânica 2. Físico-química inorgânica I. T. II.
Silva, Denise de Oliveira, orientador.

546 CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Estudo de propriedades físico-químicas de metalofármacos
de dirutênio com anti-inflamatórios não esteroides”**

IGUATINÃ DE MELO COSTA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências – Programa:
Química.

Aprovado (a) por:

Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva
(Orientadora e president)

Prof. Dr. Gianluca Camillo Azzellini
IQ-USP

Prof. Dr. Breno Pannia Esposito
IQ-USP

Profa. Dra. Anamaria Dias Pereira Alexiou
Mackenzie

Profa. Dra. Geise Ribeiro
UNIFEI

SÃO PAULO

08 de maio de 2014

Accepting all I've done and said
I want to stand and stare again
Til there's nothing left out
It remains there in your eyes
Whatever comes and goes
I will hear your silent call
I will touch this tender wall
Til I know I'm home again

In your eyes

(Peter Gabriel, *In Your Eyes*)

Para minha esposa, Roberta

Mas é preciso ter força
É preciso ter raça
É preciso ter gana sempre
Quem traz no corpo a marca
Maria, Maria
Mistura a dor e a alegria
Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre
Quem traz na pele essa marca
Possui a estranha mania
De ter fé na vida

(Milton Nascimento, *Maria Maria*)

Para minha mãe, Maria Elizabete

AGRADECIMENTOS

Poucos tem a oportunidade de ter em seu orientador a capacidade de orientação de um pesquisador extremamente capacitado, e de professor, uma pessoa que te traz ensinamentos não apenas na parte acadêmica. Na figura da Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva eu encontrei essas duas características, e uma terceira, a de amiga. Não há palavras para agradecer isso.

Ao meu irmão, Iguatemi, e também de forma especial à minha cunhada Andréa, por me receberem aqui em São Paulo em um período extremamente complicado e decisivo. As conversas que tivemos nos primeiros dias foram decisivas para que as coisas tomassem o rumo correto. Sem eles, com certeza, nada disso seria possível.

Roberta, Arthur e Verônica: Por vocês três eu faço qualquer esforço, suporto qualquer cansaço, venço qualquer desafio. Muito obrigado por estarem sempre ao meu lado.

À minha mãe Maria Elizabete, que assumiu também o papel de pai e por mostrar, desde cedo que nada se ganha sem luta e esforço, e minha irmã Ângela, um dos mais belos exemplos de vida que conheço.

Colegas (amigos) de laboratório. Com alguns convivi pouco, com outros ainda convivo, e espero conviver mais tempo. Renata, Douglas, Rodrigo, Andrea, João, Rute, Hanif, Luís, Jaqueline, Caroline, Samara, Lucas... o tempo que passamos aqui é tão rápido e é uma felicidade imensa ter conhecido pessoas tão brilhantes.

Colegas (amigos) do Instituto de Química. Alfredo, Vanessa, Ana Lúcia, Gustavo, Michele, Ana Paula, Mayara, Cléia, Ricardo, todas as ideias que trocamos possuem um valor imenso para mim.

Aos meus colegas (amigos) companheiros de congresso, Lucas, Ivã, Helliomar, Cassio, Zé Carvalho, Latif, por todas as ideias trocadas e pelo companheirismo.

Aos professores Vera Constantino, Koiti Araki, Breno Espósito, Gianluca Azzellini, Hermi Felinto de Brito, Érico Teixeira Neto, Pedro Camargo e Henrique Toma, por todos os conselhos, contribuição científica e pela gentileza na autorização do uso de equipamentos de seus laboratórios.

À Maria Aparecida, Armando e Efigênia pela amizade, prestatividade e apoio técnico fundamental.

Ao CNPq e a FAPESP pelo suporte financeiro.

A todos os que me acompanham: chegamos longe. E a caminhada segue.

“When there’s nothing left to burn, you have to set yourself on fire.”
(Torquil Campbell (?), *Your Ex-Lover Is Dead*)

RESUMO

COSTA, I. de M. **Estudo de propriedades físico-químicas de metalofármacos de dirutênio com anti-inflamatórios não esteroides**. 2014 (127 p.) Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Complexos de rutênio, em razão da menor toxicidade e por poderem exibir atividade citotóxica ou antimetastática, tem sido considerados como alternativas potencialmente promissoras aos complexos de platina para tratamento de câncer. Nosso grupo de pesquisa tem investigado a interação de íons metálicos com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (FAINEs) e já obteve sucesso na preparação de metalofármacos de dirutênio(II,III)-FAINEs, os quais se mostraram promissores com relação à atividade frente a modelos de glioma. Com a finalidade de contribuir para o entendimento das propriedades físico-químicas desses complexos, o presente trabalho teve como principal objetivo analisar propriedades consideradas particularmente essenciais a um potencial candidato a fármaco, tais como, estabilidade no estado sólido, lipofilicidade, solubilidade aquosa e dissolução intrínseca. Um complexo inédito de fórmula $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$, em que feno = fenoprofenato, foi sintetizado e caracterizado por meio de análise elementar, espectroscopia eletrônica, espectroscopia vibracional, difratometria de raios X, análise térmica e espectrometria de massas. Os complexos já testados anteriormente para atividade biológica, $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$, ibp = ibuprofenato, e $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$, cet = cetoprofenato, foram analisados quanto à estabilidade no estado sólido por meio da determinação isotérmica de variação de massa. As lipofilicidades desses dois complexos, juntamente com a dos fármacos de origem e a do precursor sintético $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$, foram avaliadas pelo método *shake flask*, e suas solubilidade aquosas foram investigadas em presença de co-solventes alcoólicos. Investigou-se ainda a velocidade de dissolução intrínseca do $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$ que se encontra em estágio avançado de estudos biológicos. Os resultados obtidos trazem novas informações sobre o comportamento térmico dos complexos e sobre suas características biofarmacêuticas.

Palavras-chave: rutênio, anti-inflamatórios, análise térmica, solubilidade aquosa, coeficiente de partição, dissolução intrínseca.

ABSTRACT

COSTA , I. M. **Study of physico-chemical properties of diruthenium metallodrugs with non-steroidal anti-inflammatory drugs**. 2014. (127.p) Thesis (Ph.D.). Graduate Program in Chemistry. Institute of Chemistry, University of São Paulo, São Paulo

Ruthenium complexes, mainly due to the lower toxicity and the cytotoxic and anti-metastatic activities, have been considered as potentially promising alternatives to platinum drugs for cancer treatment. Our research group has investigated the interactions of diruthenium metal cores with anti-inflammatory non-steroidal drugs (NSAIDs) and succeeded in preparing diruthenium(II,III)-NSAIDs metallodrugs which show promising activity against glioma models. With the aim of elucidating the physico-chemical properties of these complexes, the major objective of the present work was to investigate properties which are considered as essential for a potential candidate to drug, *e.g.*, stability in the solid state, lipophilicity, aqueous solubility and intrinsic dissolution. A new complex of formula $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$, where feno = fenoprofen, was synthesized and characterized by elemental analysis, electronic spectroscopy, vibrational spectroscopy, X-rays diffractometry, thermal analysis and mass spectrometry. The complexes previously tested for biological properties, $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$, ibp = ibuprofenate, and $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$, cet = cetoprofenate, were investigated for the stability in the solid state by isothermal thermogravimetry. The lipophilicity of these complexes, as well as those of the parent drugs and of the precursor $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$ was evaluated by the shake flask method, and their aqueous solubility in the presence of alcohol co-solvents was investigated. In addition, the intrinsic dissolution rate was determined for $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$, which is undergoing advanced biological studies. The results provide important new information on the thermal behavior of the complexes and also on their biopharmaceutical properties.

Keywords: ruthenium, anti-inflammatory drugs, thermal analysis, aqueous solubility, partition coefficient, intrinsic dissolution

LISTA DE ABREVIATURAS

Act: (OAc) acetato

C18: octadecilsilano

CET: fármaco cetoprofeno

CGS: sistema de unidades (centímetro-grama-segundo)

COX: enzimas ciclo-oxigenase

DMSO: dimetilsulfóxido

DSC: calorimetria exploratória diferencial

DTG: termogravimetria diferencial (1ª derivada da curva TG)

EtOH: etanol

FAINE: fármaco anti-inflamatório não esteroide

FTIR: espectroscopia vibracional com transformada de Fourier na região do infravermelho

feno: fármaco fenoprofeno

Hcet: fármaco cetoprofeno

Hibp: fármaco ibuprofeno

ICP-AES: espectrometria de emissão atômica com plasma induzido

KP1019: Hind[trans-[RuCl₄(ind)₂]

KP1339: Na[trans-RuCl₄(Hind)₂]

log*P*: logaritmo da razão entre a distribuição na fase octanólica e na fase aquosa

M.B.: magnéton de Bohr

met: metanol

NAMI-A: Him[trans-RuCl₄(dmsO)im]

Npx: fármaco naproxeno

Ru₂-act: tetrakis(acetato)clorodirutênio(II,III)

Ru₂-cet :tetrakis(cetoprofenato)clorodirutênio(II,III)

Ru₂-feno: clorotetrakis(fenoprofenato)dirutênio(II,III)

Ru₂-ibp: clorotetrakis(ibuprofenato)dirutênio(II,III)

Ru₂-npx: clorotetrakis(naproxenato)dirutênio(II,III)

TG: termogravimetria

UV-Vis: espectroscopia eletrônica de absorção no ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Metalofármacos.....	13
1.2 Compostos de dirutênio.....	14
1.3 Solubilidade e lipofilicidade de fármacos.....	20
1.4 Avaliação da estabilidade no estado sólido por determinação isotérmica de variação de massa.....	25
2. OBJETIVOS.....	30
3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	31
3.1 Reagentes e solventes.....	31
3.2 Técnicas e equipamentos.....	32
3.2.1 Análise Elementar	32
3.2.2 Espectroscopia de Emissão Atômica com plasma induzido (ICP-AES).....	32
3.2.3 Espectroscopia Eletrônica.....	32
3.2.4 Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho.....	32
3.2.5 Condutividade Molar.....	33
3.2.6 Susceptibilidade magnética.....	33
3.2.7 Difratometria de Raios-x Método do Pó.....	35
3.2.8 Análises Térmicas.....	35
3.2.9 Espectrometria de massas.....	35
3.3 Sínteses dos Tetracarboxilatos deDirutênio(II/III).....	36
3.3.1 Síntese dos Complexos [Ru ₂ (act) ₄ Cl], [Ru ₂ (cet) ₄ Cl] e [Ru ₂ Cl(ibp) ₄].....	36

3.3.2 Síntese do Complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$	36
3.4 Avaliação da estabilidade de compostos no estado sólido utilizando determinação isotérmica de variação de massa.....	37
3.5 Determinação da solubilidade aquosa em equilíbrio.....	39
3.6 Determinação do coeficiente de partição.....	39
3.7 Determinação da solubilidade dos complexos $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ e $\text{Ru}_2\text{-cet}$ em misturas de água e cossolventes.....	41
3.8 Determinação da velocidade de dissolução intrínseca do complexo $\text{Ru}_2\text{-ibp}$	41
3.9 Gráficos, ilustrações e análise estatística.....	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1 Caracterização dos complexos $\text{Ru}_2\text{-act}$, $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ e $\text{Ru}_2\text{-cet}$	44
4.1.1 Análise elementar	44
4.1.2 Espectroscopia vibracional da região do infravermelho.....	44
4.2 Caracterização do $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$	50
4.2.1 Análises elementares e ICP-AES.....	50
4.2.2 Espectroscopia eletrônica.....	51
4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	54
4.2.4 Condutividade Molar.....	55
4.2.5 Susceptibilidade magnética.....	56
4.2.6 Difratometria de Raios-X.....	57
4.2.7 Análises Térmicas.....	58
4.2.7.1 Fenoprofeno cálcico.....	58
4.2.7.2 $\text{Ru}_2\text{-feno}$	62

4.2.8 Espectrometria de massas.....	68
4.3 Avaliação da estabilidade de compostos no estado sólido utilizando determinação isotérmica de variação de massa.....	73
4.3.1 Ru ₂ -ibp.....	73
4.3.2 Ru ₂ -cet.....	80
4.4 Determinação da solubilidade aquosa em equilíbrio.....	88
4.4.1 Fármacos.....	88
4.4.2 Complexos.....	89
4.4.2.1 Ru ₂ -cet.....	89
4.4.2.2 Ru ₂ -ibp.....	90
4.5 Coeficiente de partição.....	91
4.6 Determinação da solubilidade dos complexos Ruibp e Ruceto em misturas de água e cossolventes.....	94
4.6.1 Ru ₂ -ibp.....	94
4.6.2 Ru ₂ -cet.....	97
4.7 Determinação da velocidade de dissolução intrínseca do complexo Ru ₂ -ibp.....	99
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
6 APÊNDICES.....	106
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
8 ANEXOS.....	125

1. INTRODUÇÃO

1.1 Metalofármacos

O desenvolvimento de metalofármacos (compostos metalados que possam apresentar propriedades farmacológicas) é um campo de destaque crescente na pesquisa científica dentro da área de Química Bioinorgânica. Compostos de coordenação e organometálicos de íons diversos, contendo ligantes derivados de fármacos orgânicos, ou então de espécies orgânicas e/ou inorgânicas que individualmente não exibem propriedades farmacológicas, têm sido preparados e analisados quanto às suas potencialidades biológicas/farmacêuticas/medicinais (GIELEN; TIEKINK, 2005; DE OLIVEIRA SILVA, 2010).

Tal interesse foi motivado, em grande parte, graças à descoberta, em meados da década de 1960, da cisplatina (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]) por Rosenberg e colaboradores (1969), um agente quimioterápico utilizado ainda nos dias de hoje apesar de causar graves efeitos colaterais. Com o sucesso da cisplatina, desencadeou-se uma série de pesquisas em busca de novos compostos metálicos farmacologicamente ativos, sendo os de maior sucesso e uso clínico alguns análogos estruturais da mesma, como carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, entre outros. Apesar da melhora nos aspectos biofarmacêuticos e clínicos, tais fármacos ainda possuem muitas limitações, principalmente com relação à toxicidade e ao crescente aumento da resistência dos tumores aos tratamentos.

Alternativas à cisplatina e seus análogos, alvos de recentes pesquisas, são os complexos de outros íons metálicos, na busca de maior eficiência nos tratamentos e redução dos efeitos colaterais associados. Neste contexto, destacam-se os complexos de rutênio, em razão principalmente de exibirem menor toxicidade e por possuírem ações citotóxicas e antimetastáticas bastante promissoras (KEPPLER, 1993).

Desde a descoberta da cisplatina, vários complexos metálicos surgiram para os mais diversos fins farmacológicos, em especial para tratamento contra o câncer, sendo que o rutênio é um dos mais promissores. Sua localização na tabela periódica, no mesmo grupo do Fe faz com que muitas de suas propriedades mimetizem este metal, inclusive em sua capacidade de ser captado por enzimas e proteínas plasmáticas (GUO; SADLER, 1999).

Um grande número de compostos de rutênio tem sido estudado, muitos dos quais apresentam descritas na literatura a sua atividade antitumoral (ANG et al., 2011; ANTONARAKIS; EMADI, 2010; LEVINA; MITRA; LAY, 2009; SÜSS-FINK, 2010).

Dois deles estão em fase de testes clínicos: o NAMI-A (Him[*trans*-RuCl₄(dmsO)im] im= imidazol, dmsO=dimetilsulfóxido), altamente eficaz contra metástases (SAVA et al., 1999; SAVA et al., 2003;VELDERS et al, 2004), e o KP1019 (Hind[*trans*-[RuCl₄(ind)₂], ind=indazol), ativo contra câncer de colon (PIEPER; BORSKY; KEPPLER, 2003) (Figura 1).

Figura 1:Fórmulas estruturais do NAMI-A e KP1019

1.2 Compostos de dirutênio

Contrastando com o número de estudos biológicos envolvendo compostos mononucleares de rutênio, compostos dinucleares tem sido pouco investigados.

Particularmente, estudos de complexos com ligação metal-metal tem sido quase que exclusivamente restritos ao nosso grupo de pesquisa. Os trabalhos pioneiros de compostos de rutênio com ligações metálicas múltiplas foram relatados na década de 1960 por Stephenson e Wilkinson (1966) e Bennet, Caulton e Cotton (1969). As características eletrônicas e magnéticas peculiares desta classe de compostos promoveram um aumento do interesse nos mesmos (ANGARIDIS, 2005; AQUINO, 1998; 2004).

Os tetracarboxilatos são a classe mais numerosa de complexos de dirutênio com ligação metal-metal múltipla. Esta classe é constituída de unidades $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_m]^{n+}$ ($m=1$ ou 2 ; $n=0$ a 2) em que R pode ser um derivado de grupo alquila, alcóxido, arila ou metaloceno e o ligante axial L geralmente é uma base de Lewis neutra, ou mais comumente um haleto. Os dois átomos de oxigênio de cada grupamento carboxilato coordenam-se simultaneamente aos dois íons metálicos formando uma ponte entre eles, gerando um arcabouço estrutural dinuclear (COTTON; WILKINSON, 1988) no qual quatro ânions RCOO^- ligam-se equatorialmente aos dois íons que é geralmente denominado *paddlewheel structure*, ou estrutura em “gaiola” na língua portuguesa (Figura 2).

Figura 2: Estrutura da unidade $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$, em que o cloreto ocupa uma das posições axiais.

O núcleo dimetálico de $[\text{Ru}_2]$ pode apresentar diferentes estados de oxidação. A maior parte dos compostos isolados apresenta o estado $\text{Ru}_2(\text{II,III})$, mas também são relatados núcleos $\text{Ru}_2(\text{II,II})$ e em menor número $\text{Ru}_2(\text{III,III})$. Tal ordem é explicada com base

na maior estabilidade termodinâmica dos núcleos do tipo $\text{Ru}_2(\text{II,III})$ (DE OLIVEIRA SILVA, 2010), que são designados de valência mista. No entanto, quando as duas posições axiais são ocupadas pelo mesmo ligante, existe uma distribuição de carga formal igual para os dois centros metálicos, sendo mais adequado representar o núcleo dimetálico como $\text{Ru}_2(\text{II}^{1/2}, \text{II}^{1/2})$ ou $[\text{Ru}_2]^{5+}$ em vez de $\text{Ru}_2(\text{II,III})$.

Experimentalmente, os tetracarboxilatos dimetalados do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$ possuem um momento magnético efetivo bastante incomum, ($\mu_{\text{ef}} = 3,8$ a $4,4$ M.B.) compatível com a presença de três elétrons desemparelhados. Com base na energia dos orbitais ($\sigma < \pi < \delta < \delta^* < \pi^* < \sigma^*$) (figura 3), os onze elétrons dos núcleos dimetálicos deveriam se distribuir da seguinte forma: oito elétrons nos orbitais ligantes e três nos orbitais antiligantes, o que resultaria em apenas um elétron desemparelhado. A constatação experimental é suportada por estudos teóricos que indicam que a ordem de energia dos orbitais depende do estado de oxidação do núcleo dimetalado, do tipo de ligante em ponte equatorial e do tipo e número de ligantes axiais (ESTIÚ et al., 1999; NORMAN; RENZONI; CASE, 1979). A figura 3 não leva em consideração as interações que podem ocorrer entre orbitais dos metais e orbitais dos ligantes coordenantes. Na grande maioria dos complexos que possuem núcleos $\text{Ru}_2(\text{II,III})$ os níveis de energia dos orbitais encontram-se praticamente degenerados, resultando em uma configuração eletrônica no estado fundamental $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 (\delta^* \pi^*)^3$. Os três elétrons desemparelhados experimentalmente são, desta forma, confirmados.

Figura 3: Diagrama simplificado dos recobrimentos dos orbitais d e níveis de energia dos orbitais resultantes na formação de ligações metal-metal múltiplas do tipo X_4M-MX_4 (DE OLIVEIRA SILVA, 2009).

Nosso grupo de pesquisa vem investigando a interação de íons metálicos com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (FAINEs), com o objetivo de sintetizar potenciais metalofármacos. Os FAINEs carboxílicos, em particular, podem atuar como ligantes por meio do grupo carboxilato (COO^-) para metais de transição. A ampla classe dos FAINEs engloba os ácidos fenilalcanóicos como, por exemplo: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno e cetoprofeno (FOYE; LEMKE; WILLIAMS, 1995). Nosso interesse por estes fármacos se deve tanto às suas propriedades anti-inflamatórias quanto à sua importância para prevenção e tratamento de tumores (THUN, HENLEY, PATRONO, 2002).

A síntese e caracterização de complexos de dirutênio com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, objetivando inicialmente a investigação da atividade anti-inflamatória e redução dos efeitos colaterais, em especial da ulceração gástrica, teve início em nosso grupo com o trabalho de Andrade e colaboradores (2000). Foi sintetizado um complexo inédito de $[\text{Ru}_2]$ -ibuprofenato, de fórmula $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$, sendo o mesmo caracterizado e

avaliado com relação aos efeitos biológicos em comparação com um complexo de cobre utilizando o mesmo ligante. Foi verificado que o efeito anti-inflamatório na administração oral em camundongos, foi mantido para ambos os complexos. Notou-se, porém que com a coordenação aos metais houve a vantagem no sentido de minimizar a ulceração gástrica, em comparação com o fármaco não coordenado.

Posteriormente, Ribeiro (2006), em sua tese de doutorado, sintetizou três outros complexos inéditos contendo os FAINES ácido acetil-salicílico, naproxeno, e indometacina. Foi também realizada a síntese de um tetracarboxilato de dirutênio contendo o ácido γ -linolênico. Neste trabalho deu-se início às investigações da ação dos complexos frente a células tumorais, em especial sobre células de glioma C6 de rato, *in vitro*. Os complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$ ($\text{Ru}_2\text{-ibp}$) e o complexo $[\text{Ru}_2(\text{Npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (Npx = naproxeno) apresentaram uma atividade antiproliferativa promissora frente a esta linhagem de células (RIBEIRO et al., 2008).

Um trabalho posterior (BENADIBA, 2007) foi desenvolvido para analisar a expressão de proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, apoptose, angiogênese, invasão e migração de células C6 *in vitro* após tratamento com o complexo $\text{Ru}_2\text{-ibp}$. Os resultados mostraram que o $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ tem potencial capacidade indutora de apoptose e parada do ciclo celular, e que o seu mecanismo de ação provavelmente envolve importantes proteínas.

