



# DETERMINACIÓN DE AGREGACIÓN MOLECULAR DE IBUPROFENO SÓDICO POR MEDICIONES DIRECTAS DE FLUORESCENCIA



Steinberg Paula<sup>1</sup>, Krimer Nicolás<sup>1</sup>, Sarmiento Gabriela<sup>1</sup>, Rodrigues Darío<sup>1</sup>, Huck-Iriart Cristián<sup>2</sup>, Clemens Daniel<sup>3</sup> y Mirenda Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gerencia Química, Centro Atómico Constituyentes, CNEA, Av. General Paz 1499, 1650 San Martín, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Escuela de Ciencia Y Tecnología, UNSAM, Campus Miguelete, 25 de Mayo y Francia, 1650 San Martín, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Helmholtz-Zentrum Berlin, Hahn-Meitner-Platz 1, 14109 Berlin, Alemania

paulasteinberg@cnea.gov.ar

## Introducción

El ibuprofeno es una molécula utilizada y estudiada por sus propiedades antiinflamatorias y anfífilas. Su efectividad bioquímica está relacionada con su concentración y su grado de agregación, particularmente en medios acuosos compatibles con medios biológicos.[1] Para determinar la agregación molecular es común encontrar en bibliografía el uso de métodos que requieren del agregado de una sonda fluorescente o de un quencher.[1-3] En este trabajo se realizaron mediciones directas de la fluorescencia del ibuprofeno sódico como alternativa no destructiva ni invasiva para determinar su agregación.

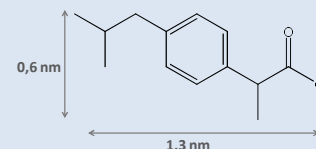


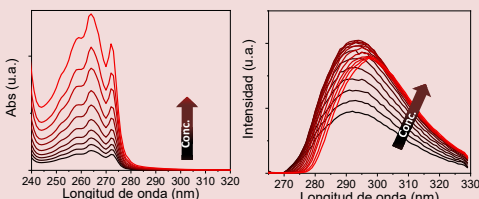
Fig. 1. Estructura molecular del ibuprofenato.

## Metodología

- Soluciones acuosas de Ibuprofenato de sodio (en NaOH 0,01M) con concentraciones entre 0,0045 M hasta 0,3 M.
- Medición de espectros de absorbancia entre 240 y 320 nm.
- Medición de espectros de fluorescencia entre 260 y 330 nm en geometría de transmisión optimizada para soluciones concentradas.
- Medición de dispersión de neutrones a bajo ángulo (SANS).

## Resultados

### Absorción - Emisión



- ✓ La forma del espectro de absorción no cambia con la concentración.
- ✓ En los espectros de emisión se observa fenómeno de reabsorción.

### Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi_F$ )

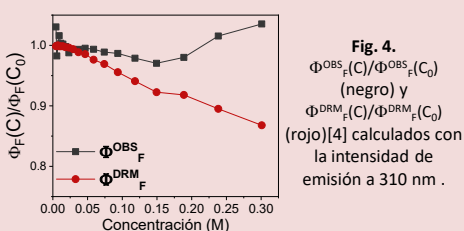
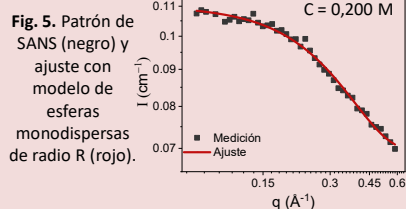


Fig. 4.  $\Phi_F^{OBS}(C)/\Phi_F^{OBS}(C_0)$  (negro) y  $\Phi_F^{DRM}(C)/\Phi_F^{DRM}(C_0)$  (rojo)[4] calculados con la intensidad de emisión a 310 nm.

- ✓  $\Phi_F^{OBS}$  Rend. cuántico de fluorescencia observado.
- ✓  $\Phi_F^{DRM}$  Rend. cuántico de fluorescencia calculado por el *Differential Reabsorption Model*. [4]
- ✓  $C$  = concentración.
- ✓  $C_0 = 0,0072M$ .

### SANS



Modelo de esferas monodispersas de radio R

$$I(q) = cte \cdot \left[ 3 \frac{\sin(qR) - qR \cdot \cos(qR)}{(qR)^3} \right]^2 + back$$

- ✓ Compatible con el modelo si  $R = 0,62 \pm 0,01$  nm.
- ✓ Se atribuye a dímeros.

