

Modelos de Complexos de Inclusão de Esteróides em Ciclodextrinas

Jackeline da Silva Coelho^{1,2} (IC), Magaly Girão Albuquerque^{1*} (PQ) *magaly@iq.ufrj.br*,
Ricardo Bicca de Alencastro¹ (PQ), Márcio Robert Mattos da Silva² (PG), Sheila Garcia² (PQ),
Helena Carla Castro Cardoso de Almeida³ (PQ), Carlos Rangel Rodrigues² (PQ)

1) Instituto de Química – UFRJ

2) Faculdade de Farmácia – UFRJ

3) Instituto de Biologia – UFF

Palavras Chave: Modelagem Molecular, Ciclodextrinas, Esteróides

Introdução

Ciclodextrinas (CDs), oligossacarídeos cíclicos naturais ou semi-sintéticos, são formadas por moléculas de α -D-glicopiranosose unidas por ligações α -1,4'. As naturais, obtidas por hidrólise enzimática do amido, contêm de seis a oito unidades de glicose, denominadas de α -, β - ou γ -CDs. As semi-sintéticas (e.g., 2-hidroxipropil- β -CD) são obtidas por reações de transformação dos grupos hidroxila livres das CDs naturais.^{1,2}

A estrutura das CDs é similar a um tronco de cone, a área interna tem caráter lipofílico, em comparação com a área externa, que é hidrofílica. Esta propriedade é proveniente da disposição espacial dos grupos hidroxila que estão orientados para as extremidades do cone, enquanto que os átomos de hidrogênio axiais, ligados aos átomos de carbono C3 e C5 da glicose, estão orientados para o interior da cavidade. Em função disso, uma das principais aplicações das CDs na Indústria Farmacêutica é a formação de complexos de inclusão com fármacos que apresentam baixa solubilidade intrínseca em água com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade oral dos mesmos em formulações farmacêuticas líquidas aquosas.^{1,2}

Neste trabalho, calculamos por mecânica molecular⁴ as energias de interação relativas a formação dos complexos de inclusão dos esteróides hidrocortisona (HC), progesterona (PG), testosterona (TT), acetato de hidrocortisona (AcHC) e acetato de cortisona (AcC) em três CDs naturais (α -, β - e γ -CD) usando o campo de força MM+ do programa Hyperchem 7.5 (Hypercube, Inc.) e comparamos com os valores de constante de estabilidade (K) experimentais dos complexos⁵ com o objetivo de estabelecer uma metodologia capaz de prever a estabilidade relativa de complexos de esteróides em CDs modificadas.³

Resultados e Discussão

Os modelos dos complexos de inclusão dos esteróides (ligantes) em CD foram construídos a partir das estruturas cristalográficas livres dos cinco esteróides e das três CDs disponíveis no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD).⁶ As estruturas foram otimizadas sem qualquer tipo de restrição geométrica usando o campo de força MM+ do programa Hyperchem.

Os complexos de inclusão de HC, PG e TT em CDs apresentam a mesma ordem de estabilidade relativa, i.e., $K_{\gamma\text{-CD}} > K_{\beta\text{-CD}} > K_{\alpha\text{-CD}}$. O mesmo ocorre para AcHC e AcC, porém a ordem é $K_{\beta\text{-CD}} > K_{\gamma\text{-CD}} > K_{\alpha\text{-CD}}$. Assim, calculamos as respectivas diferenças de energia entre os complexos e os esteróides e as CDs livres (ΔE) e os desvios de RMS (raiz dos mínimos quadrados) entre as estruturas das CDs complexadas e as de raios-X⁶ (Tab.1).

No caso dos complexos HC, PG e TT, construídos na razão estequiométrica de 1:1 (ligante:CD), os valores de energia de complexação (ΔE) concordam com os valores de K . O mesmo ocorre para os complexos AcHC e AcC, que foram construídos na razão estequiométrica de 1:2 (ligante complexado com um dímero de ciclodextrina) de acordo com dados da literatura. Os desvios de RMS calculados indicam que a γ -CD sofre menor alteração conformacional do que α -/ β -CD, compatível com a estrutura desta CD, que apresenta cavidade maior.

Tabela 1. Valores de energia de complexação (ΔE , Kcal/mol) dos complexos de inclusão dos ligantes (L) em α -, β - e γ -CDs e de desvio de RMS (Å) entre as estruturas da CD complexada e a de raios-X.⁶

L ^a	RE ^b	α -CD		β -CD		γ -CD	
		ΔE ^{c,d}	RMS ^d	ΔE ^c	RMS	ΔE ^c	RMS
HC	1:1	5,86	1,43	-16,49	1,66	-31,76	0,77
PG	1:1	0,07	1,34	-18,77	1,66	-22,24	0,99
TT	1:1	-1,88	1,65	-15,42	1,61	-21,83	0,84
AcHC	1:2	nd	nd	-42,05	1,48	-40,73	0,55
AcC	1:2	nd	nd	-45,44	1,08	-44,51	0,79

a) Ligantes: HC = hidrocortisona, PG = progesterona, TT = testosterona, AcHC = acetato de hidrocortisona e AcC = acetato de cortisona b) RE = razão estequiométrica L:CD c) $\Delta E = E_{L\text{-}CD} - (E_L + E_{CD})$ d) nd = não disponível (o ligante não cabe no dímero da α -CD)

Conclusões

A partir de modelos teóricos de complexos de inclusão de esteróides em CDs foi possível calcular valores de energia de complexação que estão de acordo com dados experimentais de constante de estabilidade. Esta metodologia será aplicada para prever a ordem de estabilidade relativa de complexos de esteróides em CDs modificadas.

Agradecimentos

FAPERJ – FUJB/UFRJ – PIBIC/CNPq – CAPES – CNPq

¹ Davis ME, Brewster ME **2004** *Nature Reviews Drug Discovery* 3:1023.

² Del Valle EMM **2004** 39:1033.

³ Silva MRM **2005** *Dissertação de Mestrado*. FF-UFRJ, 106pp.

⁴ Lipkowitz KB **1998** *Chem. Rev.* 98:1829; Bonnet P et al. **2001** *J. Org. Chem.* 66:689.

⁵ Uekama et al. **1982** *Int. J. Pharm.* 10:1.

⁶ Bruno IJ et al. **2002** *Acta Crystallogr. B* 58:389.