Estudos com novos complexos contendo os fármacos sulindaco e diclofenaco (DOS SANTOS, 2009), juntamente ao complexo $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ foram realizados para testar a sua atividade *in vitro* contra células K562 de leucemia mielóide humana. Foi demonstrado que todos os compostos apresentam atividade antiproliferativa frente a essa linhagem celular e que a unidade dimetalada de alguma forma favorece o efeito, uma vez que os fármacos orgânicos livres também apresentaram atividade, porém estatisticamente menor.

Mais recentemente, foram sintetizados e caracterizados complexos com os fármacos cetoprofeno e fenbufeno, e foram realizados estudos de reatividade para a espécie $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, obtida a partir do precursor $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$ em solução aquosa. As constantes de equilíbrio e parâmetros termodinâmicos para as reações de substituição axial água-cloreto demonstraram que as mesmas são termodinamicamente favoráveis e entropicamente desfavoráveis. A reatividade deste complexo com os aminoácidos glicina, triptofano, cisteína e histidina foi determinada, demonstrando, para o caso dos aminoácidos cisteína e histidina uma maior reatividade, provavelmente devido ao forte caráter nucleofílico dos grupamentos tiol e imidazol presentes nestes aminoácidos, resultando na formação de uma espécie substituída aqua(aminoácido). A reatividade da espécie $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ também foi verificada frente aos agentes redutores glutatona e ácido ascórbico, demonstrando que o mesmo reage mais rapidamente com a glutatona do que com o ácido ascórbico. Foi também demonstrado que a proteína albumina do soro humano (HSA) tem sua estrutura terciária modificada pela interação com os complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$ ($\text{Ru}_2\text{-cet}$, sendo cet=cetoprofeno), e também para o $\text{Ru}_2\text{-ibp}$, e também na presença dos fármacos orgânicos não coordenados. Neste estudo também foi realizado o estudo da interação dos complexos $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ e $\text{Ru}_2\text{-cet}$ com ciclodextrinas objetivando o aumento de sua solubilidade aquosa. Verificou-se o incremento deste parâmetro para os complexos e para os fármacos orgânicos livres (SANTOS, 2012). Estudos cinéticos foram aprofundados, reforçando o fato de que a estrutura em gaiola do $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4]^+$ se mantém estável durante as reações de substituição do ligante axial e na presença dos aminoácidos glicina, triptofano, cisteína e histidina (SANTOS et al., 2012a).

Os $\text{Ru}_2\text{-ibp}$, $\text{Ru}_2\text{-cet}$ e $\text{Ru}_2\text{-npx}$ foram testados também em células do carcinoma do cólon humano HT-29 e Caco-2 que expressam níveis altos e baixos da COX-2, respectivamente. Todos os compostos afetaram fracamente a proliferação das células de

câncer colorretal HT-29 e Caco-2, e de forma semelhante apenas inibiram parcialmente a produção / atividade de MMP-2 e MMP-9 das células HT-29, sugerindo que a inibição da COX-2 por estes complexos podem ser somente parcialmente envolvido nos efeitos farmacológicos dos mesmos (SANTOS, 2012b).

O avanço no conhecimento do comportamento biológico dos complexos de dirutênio vem acompanhado da necessidade de estudos que verifiquem características físico-químicas essenciais a um eventual candidato a fármaco, em especial sua estabilidade, sua solubilidade aquosa e sua capacidade de transpor barreiras biológicas (medida por sua lipofilicidade) (GIBSON, 2001).

1.3 Solubilidade e lipofilicidade em fármacos:

Após a síntese de novos fármacos, quando no início dos estudos de pré-formulação, dois aspectos são de fundamental importância para a correta utilização e sucesso dos mesmos como medicamentos: A solubilidade intrínseca (solubilidade da forma não dissociada) e a determinação das constantes de dissociação. Estas duas propriedades nos dão indicativos da necessidade e da possibilidade de obtermos formas mais solúveis de um fármaco, dependendo do local de sua absorção. Fármacos pouco solúveis, em geral, apresentam biodisponibilidade reduzida (WELLS, 1988; ALLEN Jr. et. al., 2007).

Segundo Kaplan (1972), em um trabalho clássico, um fármaco deve ter solubilidade aquosa maior do que 10 mg mL^{-1} , em uma faixa de pH de 1-7 a 37°C , do contrário apresentará problemas de absorção. O mesmo autor também afirma que, quando a velocidade de dissolução intrínseca é maior do que $1 \text{ mg cm}^{-2}\text{min}^{-1}$, é pouco provável que ocorram problemas na absorção, enquanto velocidades menores do que $0,1 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$ são características de fármacos em que a absorção está limitada pela dissolução. A classificação moderna de fármacos leva em conta não apenas sua velocidade de dissolução, mas também a

sua velocidade de permeação, dividindo os fármacos em quatro grandes classes: I - alta solubilidade e alta permeabilidade, II - baixa solubilidade e alta permeabilidade, III - alta solubilidade e baixa permeabilidade, e IV - baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Boa parte dos fármacos hoje disponíveis no mercado se encontra na classe II (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Em alguns casos é possível correlacionar dados como solubilidade, dissolução intrínseca e propriedades físico-químicas do fármaco com a sua absorção gastrointestinal, sem a necessidade da utilização de modelos *in vivo*. Tais métodos se utilizam basicamente de perfis de dissolução dos fármacos que podem ser correlacionados matematicamente aos seus perfis de absorção (LIPINSKY et al., 1997; UNGEL, 1997, YU et al., 1996). Existem também outras possibilidades, como correlacionar teoricamente características da molécula do fármaco, por exemplo, sua superfície tridimensional, e sua flexibilidade conformacional para prever a absorção intestinal (PALM et al., 1997).

Pode-se otimizar a solubilidade e a velocidade de dissolução intrínseca de um novo fármaco através de métodos físico-químicos, tais como a micronização, co-cristalização e o uso de surfactantes, que melhoram a molhabilidade das partículas pela diminuição do ângulo de contato entre o solvente e o soluto. Outro método utilizado é o uso de cossolventes, solventes orgânicos miscíveis à água, usados para aumentar a solubilidade e/ou aumentar a estabilidade dos fármacos (RUBINO, 1990). Os cossolventes mais utilizados no âmbito farmacêutico são os óleos vegetais fixos, glicerina, polietilenoglicóis, propilenoglicol, etanol e outros (ALLEN Jr. et al., 2007). A concentração permitida de cossolventes em formulações farmacêuticas, principalmente parenterais varia bastante (10-100%, dependendo do fármaco) (SWEETANA; AKERS, 1996).

Não são encontrados na literatura estudos sobre solubilidade e lipofilicidade de complexos metálicos contendo núcleos dimetálicos de rutênio de interesse biológico. Um dos complexos de rutênio mononuclear de interesse medicinal, o NAMI-A, apresenta uma ótima solubilidade aquosa (50 mg mL⁻¹), mas com a desvantagem de se degradar rapidamente em

meio aquoso. O tempo necessário para que reste 90 % da dose inicial, t_{90} (dose restante mínima de um fármaco para que o mesmo possa ser utilizado, segundo a legislação da maioria dos países), é de aproximadamente 5 h entre 20 e 22 °C (BOUMA et.al., 2002). Outro complexo de rutênio já citado, o KP1019 apresenta uma baixa solubilidade aquosa, o que levou à necessidade da síntese de um sal sódico, denominado KP1339, para a condução dos testes clínicos, visando a obtenção do KP1019 no próprio organismo, através de biotransformação (HARTINGER et al., 2006).

Além de possuir alguma solubilidade aquosa, para produzir uma resposta farmacológica, uma molécula de um dado fármaco deve ser capaz de atravessar as membranas biológicas, constituídas predominantemente de lipídeos e proteínas. A capacidade de tal fármaco atravessar esta barreira se baseia, entre outras características, na razão entre sua afinidade por lipídeos (lipofilicidade) e sua afinidade por uma fase aquosa (hidrofilicidade) (ALLEN Jr. et al., 2007). O coeficiente de partição (expresso como $\log P$) é uma variável físico-química amplamente utilizada para se analisar o comportamento de fármacos. A determinação de coeficientes de partição fornece indícios da lipofilicidade e, portanto, da viabilidade de transporte dos fármacos através das biomembranas, o que se relaciona ao perfil farmacoterapêutico destes fármacos (GIBSON, 2001; LEO; HANSCH; ELKINS, 1971; WELLS, 1988).

O método mais conhecido e utilizado para a determinação do coeficiente de partição é denominado *shake-flask* (ALLEN Jr., 2007), apesar do mesmo ser trabalhoso, sofrer interferência direta de impurezas e degradação, e de necessitar de quantidades relativamente grandes de amostras (SANGSTER, 2007). Há também a necessidade do desenvolvimento de uma metodologia analítica para a realização da quantificação (LAMBERT; WRIGHT, 1990; C. POOLE; S. POOLE, 2007). A padronização dos procedimentos contribui para a diminuição da margem de erros. Alguns aperfeiçoamentos

posteriores neste sentido levaram ao desenvolvimento de sistemas automatizados de agitação e coleta, com análise das amostras realizada através de HPLC em fase reversa por exemplo (HITZEL; WATT; LOCKER, 2000), o que reduziu significativamente o trabalho dispendido e a margem de erros desta técnica.

Além de maior precisão, o progresso dos métodos de determinação do coeficiente de partição busca também uma melhor simulação dos meios biológicos. Dos métodos desenvolvidos nos últimos anos, destacam-se os métodos de *filter probe*, no qual força-se a passagem da solução em análise através de um filtro constituído de material especial, após a adição de diferentes alíquotas de octanol. O líquido passa por uma célula de um espectrofotômetro, e a concentração é comparada com as concentrações de uma curva de calibração previamente obtida. Tal método serve tanto para amostras puras quanto para misturas (BARNETT et al., 1992). Outro método que se destaca utiliza a cromatografia líquida de alta eficiência, com coluna C18 derivatizada de poliestireno-divinilbenzeno. Neste caso, os coeficientes de partição são preditos diretamente dos tempos de retenção dos solutos (WELLS, 1988; 2001). Há na literatura relatos de outros métodos, como por exemplo, cromatografia líquida em fase reversa, cromatografia em camada delgada em fase reversa e determinação pHmétrica (AVDEEF et al., 1998; DE BIASI;.LOUGH, 1986; BRZEZIŃSKA; STOLARSKA, 2005; GRIFFIN, WYLLIE;. MARKHAM, 1999).

Alguns complexos de rutênio que apresentam diversas ações farmacológicas foram sintetizados e tiveram sua lipofilicidade testada. Complexos dinucleares Ru (II) – areno, contendo derivados de *bis*(piridinona), e *bis*(3-hidróxi-2-metil-4-piridona) como linkers, sintetizados por Mendoza-Ferri e colaboradores (2008; 2009), e testados *in vitro* contra as linhagens de células SW 480 (cólon) e A 2780 (ovário) tiveram sua lipofilicidade determinada através do método *shake-flask* clássico, sendo a quantidade de soluto em ambas as fases determinada através de espectroscopia eletrônica e ICP. Os complexos exibiram

valores de $\log P$ desde -0,56 até -1,56, ou seja, compatíveis com compostos hidrofílicos. O comprimento da cadeia carbônica do linker se reflete até certo ponto em sua lipofilicidade, hidrossolubilidade e capacidade de entrada nas células, ou seja, em sua atividade *in vitro*. Tal comportamento também foi encontrado em estudos com complexos relacionados estruturalmente com a cisplatina, um composto hidrofílico – $\log P$ -2,53, bem como seus derivados mais conhecidos carboplatina e oxaliplatina – $\log P$ -2,3 e -1,65 (SCRENCI et al. 2000).

Em outro estudo, foram sintetizados uma série de complexos de Ru (III) relacionados estruturalmente ao NAMI-A, sendo os mesmos testados *in vitro* contra células de linfoma humano da linhagem TLX5, e *in vivo* contra câncer de mama em camundongos. Novamente, a quantidade de fármaco acumulada nas células pode ser relacionada com a lipofilicidade, quanto mais lipofílico o fármaco, maior a citotoxicidade apresentada. O método utilizado para a determinação da lipofilicidade foi, como nos casos anteriores, o *shake flask*, e os complexos apresentaram valores de $\log P$ entre 1,91 e 2,30 (SAVA et al., 1995).

Dois complexos mononucleares de rutênio de fórmulas [(4'-(4-metifenil)-2,2':6',2"-terpiridina)RuCl(2,3-*bis*(2-piridil)pirazina)](PF₆) e [(2,2':2"-terpiridina)RuCl(3,3-*bis*(2-piridil)pirazina)](PF₆), foram sintetizados, caracterizados e testados quanto à habilidade de se ligarem ao DNA. O primeiro complexo, de caráter lipofílico ($\log P$ 1,16) apresentou uma capacidade mais pronunciada do que o segundo ($\log P$ – 1,17). A lipofilicidade dos complexos foi determinada pelo método *shake flask*, utilizando 50 rotações manuais. A fase aquosa utilizada foi tampão fosfato com pH de 7,4, a fase lipofílica *n*-octanol, e a quantificação foi feita por espectroscopia eletrônica (JAIN et al., 2009).

1.4 Avaliação da estabilidade no estado sólido por determinação isotérmica de variação de massa

A estabilidade é um atributo de qualidade essencial para qualquer fármaco ou candidato a fármaco. Os principais problemas associados à degradação de um fármaco são a perda de atividade, aumento da toxicidade, alterações na biodisponibilidade, entre outros (RHODES, 2000). Faz-se essencial ter o entendimento do processo de degradação do fármaco e, se possível, realizar previsões de seu tempo de atividade através de meios rápidos e operacionalmente simplificados.

A aplicação de métodos cinéticos baseados em termogravimetria vem sendo amplamente relatada na literatura, principalmente no campo das ciências farmacêuticas e de materiais (SILVA et al. 2008, TOMASETTI et al., 2006). O maior propósito destes estudos é o cálculo dos parâmetros termodinâmicos da equação de Arrhenius, ou seja, a constante de velocidade k , o fator pré-exponencial A , e principalmente a energia de ativação E . A equação de Arrhenius, em sua forma logarítmica (Eq. 1) pode ser escrita como:

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{R} \frac{1}{T} \quad (1)$$

Em que R representa a constante geral dos gases e T a temperatura absoluta em kelvin.

Eventualmente, procura-se também determinar o modelo que descreve a reação de decomposição térmica do material. Esta não é uma tarefa fácil em virtude das variáveis envolvidas na decomposição de um sólido. As moléculas de um sólido oscilam em espaços confinados pela sua estrutura cristalina. A migração de um ou mais átomos ocorre no estado sólido com uma dificuldade muito maior do que seria esperado no estado líquido ou gasoso.

Existe também a questão da homogeneidade da interface em que ocorre a reação, e sua permissividade para permeação de produtos gasosos (MONKHOUSE; VAN CAMPEN, 1984).

Apesar de não substituírem por completo os testes clássicos de estabilidade, como teste de estabilidade acelerada frente à temperatura e a umidade, tais dados nos fornecem informações importantes acerca da estabilidade térmica e tempo de armazenamento, principalmente de substâncias de interesse químico e farmacêutico (BURNHAM et al., 2000; CHRISSAFIS, 2009; HALIKIA; NEOU-SYNGOUNA; KOLITSA, 1998). Neste âmbito, a termogravimetria mostra-se um método conveniente para o estudo da decomposição térmica de amostras sólidas. É possível ter acesso a dados cinéticos através da análise de uma curva de perda de massa em função do tempo, em uma temperatura fixa (método isotérmico) ou perda de massa em função da temperatura variando-se a taxa de aquecimento (método não isotérmico ou dinâmico). Estes dados podem ser confrontados com a análise dos produtos gasosos associados aos eventos de perda de massa, permitindo traçar um panorama ainda mais completo da reação de decomposição.

Os estudos isotérmicos apresentam algumas vantagens em relação aos dinâmicos, principalmente quanto ao tratamento matemático empregado, apesar de ser mais trabalhoso em termos de volume de análise de dados. Uma das principais desvantagens do método isotérmico é que existe a necessidade de um intervalo de tempo para que se atinja a temperatura experimental. Durante este tempo, podem ocorrer transformações que podem influenciar no processo de decomposição da amostra. Outra dificuldade encontrada é a determinação, com precisão do ponto de início de reação. Tal fato se torna mais grave pelo fato de que, em uma reação típica no estado sólido a velocidade máxima geralmente se dá no início da reação (VYAZOVKIN; WIGHT, 1997).

O avanço da reação é medido de uma forma diferente das reações em solução, já que o conceito de concentração não se aplica em reações no estado sólido. Neste caso, adota-se o grau de conversão (α), que pode ser definido como uma função da massa decomposta, da quantidade de gás evolvido ou da quantidade de calor liberado ou absorvido pela reação, dependendo do método termoanalítico que está sendo utilizado. Em uma reação determinada pelo uso de termogravimetria, a velocidade de reação global acaba correspondendo à velocidade de formação do gás de decomposição.

Existem vários métodos descritos na literatura, que variam basicamente com relação ao tratamento matemático envolvido. De um modo geral, objetiva-se utilizar os dados experimentais obtidos para verificar sua adequação a determinados modelos matemáticos (HOUSE, 2007). Os modelos são basicamente classificados na forma das curvas obtidas através da plotagem de α em função do tempo ou $d\alpha/dt$ em função do tempo, sendo, neste caso, classificados como aceleratórios, nos quais a velocidade de reação aumenta com o tempo, desaceleratórios, nos quais a velocidade de reação diminui com o tempo, lineares, nos quais a velocidade de reação permanece constante, e sigmoidais, nos quais existe uma relação gaussiana entre a velocidade e os valores de α . Os modelos podem ser classificados também mecanisticamente, e, neste caso podem ser divididos em difusão, contração, nucleação e ordem de reação (HOUSE, 2007; KHAWAM; FLANAGAN, 2006).

As principais leis de velocidade de reação no estado sólido, em sua forma integral $g(x)$ estão representadas na tabela 1.

Tabela 1: Leis de velocidade para Reações no estado sólido utilizados neste estudo (HOUSE, 2007; KHAWAM; FLANAGAN, 2006):

Descrição	Forma Matemática $g(x)=kt$
<i>Curvas com Aceleração α vs. Tempo</i>	
Lei Exponencial	$\ln \alpha$
<i>Curvas α vs. Tempo sigmoidais</i>	
A1.5 Avrami-Erofeev crescimento unidimensional do núcleo	$[-\ln (1-\alpha)]^{2/3}$
A2 Avrami-Erofeev crescimento bidimensional do núcleo	$[-\ln (1-\alpha)]^{1/2}$
A3 Avrami-Erofeev crescimento tridimensional do núcleo	$[-\ln (1-\alpha)]^{1/3}$
A4 Avrami-Erofeev	$[-\ln (1-\alpha)]^{1/4}$
B1 Prout-Tompkins	$\ln [\alpha/(1-\alpha)]$
<i>Curvas α vs. tempo com desaceleração baseadas em modelos geométricos</i>	
R1 Contração unidimensional	$1-(1-\alpha)^{2/3}$
R2 Contração de área	$1-(1-\alpha)^{1/2}$
R3 Contração de volume	$1-(1-\alpha)^{1/3}$
<i>Curvas α vs. Tempo com desaceleração baseadas em difusão</i>	
D1 Difusão unidimensional	α^2
D2 Difusão bidimensional	$(1-\alpha)\ln(1-\alpha)+\alpha$
D3 Difusão tridimensional	$[1-(1-\alpha)^{1/3}]^2$
D4 Ginstling-Brounhstein	$[1-(2\alpha/3)]-(1-\alpha)^{2/3}$
<i>Curvas α vs. Tempo com desaceleração baseadas na ordem da reação</i>	
F1 1ª ordem	$-\ln (1-\alpha)$
F2 2ª ordem	$1/(1-\alpha)$
F3 3ª ordem	$[1/(1-\alpha)]^2$

A determinação do modelo que descreve a decomposição térmica de um material, apesar de em determinados casos ser bastante problemática, em vista da complexidade das reações em estado sólido, constitui-se em uma parte importante no esclarecimento do mecanismo de reação envolvido no processo.

Em alguns casos, uma etapa do processo de decomposição pode ser descrita adequadamente por apenas um tipo de modelo em todas as faixas de temperatura utilizadas em um estudo isotérmico. O fármaco antibiótico fosfomicina, nas formas de sal cálcico e

dissódico, teve o seu processo de decomposição térmica investigado através de métodos isotérmicos e não isotérmicos, sendo determinado o modelo de reação de primeira ordem (F1) como o mais adequado na descrição de sua principal etapa de decomposição (VECHIO; RODANTE; TOMASSETTI, 2001).

Em outros casos, se fazem necessários mais de um modelo para se descrever determinadas reações no estado sólido. Estudando o processo de desidratação do hidróxido de magnésio, verificou-se uma predominância nos modelos de nucleação na descrição de tal processo, sendo que das quatro temperaturas testadas, em uma o modelo de reação de primeira ordem descreveu o processo com maior adequação, enquanto nas outras três temperaturas, o modelo de nucleação com crescimento bidimensional demonstrou ser mais adequado (HALIKIA; NEOU-SYNGOUNA; KOLITSA, 1998).

2 OBJETIVOS

No atual panorama de crescente interesse em novos metalofármacos para tratamento de diversas enfermidades, o principal objetivo deste trabalho é agregar novos conhecimentos sobre metalofármacos contendo ligações metálicas múltiplas de rutênio, complexados com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, que são promissores como antitumorais.

Os objetivos principais foram: (i) sintetizar os metalofármacos de dirutênio(II,III) com FAINes, (ii) investigar sua estabilidade no estado sólido, (iii) verificar sua solubilidade aquosa e (iv) verificar sua lipofilicidade.

Os *objetivos específicos* deste trabalho foram: (i) sintetizar o complexo precursor $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4\text{Cl}]$ e os complexos de dirutênio(II,III) contendo o fármacos ibuprofeno e cetoprofeno (figura 4), (ii) desenvolver metodologia sintética para a obtenção de um complexo inédito contendo o fármaco fenoprofeno (figura 4), (iii) caracterizar os complexos sintetizados utilizando diferentes técnicas instrumentais; (iv) avaliar a estabilidade no estado sólido dos complexos $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ e $\text{Ru}_2\text{-cet}$ utilizando termogravimetria isotérmica, (v) avaliar a solubilidade aquosa dos complexos e seus respectivos fármacos de origem, (vi) avaliar a lipofilicidade dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4\text{Cl}]$, $\text{Ru}_2\text{-ibp}$, $\text{Ru}_2\text{-cet}$ e dos fármacos 2ibuprofeno, cetoprofeno e fenoprofeno cálcico através da determinação do coeficiente de partição dos mesmos pelo método *shake flask* e (vi) avaliar a velocidade de dissolução intrínseca do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$.