(No es posible detectar micelas en el rango de q medido)

## Modelo propuesto

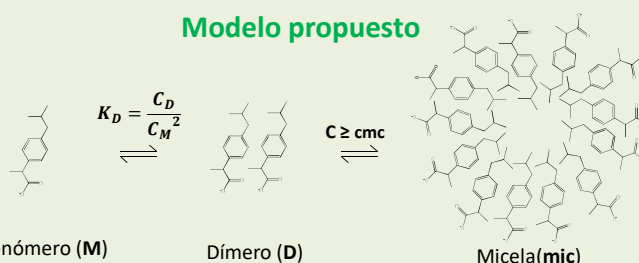


Fig. 6. Representación esquemática de las especies presentes en solución acuosa en función de la concentración de ibuprofenato (la concentración total aumenta de izquierda a derecha).

## Condiciones y aproximaciones

- Concentración total:  $C = C_M + 2 C_D + n C_{mic}$
- Absorbancia total:  $A_T = \epsilon_M I C_M + \epsilon_D I C_D + \epsilon_{mic} I C_{mic}$
- Absortividades molares:  $2 \epsilon_M = \epsilon_D$  y  $n \epsilon_M = \epsilon_{mic}$
- Tamaño micela [2]:  $n \approx 40$
- Concentración micelar crítica [1;3]:  $cmc = 0,180 \pm 0,005 M$

## Parámetros de ajuste y sus valores

$$\Phi_F = \frac{C_M}{C} \Phi_{FM} + \frac{C_D}{C} \Phi_{FD} + \frac{C_{mic}}{C} \Phi_{Fmic}$$

$$\frac{\Phi_F}{\Phi_{FM}} = \frac{cmc}{C} \frac{\Phi_{FD}}{\Phi_{FM}} + \left( 1 - \frac{\Phi_{FD}}{\Phi_{FM}} \right) \cdot \frac{(-1 + \sqrt{1 + 8 \cdot K_D \cdot cmc})}{4 \cdot K_D \cdot C} + \left( 1 - \frac{cmc}{C} \right) \frac{\Phi_{Fmic}}{\Phi_{FM}}$$

$K_D \approx 0,6$   
 $\frac{\Phi_{FD}}{\Phi_{FM}} \approx 1,4$   
 $\frac{\Phi_{Fmic}}{\Phi_{FM}} \approx 1,4$

- ✓ El  $\Phi_F$  por molécula de ibuprofeno aumenta al formarse agregados.
- ✓ Cambio de comportamiento si  $C > 0,06 M$ : se atribuye a la formación de dímeros (compatible con SANS).
- ✓ Cambio marcado de comportamiento si  $C \geq cmc$ : se atribuye a la formación de micelas (compatible con bibliografía).

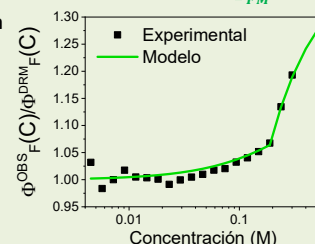


Fig. 7. Ajuste de  $\Phi_F^{OBS}(C)/\Phi_F^{DRM}(C)$  con el modelo propuesto.

## Conclusiones

La técnica de medición directa de fluorescencia permitió identificar la agregación molecular de ibuprofeno sódico en agua, sin añadir sondas externas. El comportamiento fotofísico observado en función de la concentración es compatible con un mecanismo de pasos consecutivos: formación de dímeros seguida de formación de micelas.

## Referencias

- Ridell A. et al., *J. Pharm. Ciencia*, **1999**, 88, 1175-1181.
- Turro N.J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5951-5952.
- Azum N. et al., *J. Mol. Liq.*, **2015**, 290, 111187.
- Krimer N. et al., *Anal. Chem.*, **2017**, 89, 1, 640-647.

## Agradecimientos

DR, CH-I son investigadores y PS es becaria postdoctoral de CONICET. MM es investigador de CONICET y de CNEA. NK es investigador y GS fue becaria postdoctoral de CNEA. DC es investigador de HZB. PS agradece a IAEA por su beca postdoctoral. Los autores agradecen a HZB por el tiempo de línea en el instrumento V16, a ANPCyT (PICT-2018-02153) por la financiación y al Dr. Andrés Zelcer por las discusiones científicas.