Figura 4: Fórmulas estruturais do cetoprofeno (1), ibuprofeno (2) e fenoprofeno (3), em sua forma ácida

3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Reagentes e solventes

Acetona, grau de pureza p.a - Synth

Acetonitrila, grau de pureza p.a. - Synth

Ácido α -metil-4-isobutil-fenil acético (ibuprofeno) – Natural Pharma Produtos Farmacêuticos Ltda.

Ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiónico (cetoprofeno) – Sigma-Aldrich

Ácido acético, grau de pureza p.a. - Merck

Água destilada – Purelab Máxima

Anidrido acético, grau de pureza p.a. - Merck

Brometo de potássio, pureza espectroscópica, PIKE Tecnologia

Cloreto de cálcio anidro, grau de pureza para dessecador, Synth

Cloreto de potássio – grau de pureza p.a – Merck

Dipropanonato de 2-(3-fenoxi-fenil) cálcio dihidratado (fenoprofeno cálcico dihidratado) – Sigma Aldrich

Etanol, grau de pureza p.a. - Synth

Gás nitrogênio, grau de pureza industrial – White Martins

Gás oxigênio, grau de pureza medicinal – White Martins

Metanol, grau de pureza p.a. - Synth

n-Octanol, grau de pureza p.a. - Merck

Pentóxido de fósforo – Vetec química

2-Propanol, grau de pureza p.a - Merck

3.2 Técnicas e Equipamentos

3.2.1 Análise Elementar

As medidas de análise elementar foram efetuadas em um equipamento Elementar Analyzer CHN, modelo 2400 da Perkin-Elmer, no laboratório da Central Analítica do IQ-USP.

3.2.2 Espectroscopia de Emissão Atômica com plasma induzido (ICP-AES)

As análises de ICP-AES para rutênio foram realizadas em um equipamento Spectro Ciros CCD. As medidas foram realizadas na Central Analítica do IQ-USP.

3.2.3 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos de absorção dos complexos em solução de aproximadamente igual a 1 mmol L^{-1} foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1650PC, usando-se cubetas de quartzo de caminho óptico 1,0 cm.

Os espectros eletrônicos de absorção dos compostos no estado sólido foram registrados em um espectrofotômetro ASD-Analytical Spectral Devices, modelo FieldSpec 3 Spectroradiometres, equipado com fibra óptica do Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia do IQ-USP. Os espectros foram registrados em um intervalo de 350 a 2500 nm.

3.2.4 Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais FT-IR na região do infravermelho ($4000 \text{ a } 400 \text{ cm}^{-1}$) foram registrados através de reflectância difusa em um aparelho ABB Bomem – MB series, modelo 120, sendo o resultado convertido para transmitância. As amostras no estado sólido

foram trituradas com brometo de potássio grau espectroscópico, previamente secado em estufa, em um almofariz de ágata, e introduzidas no porta amostras.

3.2.5 Condutividade Molar

As medidas de condutividade molar foram efetuadas com um condutivímetro Digimed modelo DM-31, utilizando-se solução padrão de cloreto de potássio recentemente preparada, de condutividade específica $146,9 \mu\text{S cm}^{-1}$, e uma célula de constante $\kappa = 0,1 \text{ cm}^{-1}$ como padrão de referência para o uso de solventes orgânicos. Os compostos foram dissolvidos em acetonitrila, metanol e etanol para preparar soluções de concentração $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$. Todas as medidas foram realizadas em temperatura ambiente, e convertidas automaticamente para a temperatura de 25°C através do *software* do aparelho.

3.2.6 Susceptibilidade magnética

Utilizou-se o método de Faraday com o auxílio de uma balança CAHN, modelo DTL 7500 e padrão tetra(tiociano)cobaltato de mercúrio(II), $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$, que apresenta o valor de susceptibilidade (χ_p) em $16,44 \times 10^{-6}$ unidades CGS Gauss⁻¹ a 20°C , e $\theta = +10^\circ$. As medidas da amostra, do padrão e do porta-amostra foram efetuadas em triplicatas, na presença e ausência de campo magnético (1 Tesla) à temperatura de 25°C .

Os valores de susceptibilidade magnética das amostras foram determinados com base no seguinte procedimento (FIGGIS; LEWIS, 1965; PERESIE; STANKO; MULAY, 1975):

A partir dos valores de massas ($\approx 20 \text{ mg}$) medidos para amostra e padrão, calculou-se a susceptibilidade magnética por unidade de massa da amostra (χ_a) de acordo com a equação 2:

$$\chi_a = \chi_p \left(\frac{\Delta_a - \delta_a}{\Delta_p - \delta_p} \right) \left(\frac{m_p}{m_a} \right) \quad (2)$$

Onde:

χ_a e χ_p = susceptibilidade magnética por unidade de massa da amostra e do padrão, respectivamente;

m_a e m_p = massa da amostra e do padrão, respectivamente;

Δ_a e Δ_p = diferença entre as massas com campo magnético e sem campo magnético da amostra (a) e padrão (p);

δ_a e δ_p = diferença entre as massas com campo magnético e sem campo magnético do porta-amostras da amostra (a) e do padrão (p);

Em seguida, o valor da susceptibilidade magnética molar da amostra (χ_M) pode ser calculado utilizando-se a equação 3:

$$\chi_M = \chi_a \times \text{Massa molar} \quad (3)$$

Na sequência determinou-se o valor susceptibilidade magnética molar corrigida da amostra (χ'_M) (Eq. 4), ou seja, levando em consideração a contribuição diamagnética de íons e ligantes presentes na amostra, sendo estas correções diamagnéticas estimadas usando-se as constantes de Pascal. Os valores utilizados como correção diamagnética se encontram no Apêndice 1, Tabela A1.

$$\chi_M = \chi'_M + \text{Correções Diamagnéticas} \quad (4)$$

O valor do momento magnético efetivo da amostra (μ) foi calculado utilizando-se a equação 5, sendo T = temperatura em Kelvin.

$$\mu = 2,84 \sqrt{\chi'_M \times T} \quad (5)$$

Por fim, o número de elétrons desemparelhados da amostra (n) foi calculado pela equação 6:

$$\mu = \sqrt{n(n+2)} \quad (6)$$

3.2.7 Difratometria de Raios-X Método do Pó

Os difratogramas de raios-X foram obtidos em um difratômetro Rigaku, modelo Mini Flex, com ânodo de cobre (radiação $K\alpha = 1,541 \text{ \AA}$). As varreduras foram feitas no intervalo de 2θ de 2 a 70° , com passo de $0,02^\circ$ entre cada ponto. As amostras sólidas, após terem sido trituradas em um almofariz de ágata, foram espalhadas em lâminas de vidro e compactadas com a ajuda de espátulas e lâminas de vidro.

3.2.8 Análises Térmicas

Os experimentos de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram executados em um equipamento TG/DSC modelo STA PC Luxx, marca Netzsch, acoplado a um espectrômetro de massas QMS 403C Aelos e um injetor de gases Pulse TA, ambos fabricados pela Netzsch. As curvas TG/DSC e os espectros de massa dos principais gases liberados na decomposição térmica das amostras (principalmente H_2O e CO_2) foram registrados em atmosfera de ar sintético e nitrogênio, com taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, até a temperatura de $1000 \text{ }^\circ\text{C}$. As amostras foram pesadas em cadinho de alumina, sendo a massa aproximadamente igual a 10 mg.

3.2.9 Espectrometria de massas

O experimento foi conduzido na Central Analítica do IQ-USP, em um equipamento MicroTOF Bruker-Daltonics, HV 4500 V, Nebulizador a 4 L min^{-1} , fluxo de $240 \text{ } \mu\text{L h}^{-1}$ e temperatura de 180°C . Foi utilizado metanol como solvente para as amostras.

3.3 Sínteses dos Tetracarboxilatos de Dirutênio(II/III)

3.3.1 Síntese dos Complexos $[\text{Ru}_2(\text{act})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$

O complexo precursor tetrakis(acetato)clorodirutênio(II,III), $[\text{Ru}_2(\text{act})_4\text{Cl}]$ foi sintetizado de acordo com procedimento descrito na literatura (RIBEIRO, 2006). Os complexos tetrakis(cetoprofenato)clorodirutênio(II,III), $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$, e clorotetrakis(ibuprofenato)dirutênio (II,III), $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$ foram sintetizados e caracterizados conforme procedimentos já descritos na literatura por nosso grupo de pesquisa (RIBEIRO et al., 2008; SANTOS et al., 2012).

3.3.2 Síntese do Complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$

Para a síntese do complexo inédito clorotetrakis(fenoprofenato)dirutênio(II,III), $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$ utilizou-se a seguinte metodologia: em um balão de síntese, dissolveu-se 250 mg de $[\text{Ru}_2(\text{act})_4\text{Cl}]$ em 70 mL de metanol, sob agitação e atmosfera de nitrogênio. Após a dissolução completa, adicionou-se uma solução contendo 550 mg de fenoprofeno cálcico dissolvido em 70 mL etanol absoluto. A mistura foi mantida em refluxo, sob agitação constante em atmosfera de nitrogênio por um período de 4 h. Evaporou-se completamente o solvente com o auxílio de um rotaevaporador e lavou-se o resíduo de cor marrom com três porções de água destilada gelada (aproximadamente 50 mL cada). Dissolveu-se o precipitado em 30 mL de etanol absoluto e evaporou-se novamente o solvente sob fluxo de nitrogênio. O sólido marrom pastoso obtido foi mantido em um dessecador sob vácuo contendo cloreto de cálcio e pentóxido de fósforo por aproximadamente 72 h, para secar. Rendimento: 84 %.

3.4 Avaliação da estabilidade de compostos no estado sólido utilizando determinação isotérmica de variação de massa

As curvas isotérmicas, foram obtidas com um aparelho TG/DSC modelo STA PC Luxx, marca Netzsch, em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min⁻¹s. As massas das amostras (aproximadamente 15 mg) foram pesadas em cadinho de alumina. A taxa de aquecimento até a temperatura de análise isotérmica foi de 10 °C min⁻¹. A temperatura desejada atingida foi, então, mantida por 60 min para o monitoramento da perda de massa da amostra.

As temperaturas utilizadas para o estudo foram: 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260 ,270, 280 e 290 °C para o Ru₂-ibp, e 220, 230, 240, 250 e 260 °C para o Ru₂-cet. A temperatura inicial do estudo corresponde à perda de aproximadamente 5 % da massa inicial, e as demais temperaturas foram selecionadas dentro do intervalo do evento principal de perda de massa determinado para cada complexo através de uma curva de aquecimento dinâmica (200-320 °C, ~79% de perda de massa para o Ru₂-ibp e 200-320 °C, ~55% de perda de massa para o Ru₂-cet).

Os valores de perda de massa foram convertidos em valores de *grau de conversão* – α – (também denominado fração da amostra que reagiu ou andamento de reação), cujos valores variam de 0 a 1, sendo α a fração que reagiu, e (1- α) a fração da amostra que ainda não sofreu reação. A velocidade de reação no estado sólido pode ser escrita como a variação de α em relação ao tempo (da/dt), e a reação se completa quando $\alpha=1,0$. O cálculo de α utiliza a expressão (Eq.7):

$$\alpha = m_t / m_0 \quad (7)$$

em que m_t é a percentagem de massa perdida no tempo t e m_0 é a percentagem de perda de massa teórica perdida no total.

Para a análise cinética isotérmica utilizou-se o método de *ajuste ao modelo* (GALWEY; BROWN, 1995). Com o auxílio de uma série de equações descritas na literatura (Tabela 1) na forma de $f(x)$, substitui-se o valor de α em cada uma das equações, nas diferentes temperaturas de forma a obter-se uma reta quando se plota $f(x)$ *versus* t em min. O valor da inclinação corresponde à constante de velocidade de reação k , para uma equação com a forma (Eq. 8)

$$f(x)=kt \quad (8)$$

Quanto mais próximo da unidade for o valor do coeficiente de correlação, obtido através da análise de regressão linear, mais adequado o modelo pode ser considerado (HOUSE, 2007). Com os valores obtidos para k , através do uso direto da equação de Arrhenius (Eq.1) pode-se calcular a energia de ativação do processo de degradação térmica.

Plota-se os valores de $\ln k$ em função da recíproca da temperatura em kelvin. Sendo o gráfico de $\ln k$ em função de $1/T$ linear, o intercepto dará o valor de $\ln A$ (fator pré-exponencial) e a inclinação $-E/R$ (a energia de ativação). Utilizou-se o valor de $8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ para a constante universal dos gases R .

Alternativamente, construiu-se o gráfico de $\ln(d\alpha/dt)_{\text{máx}}$, a velocidade máxima de decomposição na temperatura selecionada em função da recíproca da temperatura em kelvin para se realizar o cálculo da energia de ativação (HALIKIA; NEOU-SYNGOUNA; KOLITSA,1998).

O terceiro método de cálculo envolveu a plotagem do logaritmo natural do tempo de decomposição para uma perda de massa pré-determinada (10%), em função da recíproca da temperatura em kelvin (CIDES et al., 2006).

3.5 Determinação da solubilidade aquosa em equilíbrio

Para a análise da solubilidade aquosa dos fármacos e dos complexos, foi utilizado o método de determinação da solubilidade em equilíbrio. Em um erlenmeyer, a um volume de 30 mL de água destilada foi adicionada uma massa de soluto acima da quantidade suficiente para saturar solução aquosa, de acordo com os valores de solubilidade aquosa descritos na literatura para os fármacos, ou do valor obtido através de testes preliminares em 25 °C, através do acompanhamento do espectro eletrônico da solução ao longo do tempo. Os frascos foram vedados com um septo de borracha, para prevenir evaporação e colocados em uma incubadora à temperatura de 37 °C, e sob agitação de 200 rpm durante 72 h. Depois, retirou-se uma alíquota do sobrenadante e filtrou-se com uma membrana Millipore® de poro 22 µm. Registrou-se o espectro das soluções nas regiões do UV e visível. Quando necessário foi feita a diluição das soluções obtidas (nas proporções de 1:10 (V:V) e 1:5 (V:V) solução: água destilada). A quantificação foi realizada através da utilização de uma curva de calibração previamente determinada (Apêndice 3, figura A1) nos comprimentos de onda 221 nm (ibuprofeno), 265 nm (cetoprofeno) e 271 nm (fenoprofeno).

3.6 Determinação do coeficiente de partição

Os coeficientes de partição dos complexos e dos fármacos foram determinados pelo método *shake flask*. Pesou-se em balança analítica exatamente a quantidade suficiente de amostra para atingir a concentração de 1 mmol L⁻¹ em 20 mL de solução (Apêndice 2, Tabela A2) e dissolveu-se em 10 mL de *n*-octanol. Quando necessário, foi utilizada sonicação ou a adição de uma pequena porção de metanol (1%) para auxiliar a dissolução da amostra na fração octanólica (SANGSTER, 1997). Manteve-se a solução sob agitação magnética, ao abrigo da luz. Paralelamente, realizou-se a pré-saturação do sistema: em um funil de separação, adicionou-se 20 mL de água destilada e 10 mL de *n*-octanol. Foi montado um

dispositivo que permitisse um maior controle de temperatura e agitação suave e uniforme do sistema (figura 5). A temperatura de análise foi de 25 °C, a velocidade de agitação de 120 rpm e o tempo de saturação foi de 60 min. Após a saturação do sistema, adicionou-se a solução octanólica contendo a amostra e procedeu-se a agitação nas mesmas condições citadas acima. O sistema foi mantido ao abrigo da luz para evitar uma possível degradação dos constituintes. Terminado o tempo de agitação, colheu-se uma alíquota de cada uma das fases (aquosa e etanólica) para realizar-se a quantificação através de espectroscopia eletrônica. A absorbância medida foi comparada com aquelas das curvas de calibração previamente construídas (Apêndice 3, Figuras A1 a A5, tabelas A3 a A7).

Figura 5: Aparato utilizado para a determinação do coeficiente de partição

3.7 Determinação da solubilidade dos complexos Ru₂-ibp e Ru₂-cet em misturas de água e cossolventes

Os solventes selecionados para este foram metanol, etanol e 2-propanol, todos utilizados sem tratamento prévio.

Os experimentos foram conduzidos a 25 °C. Para cada par binário de cossolvente/água, uma série de misturas foi preparada, adicionando-se x gramas de cossolvente, a (20-x) gramas de água, de modo a se obter 20 g de cada solução. Utilizou-se as proporções cossolvente:água 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9 e 0:10 (m:m). As massas pesadas foram utilizadas para os cálculos das frações molares dos solventes presentes em cada sistema. Alíquotas de 1,00 a 3,00 mL destas misturas foram colocadas em frascos de penicilina, e adicionadas de uma massa conhecida em excesso do complexo em estudo. Os frascos foram hermeticamente fechados com rolhas de borracha, selados com Parafilm para evitar evaporação e levados a uma incubadora sob agitação de 150 rpm durante 24 h (tempo pré-determinado para o equilíbrio através do acompanhamento do espectro eletrônico das soluções com cossolventes puros). Alíquotas foram retiradas de cada frasco para quantificação do complexo por espectroscopia eletrônica. Cada amostra foi diluída em de acordo com o cossolvente utilizado e quantificação foi realizada por comparação a uma curva de calibração previamente construída (Apêndice 3, figuras A2 a A5, tabelas A4 a A7).

3.8 Determinação da velocidade de dissolução intrínseca do complexo Ru₂-ibp

A determinação da velocidade de dissolução intrínseca do Ru₂-ibp foi realizada um aparelho Dissolutor Pharmatest[®] PTWS 610 (figura 6). O ensaio foi realizado em uma cuba de dissolução âmbar de Plexiglas com capacidade para 250 mL. O meio de dissolução constituiu-se de uma mistura de etanol:água destilada 50:50 (m:m), desgaseificada por 10 min com o auxílio de ultrassom. Utilizou-se um aparato de Wood de aço inoxidável, com 150 mg

de amostra submetida a uma compressão de 2,5 t durante 2 min em uma prensa hidráulica Carver 4350 L. A velocidade de rotação foi fixada em 75 rpm. -A temperatura do ensaio foi mantida constante em $37,0 \pm 0,2$ °C. Alíquotas de 10,0 mL foram retiradas de 10 em 10 min, sendo repostos o mesmo volume de meio para a manutenção das condições *sink* (condição na qual a concentração de saturação é muito maior do que a concentração do meio, $C_s \gg C$). As alíquotas recolhidas foram analisadas por meio de espectroscopia eletrônica e comparadas com uma curva de calibração previamente construída (Apêndice 3, figura A4, Tabela A6). Plotando-se os valores de massa dissolvida em função do tempo, a inclinação da reta fornece o valor da velocidade de dissolução intrínseca em $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2012).

Figura 6: Dissolutor Pharmatest PTW 610

3.9 Gráficos, ilustrações e análise estatística

Os gráficos utilizados na tese foram construídos com o auxílio do software Origin® 8.0 para Windows®.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Gnumeric versão 1.10.17 para Linux.

Simulações de espectro de massas foram realizadas com o auxílio do software ESI Compact 1.3 for MicroToF Data Analysis 4.0® para Windows®.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos complexos Ru₂-act, Ru₂-ibp e Ru₂-cet

Os métodos de síntese dos complexos Ru₂(CH₃COO)₄Cl], (Ru₂-act); [Ru₂Cl(ibp)₄]; (Ru₂-ibp); e [Ru₂(cet)₄Cl], (Ru₂-cet) já se encontram descritos na literatura, portanto a caracterização dos mesmos foi realizada de forma simplificada, visando apenas a garantia de identidade e pureza dos produtos. A seguir são descritos os resultados obtidos por análise elementar e espectroscopia vibracional.

4.1.1 Análise elementar

Os resultados de elementar dos complexos encontram-se descritos na tabela 2 e apresentaram concordância com os valores calculados para as fórmulas propostas.

Tabela 2: Resultados das análises elementares dos complexos sintetizados

Complexo / Fórmula molecular	%C calculado	%C experimental	%H calculado	%H experimental
Ru ₂ -cet / [Ru ₂ (C ₁₆ H ₁₃ O ₃) ₄ Cl]	61,1	60,9	4,5	4,6
Ru ₂ -ibp / [Ru ₂ Cl(C ₁₃ H ₁₇ O ₂) ₄]	59,1	59,2	6,4	6,5
Ru ₂ -act / Ru ₂ (CH ₃ COO) ₄ Cl]	20,2	20,1	2,6	2,6

4.1.2 Espectroscopia vibracional da região do infravermelho

Nos tetracarboxilatos de [Ru₂]⁵⁺ as ligações rutênio-rutênio são estabilizadas principalmente pela coordenação do carboxilato aos dois íons metálicos em ponte. Tais ligações podem ser identificadas pelas frequências características dos modos de estiramentos simétrico, $\nu_s(\text{COO}^-)$ e antissimétrico, $\nu_a(\text{COO}^-)$, cujas bandas ocorrem normalmente nas faixas

de $1330\text{-}1460\text{ cm}^{-1}$ e $1440\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Já as vibrações que correspondem aos modos de estiramentos que envolvem o rutênio e os ligantes, $\nu(\text{Ru-O})$ e $\nu(\text{Ru-Cl})$, ocorrem geralmente em regiões de baixa frequência ($500\text{-}140\text{ cm}^{-1}$) (MISKOWSKI; LOEHR; GRAY, 1987; MISKOWSKI; GRAY, 1988).

A figura 7 mostra o espectro vibracional do $\text{Ru}_2\text{-act}$, sendo possível identificar as bandas de vibrações características $\nu_s(\text{COO}^-)$ e $\nu_a(\text{COO}^-)$, em 1400 cm^{-1} e 1448 cm^{-1} , respectivamente. A diferença de valores de frequências de estiramento antissimétrico e simétrico ($\Delta\nu = 48$), é um forte indicativo da ligação do tipo ponte, pois aproxima-se do valor relatado na literatura para este tipo de coordenação ($51\text{ a }75\text{ cm}^{-1}$) (COTTON; PEDERSEN, 1975). A banda em 693 cm^{-1} pode ser atribuída ao modo de deformação angular do acetato, $\delta(\text{COO}^-)$. Já as bandas encontradas em 2989 e 2935 cm^{-1} relacionam-se aos modos $\nu(\text{CH}_3)$, presentes no ligante acetato do complexo precursor.

Figura 7: Espectro vibracional na região do infravermelho do Ru₂-act

Os espectros vibracionais dos complexos Ru₂-cet e Ru₂-ibp, comparados com os respectivos fármacos de origem estão apresentados nas figuras 8 e 9.

Figura 8: Espectro vibracional na região do infravermelho do HCet (—) e Ru₂-cet (—)

Figura 9: Espectro vibracional na região do infravermelho do Hlbp (—) e Ru₂-ibp (—)

As tabelas 3 e 4 mostram as principais atribuições tentativas das principais bandas (abaixo de 1800 cm⁻¹) nos espectros vibracionais do Ru₂-cet e do Ru₂-ibp e seus respectivos fármacos de origem, comparadas com os respectivos valores relatados na literatura.

Tabela 3: Atribuição tentativa das principais bandas observadas (abaixo de 1800 cm⁻¹) nos espectros FTIR do Ru₂-cet e do cetoprofeno

Banda vibracional	Ru₂-cet (SANTOS et al., 2012)	Ru₂-cet valores experimentais	Cetoprofeno (VUEBA et al., 2006)	Cetoprofeno valores experimentais
v C=O ácido carboxílico	-	-	1697vs	1695vs
v C=O cetona	1657s	1657s	1657vs	1656vs
v _a (COO), v _s (COO)	1472s, 1407s	1470s, 1407s	-	-
δ COO	715vs	715vs	-	-
v (Ru-O)	485s	484s	-	-

vs=muito forte, s=forte, m=médio, w=fraco, sh=ombro

Tabela 4: Atribuição tentativa das principais bandas observadas (abaixo de 1800 cm⁻¹) nos espectros do FTIR Ru₂-ibp e ibuprofeno

Banda vibracional	Ru₂-ibp (ANDRADE et al., 2000)	Ru₂-ibp valores experimentais	Ibuprofeno (VUEBA; PINA; BATISTA DE CARVALHO, 2006)	Ibuprofeno valores experimentais
v (CO)	-	-	1720s	1719s
v _a (COO), v _s (COO)	1464s, 1411s	1463s, 1410s	-	-
v (CO-H)	-	-	691m	693m
v (Ru-O)	492m	490m	-	-

vs=muito forte, s=forte, m=médio, w=fraco, sh=ombro

Os resultados obtidos nas duas análises, para os dois complexos demonstraram sucesso nas sínteses e os qualificaram para o prosseguimento das análises.

4.2 Caracterização do $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$

Foram feitas algumas tentativas de síntese do $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{feno})_4]$, $(\text{Ru}_2\text{-feno})$, utilizando-se a metodologia adaptada da síntese do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ em que se usa como solventes água e etanol, principalmente pelo fato de ambos possuírem baixa toxicidade (RIBEIRO et al., 2008). O fármaco utilizado para na síntese, o sal cálcico do fenoprofeno, apresenta maior solubilidade aquosa em relação à sua forma ácida. O método de síntese do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ descrito na literatura utiliza a forma ácida do ibuprofeno. No caso do fenoprofeno cálcico, aparentemente, a presença de íons cálcio em solução aquosa interfere no equilíbrio de troca dos ligantes acetato presentes no precursor pelo ligante fenoprofeno.

A falta de sucesso nestas tentativas levou à necessidade da utilização de um procedimento alternativo, tal como descrito no presente trabalho. Como o solvente de síntese, o metanol, apresenta uma toxicidade acentuada (KORABATHINA; BENBADIS; LIKOSKY, 2013), tomou-se um cuidado especial para a eliminação completa do metanol usado no meio reacional, através das múltiplas lavagens descritas no procedimento, e de uma secagem eficiente através de rota evaporação.

O produto obtido apresentou uma coloração marrom escura, e mostrou-se insolúvel em água, porém solúvel em alguns solventes orgânicos testados, tais como etanol absoluto, metanol e acetona.

4.2.1 Análises elementares e ICP-AES

Os resultados da análise elementar para o complexo $\text{Ru}_2\text{-feno}$ são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados das análises elementares

Fórmula molecular	%C calc	%C exp	%H calc	%H exp	%Ru calc	%Ru exp
$[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_4] \cdot 1\text{EtOH}$	59,6	59,2	4,7	4,7	16,1	14,8

Os resultados obtidos experimentalmente demonstram boa concordância com os percentuais calculados de acordo com as fórmulas moleculares propostas, com exceção da porcentagem de rutênio na amostra, obtida por ICP. Tal problema já foi relatado anteriormente (SANTOS, 2012), e deve-se a uma imprecisão por parte do aparelho utilizado na detecção de concentrações muito grandes de rutênio em determinadas amostras. A molécula de etanol apresentada na fórmula molecular foi estimada considerando-se um melhor ajuste nos cálculos. Tal hipótese foi posteriormente confirmada nos estudos de análise térmica, conforme relatado no item 4.2.7.2.

4.2.2 Espectroscopia eletrônica

Duas bandas principais são esperadas para tetracarboxilatos de dirutênio(II,III). A primeira, na região do visível ($\approx 425\text{-}480\text{ nm}$) é atribuída à transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$, e outra banda, na região do infravermelho próximo ($\approx 960\text{-}1100\text{ nm}$) que é atribuída à transição $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$. A primeira banda apresenta intensidade maior do que a segunda (AQUINO, 1998). As duas bandas podem ser observadas no espectro eletrônico do Ru_2 -feno no estado sólido (Figura 8).

Figura 10: Espectro eletrônico do Ru₂-feno obtido no estado sólido

Nos espectros eletrônicos em solução (Figura 11), é possível visualizar-se a banda em 427 nm em metanol, 431 nm em etanol e 442 nm em DMSO (tabela 6). Tal banda apresenta-se deslocada para maior energia, comparadas ao sólido, uma vez que a literatura descreve a formação de cadeias poliméricas através do ligante axial (cloreto) na maioria dos complexos do tipo [Ru₂(O₂CR)Cl] (DE OLIVEIRA SILVA, 2010). Geralmente em solução, tal cadeia é quebrada e o solvente pode coordenar-se nas posições axiais.

O deslocamento da banda relacionada à transição $\pi(\text{Ru-O, Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ pode ser observado para os três solventes utilizados, sendo maior o da solução metanólica, por se tratar de um solvente coordenante e de caráter polar. A banda atribuída à transição $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ quase não pode ser observada em solução, ao contrário do espectro no estado sólido, em virtude da baixa concentração das soluções usadas no estudo. Tal comportamento é observado em complexos de estrutura semelhante (RIBEIRO, 2006; DOS SANTOS 2009, SANTOS; BERGAMO; DE OLIVEIRA SILVA, 2012).

Outra banda, que pode ser observada claramente no espectro da solução em dimetilsulfóxido em ≈ 550 nm, pode ser atribuída à transição eletrônica $\delta^*(\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-O})$. Tal transição é proibida, mas sugerida através de cálculos teóricos (AQUINO, 1998; CASTRO; ROITBERG; CUKIERNIK, 2008). Nos espectros etanol e metanol não é possível visualizar tal banda. É possível que a coordenação com o DMSO através do átomo de oxigênio nas posições axiais, pelo fato do mesmo ser um ligante de caráter um pouco mais mole, em substituição aos ligantes cloreto, faça com que ocorra um relaxamento nas regras de seleção através da reorganização estrutural do complexo (ANGARIDIS, 2005).

Figura 11: Espectros eletrônicos do Ru₂-feno em soluções de metanol (—), etanol (—) e DMSO (—)

A tabela 6 sumariza as atribuições das principais observadas para o complexo em solução e no estado sólido.

Tabela 6: Atribuição das transições eletrônicas observadas para o Ru₂-feno no estado sólido e em solução (metanol, etanol e DMSO)

Comprimento de onda (nm)/Absortividade molar (ϵ) $\text{cm}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ L}$	Atribuição
Sólido 1095	$\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$
Sólido 456 Metanol 427 / 1130 Etanol 431 / 1123 DMSO 442 / 808	$\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$
DMSO 558 / 572	$\sigma(\text{Ru-Cl}) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ $\delta^*(\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-O})$

4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A figura 12 mostra os espectros vibracionais na região do infravermelho para o fenoprofeno cálcico e o complexo Ru₂-feno. Diferentemente do caso de outros fármacos ácidos utilizados no nosso grupo, o fenoprofeno já se encontra desprotonado. Por este motivo não apresenta as bandas características dos estiramentos dos grupamentos OH e C=O (uma banda larga entre 2500 e 3400 cm^{-1} e uma banda intensa em torno dos 1700 cm^{-1} , respectivamente).

No espectro do fenoprofeno cálcico pode-se visualizar as bandas relativas ao estiramento antissimétrico e simétrico do grupamento COO⁻ envolvido em ligação iônica em 1565 e 1420 cm^{-1} , respectivamente (NAKAMOTO, 2009). O espectro é similar ao relatado na literatura (AGOTEGARAY; BOERIS; QUINZANI, 2010; POTU et al., 2011).

No espectro do Ru₂-feno pode-se observar bandas em 1458 e 1408 cm^{-1} , correspondentes aos modos de estiramento antissimétrico e simétrico dos grupos carboxilatos. O valor da diferença (Δ_v) apresentou-se razoavelmente dentro da faixa para a ligação do carboxilato em ponte para esta classe de compostos (entre 51 e 75 cm^{-1}). O indício mais forte da ocorrência da complexação foi o desaparecimento da banda relativa ao estiramento

simétrico do carboxilato envolvido em ligação iônica e o surgimento de uma nova e intensa banda em 1409 cm^{-1} ao qual se atribui o estiramento simétrico do carboxilato ligado ao núcleo metálico. A presença de um ombro na região de 1557 cm^{-1} pode ser atribuído a ν_{anel} . A banda em 488 cm^{-1} , é relativa ao estiramento da ligação Ru-O.

Figura 12– Espectro vibracional na região do infravermelho do fenoprofeno cálcico (—) e Ru₂-feno (—)

4.2.4 Condutividade Molar

As medidas de condutividade molar (Tabela 7) mostram que o complexo sintetizado não se comporta como eletrólito em nenhum dos solventes usados. As amostras foram dissolvidas nestes solventes por apresentarem algumas características ideais para as medidas de condutividade, como: alta constante dielétrica e baixa viscosidade. Os baixos valores encontrados estão fora da faixa para eletrólitos do tipo 1:1, tanto para o complexo em metanol

(80-115 S.cm² mol⁻¹) em acetonitrila (120-160 S.cm² mol⁻¹) e etanol (35-45 S.cm² mol⁻¹) (GEARY, 1971). O valor elevado de condutividade encontrado para a solução metanólica, no entanto, sugere a existência de um equilíbrio entre as espécies [Ru₂(feno)₄(met)₂]⁺ e [Ru₂Cl(feno)met].

Tabela 7: Condutividades molares (ΛM) para o complexo sintetizado

Complexo	ΛM (S.cm ² mol ⁻¹)		
	<i>acetonitrila</i>	<i>metanol</i>	<i>etanol</i>
[Ru ₂ Cl(feno) ₄]	3,6	56,3	15,8

4.2.5 Susceptibilidade magnética

Baseando-se na peculiaridade do número de elétrons desemparelhados para os tetracarboxilatos de dirutênio(II,III) com estrutura em gaiola, as medidas de susceptibilidade magnética apresentam-se como uma importante ferramenta de caracterização dos complexos derivados que tem esta estrutura básica. Por meio das medidas e utilizando-se dos cálculos descritos nas seções acima, é possível verificar a presença ou não de três elétrons desemparelhados que indicam a configuração eletrônica $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \pi^{*2} \delta^{*1}$ para o estado fundamental, característica desta classe de compostos dando forte evidência da presença de ligação metal-metal. A tabela 8 mostra os resultados obtidos. O complexo apresentou momento magnético efetivo com valores bastante próximos ao esperado, conforme descrito na literatura (entre 3,8 e 4,4 M.B) (COTTON; PEDERSEN, 1975).

Tabela 8: Valores de massas, suscetibilidades magnéticas molares e momentos magnéticos efetivos do Ru₂-feno

Complexo	massa * (mg)		Δ (mg)		Δ (mg)		$\chi^M \times 10^{-3}$ (CGS mol ⁻¹)	μ (M.B.)
	<i>a</i>	<i>p</i>	<i>a</i>	<i>p</i>	<i>a</i>	<i>p</i>		
[Ru ₂ Cl(Feno) ₄] · 1 EtOH	20,6	19,8	1,2	2,8	1,1	1,1	5,45	3,7

*na ausência de campo magnético.

4.2.6 Difractometria de Raios-X

A figura 13 mostra os difratogramas obtidos do fármaco fenoprofeno cálcico, do precursor Ru₂-act e do complexo Ru₂-feno.

Figura 11: Difratomogramas de raios X de pó do fármaco fenoprofeno cálcico (—), Ru₂-act (—) e Ru₂-feno (—)

O difratograma obtido para o fenoprofeno cálcico está de acordo com o descrito na literatura, um material de caráter cristalino pertencente ao sistema monoclinico, com os parâmetros de célula $a=19,018 \text{ \AA}$, $b=7,738 \text{ \AA}$, $c=19,472 \text{ \AA}$, $\beta=91,66^\circ$ (TOBIEN; VARLASHKIN, 2002). O precursor Ru₂-act também apresenta seus parâmetros de célula descritos na literatura, $a=8,207 \text{ \AA}$, $b=7,440 \text{ \AA}$, $c=11,320 \text{ \AA}$, $\beta=95,46^\circ$, pertencendo também ao sistema monoclinico (CAPLAN et al., 1988; CUKIERNIK et al., 1998; MARTIN; NEWMAN; VLASNIK, 1980). O difratograma de raios-X do pó obtido neste trabalho é coerente com o relatado anteriormente pelo nosso grupo (RIBEIRO, 2006).

Já o difratograma do Ru₂-feno apresentou padrão de material de baixa cristalinidade, diferentemente dos dois compostos de partida, mas semelhante a outros

compostos da mesma classe sintetizados previamente por nosso grupo de pesquisa (SANTOS, 2012). A ausência de picos que poderiam ser eventualmente atribuídos aos reagentes de partida (fenoprofeno cálcico e Ru₂-act) indica que não há contaminação destes na forma cristalina no produto final.

4.2.7 Análises Térmicas

4.2.7.1 Fenoprofeno cálcico

As curvas de análises térmicas (TG, DTG e DSC) do fármaco fenoprofeno cálcico em atmosfera de ar sintético e as curvas de emissão de H₂O_(g) e CO_{2(g)} detectados pelo espectrômetro de massa nessa atmosfera são apresentadas nas Figuras 12 e 14. As curvas das análises térmicas em atmosfera de nitrogênio e as respectivas curvas de emissão de H₂O_(g) e CO_{2(g)} detectados pelo espectrômetro de massa são mostrados, nas Figuras 16 e 17.

Figura 14: Curvas das análises térmicas do fármaco fenoprofeno cálcico em atmosfera de ar sintético

Figura 15: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do fenoprofeno cálcico em atmosfera de ar sintético (H₂O=18, CO₂=44)

Figura 16: Curvas das análises térmicas do fármaco fenopropeno cálcico em atmosfera de nitrogênio

Figura 17: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do fenopropeno cálcico em atmosfera de nitrogênio ($H_2O=18$, $CO_2=44$)

Observando-se as curvas de TG/DTG/DSC do fármaco fenopropeno cálcico nas duas atmosferas utilizadas para o estudo, o que se pode notar basicamente são diferenças no

número de etapas de decomposição. A porcentagem de massa residual é bastante semelhante para ambos os casos (10,2% em atmosfera de ar sintético 10,8 % em atmosfera de nitrogênio).

O primeiro evento de perda de massa (acompanhado de um sinal endotérmico relativamente agudo registrado pelo DSC com $T_{\max}$ em torno dos 100° C) pode ser associado em ambos os casos à perda das moléculas de água de hidratação do fenoprofeno cálcico: os valores encontrados foram de 6,5 e 7,0% para as atmosferas de ar sintético e nitrogênio respectivamente, e são bastante coerentes com o valor calculado de 6,5 %, tomando-se como base as duas moléculas de água de hidratação indicados na sua fórmula molecular. Os sinais registrados no espectrômetro de massas dão suporte a esta afirmação, conforme pode ser observado nas figuras 13 e 15.

Além da diferença no número de etapas de perda de massa nas duas atmosferas utilizadas, nota-se também uma diferença na temperatura de início da decomposição do fármaco. Em atmosfera de ar sintético ela se inicia com duas perdas de massa de 6,4 e 9,9% nas temperaturas de 197 e 248 °C, indicado por dois eventos exotérmicos no DSC e pela liberação de H₂O e CO₂, conforme pode ser visto na curva registrada pelo espectrômetro de massas. Os eventos posteriores também são exotérmicos, sendo que entre 400 e 600 °C nota-se um evento altamente energético, acompanhado de grande perda de massa (totalizando 58,4%) e liberação de grande quantidade de CO₂ e água, sendo esta a principal etapa de decomposição para o experimento realizado nesta atmosfera.

A análise dos resultados obtidos em atmosfera de nitrogênio mostra a etapa principal de perda de massa com pico DTG em aproximadamente 500 °C (perda de massa de 70,5%), associado a um sinal endotérmico parcialmente encoberto registrado pelo DSC. Este sinal não pode ser relacionado, a princípio, a uma combustão pelo fato da atmosfera não conter O₂, e os sinais relativos a CO₂ e H₂O no espectrômetro de massas apresentam uma baixa intensidade. A degradação do fenoprofeno cálcico em atmosfera inerte pode seguir um

caminho reacional mais complicado, gerando uma série de intermediários, os quais não puderam ser resolvidos, até o momento, através da espectrometria de massas, devido às características do próprio equipamento, cujo método de ionização fragmenta intensamente a amostra e também devido ao aumento de temperatura, que contribui com uma fragmentação maior das amostras antes de chegar ao detector.

Em atmosfera de ar sintético, a última etapa de decomposição inicia-se em aproximadamente 600° C (perda de massa de 6,77%), e gera apenas sinal característico de emissão de CO₂. Na atmosfera de nitrogênio, a última etapa inicia em uma temperatura maior (700° C, perda de massa de 8,8%), também tendo como principal gás de emissão o CO₂. A presença de cálcio na molécula de fenoprofeno cálcico gera a possibilidade de o produto final de decomposição nas duas atmosferas pode ser óxido de cálcio (CaO). Nesse caso, a massa residual equivaleria a aproximadamente 10,1 %, um valor bastante próximo ao da massa residual encontrada experimentalmente. Ainda levando em consideração essa hipótese, a última etapa pode ser atribuída à decomposição do carbonato de cálcio (CaCO₃), formado como produto intermediário em temperaturas elevadas, e se decompondo em CaO e CO₂ (DE SOUZA et al., 2013)

4.2.7.2 Ru₂-feno

As curvas de análises térmicas (TG, DTG e DSC) do complexo Ru₂-feno em atmosfera de ar sintético e as curvas de emissão de H₂O_(g) e CO_{2(g)} detectados pelo espectrômetro de massa nessa atmosfera são apresentadas nas Figuras 18 e 19. As Figuras 20 e 21 mostram as curvas das análises térmicas em atmosfera de nitrogênio e as respectivas curvas de emissão de H₂O_(g) e CO_{2(g)} detectados pelo espectrômetro de massa nessa atmosfera.

Figura 18: Curvas das análises térmicas do complexo Ru₂-feno em atmosfera de ar sintético

Figura 19: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do Ru₂-feno em atmosfera de ar sintético (H₂O=18, CO₂=44)

Figura 20: Curvas das análises térmicas do complexo Ru_2 -feno em atmosfera de nitrogênio

Figura 21: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do Ru_2 -feno em atmosfera de nitrogênio ($\text{H}_2\text{O}=18$, $\text{CO}_2=44$)

O primeiro evento de perda de massa, em ambas as atmosferas, pode se relacionar com a perda de moléculas de solvente cristalização, em especial o etanol, que foi o último solvente utilizado para dissolver o complexo antes da secagem final. O fato de o sinal relativo à água poder ser visto nas duas curvas de emissão de gases pode ser explicado pelo

fato de os solventes utilizados para a síntese e para a dissolução posterior (metanol e etanol absoluto, respectivamente) poderem conter quantidades variáveis de água, o que explicaria a sua presença no produto sintetizado, em quantidades pequenas, como mostram os gráficos gerados pelo espectrômetro de massas. Para tentar confirmar a presença dos solventes de síntese e dissolução no produto final, também foi feita a investigação de sinais relativos ao etanol e metanol no espectrômetro de massas. As curvas obtidas podem ser vistas nas figuras 22 e 23.

Figura 22: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do Ru₂-feno em atmosfera de ar sintético – sinais relativos ao etanol (principais fragmentos)

Figura 23: Emissão de gases em função da temperatura de aquecimento do Ru₂-feno em atmosfera de nitrogênio – sinais relativos ao etanol (principais fragmentos)

Nas duas figuras podem-se notar os sinais relativos aos principais fragmentos do etanol (m/z 31, 45 e 46). A porcentagem de perda de massa para a primeira etapa, em

ambas as atmosferas foi de 3,7%. Corrigindo-se a massa do Ru₂-feno para acomodar uma molécula de etanol de cristalização e procedendo-se o cálculo de sua porcentagem na massa total, o valor encontrado foi de 3,7 %, bastante próximo ao obtido experimentalmente. Com a hipótese da existência de uma molécula de etanol de cristalização, a massa molar do Ru₂-feno deve ser reescrita com um valor de 1248,8 g mol⁻¹. Consequentemente os valores calculados para as porcentagens de carbono e hidrogênio para se comparar com os valores obtidos por análise elementar foram recalculados, assumindo os novos valores de 59,6% para o carbono e 4,6% para o hidrogênio, bem próximos dos valores obtidos experimentalmente (59,2% para o carbono e 4,7% para o hidrogênio, tabela 5).

Nesse caso também se podem notar diferenças entre as curvas obtidas nas duas atmosferas. Uma delas encontra-se nas massas residuais. Em atmosfera de ar sintético, a massa residual totalizou 21,1 %, enquanto que em atmosfera de nitrogênio o valor encontrado foi de 18,1 %.

Conforme visto em trabalhos anteriores (RIBEIRO, 2006), o produto final da decomposição térmica dos tetracarboxilatos análogos de dirutênio(II,III) é o RuO₂ , em atmosfera de ar sintético. Partindo-se desse pressuposto, pode-se calcular o valor esperado de perda de massa do complexo sintetizado, considerando-se a fórmula molecular [Ru₂Cl(Feno)₄]·1 EtOH, e a equação que descreve a reação de decomposição como:

De acordo com os cálculos, chegou-se ao valor de 78,7% (massa residual de calculada=21,3%), valor este bastante próximo dos encontrados experimentalmente, principalmente comparado com o resultado obtido em ar sintético.

Realizando o mesmo tipo de cálculo descrito acima, mas supondo que:

O resultado obtido é de 83,8% (massa residual calculada=16,2%), que fica razoavelmente próximo do obtido para a atmosfera de nitrogênio.

A decomposição do complexo em atmosfera de ar sintético apresenta uma etapa de decomposição principal, com pico DTG em aproximadamente 280 °C, com uma perda de massa próxima de 50%, acompanhado de emissão de CO₂ e H₂O, conforme indicado na curva de emissão de gases (figura 16).

4.2.8 Espectrometria de massas

Foram observados vários picos no espectro de massas obtido, com padrão de distribuição isotópica do rutênio.

Os principais fragmentos encontram-se nas razões m/z 803, 985 e 1164, e podem ser vistos em detalhe na figura 24

Figura 24: Detalhe do espectro de massas do Ru₂-fero, mostrando os três fragmentos principais

O primeiro fragmento (m/z 803) pode ser atribuído a um produto intermediário, que apresenta 2 ligantes equatoriais acetato e dois ligantes equatoriais fenoprofenato de fórmula $[\text{Ru}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_2]^+$. O segundo fragmento (m/z 985) pode ser atribuído a outro produto intermediário que apresenta 3 ligantes equatoriais fenoprofenato e um ligante equatorial acetato, de fórmula $[\text{Ru}_2(\text{CH}_3\text{COO})(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_3]^+$. O terceiro pico poderia ser atribuído ao íon molecular formado com a perda do ligante axial cloreto, $[\text{Ru}_2(\text{fero})_4]^+$ correspondente a m/z de 1167, mas existe uma diferença significativa de 3 unidades de m/z .

A figura 25 mostra o pico atribuído ao íon molecular em detalhe.

Figura 25: Detalhe do pico correspondente ao íon molecular, m/z 1164

O pico encontra-se alargado, o que poderia ser indício de outro produto de reação com razão m/z próximo ao valor do íon molecular. Pode-se apenas especular a natureza deste contaminante. Pelo fato da síntese ter sido realizada em meio orgânico, uma das possibilidades seria a formação de clusteres trinucleares de rutênio com ponte u-oxo, ou estruturas assemelhadas (ALEXIOU; DOVIDAUSKAS; TOMA, 2000) Tomando-se como ponto de partida razões m/z próximas a 1164, foi feita uma simulação destes picos via software, e após, uma simulação do somatório dos sinais atribuídos a essas razões m/z somados com o sinal do íon molecular, m/z 1167. A figura 26. mostra os picos simulados para uma m/z 1163 e o íon molecular (1167), o somatório dos dois, e o pico obtido através da análise.

Figura 26: Espectros de massa (1) simulação para m/z 1163(—) e m/z 1167(—); (2) somatório dos dois picos e (3) pico obtido na análise

Pode-se observar uma sobreposição razoável entre os espectros obtido e o simulado, o que é um reforço à suposição da existência de algum contaminante com m/z 1163.

A razão massa carga 1163 corresponderia exatamente a uma estrutura contendo 3 ligantes fenoprofenato e 2 ligantes acetato, com a fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_3]^+$. Os clusters trinucleares de rutênio podem apresentar os estados de oxidação, entre elas Ru(III)Ru(III)Ru(II). Se a espécie em questão apresentar essa configuração, o complexo apresenta a carga positiva unitária, conforme a fórmula proposta.

A presença de outros picos, principalmente os de m/z menor do que o atribuído ao íon molecular constitui-se em um indício de que o produto final da síntese apresenta impurezas que não puderam ser detectadas através dos outros métodos analíticos. Há a possibilidade de o comportamento dos intermediários $[\text{Ru}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_2]^+$ e $[\text{Ru}_2(\text{CH}_3\text{COO})(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3)_3]^+$ frente aos diferentes métodos analíticos ser semelhante ao Ru₂-

feno. Não há também como se saber a quantidade dos mesmos no produto final. Pode ser que a mesma seja pequena, dificultando sua detecção.

A existência destes intermediários de reação poderia ocorrer devido ao tempo reacional proposto inicialmente não ser suficiente para que ocorra a troca completa dos quatro ligantes equatoriais acetato do precursor pelos ligantes fenoprofenato do fármaco. Para verificar-se esta hipótese, fez-se um ensaio de acompanhamento dos produtos de reação de síntese de hora em hora até o total de 7 horas, também através da espectrometria de massas. Não se verificou nenhuma variação significativa do espectro visto na figura 24 desde o início até o término do acompanhamento, quer seja na sua proporção relativa ou razão m/z .

Analisando os resultados obtidos, apesar de a maioria dos testes de caracterização apontar para o sucesso da síntese, existem fortes indícios de que o produto final se trata de uma mistura de produtos intermediários de síntese e outras espécies que não puderam ser identificadas. Tal resultado parece não ser influenciado pelo tempo de reação. Com isso, reforça-se a necessidade da utilização de vários métodos de caracterização para se certificar da identidade do produto de uma síntese inédita.

4.3 Avaliação da estabilidade de compostos no estado sólido utilizando determinação isotérmica de variação de massa

Os dados utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius, e para os cálculos da energia de ativação estão mostrados no Apêndice 4, tabelas A7 a A11.

4.3.1 Ru₂-ibp

A figura 27 mostra o gráfico do grau de conversão (α) em função do tempo para as diferentes temperaturas selecionadas no estudo.

Figura 27: Grau de conversão (α) *versus* tempo para a decomposição térmica do Ru₂-ibp

Pode-se notar que quanto maior a temperatura do experimento isotérmico, mais rapidamente a reação de decomposição ocorre. Nota-se também que o valor do grau de conversão máximo obtido aumenta de maneira uniforme. Os primeiros 10 minutos de reação parecem ser, em todos os casos, a etapa rápida de decomposição. Pode-se notar em todos os

casos a desaceleração com o decorrer do tempo, que é mais ou menos rápida dependendo da temperatura do estudo. A análise visual preliminar da forma das curvas mostra pouca ou nenhuma evidência do formato sigmoide ou aceleratório, um indício de que modelos desaceleratórios poderiam ser adequados para descrever o processo de decomposição do Ru₂-ibp para a maioria das temperaturas de estudo. O gráfico do grau de conversão em função do tempo, permite analisar individualmente qual o modelo matemático mais adequado para descrever o processo de decomposição no estado sólido. Para tal análise os valores de α obtidos do gráfico da figura 25 foram inseridos em uma equação matemática e se realizou a plotagem desta equação em função do tempo. Se o modelo for adequado, o gráfico será uma reta cujo coeficiente angular é igual à constante de velocidade k . Quanto maior o coeficiente de correlação obtido, melhor o modelo descreve a decomposição térmica do material em estudo. Os dados do tratamento matemático para os modelos possíveis que poderiam descrever a decomposição térmica do Ru₂-ibp são mostrados na tabela 9.

Tabela 9: Modelos sugeridos para descrever a decomposição térmica do Ru₂-ibp, nas temperaturas utilizadas no estudo

Temperatura (°C)	Equação de cinética de decomposição no estado sólido	Coeficiente de correlação obtido por regressão linear
200	3ª ordem (F3)	0,9998
210	Difusão tridimensional (D3)	0,9777
220	Difusão tridimensional (D3)	0,8873
230	3ª ordem (F3)	0,9804
240	3ª ordem (F3)	0,9889
250	3ª ordem (F3)	0,9999
260	3ª ordem (F3)	0,9996
270	2ª ordem (F2)	0,9996
280	2ª ordem (F2)	0,9999
290	Difusão tridimensional (D3)	0,9925

Uma tabela completa, contendo todos os valores de coeficiente de correlação calculados para todos os modelos se encontra no Apêndice 5, tabelas A12 e A13. De um

modo geral, os coeficientes de correlação obtidos são bastante satisfatórios para todos os modelos propostos. Os modelos que representam desaceleração, de difusão ou baseados em reação química apresentaram os melhores coeficientes, podendo ser considerados os que melhor descrevem o processo de decomposição térmica do Ru₂-ibp.

Em cinco temperaturas estudadas o modelo que melhor descreve a decomposição térmica do Ru₂-ibp é o de reação de 3^a ordem (F3), em outras duas temperaturas, temos reação de 2^a ordem (F2) e nas temperaturas restantes, difusão tridimensional (D3).

Para 220 °C foi encontrado o valor mais baixo de coeficiente de correlação obtido para todos os modelos testados. Uma possível explicação para isso pode ser buscada através da análise da curva de decomposição dinâmica do Ru₂-ibp em atmosfera de nitrogênio (Figura 28). Se analisarmos individualmente a curva termogravimétrica, o processo principal de perda de massa parece constante e homogêneo. Porém, se analisarmos a curva de DTG, pode-se notar um “ombro”, ou seja, uma porção da curva cuja perda de massa sofre uma pequena alteração. A temperatura na qual o esta variação acontece coincide com a temperatura em que o menor coeficiente de correlação foi obtido.

Figura 28: Curvas de termogravimetria e termogravimetria derivada do complexo Ru₂-ibp em atmosfera de nitrogênio

Existem duas possibilidades de explicação para o significado físico deste “ombro”. A primeira seria a de modificação do caminho reacional de decomposição do complexo estudado, um fenômeno nem um pouco incomum, uma vez que a maioria das reações no estado sólido parece seguir um caminho complexo (VYAZOVKIN; WIGHT, 1997). A segunda seria a formação de uma barreira física que dificultaria a emissão dos produtos gasosos produzidos durante a reação pela amostra. Com isso, a massa da amostra permaneceria constante apesar do andamento da reação. Observando o modelo que descreve a decomposição do Ru₂-ibp na temperatura posterior, reação de 3^a ordem, tem-se um reforço na segunda hipótese, uma vez que desde a temperatura inicial selecionada para o estudo, a decomposição encontra-se melhor descrita por este modelo.

Apesar de o modelo de 3^a ordem descrever com grande adequação o processo de decomposição do Ru₂-ibp para a maioria das temperaturas em alguns casos outros modelos apresentaram melhores valores de coeficientes de correlação. Aliado a isto, tem-se o evento que ocorre em 220 °C, o que pode comprometer o cálculo do valor da energia de ativação do

processo de decomposição global da amostra. Para tentar contornar este problema, foi feita uma aproximação para a realização do cálculo utilizando a constante k . Considerou-se o modelo de 3ª ordem o mais adequado para descrever o processo de decomposição em todos os valores de temperatura (o ponto em 290 °C foi suprimido por apresentar um valor anômalo).

A figura 29 mostram o gráfico de Arrhenius obtido.

Figura 29: Gráfico de Arrhenius obtido para a processo global de decomposição térmica do Ru_2 -ibp nas diferentes temperaturas, supondo-se o modelo de 3ª ordem (desprezando-se o ponto em 290 °C)

Analisando-se a figura, pode-se dividir a curva em duas regiões. Nota-se que na primeira (1), que representa as temperaturas iniciais (e portanto maiores valores de $1/T$), ocorre uma certa dispersão nos pontos, enquanto a segunda (2) demonstra um perfil praticamente linear. O aspecto geral da curva está de acordo com os dados da tabela 9 para a descrição do processo de decomposição do Ru_2 -ibp. Enquanto que na primeira metade da tabela, entre as temperaturas de 200 a 220 °C ocorre certa heterogeneidade nos modelos que descrevem a decomposição, nas temperaturas acima de 220 °C, podemos adotar o modelo de 3ª ordem como o de melhor adequação.

O cálculo da energia de ativação por este método, portanto, foi realizado apenas com a porção linear da curva da figura 29, sendo o gráfico de Arrhenius obtido mostrado na figura 30.

Figura 30: Gráfico de Arrhenius obtido para a processo global de decomposição térmica do Ru₂-ibp no intervalo de 240 a 280 °C, considerando o modelo de 3ª ordem [F3]

Através do cálculo descrito, chegou-se a um valor de $249,4 \pm 1,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ para a energia de ativação.

Foi também realizado o cálculo da energia de ativação utilizando-se a velocidade máxima de decomposição para cada temperatura. O processo de decomposição dos complexos precisou ser tratado em separado, uma vez que nos primeiros minutos de análise houve uma grande perda de massa inicial (fase rápida) refletido no valor de α , o que torna a análise do conjunto de dados problemática principalmente para as temperaturas mais altas utilizadas no ensaio (HALIKIA; NEOU-SYNGOUNA; KOLITSA,1998).

O valor de $(da/dt)_{\text{máx}}$ para cada temperatura foi extraída diretamente do gráfico de grau de conversão *versus* tempo, e utilizado para a obtenção do gráfico de Arrhenius. Foi realizada a plotagem do valor do logaritmo natural de cada ponto *versus* a recíproca da temperatura, para o cálculo da energia de ativação, determinada através do coeficiente angular obtido através da análise de regressão linear. A figura 31 mostra o gráfico de Arrhenius obtido.

Figura 31: Gráfico de Arrhenius obtido utilizando-se a velocidade máxima de decomposição do Ru_2ibp nas diferentes temperaturas

A energia de ativação calculada através deste método foi de $51,2 \pm 0,4 \text{ kJ mol}^{-1}$.

O terceiro método de cálculo, utilizando o logaritmo natural do tempo em função da recíproca de temperatura para a construção do gráfico de Arrhenius, utilizando-se uma perda de massa fixa, está ilustrado na figura 32.

Figura 32: Gráfico de Arrhenius obtido utilizando-se o tempo necessário para uma perda de 10% de massa do Ru₂ibp nas diferentes temperaturas

Através deste método, o valor da energia de ativação calculada foi de $133,3 \pm 0,3 \text{ kJ mol}^{-1}$.

4.3.2 Ru₂-cet

O estudo da cinética de decomposição isotérmica do Ru₂-cet envolveu cinco temperaturas, variando de 220 a 260 °C. O gráfico do grau de conversão em função do tempo é mostrado na figura 33.

Figura 33: Grau de conversão (α) *versus* tempo para a decomposição térmica do Ru₂-cet

Como no estudo anterior, o perfil da variação de α em função do tempo apresenta uma etapa rápida seguida de desaceleração. A inspeção visual preliminar das curvas obtidas, porém, não nos permite uma análise muito precisa dos perfis, principalmente em temperaturas mais altas, diferentemente do caso anterior.

Com efeito, quando comparamos com a decomposição do Ru₂-ibp em que um modelo predomina sobre os demais, na maioria das temperaturas, na decomposição do Ru₂-cet, nota-se que para cada temperatura foi encontrado um modelo de melhor adequação, conforme mostrado na tabela 10.

Tabela 10: Modelos sugeridos para a decomposição térmica do Ruceto, nas temperaturas utilizadas no estudo

Temperatura (°C)	Equação de cinética de decomposição no estado sólido	Coefficiente de correlação obtido por regressão linear
220	3ª ordem (F3)	0,9999
230	Contração Unidimensional (R1)	0,9999
240	Avrami-Erofeev unidimensional (A1)	0,9999
250	1ª ordem (F1)	0,9988
260	Difusão tridimensional (D3)	0,9891

Neste caso não foi possível a utilização da primeira forma de cálculo, utilizando o valor da constante k , em virtude de não se poder fazer a mesma aproximação que foi feita no item anterior, uma vez que os dados se encontram extremamente heterogêneos, conforme visto na tabela acima. Sendo assim, para o cálculo da energia de ativação, utilizou-se apenas a velocidade máxima de decomposição e o tempo necessário para que houvesse uma perda de 10% da massa da amostra inicial. Os gráficos de Arrhenius obtidos são mostrados na figuras 34 e 35.

Figura 34: Gráfico de Arrhenius obtido utilizando-se a velocidade máxima de decomposição do Ru₂-ceto nas diferentes temperaturas

Figura 35: Gráfico de Arrhenius obtido utilizando-se o tempo necessário para uma perda de 10% de massa do Ru₂-ceto nas diferentes temperaturas

Os valores de energia de ativação obtidos foram de $108,6 \pm 0,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ e $105,9 \pm 1,3 \text{ kJ mol}^{-1}$.

A análise de uma curva termogravimétrica que representa a decomposição de uma determinada substância através do aumento linear da temperatura deve ser feita com cuidado. Mesmo que a decomposição aparentemente aconteça em apenas uma única etapa, a alteração dos parâmetros de análise (principalmente a própria razão de aquecimento) pode revelar uma série de subetapas que talvez representem um caminho reacional mais complicado (BROWN, 1988; DODD; TONGE, 1987; HAINES, 1995). Foi realizado um experimento utilizando uma razão de aquecimento mais baixa ($5 \text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$) com o Ru₂-cet, para tentar visualizar-se possíveis subetapas de decomposição, o que poderia ser uma das causas da não existência de um único modelo a descrever o processo de decomposição térmica.

O resultado, visto na figura 36, não demonstra evidências de tais subetapas. Mesmo a análise da tabela completa, representando todos os resultados obtidos na análise para o ajuste de modelo (Apêndice 5, tabela A13) não mostra nem mesmo homogeneidade no tipo de curva predominante, quer seja ela sigmoidal, desaceleratória ou aceleratória.

Figura 36: Curvas termogravimetria e termogravimetria derivada do complexo Ru₂-cet em atmosfera de nitrogênio com razão de aquecimento de 5°C min⁻¹

A tabela 11 mostra os valores calculados de energia de ativação para os complexos envolvidos nesta etapa do trabalho.

Tabela 11: Energias de ativação calculadas para os complexos envolvidos nesta etapa

Complexo	Energia de ativação utilizando a constante k (kJ mol ⁻¹)	Energia de ativação utilizando a velocidade máxima (kJ mol ⁻¹)	Energia de ativação utilizando $t_{10\%}$ (kJ mol ⁻¹)
[Ru ₂ Cl(ibp) ₄]	249,4±1,7*	51,2±0,4	133,3±0,3
[Ru ₂ (cet) ₄ Cl]	NC	108,6±0,5	105,9±1,3

*A energia de ativação global para o complexo Ru₂-ibp refere-se à obtida com apenas 5 das 10 temperaturas utilizadas no estudo

NC = Não Calculado

Os valores de energia de ativação calculados para o Ru₂-ibp mostraram-se bastante heterogêneos. Uma parte desta heterogeneidade pode ser atribuída às aproximações utilizadas neste estudo, principalmente com relação ao cálculo utilizando o valor das constantes k obtidas através de regressão linear dos modelos mais adequados na descrição da cinética do processo de decomposição do complexo em questão. Com relação aos valores obtidos pelos dois outros métodos de cálculo, apesar de no segundo caso ter-se utilizado apenas as cinco primeiras temperaturas na obtenção do resultado (em virtude da reação se processar de uma forma extremamente rápida em temperaturas acima de 240 °C), esperava-se um valor um pouco mais próximo. Sabe-se que em alguns casos existe uma grande variação no valor que se obtêm, dependendo do método de cálculo (HALIKIA; NEOU-SYNGOUNA; KOLITSA, 1998).

De um modo geral, os valores de alfa usados para calcular a energia de ativação através de $dt/d\alpha_{m\acute{a}x}$ estão abaixo do valor de 10% de massa perdida pela amostra. Ao analisar-se a curva termogravimétrica obtida em atmosfera de nitrogênio para o Ru₂-ibp (figura 26), pode-se perceber que este valor se encontra anterior ao ombro visualizado na curva DTG, e que se supôs correlacionado a algum processo físico ou químico que faz com que a massa não varie de forma uniforme como acontece com o restante da curva. Há a

possibilidade de a energia de ativação calculada por este método estar relacionada mais fortemente a este processo do que ao processo de decomposição de fato.

De uma forma análoga, o cálculo da energia de ativação através do uso do tempo necessário para uma perda de 10 %, a energia de ativação pode sofrer menos influência do fenômeno descrito acima, o que resulta em um valor superior calculado para a energia de ativação.

Finalmente, sendo os dois valores obtidos pelos métodos descritos inferiores ao calculado utilizando-se os valores das constantes k , e neste caso as temperaturas utilizadas serem mais elevadas, aliado ao fato de os valores de grau de conversão encontrarem-se bem acima dos 10%, é razoável supor que a energia de ativação calculada neste caso não sofre nenhuma influência do possível processo de difusão visualizado na curva termogravimétrica do Ru₂-ibp. Daí o seu valor se encontrar bastante superior, inclusive, aos valores somados dos outros dois métodos.

No caso do Ru₂-cet, os dois valores encontram-se bastante próximos, a despeito de não se encontrar uma homogeneidade nos modelos que descrevem a decomposição do mesmo.

As diferenças encontradas no processo de decomposição dos dois complexos prejudicam a comparação entre os valores de energia de ativação, o que poderia ser um indicativo de maior ou menor estabilidade térmica. Supondo que os valores de E estejam relacionados apenas à decomposição dos complexos, se usarmos o valor calculado através de $dt/d\alpha_{\text{máx}}$, o complexo Ru₂-cet apresenta um valor de E muito superior, podendo ser considerado mais estável termicamente. No entanto, se compararmos os valores de E obtidos através do tempo necessário para uma perda de massa de 10%, a situação se inverte, e o valor do Ru₂-ibp mostra-se superior.

Uma possível alternativa para dirimir esta ambiguidade de resultados seria a utilização de termogravimetria não-isotérmica (dinâmica), através de métodos isoconversionais e independentes de modelos (VYAZOVKIN; WIGHT, 1999).

4.4 Determinação da solubilidade aquosa em equilíbrio

4.4.1 Fármacos

A Tabela 12 mostra os resultados obtidos de solubilidade aquosa para os fármacos utilizados no estudo, comparados com valores de solubilidade relatado na literatura.

Tabela 12: Solubilidade aquosa dos fármacos comparados com valores relatados na literatura

Fármaco	Solubilidade experimental (mg mL⁻¹)	Valores da literatura (mg mL⁻¹)
Ibuprofeno	0,07	0,04 ¹ ; 0,37 ² ; 0,08 ³
Cetoprofeno	0,12	0,253 ⁴ ; 0,24 ⁵
Fenoprofeno cálcico	2,4	2,5 ⁶ ; 2,8 ⁷

¹LOFTSSON et al., 1993, ²GAVRILIN et al, 1999; ³CHOW; KARARA, 1986 ⁴SHENG et al., 2006; ⁵FUJI et al., 2000; ⁶PATTERSON; BARY, RADES, 2002; ⁷O'NEIL, 2006

A baixa solubilidade aquosa do ibuprofeno é bastante conhecida (O'NEIL, 2006). Os resultados mostrados na tabela ilustram a grande variação no valor relatado para a solubilidade do mesmo. O valor obtido para este trabalho ficou bastante próximo ao relatado por Chow e Karara (1986).

No caso do cetoprofeno, o valor obtido neste trabalho ficou bem abaixo do descrito em trabalhos anteriores. Geralmente os valores de solubilidade aquosa são obtidos com o auxílio de surfactantes, principalmente para fármacos pouco solúveis em água, ou através de métodos matemáticos, o que poderia explicar as diferenças obtidas. Alguns trabalhos, inclusive, não trazem uma descrição detalhada quanto ao tempo utilizado para o sistema atingir o equilíbrio, temperatura e adição ou não de agentes solubilizantes.

Já o valor do fenoprofeno cálcico ficou bastante próximo dos valores descritos na literatura. Comparativamente aos outros fármacos, a solubilidade aquosa do fenoprofeno cálcico se mostra muito superior. Uma das principais modificações feitas para aumentar a

solubilidade aquosa de um fármaco pouco solúvel é a sua conversão em sal (WELLS, 1988). O fenoprofeno, em sua forma ácida, além de se apresentar como um óleo viscoso, possui baixa solubilidade aquosa (HIRSCH; MESSENGER; BRANNON, 1978), o que demonstra a eficiência desta estratégia farmacotécnica.

4.4.2 Complexos

4.4.2.1 Ru₂-cet

O espectro eletrônico obtido para a solução aquosa saturada do complexo Ru₂-cet pode ser visto na figura 37. Pode-se notar que não é possível de se visualizar banda referente á transição $\pi(\text{Ru-O, Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$, pois a mesma apresenta um baixo valor de absortividade molar, mesmo em solventes nos quais o complexo é mais solúvel (SANTOS, 2012). Pode-se visualizar a banda de transição intraligante, referente ao cetoprofeno, em um comprimento de onda de aproximadamente 260 nm, porém com um valor de absorbância muito baixo (0,028), o que leva à conclusão de que o complexo Ru₂-cet não é solúvel em água, nas condições experimentais utilizadas neste trabalho.

Figura 37: Espectro eletrônico da solução aquosa saturada do Ru₂-cet

4.4.2.2 Ru₂-ibp

A figura 38 mostra o espectro eletrônico obtido para a solução aquosa saturada do complexo Ru₂-ibp. Como no caso anterior, a única banda visível é a banda referente à transição intraligante do ibuprofeno (221 nm, absorbância=0,164). Também como no caso anterior, a absorbância medida é bastante baixa.

Figura 38: Espectro eletrônico da solução aquosa saturada do Ru₂-ibp

Já era esperada a baixa solubilidade aquosa dos complexos, uma vez que os fármacos de origem já possuem baixa solubilidade aquosa. Isso, aliado ao fato de que a porção hidrofílica dos mesmos esteja envolvida na coordenação com o núcleo dimetálico, levaria a uma diminuição da afinidade da molécula pela água, acarretando uma baixa solubilidade neste solvente.

4.5 Coeficiente de partição

Para a quantificação do soluto nas fases octanólica e aquosa, nos estudos de coeficiente de partição foram construídas duas curvas de calibração distintas para cada sistema. A quantificação da fase aquosa foi realizada com o auxílio de curvas de calibração obtidas por meio de soluções aquosas. Já a quantificação da fase octanólica foi realizada por meio de curvas obtidas de soluções metanólicas. Quando do término das análises, foi retirada uma alíquota de cada fase. A alíquota da fase aquosa foi diluída em água, quando necessário, enquanto a alíquota da fase octanólica foi diluída em metanol. Este procedimento foi adotado com o objetivo de se evitar a construção de curvas de calibração utilizando-se exclusivamente

o octanol como solvente, por se tratar de um líquido viscoso, fato que dificultaria sua medição de forma volumétrica e prejudicaria a precisão das curvas.

Verificou-se se inicialmente a presença de octanol alteraria o perfil de absorbância dos complexos. Para tanto, preparou-se duas soluções contendo a mesma quantidade de soluto, sendo que em uma delas usou-se octanol na proporção de 1:10 octanol:metanol (V:V) como solvente, (a mesma quantidade da alíquota retirada da fase octanólica pós-análise). Não foram encontradas diferenças entre as curvas obtidas pelos dois processos para nenhum composto utilizado neste estudo.

Os valores dos coeficientes de partição, expressos em $\log P$, encontram-se na Tabela 13.

Tabela 13: Valores de $\log P$ para as amostras testadas

Amostra	$\log P$
Cetoprofeno	2,06
Fenoprofeno cálcico	-0,38
Ibuprofeno	2,35
Ru ₂ -act	-0,87
Ru ₂ -cet	0,93
Ru ₂ -ibp	2,03

Os valores de $\log P$ dos fármacos orgânicos nestas condições experimentais (*shake flask*, detecção espectrofotométrica) são diferentes dos valores relatados na literatura. Deve-se ressaltar que fatores como temperatura, tempo e velocidade de agitação, entre outros, também influenciam. Em alguns casos, cita-se o método, mas não se encontra referência quanto às condições em que o referido experimento é realizado. Estudos comparativos devem ser efetuados com base em medidas efetuadas nas mesmas condições experimentais. Por exemplo, são descritos para o ibuprofeno diversos valores de $\log P$, dependendo do método

utilizado: 1,79 pelo método estático (TAKAHASHI et al., 2002), 2,99 por HPLC em fase reversa (DESCHAMPS-LABAT et al., 1997) e 3,51 por *shake-flask* (PHILIPS; MICHINIAK, 1995). Para o cetoprofeno, os valores descritos são de 2,87, 3,20, 2,94, respectivamente para os mesmos métodos descritos, e, inclusive um valor diferente é relatado, 3,11; utilizando-se também *shake flask* (MORIMOTO et al., 1992).

Os valores de $\log P$ obtidos neste trabalho indicam que os metalofármacos exibem perfis predominantemente lipofílicos. Em comparação com os correspondentes fármacos orgânicos, os valores de $\log P$ indicam que: Ru₂-ibp apresenta caráter lipofílico semelhante ao do Hlbp; Ru₂-cet exibe caráter lipofílico, porém o seu valor de $\log P$ é cerca de duas vezes menor do que o do Hceto. O valor de $\log P$ do fenoprofeno cálcico indica caráter hidrofílico, o que de certa forma já era esperado, uma vez que apresenta-se na forma de sal, uma modificação estratégica em fármacos que visa o aumento da solubilidade aquosa e consequentemente sua afinidade pela água. O complexo Ru₂-act apresenta a maior hidrofiliabilidade entre os compostos estudados, superior inclusive ao fenoprofeno cálcio. Novamente, este comportamento também era esperado devido à sua relativamente alta solubilidade em água.

Este é o primeiro estudo envolvendo núcleos dimetálicos de rutênio complexados com fármacos não esteroides, no entanto, estudos realizados com outros complexos contendo rutênio revelaram comportamentos distintos quanto a lipofiliabilidade dos complexos, ocorrendo variações desde compostos hidrofílicos até lipofílicos, as quais dependem principalmente do comprimento da cadeia carbônica e da lipofiliabilidade dos ligantes envolvidos (JAIN et al., 2009; MENDONZA-FERRI et al., 2008; 2009; SAVA et al., 1999).

4.6 Determinação da solubilidade dos complexos Ru₂-ibp e Ru₂-cet em misturas de água e cossolventes

4.6.1 Ru₂-ibp

A figura 39, construída com os dados da tabela 14 , mostra o perfil observado para o Ru₂-ibp nas misturas de água com os diferentes cossolventes.

Tabela 14 : Valores de solubilidade (mg mL⁻¹) do Ru₂-ibp nas misturas de cossolvente:água

Cossolvente (% m/m)	ETANOL	METANOL	2-PROPANOL
	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]
0	ND [0,00]	ND [0,00]	ND [0,00]
10	ND [0,042]	ND [0,059]	ND [0,032]
20	0,001 - [0,089]	ND [0,123]	ND [0,069]
30	0,02 - [0,143]	ND [0,194]	ND [0,114]
40	0,05 - [0,207]	ND [0,273]	0,2- [0,167]
50	0.8 - [0,281]	0,1- [0,360]	0,7 - [0,231]
60	5,6 - [0,370]	1,5±0,06(4,0) [0,457]	4,3±0,2(4,6) [0,309]
70	7,6±0,16(1,5) [0,477]	1,91±0,06(3,1) [0,567]	7,9±0,06(0,8) [0,412]
80	14,0±0,16(1,1) [0,610]	8,2±0,1(1,2) [0,692]	38,8±0,06(0,15) [0,545]
90	102,1±0,06(0,06) [0,778]	39,4 ±0,06(0,146) [0,835]	124,1±0,1(0,08) [0,729]
100	164,9±0,06(0,04) [1,00]	173,1±0,06(0,03) [1,00]	244,5±0,0,6(0,02) [1,00]

ND=não detectado σ=desvio padrão CV=coeficiente de variação(%)

Figura 39: Perfil de Solubilidade do Ru₂-ibp em diferentes misturas de álcoois:água

Nota-se para todos os perfis um aumento exponencial da solubilidade do complexo em função do aumento da fração molar do solvente. Este aumento exponencial é descrito na literatura para alguns fármacos (DUMANOVIC et al., 1992, KHALIFEH, 2000; SHAWESH et al., 1998).

Pode-se perceber, observando-se as curvas, que a ordem de solubilidade nos solventes puros (fração molar 1) é 2-propanol > metanol > etanol. Também se pode notar que não há nenhum aumento significativo de solubilidade para frações molares menores do que 0,4 (cerca de 60% de solvente m/m) para todas as misturas.

As misturas de 2-propanol/água mostraram-se mais adequadas para a solubilização do complexo em toda a faixa compreendida entre as frações molares que vão de 0,4 a 1.

A análise das curvas de solubilidade com as misturas de metanol/água e etanol/água mostra uma tendência interessante. Apesar do Ru₂-ibp ser mais solúvel em metanol ($173,1 \pm 0,06 \text{ mg mL}^{-1}$) do que em etanol ($164,9 \pm 0,06 \text{ mg mL}^{-1}$), pode-se notar que em toda a faixa de frações molares, inclusive nas frações mais ricas em água, o Ru₂-ibp é mais

solúvel nas misturas de etanol/água. Em outras palavras, o efeito cossolvente do metanol se manifesta apenas em frações molares ricas neste solvente. A explicação reside no fato de a estrutura dos dois álcoois em questão possuírem uma diferença no número de átomos que constituem a sua cadeia carbônica. A presença de um grande número de ligações de hidrogênio faz com que a água possa ser descrita como um líquido altamente organizado. A adição de álcool à água resulta em alterações nesta estrutura, de uma forma dependente da concentração de álcool. A partir de uma determinada concentração, as moléculas de álcool agem como desorganizadoras da estrutura da água. Quanto maior a cadeia carbônica do álcool, menor é a concentração necessária do mesmo para que visualizemos este efeito (FRANKS; IVES, 1966; ONORI; SANTUCCI, 1996). Nota-se que as misturas de 2-propanol/água corroboram esse efeito. No entanto, este é apenas um dos fatores envolvidos, deve-se levar em consideração também a forma como o soluto interage com a mistura de solventes: pode-se supor que o Ru₂-ibp apresente interações através de substituição axial, ou seja, através da substituição dos cloretos por moléculas de solvente, ou também através de interações intermoleculares dos ligantes equatoriais, que possuem natureza mais lipofílica. A análise envolvendo o sistema soluto/cossolvente/água é bastante complexa, pois ocorre interação entre próprios solventes, interação do soluto com cada um dos solventes, e interação do soluto com cada solvente em separado. A descrição completa deste sistema deve levar em consideração todos estes fatores (YALKOWSKY, 1999).

Se levarmos em conta apenas a lipofilicidade dos solventes, a ordem esperada seria 2-propanol > etanol > metanol. No entanto vê-se que o Ru₂-ibp é mais solúvel em metanol do que etanol, e deve-se levar em consideração a possibilidade de o solvente interagir com o complexo pelas posições axiais (AQUINO, 1998). Os valores de condutividade molar do Ru₂-ibp em metanol o caracterizam com não eletrólito. Porém pode-se propor que ocorre

substituição parcial de cloreto pelo solvente, uma vez que o valor medido situa-se próximo ao limite inferior da faixa indicativa de eletrólito 1:1 (RIBEIRO, 2006).

4.6.2 Ru₂-cet

A figura 40 , construída com os dados da tabela 15 mostra o perfil observado para o Ru₂-cet nas misturas de água com os diferentes cossolventes.

Tabela 15: Valores de solubilidade (mg mL⁻¹) do Ru₂-cet nas misturas de cossolvente:água

Cossolvente (% m/m)	ETANOL	METANOL	2-PROPANOL
	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]	Solubilidade (mg mL ⁻¹) ±σ(CV) [Fração molar]
0	ND [0,00]	ND - [0,00]	ND [0,00]
10	0,01 - [0,042]	0,004 - [0,059]	0,008 - [0,032]
20	0,01 - [0,089]	0,005 - [0,123]	0,02 - [0,069]
30	0,03 - [0,143]	0,009 - [0,194]	0,04 - [0,114]
40	0,25 - [0,207]	0,06 - [0,273]	0,23 - [0,167]
50	1,2±0,06(6,9) [0,281]	0,14 - [0,360]	0,7 - [0,231]
60	3,5 - [0,370]	1,5 - [0,457]	2,5 - [0,309]
70	9,7±0,12(1,5) [0,477]	4,8 - [0,5670]	9,4±0,06(0,06) [0,412]
80	45,0±0,15(1,1) [0,610]	19,0±0,06(0,3) [0,692]	31,3±0,06(0,19) [0,545]
90	91,2±0,06(0,06) [0,778]	45,6 - [0,835]	44,6±0,06(0,13) [0,729]
100	100,5±0,17(0,17) [1,00]	118,4±0,06(0,05) [1,00]	63,7±0,15(0,2) [1,00]

ND=não detectado σ=desvio padrão CV=coeficiente de variação(%)

Figura 40: Perfil de Solubilidade do Ru₂-cet em diferentes misturas de álcoois:água

Para o Ru₂-cet também não há aumento significativo de solubilidade para frações molares menores que 0,4. A ordem de solubilidade é diferente, sendo metanol > etanol > 2-propanol. O efeito desorganizador do etanol pode ser observado como no caso anterior, e o Ru₂-cet também mostrou-se mais solúvel em metanol, sendo sua solubilidade (118,4 (±0,06)mg mL⁻¹), no entanto, mais baixa do que a do Ru₂-ibp.

O perfil de solubilidade do complexo Ru₂-cet nas misturas de 2-propanol/água mostrou-se marcadamente diferente do exibido com o Ru₂-ibp. Uma possível explicação pode residir na natureza dos ligantes, pois o Ibuprofeno é mais lipofílico do que o cetoprofeno. Com efeito, os valores de *logP* determinados na seção anterior, mostram que o complexo contendo ibuprofeno é mais lipofílico do que o que contém cetoprofeno, o que pode explicar, em parte, a menor solubilidade do Ru₂-ceto no solvente em questão. Pode-se observar que inclusive o efeito de aumento na solubilidade, devido ao efeito de desorganização causado pelo aumento da concentração de 2-propanol nas misturas visto no caso do Ru₂-ibp não ocorre quando o complexo em questão é o Ru₂-cet.

4.7 Determinação da velocidade de dissolução intrínseca do complexo Ru₂-ibp

As figuras 41 e 42 mostram o gráfico obtido pela plotagem dos valores de massa dissolvidos em função do tempo em minutos, e o gráfico linearizado obtido no estudo de dissolução intrínseca do complexo Ru₂-ibp.

Figura 41 Gráfico da massa dissolvida acumulada em função do tempo em minutos do Ru₂-ibp

Figura 42: Gráfico do logaritmo da massa dissolvida em função do tempo em minutos do Ru₂-ibp

A velocidade de dissolução intrínseca (VDI) é obtida dividindo-se o coeficiente angular do gráfico linearizado pelo diâmetro da área exposta à dissolução. O valor calculado foi de $0,021 \pm 0,002 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$.

A escolha de uma solução de etanol:água (50:50 m/m) como meio de dissolução deu-se com base nos resultados descritos na seção anterior. A partir da fração molar 0,28 cossolvente:água, tem-se um aumento significativo de solubilidade, mas a mesma ainda é baixa o suficiente para permitir um tempo relativamente longo de dissolução.

Vale ressaltar que a velocidade de dissolução intrínseca é a medida de transferência de massa por área de superfície dissolvente, sendo independente da camada limítrofe e do volume do solvente, desde que mantidas as condições *sink*. Sendo assim, a VDI mede as propriedades intrínsecas do fármaco em função do meio de dissolução. Trata-se, portanto, de um teste discriminatório, utilizado para comparação entre lotes de um mesmo fármaco e para comparação de modificações moleculares visando o aumento da solubilidade em um mesmo meio (AULTON, 2001; WELLS, 2001). Quaisquer modificações feitas no

complexo Ru₂-ibp podem e devem ser comparadas com este sistema, para uma quantificação segura de seu incremento de dissolução e/ou solubilidade.

Do ponto de vista biofarmacêutico, os complexos Ru₂-cet e Ru₂-ibp apresentariam certas desvantagens, em razão principalmente da baixa solubilidade aquosa, um dos parâmetros físico-químicos mais importantes (ao lado da constante de dissociação (*pka*) para fármacos orgânicos)(WELLS, 1988).

Um resultado importante no sentido de melhorar esta característica físico-química foi demonstrado por Santos (2012) ao realizar estudos de interação de ambos metalofármacos com ciclodextrinas, estratégia conhecida para o aumentar a solubilidade. Foram relatadas solubilidades aquosas de 1,2 e 1,8 mg mL⁻¹, para o Ru₂-ibp e Ru₂-cet, respectivamente, que são valores bastante promissores, no sentido de uma eventual utilização de suas ações farmacológicas. O aumento da solubilidade aquosa de tais complexos através da estratégia descrita no estudo evitaria sua solubilização com o auxílio de solventes orgânicos, para a realização de testes *in vitro* e *in vivo*, o que causa interferências nos resultados.

A estratégia de uso de cossolventes mostrou que é necessária uma grande fração de solvente orgânico para um aumento significativo da solubilidade dos complexos. Dentre os três solventes testados, apenas o etanol apresenta potencial para uso como cossolvente, se levado em consideração sua toxicidade intrínseca, com o possível benefício trazido pelo metalofármaco em razão de seu o seu potencial farmacológico.

Os valores de lipofilicidade encontrados para ambos os complexos, em especial o Ru₂-ibp, mostram boa capacidade de atravessar barreiras fisiológicas, quando comparado aos valores relatados na literatura para vários fármacos conhecidos (SANGSTER, 1997). No entanto, vale ressaltar que a biodisponibilidade de um fármaco não está relacionada apenas à sua solubilidade, constante de dissociação e coeficiente de partição. Uma série de outros fatores fisiológicos deve ser levada em conta para que o fármaco chegue ao seu sítio de ação

(ALLEN Jr, 2007). Estudos, principalmente versando sobre a reatividade dos complexos de dirutênio frente a biomoléculas, tem sido realizados em nosso laboratório (SANTOS, 2012; SANTOS et al., 2012b).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste trabalho foi o de contribuir com informações acerca de características físico-químicas essenciais a um eventual candidato a fármaco, nominalmente estabilidade no estado sólido, solubilidade e lipofilicidade, com relação a compostos originalmente sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa: núcleos dimetálicos de rutênio de valência mista complexados com anti-inflamatórios não esteroides.

Conduziu-se a síntese do complexo precursor $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$ e de seus análogos contendo ibuprofeno, $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{ibp})_4]$, e cetoprofeno $[\text{Ru}_2(\text{cet})_4\text{Cl}]$, através de métodos descritos na literatura. Procurou-se propor um método de síntese para um complexo inédito contendo o FAINE fenoprofeno. Pela maioria das técnicas empregadas na caracterização do complexo, obteve-se como resultado fortes indícios de sucesso na síntese e a formação e manutenção da estrutura em gaiola característica dos tetracarboxilatos de dirutênio. No entanto, a análise por espectrometria de massas demonstrou a presença de contaminantes, produtos de síntese intermediários, e indícios da presença de uma estrutura relacionada a clusteres trinucleares de rutênio com ponte u-oxo. A composição do produto parece não mudar com o aumento do tempo reacional. Este resultado nos leva a concluir pela necessidade de se cercar do maior número de técnicas analíticas possíveis, quando da caracterização de um produto de síntese inédito.

A determinação da estabilidade térmica dos complexos $\text{Ru}_2\text{-cet}$ e $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ por variação isotérmica de massa trouxe indícios de que a principal etapa de decomposição de ambos os complexos, apesar de em um primeiro momento parecer homogênea, pode apresentar várias subetapas, evidenciando um mecanismo de reação mais complexo.

Encontrou-se evidências de que modelo que melhor descreve a decomposição do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$ é o de reação de 3ª ordem (F3), enquanto que para o $\text{Ru}_2\text{-cet}$ não foi possível determinar nenhum modelo, devido a heterogeneidade dos dados obtidos. Quanto à

estabilidade térmica, o complexo Ru₂-cet apresentou uma energia de ativação maior, e portanto uma maior estabilidade, do que o Ru₂-ibp quando utilizado o método de cálculo em que se considera a velocidade máxima de reação. No entanto, quando se utiliza o método de cálculo em que se considera o tempo necessário para que ocorra uma perda de massa fixa, o Ru₂-ibp exibiu uma energia de ativação maior. Tais resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os dois complexos apresentaram um processo de decomposição bastante diferente.

A solubilidade aquosa dos fármacos orgânicos Hibp e Hcet diferiu daquelas relatadas na literatura, possivelmente em razão da utilização de metodologias diferentes. Os complexos Ru₂-ibp e Ru₂-cet mostraram-se completamente insolúveis em água.

A solubilidade dos complexos Ru₂-ibp, Ru₂-cet foi determinada nos solventes metanol, etanol e 2-propanol. A ordem de solubilidade do Ru₂-ibp é 2-propanol > metanol > etanol. Concluiu-se que o Ru₂-ibp é mais solúvel em metanol do que etanol, provavelmente pela possibilidade de o solvente interagir com o complexo pelas posições axiais, é possível que ocorra substituição parcial de cloreto pelo solvente. A ordem de solubilidade do Ru₂-cet é metanol > etanol > 2-propanol, podendo ser correlacionada diretamente com o seu valor de lipofilicidade. Não foram observados aumentos significativos de solubilidade dos complexos em misturas de água e os cossolventes até que fosse atingido ao menos a proporção de 60:40 cossolvente:água.

A lipofilicidade foi avaliada pelo coeficiente de partição para os fármacos ibuprofeno, cetoprofeno e fenoprofeno cálcico, e para os complexos Ru₂-act, Ru₂-cet e Ru₂-ibp. Os valores encontrados para os fármacos diferiram dos relatados na literatura, evidenciando novamente a influência do método na obtenção de resultados. Para os complexos, o Ru₂-ibp mostrou-se mais lipofílico do que o Ru₂-cet, acompanhando a tendência de seus fármacos de origem. O complexo Ru₂-act mostrou-se hidrofílico, o que já era

esperado devido à sua boa solubilidade aquosa. De um modo geral, os complexos Ru₂-ibp e Ru₂-cet apresentam uma lipofilicidade comparável a vários fármacos existentes no mercado, mostrando um bom potencial para atravessar as principais barreiras biológicas.

Foram propostos parâmetros para a determinação da velocidade de dissolução intrínseca do Ru₂-ibp.

.

6 APÊNDICES

APÊNDICE 1

Tabela A1: Constantes de Pascal (CP) contribuição magnética dos íons e átomos em 10^{-6} unidades CGS

Cátions	CP (10^{-6} unid. CGS)	Ânions	CP (10^{-6} unid. CGS)
Ag^+	-28	F^-	-9
Li^+	-1,0	Cl^-	-23
Na^+	-6,8	Br^-	-35
K^+	-14,9	I^-	51
Rb^+	-22,5	NO_3^-	-19
Cs^+	-35,0	ClO_3^-	-30,2
Tl^+	-35,7	ClO_4^-	-32
NH_4^+	-13,3	CN^-	-13
Hg^{2+}	-40,0	NCS^-	-31
Mg^{2+}	-5,0	OH^-	-12
Zn^{2+}	-15,0	SO_4^{2-}	-40
Pb^{2+}	-32,0	O^{2-}	-12,0
Ca^{2+}	-10,4	$\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$	-49
Mn^{2+}	-14		
Fe^{2+}	-13	<i>Constituintes</i>	CP (10^{-6} unid. CGS)
Fe^{3+}	-10	C=C	+5,5
Co^{2+}	-12	C=C	+0,8
Co^{3+}	-10	C=C-C=C	+10,6
Cu^{2+}	-11	C (anel benzênico)	+0,24
Mn^{3+}	-10	N=N	+1,8
Cr^{3+}	-10	C-Cl	+3,1
Ru^{2+}	-23	C-Br	+4,1

Átomos Neutros	CP (10 ⁻⁶ unid. CGS)	Alguns Ligantes	CP (10 ⁻⁶ unid. CGS)
H	-2,93	H ₂ O	-13
C	-6,00	NH ₃	-18
N (anel)	-4,61	C ₂ H ₄	-15
N (imida)	-2,11	CH ₃ COO ⁻	-30
O (éter ou álcool)	-4,61	NH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂ (en)	-46
O (aldeído ou cetona)	+1,73	C ₂ O ₄ ²⁻	-25
O (carboxílico)	-3,36	Acetilacetato (acac ⁻)	-52
P	-26,3	Piridina (py)	-49
F	-6,3	Bipiridina (bipy)	-105
Cl	-20,1	o-fenantrolina (phen)	-128
Br	-30,6		
I	-44,6		
S	-15,0		

APÊNDICE 2: Massas utilizadas para o preparo das soluções utilizadas para determinação do coeficiente de partição

Tabela A2: Massas utilizadas para o preparo das soluções utilizadas para determinação do coeficiente de partição

Amostra	Massa (mg)
Cetoprofeno	11,6
Fenoprofeno cálcico	15,0
Ibuprofeno	14,0
Ru ₂ -act	10,0
Ru ₂ -cet	26,6
Ru ₂ -ibp	21,2
Ru ₂ -feno	24,2

APÊNDICE 3: Curvas de calibração utilizadas nas quantificações descritas no trabalho.

Figura A1: Curvas de calibração do cetoprofeno, fenoprofeno cálcico, ibuprofeno e Ru₂-act em água

TabelaA3: Valores da equação da reta das curvas de calibração da Figura A1:

Composto	Comprimento de onda (nm)	Coefficiente angular	Erro padrão	Intercepto	Erro padrão	R ²
Cetoprofeno	265	95,316	1,15	-0,0023	0,009	0,9993
Fenoprofeno cálcico	271	5,753	0,05	0,0523	0,005	0,9997
Ibuprofeno	221	38,480	0,5	1,74X10 ⁻⁴	0,07	0,9992
Ru ₂ -act	428	1,451	0,003	-0,0105	0,014	0,9981

Figura A2: Curvas de calibração do Ru₂-cet e Ru₂-ibp em metanol

TabelaA4: Valores da equação da reta das curvas de calibração da Figura A2:

Composto	Comprimento de onda (nm)	Coefficiente angular	Erro padrão	Intercepto	Erro padrão	R ²
Ru ₂ -cet	254	53,462	1,150	0,025	0,009	0,9981
Ru ₂ -cet	431	0,5326	0,009	0,0039	0,009	0,9990
Ru ₂ -ibp	221	51,727	0,020	0,006	0,020	0,9972
Ru ₂ -ibp	428	0,6621	0,014	0,0186	0,014	0,9977

FiguraA3: Curvas de calibração do cetoprofeno, fenoprofeno cálcio, Ibuprofeno e Ru₂-act em metanol

Tabela A5: Valores da equação da reta das curvas de calibração da Figura A3:

Composto	Comprimento de onda (nm)	Coefficiente angular	Erro padrão	Intercepto	Erro padrão	R ²
Cetoprofeno	260	60,3861	2,3809	-0,0039	0,02099	0,9938
Fenoprofeno cálcico	271	5,972	0,160	-0,004	0,015	0,9971
Ibuprofeno	221	42,942	0,767	5,8X10 ⁻⁴	0,014	0,9987
Ru ₂ -act	428	1,45	0,01	0,042	0,008	0,9993

Figura A4: Curvas de calibração do Ru₂-cet e Ru₂-ibp em etanol

Tabela A6: Valores da equação da reta das curvas de calibração da Figura A4:

Composto	Comprimento de onda (nm)	Coefficiente angular	Erro padrão	Intercepto	Erro padrão	R ²
Ru ₂ -cet	254	73,398	3,317	-0,0177	0,0282	0,9918
Ru ₂ -cet	438	0,543	0,003	0,0066	0,00256	0,9998
Ru ₂ -ibp	221	43,020	1,526	0,0621	0,0256	0,9949
Ru ₂ -ibp	422	0,693	0,009	0,0183	0,0075	0,9993

FiguraA5: Curvas de calibração do Ru₂-cet e Ru₂-ibp em 2-propanol

Tabela A7: Valores da equação da reta das curvas de calibração da Figura A5:

Composto	Comprimento de onda (nm)	Coefficiente angular	Erro padrão	Intercepto	Erro padrão	R ²
Ru ₂ -cet	265	60,290	1,997	-0,0191	0,0267	0,9956
Ru ₂ -cet	451	0,632	0,006	0,0029	0,0056	0,9997
Ru ₂ -ibp	221	44,97	0,63	-0,0251	0,0051	0,9989
Ru ₂ -ibp	444	0,716	0,004	0,015	0,004	0,9998

APÊNDICE 4: Valores utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius:

Tabela A7: Valores de $1/T$ e $\ln k$, utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$, considerando 3ª ordem [F3]

$1000/T, \text{K}^{-1}$	$k \text{ [F3]}$
2,113	-4,406
2,069	-4,575
2,027	-4,546
1,987	-3,980
1,948	-4,317
1,911	-3,340
1,875	-2,479
1,841	-1,295
1,807	-0,045
1,775	

Tabela A8: Valores de $1/T$ e $\ln(d\alpha/dt)_{\text{máx}}$, utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius do $\text{Ru}_2\text{-ibp}$

$1000/T, \text{K}^{-1}$	$\ln(d\alpha/dt)_{\text{máx}}$
2,113	-3,746
2,069	-3,902
2,027	-3,542
1,987	-3,110
1,948	-2,965
1,911	-2,663
1,875	-2,361
1,841	-2,282
1,807	-2,126
1,775	-1,885

Tabela A9 Valores de $1/T$ e $\ln t$ (min), utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius do Ru₂-ibp

$1000/T, K^{-1}$	$\ln t$
2,113	3,188
2,069	2,526
2,027	1,749
1,987	1,179
1,948	0,560

Tabela A10: Valores de $1/T$ e $\ln(da/dt)_{\text{máx}}$, utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius do Ru₂-cet:

$1000/T, K^{-1}$	$\ln(da/dt)_{\text{máx}}$
2,027	-4,851
1,987	-4,476
1,948	-3,851
1,911	-3,396
1,875	-2,907

Tabela A11: Valores de $1/T$ e $\ln$ (min), utilizados para a construção dos gráficos de Arrhenius do Ru₂-cet:

$1000/T, K^{-1}$	$\ln t$
2,027	2,890
1,987	2,708
1,948	1,946
1,911	1,447
1,875	1,099

APÊNDICE 5: Coeficientes de correlação obtidos pela aplicação do método dos mínimos quadrados para os dados obtidos experimentalmente para as equações de reação no estado sólido selecionadas

Tabela A 12: Coeficientes de correlação obtidos pela aplicação do método dos mínimos quadrados para os dados obtidos experimentalmente para as equações de reação no estado sólido selecionadas na análise do Ru₂-ibp

Modelo <i>Correlação</i>	Exponencial	Avrami uni	Avrami bi	Avrami Tri	Avrami	Prout-Tompkins	Contração uni	Contração de área	Contração de Volume	Difusão uni	Difusão bi	Difusão tri	Gistling-Brounshtein	1ª ordem	2ª ordem	3ª ordem
R^2 200	0,9755	0,9951	0,9921	0,9883	0,9860	0,9805	0,9980	0,9982	0,9984	0,9970	0,9962	0,9953	0,9959	0,9988	0,9996	0,9998
R^2 210	0,9092	0,9427	0,9362	0,9292	0,9256	0,9184	0,9500	0,9511	0,9522	0,9735	0,9756	0,9777	0,9763	0,9543	0,9604	0,9661
R^2 220	0,7961	0,8376	0,8295	0,8210	0,8167	0,8096	0,8453	0,8471	0,8491	0,8780	0,8826	0,8873	0,88420	0,8529	0,8640	0,8745
R^2 230	0,9423	0,9615	0,9582	0,9548	0,9530	0,9518	0,9625	0,9634	0,9651	0,9634	0,9767	0,9796	0,9777	0,9676	0,9744	0,9804
R^2 240	0,9721	0,9802	0,9785	0,9774	0,9767	0,9763	0,9804	0,9811	0,9817	0,9852	0,9866	0,98803	0,9871	0,9828	0,9861	0,9889
R^2 250	0,9900	0,9963	0,9954	0,9945	0,9940	0,9941	0,9960	0,9964	0,9969	0,9981	0,9989	0,9989	0,9992	0,9977	0,9993	0,9999
R^2 260	0,9786	0,9900	0,9886	0,9871	0,9864	0,9874	0,9880	0,9892	0,9903	0,9908	0,9934	0,9959	0,9943	0,9924	0,9972	0,9996
R^2 270	0,9741	0,9941	0,9923	0,9903	0,9891	0,9915	0,9898	0,9920	0,9939	0,9898	0,9965	0,9993	0,9978	0,9969	0,9996	0,9932
R^2 280	0,9582	0,9883	0,9860	0,9836	0,9822	0,9870	0,9779	0,9822	0,9860	0,9767	0,9858	0,9946	0,9893	0,9922	0,9999	0,9931
R^2 290	0,9216	0,9885	0,9897	0,9903	0,9904	0,9854	0,9677	0,9818	0,9899	0,9330	0,9642	0,9925	0,9816	0,9843	0,8097	0,6100

Tabela A 12: Coeficientes de correlação obtidos pela aplicação do método dos mínimos quadrados para os dados obtidos experimentalmente para as equações de reação no estado sólido selecionadas na análise do Ru₂-cet

Modelo	Exponencial	Avrami uni	Avrami bi	Avrami Tri	Avrami	Prout-Tompkins	Contração uni	Contração de área	Contração de Volume	Difusão uni	Difusão bi	Difusão tri	Gistling-Brounshtein	1ª ordem	2ª ordem	3ª ordem
<i>Correlação</i>																
R^2 220	0,9805	0,9948	0,9925	0,9898	0,9882	0,9851	0,9969	0,9872	0,9975	0,9998	0,9995	0,9991	0,9994	0,9981	0,9993	0,9999
R^2 230	0,9802	0,9998	0,9986	0,9963	0,9945	0,9925	0,9999	0,9998	0,9995	0,9917	0,9868	0,9804	0,9848	0,9986	0,9911	0,9780
R^2 240	0,9741	0,9999	0,9993	0,9973	0,9958	0,9967	0,9994	0,9999	0,9997	0,9978	0,9927	0,9824	0,9897	0,9976	0,9762	0,9359
R^2 250	0,8766	0,9986	0,9954	0,9900	0,9863	0,9980	0,9612	0,9784	0,9913	0,9495	0,9806	0,9980	0,9921	0,9988	0,8641	0,6821
R^2 260	0,7649	0,9843	0,9800	0,9730	0,9684	0,9832	0,8833	0,9249	0,9606	0,8309	0,9002	0,9891	0,9415	0,9846	0,6081	0,3828

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agotegaray, M. A.; Boeris, M. A.; Quinzani, O. V. Significant anti-inflammatory properties of a copper(ii) fenoprofenate complex compared with its parent drug. Physical and chemical characterization of the complex. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.21, p.2294-2301, 2010.
- Alexiou, A. D. P.; Dovidauskas, S.; Toma, H. E. Propriedades e aplicações de clusters trinucleares de carboxilatos de rutênio. *Quim. Nova*, v.23(6), p.785-793, 2000.
- Allen Jr., L. V.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos* 8ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Andrade, A.; Namora, S. F.; Woisky, R. G.; Wiesel, G.; Najjar, R.; Sertié, J. A. A.; de Oliveira Silva, D. Synthesis and characterization of a diruthenium-ibuprofenato complex. Comparing its anti-inflammatory activity with that of a copper(II)-ibuprofenato complex. *Inorg. Biochem.*, v.81, p.23-27, 2000.
- Ang, W. H.; Casini, A.; Sava, G.; Dyson, P. J. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. *J. Organomet. Chem.*, v. 696, p. 989-998, 2011.
- Angaridis, P. Ruthenium compounds In Cotton, F. A.; Murilo, R. A.; Walton, R. A. (Ed.) *Multiple bonds between metal atoms* 3rd Ed. New Yourk: Springer Science and Business Media, Inc., 2005.
- Antonarakis, E. S.; Emadi, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer Chem. Pharm.*, v. 66, p. 1-9, 2010.
- Aquino, M. A. S. Diruthenium and diosmium tetracarboxylates: synthesis, physical properties and applications. *Coord. Chem. Rev.*, v.170, p. 141-202, 1998.
- Aquino, M. A. S. Recent developments in the synthesis and properties of diruthenium tetracarboxylates. *Coord. Chem. Rev.*, v. 248, p.1025-, 2004.
- Aulton, M. E. Dissolução e solubilidade em Aulton, M. E. (Ed.) *Delineamento de formas farmacêuticas* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- Avdeef, A. ; Box, K. J.; Comer, J. E. A. ; Hibbert, C.; Tam, K. Y. pH-Metric logP 10. Determination of Liposomal Membrane-Water Partition Coefficients of Ionizable Drugs *Pharm. Res.* v.15, p. 209-215, 1998.
- Barnett, S. P.; Hill, A. P.; Livingstone, D. J.; Wood, J. A new Method for the Calculation of Partition Coefficients from Experimental Data for Both Mixtures and Pure Compounds. *Quant. Struct.-Act. Relat.* v.11, p.505-509. 1992.
- Benadiba, M. *Análise da expressão de proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, apoptose, angiogênese, invasão e migração de células C6 in vitro e in vivo, após tratamento com o ácido gama-linolênico (GLA) e com um novo complexo dirutênico contendo ibuprofeno (Ru-ibp)*. 2007. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Bennett, M. J.; Caulton, K. G.; Cotton, F. A. Structure of tetra-n-butyratodiruthenium chloride, a compound with a strong metalmetal bond. *Inorg. Chem.*, v. 8, p. 1, 1969.

- Bouma, M.; Nuijen, B.; Sava, G.; Perbellini, A.; Flaibani, A.; van Steenbergen, M.J.; Talsma, H.; Kettenes-van den Bosch, J.J.; Bult, A.; Beijnen, J.H.; Pharmaceutical development of a parenteral lyophilized formulation of the antimetastatic ruthenium complex NAMI-A. *Int. J. Pharm.* v.248, p.247-259, 2002.
- Brown, M. e. (ed.) *Introduction to thermal analysis*. 1st ed. London: Chapman & Hall, 1988.
- Brzezińska, E.; Stolarska, J. Determination of the partition and distribution coefficients of biologically active compounds by reversed-phase thin-layer chromatography. *J. Pl. Chromatogr.* v18, p.443-449, 2005.
- Burnham, L.; Dollimore, D.; Alexander, K. A rising temperature kinetic model to describe complex reaction kinetic of a drug: procainamide hydrochloride. *Termochim. Acta* n.356-358, p.15, 2000.
- Caplan, J. F.; Murphy, C. A.; Swansburg, S.; Lemieux, R. P.; Cameron, T. S.; Aquino, M. A. S.; evidence for room temperature mesomorphism in a mixed-valent diruthenium (ii,iii) quintapalmitoleate polymer. *Can. J. Chem.*, v. 76, p.1520-1523, 1988.
- Castro, M. A.; Roitberg, A. E.; Cukiernik, F. D. Theoretical and experimental studies of diruthenium tetracarboxylates structure, spectroscopy, and electrochemistry. *Inorg. Chem.*, v. 47, p. 4682-4690, 2008.
- Chow, D. D.; Karara, A. H. Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen-/I-cyclodextrin complex system. *Int. J. Pharm.*, v. 28, p. 95-101, 1986.
- Chrissafis, K. Kinetics of thermal degradation of polymers-complementary use of isoconversional and model-fitting methods. *J. Therm. Anal. Calorim.*, n.95, p.273, 2009.
- Cides, L. C. S.; Araújo, A. A. S.; Santos-Filho, M.; Matos, J. R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *J. Therm. Anal. Calorim.*, v.84, p.441-445, 2006.
- Cotton, F. A.; Pedersen, E., Magnetic and electrochemical properties of transition metal complexes with multiple metal-to-metal bonds. II. $[\text{Ru}_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})_4]^{n+}$ with $n = 0$ and 1 . *Inorg. Chem.* v. 14, 388-391, 1975.
- Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced inorganic chemistry*. 5th Ed. New York: John Wiley & Sons, 1988.
- Cukiernik, F. D.; Ibn-Elhaj, M.; Chaia, Z. D.; Marchon, J. C.; Giroud-Godquin, A. M.; Guillon, D.; Skoulios, A.; Maldivi, P. Mixed-valent diruthenium (II,III) long-chain carboxylates. 1. Molecular design of columnar liquid-crystalline order. *Chem. Mat.*, v. 10, p. 83-91, 1998.
- De Biasi, V.; Lough, W. J.; Evans, M. B. Study of the lipophilicity of organic bases by reversed-phase liquid chromatography with alkaline eluents. *J. Chromatogr. B*, v.353, p.279-284, 1986.
- De Oliveira Silva, D. *Tetracarboxilatos dimetalados: Síntese, caracterização, propriedades e estudo de suas potencialidades para as áreas de metalofármacos e materiais*. 2009. Tese (Livro Docência) – Instituto de Química – Universidade de São Paulo.
- De Oliveira Silva, D. Perspectives for novel mixed diruthenium-organic drugs metallopharmaceuticals in cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medical Chem.*, v. 10, p. 312-23, 2010.

- Deschamps-Labat, I.; Pehourcq, F.; Jagou, M. ; Bannwarth, B. Relationship between lipophilicity and binding to human serum albumin of arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J. Pharm. Biomed. Anal.** v.16, p.223-229, 1997.
- De Souza, S. P. M. C.; de Moraes, F. E.; dos Santos, E. V.; Martinez-Huitle, C. A.; Fernandes N. S. Determination of calcium content in tablets for treatment of osteoporosis using thermogravimetry (TG). **J. Therm. Anal. Calorim.** v.11, p.1965-1970, 2013.
- Dodd, J. W.; Tonge, K. H. **Thermal methods**. Chichester: John Wiley & Sons, 1987.
- Dos Santos, R. R. P. **Metalofármacos de rutênio: síntese, caracterização, atividade frente à linhagem celular K562 e estudos de interação com albumina do soro humana (HSA)**. 2009. Tese (Doutorado Direto) – Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Dumanovic, D.; Kosanovic, Dj.; Mrdakovic, D.; Jovanovic, J. Solubilization of ipronidazole by cosolvents. **Pharmazie** v.47, p.603, 1992.
- Estiú, G.; Cukiernik, F. D.; Maldivi, P.; Poizat, O. Electronic, Magnetic, and Spectroscopic Properties of Binuclear Diruthenium Tetracarboxylates: A Theoretical and Experimental Study. **Inorg. Chem.**, v. 38, p. 3030-3039, 1999.
- Figgis, B. M.; Lewis, J. Technique of Inorganic Chemistry, **Interscience**, v. 4, p. 137, 1965.
- Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. **Principles of Medicinal Chemistry**. 4th. Ed New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
- Franks, F.; Ives, D. J. G. The structural properties of alcohol-water mixtures. **Quart. Rev.**, n.20, p.01-44, 1966.
- Fuji, M.; Hori, N.; Shiozawa, K.; Wakabayashi, K.; Kahwahara, E.; Matsumoto, M. Effect of fatty acid esters on permeation of ketorofen through hairless rat skin. **Int. J. Pharm.**, v.205, p.117-125.
- Galwey, A. Brown, M. Isothermal kinetic-analysis of solid-state reactions using plots of rate against derivative function of the rate equation. **Thermochim. Acta**, v. 270, p.1-25, 1995.
- Gavrilin, M. V.; Lukashova, L. A.; Fat'yanova, E. A.; Ziep, C. V.; Kompantseva, E. V. Study of the interaction of ibuprofen with various polymers. **Pharm. Chem. J.**, v. 33, p. 604-606, 1999.
- Geary, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coord. Chem. Rev.**, v.7, p.81-122, 1971.
- Gielen, M.; Tiekink, E.R.T. **Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents – The use of metals in medicine**. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.
- Gibson, M. (Ed.), **Pharmaceutical Preformulation and Formulation**. Boca Raton: CRC, 2001.
- Griffin, S.; Wyllie, S. G.; Markham, J. Determination of octanol–water partition coefficient for terpenoids using reversed-phase high-performance liquid chromatography **J. Chromatogr. A**, v. 864, p.221–228, 1999.
- Guo, Z.; Sadler, P. J. Metals in Medicine. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 38, p.1512-1531, 1999.
- Haines, P. J. **Thermal methods of analysis. Principles, application and problems**. London: Chapman & Hall, 1995.

- Halikia, I.; Neou-Syngouna, I.; Kolitsa, D. Isothermal kinetic analysis of thermal decomposition of -magnesium hydroxide using thermogravimetric data. *Thermochim. Acta*, v.320, p.75-88, 1998.
- Hartinger, C. G.; Zorbas-Seifried, S.; Jakupec M. A.; Kynast, B.; Zorbas, H. Keppler, B. K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). *J. Inorg. Biochem.* v.100, 891-904.2006.
- Hirsch, C. A.; Messenger, R. J. Brannon, J. L. Fenoprofen: Drug selection and preformulation stability studies. *J. Pharm. Sci.* v.67(2), p.231-236, 1978.
- Hitzel, L.; Watt, A. P.; Locker, K. L. An Increased Throughput Method for the Determination of Partition Coefficients *Pharm. Res.*, v.17,p.1389-1395, 2000.
- House, J. E. *Principles of chemical kinetics*, 2nd ed. New York: Academic Press ,2007.
- Jain, A.; Slebodnick, C.; Winkel, B. S. J.; Brewer, K. J. Enhanced DNA photocleavage properties of Ru(II) terpyridine complexes upon incorporation of methylphenyl substituted terpyridine and/or the polyazine bridging ligand dpp (2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine). *J. Inorg. Biochem.* v.102, p.1854-1861, 2009.
- Kaplan, S. A. Biopharmaceutical considerations in drug formulation design and evaluation, *Drug Metab. Rev.*, v.1, p15-33, 1972.
- Khalifeh, I. *Thermodynamic evaluation of ibuprofen solubility in aqueous and non-aqueous cosolvent systems*. 2000. Tese (Doutorado) – Universidade de Purdue, West Lafayette, Estados Unidos.
- Khawam , A.; Flanagan, D. R. Solid-state kinetic models: basics and mathematical fundamentals. *J. Phys. Chem. B*, v.110, p. 17315-17328, 2006.
- Keppler, B. K. *Metal complexes as anticancer agents. The future role of inorganic chemistry in cancer therapy*. *New J. Chem.*, v.14, p. 389-403, 1990.
- Keppler, B. K. (Ed.) *Metal complexes in cancer chemotherapy*. New York; VCH, 1993.
- Korabathina, K.; Benbadis, S. R.; Likosky, D. Methanol Toxicity. *Medscape references* (citado em 13 de dezembro de 2013). Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview>, acesso em 25 de janeiro de 2014.
- Lambert, W. J.; Wright, L. A.; Stevens, J. K. Development of a Preformulation Lipophilicity Screen Utilizing a C-18-Derivatized Polystyrene-Divinylbenzene High-Performance Liquid Chromatographic (HPLC) Column. *Pharm Res.*, v.7, p.577-586, 1990.
- Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.*, v.71, p.525–616, 1971
- Levina, A.; Mitra, A.; Lay, P. A. Recent developments in ruthenium anticancer drugs. *Metallomics*, v. 1, p. 458-470, 2009.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Del. Rev.*, p.3-25, 1997.

- Löbenberg, R.; Amidon, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur.J. Pharm. Biopharm.*, v.50, p.3-12, 2000.
- Loftsson, T.; Olafsdottir, B. J.; Fridriksdottir, H.; Jonsdottir, S. Cyclodextrin complexation of NSAIDs: physicochemical characteristics. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.1, p. 95-101, 1993.
- Martin, D. S.; Newman, R. A.; Vlasnik, L. M. Crystal structure and polarized electronic spectra for diruthenium tetraacetate chloride. *Inorg. Chem.*, v. 19, 3404-3407, 1980.
- Mendoza-Ferri, M. G.; Hartinger, C. G.; Einchinger, R. E.; Stolyarova, N.; Severin, K.; Jakupec, M. A.; Nazarov, A. A.; Keppler, B. K. Influence of the Spacer Length on the *in Vitro* Anticancer Activity of Dinuclear Ruthenium–Arene Compounds. *Organometallics*. v.27 , p.2405-2407, 2008.
- Mendoza-Ferri, M. G.; Hartinger, C. G.; Mendoza, M. A.; Groessl, M.; Egger, A. E.; Eichinger, R. E.; Mangrun, J. B.; Farrel, N. P.; Maruszak, M. ; Berdnarski, P. J.; Flein, F.; Jakupec, M. A.; Nazarov, A. A.; Severin, K.; Keppler, B. K. Transferring the Concept of Multinuclearity to Ruthenium Complexes for Improvement of Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* v.52, p.916-925, 2009.
- Miskowski, V. M.; Loehr, T. M. e Gray, H.B. Electronic and vibrational spectra of $\text{Ru}_2(\text{carboxylates})_4^+$ complexes. Characterization of a high-spin metal-metal ground state. *Inorg. Chem.*, v.26, p. 1098-1108, 1987.
- Miskowski, V. M.; Gray, H. B. Electronic spectra of $\text{Ru}_2(\text{carboxylate})_4^+$ complexes. Higher electronic excited states. *Inorg. Chem.*, v.27, p.2501-2506, 1988.
- Monkhouse, D. C.; Van Campen, L. Solid state reactions – theoretical and experimental aspects. *Drug Develop. Ind. Pharm.* v.10, p.1175-1276, 1984.
- Morimoto, Y.; Hatanaka, T.; Sugibayashi, K.; Omiya, H. [Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin](#). *J. Pharm. Pharmacol.* v.44, p.634-639, 1992.
- Nakamoto, K. *Infrared spectra of inorganic and coordination compounds, part B*. 6th ed., New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.
- Norman, J. G.; Renzoni, G. E.; Case, D. A. Electronic structure of $\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4^{4+}$ and $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CR})_4^{4+}$ complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 101, p. 5256-5267, 1979.
- O’Neil, M. (Ed.), *The Merck Index*,. Whitehouse Station: N.J.Merck. 2006.
- Onori, G.; Santucci, A. Dynamical and structural properties of water/alcohol mixtures. *J. Mol. Liq.* v.69, p.161-181, 1996.
- Palm, K.; Stenberg, P.; Luthman, K.; Artursson, P. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. *Pharm Res.* v.14, p. 568-571, 1997.
- Patterson, J.; Bary, A.; Rades, T. Physical stability and solubility of thermotropic mesophase of fenoprofen calcium as pure drug and in a tablet formulation. *Int. J. Pharm.*, v.247, p.147-155, 2002.
- Peresie, H. J., Stanko, J. A. Mulay, L. N. Magnetic susceptibility of ruthenium(III) in tris-ethylenediamine salts. Effects of outer sphere ligands. *Chem. Phys. Lett.*, v. 31, p. 392-394, 1975.

- Pieper, T.; Borsky, K.; Keppler, B. K. Non-platinum antitumor compounds. *Top. Biol. Inorg. Chem.*, v. 1, p. 171-179, 1999.
- Phillips, C. A.; Michiniak, B. B. Transdermal delivery of drugs with differing lipophilicities using azone analogs as dermal penetration enhancers. *J. Pharm. Sci.*, v.84, p.1427-1433, 1995.
- Poole, S. K.; Poole, C. F. Separation methods for estimating octanol–water partition coefficients. *J. Chromatogr. B*, v.797, p. 3–19, 2003.
- Potu, A.; Pasunooti, S.; Veerareddy, P.; Burra, S. Formulation and evaluation of fenoprofen calcium compressed coated tablets for colon specific drug delivery. *Asian J Pharm Clin Res.*, v.4, p.88-95, 2011.
- Ribeiro, G. *Complexos de dirutênio com os fármacos ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno, indometacina, e com ácido γ -linolênico: Síntese, caracterização, avaliação da ação antiproliferativa sobre células tumorais e estudo da interação da unidade dimetálica com adenina e adenosina*. 2006. Tese (Doutorado) – Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Ribeiro, G. Benadiba, M. Colquhoun, A. de Oliveira Silva, D. Diruthenium(II,III) complexes of ibuprofen, aspirin, naproxen and indomethacin non-steroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, characterization and their effects on tumor-cell proliferation. *Polyhedron*, v. 27, p. 1131-1137, 2008.
- Rhodes, C. T. Introductory overview In Cartensen, J. T.; Rhodes, C. T. *Drug Stability – Principles and practices* 3rd Ed. New York; Marcel Dekker, 2000.
- Rubino, J. T. Cosolvents and cosolvency em: *Encyclopedia or Pharmaceutical Technology*, v.3. New York: Marcel Dekker, 1990.
- Rosemberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature*, v.222, p.385-386, 1969.
- Rusjan, M. C. ; Sileo, E. E.; Cukiernik, F. D. Thermal decomposition of mixed-valent diruthenium pentakis(alkanoates) enhanced by their liquid crystalline state. *Solid State Ion.* v. 124, p.143-147, 1999.
- Rusjan, M. C.; Sileo, E. E.; Cukiernik, F. D. Thermal stability of mixed-valent diruthenium (II,III) carboxylates *Solid State Ion.*, v. 159, p.389-396, 2003.
- Sangster, J. *Octanol-water partition coefficients: Fundamentals and physical chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons (1997).
- Santos, R. L. S. R. *Metalofármacos de dirutênio(II,III); Síntese, caracterização e interações com biomoléculas e ciclodextrina*. 2012. Tese (Doutorado) – Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Santos, R. L. S. R.; van Eldik, R., de Oliveira Silva, D. Thermodynamics of axial substitution and kinetics of reactions with amino acids for the paddlewheel complex tetrakis(acetato)chloridiruthenium(ii,iii). *Inorg. Chem.*, v.51, p.6615-6625, 2012a.
- Santos, R. L. S. R. ,Bergamo, A., Sava, G., de Oliveira Silva, D. Synthesis and characterization of a diruthenium(II,III)-ketoprofen compound and study of the in vitro effects on CRC cells in comparison to the naproxen and ibuprofen derivatives. *Polyhedron*, v. 42, p.175-181, 2012b.

- Sava, G.; Pacor, S.; Bergamo, A.; Cocchietto, M.; Mestroni, G.; Alessio, E. Effects of ruthenium complexes on experimental tumors: irrelevance of cytotoxicity for metastasis inhibition. **Chem.-biol. Interact.**, v.95, p.109-126,1995.
- Sava, G.; Alessio, E.; Bergamo, A.; Mestroni, G. Sulfoxido ruthenium complexes. **Top. Biol. Inorg. Chem.**, v. 1, p. 143-169, 1999.
- Sava, G.; Zorzet, S.; Turrin, C.; Vita, F.; Soranzo, M. R.; Zarbucchi, G.; Cocchietto, M.; Bergamo, A.; DiGiovine, S.; Pezzoni, G.; Sartor, L.; Garbisa, S. Dual action of NAMI-A in inhibition of solid tumor metastasis: selective targeting of metastatic cells and binding to collagen. **Clin. Cancer Res.**, v. 9, p. 1898-1905, 2003.
- Screnci, D.; McKeage, M. J.; Galettis, P.; Hambley, T. W. Palmer, B. D.; Baguley, B. C. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. **Br. J. Cancer**, v.82, p.966-972, 2000.
- Shawesh, A. M.; Kallionen, S.;Hellen, L.; Yliruusi, J. Evaluation of indomethacin solubility in different cosolvent and effect of enhancers on the solubility. **Pharmazie**, v.47, p.603, 1998.
- Sheng, J. J.; Kasim, N. A.; Chandrasekharan, R.; Amidon, L. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, detopofen: effects of pH combined with surfactant. **Eur.J. Pharm. Sci.** v.29, p.306-314, 2006.
- Silva-Júnior, A. A.; Scarpa, M. V.; Pestana, K. C.; Mercuri, L. P.; Matos, J. R.; Oliveira, A. G. Thermal analysis of biodegradable microparticles containing ciprofloxacin hydrochloride obtained by spray drying. **Thermochim. Acta**, n. 467, p. 91, 2008.
- Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. New Ruthenium Carboxylate Complexes. **J. Inorg. Nucl. Chem.**, v. 28, p. 2285-2291, 1966.
- Süss-Fink, G. Arene ruthenium complexes as anticancer agents. **Dalton Trans.**, p. 1673-1688, 2010.
- Sweetana, S.; Akers, M. J. Solubility principles and practices for parenteral drug dosage form development. **J. Pharm. Sci. Tech.** n.50, p.330, 1996.
- Takahashi, K.; Sakano, H.; Numata,N.; Kuroda, S.; Mizuno, N. Effect of fatty acids diesters on permeation of anti-inflammatory drugs through reat skin. **Drug Dev. Ind. Pharm.** v.28 p.1285-1294, 2002.
- Thun, M. J.; Henley, S. J.; Patrono, C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues, **J. Nat. Cancer Inst.**, v. 94, p. 252-266, 2002.
- Tobien, A. A.; Varlashkin, P. X-ray powder diffraction analysis of $\pm$ fenoprofen calcium dihydrate. **Powder diffraction**, v.15, n.3, p.244-246, 2002.
- Tomasetti, M.; Catalani, A.; Rossi, V.; Vecchio, S. Thermal analysis of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, n. 37, p.949, 2005.
- Ungell, A., In Vitro Absorption Studies and Their Relevance to Absorption from the GI Tract. **Drug Dev. Ind. Pharm.** v.23, p.879-892, 1997.

- United States Pharmacopoeia* , 35th. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2012.
- Van Rijt, S. H.; Sadler, P. J. Current applications and future potencial for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Disc. Today.*, v. 14, p. 1089-1097, 2009.
- Velders, A. H.; Bergamo, A.; Alessio, E.; Zangrando, E.; Haasnoot, J. G.; Casarsa, C.; Cocchietto, M.; Zorzet, S.; Sava, G. Synthesis and Chemical-Pharmacological Characterization of the Antimetastatic NAMI-A-Type Ru(III) Complexes (Hdmtpp)[*trans*-RuCl₄(dmsso-S)(dmtpp)], (Na)[*trans*-RuCl₄(dmsso-S)(dmtpp)], and [*mer*-RuCl₃(H₂O)(dmsso-S)(dmtpp)] (dmtpp = 5,7-Dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine) *J. Med. Chem.*, v 47, p.1110-1121.2004.
- Vecchio, S.; Rodante, F.; Tomassetti, M. Thermal stability of disodium and calcium phosphocyn and the effects of the excipiente evaluated by thermal analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* v.24, p.1111-1123, 2001.
- Vueba, M. L.; Pina, M. E.; Veiga, F.; Sousa, J. J.; Batista de Carvalho, L. A. E. Conformational study of ketoprofen by combined ab initio MO calculations and Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.*, v.307, p.56-65, 2006
- Vueba, M. L.; Pina, M. E.; Batista de Carvalho, L. A. E. Conformational stability of ibuprofen: Assessed by DFT calculations and Optical Vibrational Spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, v.97 (2), p.845-859, 2007.
- Vyazovkin, S. Wight, C. Kinetics in solids. *Rev. Phys. Chem.*, v.45, p.125-149, 1997.
- Vyazovkin, S. Wight, C. Model-free and model-fitting approaches to kinetic analysis of isothermal and nonisothermal data. *Thermochim. Acta*, v.340-341, p.53-68, 1999.
- Wells, J., *Pharmaceutical Preformulation – The physicochemical properties of drug substances*, Chichester: Ellis Horwood, 1988.
- Wells, J. Pre-formulação farmacêutica em Aulton, M.E. (Ed.) *Delineamento de formas farmacêuticas* 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- Yalkowsky, S. H. *Solubility and solubilization in aqueous media*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- Yu, L. X.; Lipkab, E.; Crisonb, J. R.; Amidon, G. L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. *Adv. Drug Del. Rev.*, v. 19, p. 359-376, 1996.

ANEXO

SÚMULA CURRICULAR

1. DADOS PESSOAIS:

Iguatã de Melo Costa.

Nascimento: Brasília, DF, 05 de janeiro de 1976.

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA:

DOUTORADO: Ciências (Química) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), período de março de 2009 a março de 2014.

MESTRADO: Ciências Farmacêuticas (Controle e Produção de Medicamentos) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), período de março de 2003 a março de 2005.

GRADUAÇÃO: Farmácia (Modalidade Farmacêutico Industrial) – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), período de março de 1994 a agosto de 1998.

3. EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL E ATIVIDADES CIENTÍFICAS

Março de 2009 a março de 2013:

Instituto de Química da Universidade de São Paulo (SP) – Laboratório de Química Inorgânica Sintética e Estrutural, Bioinorgânica e Metalofármacos

Pesquisador – bolsista de doutorado CNPq.

Execução de projeto de doutorado intitulado “Estudo de propriedades físico-químicas de metalofármacos de dirutênio com anti-inflamatórios não esteroides”.

Auxílio na orientação de aluno de iniciação científica.

Março de 2003 a março de 2005:

Faculdade de Farmácia da UFRGS (RS) – Laboratório de Desenvolvimento Galênico

Pesquisador – bolsista de Mestrado CAPES

Execução de projeto intitulado “Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina”.

Auxílio na orientação de aluno de iniciação científica.

Co-orientação em trabalho de conclusão de curso.

4. BOLSAS DE ESTUDOS

2009-2012: Bolsa de Doutorado: Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

2011: Bolsa de Monitoria: Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE) – Universidade de São Paulo (SP.)

2003-2005: Bolsa de Mestrado: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

1996-1997: Bolsa de Monitoria: Universidade Federal de Santa Maria (RS) – Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia Industrial.

5. PRINCIPAIS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

Para lista completa, acessar o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1102787835042163>

Artigos Completos Publicados Em Periódicos

BENADIBA, M.; COSTA, I.; SANTOS, R.; SERACHI, F.; SILVA, D.; COLQUHOUN, A. Growth inhibitory effects of [Ru₂Cl(Ibp)₄] in human glioma cells in vitro and in the rat C6 orthotopic glioma in vivo. *J. Biol. Inorg. Chem.* Artigo submetido em janeiro de 2014, processo JBIC-14-01-00004.

BORGHETTI, G.; COSTA, I. M.; PETROVICK, P. R.; PEREIRA, V.; BASSANI, V. L. Characterization of different samples of quercetin in solid-state: indication of polymorphism occurrence. *Pharmazie*, v.61, p.802 - 804, 2006.

VELASQUEZ-ARMIJO, C.; COSTA, I. M.; LONGHINI, R.; PETZHOLD, C.; PETROVICK, P. R. Métodos termo-analíticos e suas aplicações nas ciências farmacêuticas. *Caderno de Farmácia*, v.20, p.29-47, 2004.

Resumos Publicados em Anais de Congressos

COSTA, I. DE M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Determinação da solubilidade de um metalofármaco de dirutênio-ibuprofeno em misturas de cossolventes álcool-água. In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2012, Águas de Lindóia. **35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.**, 2012. *Home page:* [<http://adaltech.com.br/testes/sbq/busca.htm?query=rut%EAnio>].

COSTA, I. DE M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Isothermal kinetic analysis of a diruthenium(II,III)-ibuprofenato metallogrug thermal decomposition based on thermogravimetric data In: XVI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2012, Florianópolis. **XVI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry Book of Abstracts.**, 2012.

COSTA, I. DE M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Determinação do coeficiente de partição de metalofármacos de dirutênio(II,III) e anti-inflamatórios não esteróides In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis. **34ª RASBQ Livro de Resumos**, 2011. *Home page:* [<http://sec.sbq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T2169-1.pdf>].

DE JESUS MARTINS, D.; SANTOS, A. C. P.; COSTA, I. DE M.; SZSZUDLOWSKI, R. G.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Microesferas de Quitosana/Glutaraldeído contendo um Metalofármaco de Cu(II)-Naproxeno: Isotermas de Adsorção e Caracterização In: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis. **34ª RASBQ Livro de Resumos**, 2011. *Home page:* [<http://sec.sbq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T3527-1.pdf>]

JEREMIAS, J. T.; SANTOS, A. C. P.; COSTA, I. M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Caracterização de um metalofármaco de cobre e cetoprofeno após secagem pela técnica de spray-drying In: 18º Simpósio Internacional de Iniciação Científica, 2010, São Paulo. **18º SIICUSP - Livro de Resumos.**, 2010.

SANTOS, A. C. P.; COSTA, I. M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Insights into polymeric cellulose acetate as carrier for a copper-sulindac metallogrug In: 1er Simposio Latinoamericano de Nanomedicinas, 2010, La Plata. **2da Escuela de Nanomedicinas 1er Simposio Latinoamericano de Nanomedicinas Libro de Resúmenes.**, 2010. p.28 – 28.

COSTA, I. M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Synthesis and characterization of a novel diruthenium metallodrug containing fenoprofen In: XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 2010, Angra dos Reis - RJ. **XV Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry - Abstracts.** , 2010.

SANTOS, R.L.S.R.; COSTA, I. M.; DE OLIVEIRA SILVA, D. Thermal analysis (TG/DSC/MS) of mixed compounds of ruthenium and arylpropionic non-steroidal anti-inflammatory drugs In: 10th European Symposium of Thermal Analysis and Calorimetry, 2010, Rotterdam. **ESTAC 10 - Abstract Book.** , 2010. p.178 - 187

PETRY, M.; BORGHETTI, G. S.; COSTA, I. M., PETROVICK, P. R., BASSANI, V. L. Characterization of different samples of quercetin in solid-state In: 5th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2005, Ribeirão Preto. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** , 2005. v.41. p.473 – 473.

VOLPATO, M. R.; COSTA, I. M.; PETROVICK, P. R. Avaliação de interações entre a quercetina e adjuvantes farmacêuticos: espectroscopia no infravermelho In: XVI Salão de Iniciação Científica UFRGS, 2004, Porto Alegre. **XVI Salão de Iniciação Científica/XIII Feira de Iniciação Científica - Livro de Resumos.** , 2004. p.608 – 608.