

## Estudo das Interações Supramoleculares entre Losartan e HP $\beta$ CD por Solubilidade, RMN, EM e ITC.

Washington X. de Paula (PQ)\*<sup>1</sup>; Ângelo M. L. Denadai (PQ)<sup>1</sup>, Marcelo M. Santoro (PQ)<sup>2</sup>; Rubén D. Sinisterra (PQ)<sup>1</sup> [xavierdepaula@yahoo.com.br](mailto:xavierdepaula@yahoo.com.br)

1- Departamento de Química – ICEx – UFMG

2- Departamento de Bioquímica e Imunologia – ICB - UFMG

Palavras Chave: Losartan, ciclodextrina, Compostos supramoleculares

### Introdução

Losartan (LOS)<sup>1</sup> é um fármaco antihipertensivo, antagonista do receptor AT1, oralmente ativo, altamente solúvel em água e possui baixa biodisponibilidade. Dessa forma, a redução de sua solubilidade por complexação com hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD) pode vir a aumentar a biodisponibilidade do fármaco. Assim, o objetivo do presente trabalho foi o estudo do processo de complexação do LOS com HP $\beta$ CD, ciclodextrina indicada para formulações intravenosas<sup>2</sup>. Para tal, foram utilizadas as técnicas de Espectrometria de Massas Electrospray – EM (Micromass Q-TOF ESI), Solubilidade, RMN de <sup>1</sup>H e ROESY (Bruker Avance DRX 400) e Calorimetria Isotérmica de Titulação – ITC (Calorímetro VP-ITC da Microcal).

### Resultados e Discussão

O Losartan é uma molécula anfifílica cujas características estruturais sugerem capacidade de auto-associação. Sua diluição calorimétrica é endotérmica, insinuando desagregação durante a diluição. De fato, com os experimentos de EM, foi observada em soluções de LOS 30mM, a presença de pequenos clusters que não exclui a presença de espécies maiores. A curva de solubilidade [LOS] x [HP $\beta$ CD] é do tipo B<sub>3</sub><sup>3</sup>, demonstrando a formação de espécies menos solúveis que o LOS puro. Os dados de RMN permitiram verificar interações de curta distância entre as espécies envolvidas. Foram observadas variações de deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos e alifáticos do LOS, devido à interação com a HP $\beta$ CD. No mapa de contornos ROESY, também foi possível observar a proximidade espacial dos hidrogênios alifáticos ( $\delta \approx 0,8$  a 2,5) e aromáticos ( $\delta \approx 6,6$  a 7,8) do LOS com hidrogênios internos ( $\delta \approx 3,2$  a 4,0) e externos ( $\delta \approx 1,0$  a 1,3) da ciclodextrina, demonstrando a existência de várias espécies em equilíbrio químico. Para determinar a estequiometria média (N) do complexo, bem como os parâmetros  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$ ,  $T\Delta S^\circ$  e  $\Delta Cp^\circ$  (Tabela 1), foram realizados os experimentos de calorimetria isotérmica de titulação. O valor de N encontrado foi de 0,8, sugerindo ocorrência de espécies do tipo 1:1 principalmente. Os dados mostraram também que a

complexação é favorecida em termos de entalpia e de entropia. O termo entálpico foi atribuído à formação de interações estáveis (íon-dipolo, ligações de hidrogênio e Van der Waals) e à formação de ligações de hidrogênio entre as moléculas de água liberadas da cavidade das ciclodextrinas com o restante das moléculas de água do solvente. O aumento de entropia do processo foi atribuído à dissociação dos clusters de LOS e à dessolvatação de grupos hidrofóbicos tanto do LOS quanto da HP $\beta$ CD, durante a complexação. A variação da capacidade calorífica durante um processo está intimamente relacionada com a quebra e formação de interações hidrofóbicas<sup>4</sup>. De acordo com o valor de  $\Delta Cp^\circ$  encontrado, ocorre a formação de interações hidrofóbicas durante o processo, complementando a hipótese da dessolvatação citada acima, a qual seria acompanhada pela aproximação de grupos hidrofóbicos.

Tabela 1. Dados termodinâmicos de complexação

T / K	N	K	* $\Delta G^\circ$	* $\Delta H^\circ$	* $T\Delta S^\circ$	* $\Delta Cp^\circ$
298.15	0.74	1147.0	-11.8	-17.5	5.8	
308.15	0.79	739.2	-13.4	-16.9	3.5	-0.15
318.15	0.83	496.8	-14.7	-16.4	1.7	

\* $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  e  $T\Delta S^\circ$  em KJmol<sup>-1</sup>,  $\Delta Cp^\circ$  em KJmol<sup>-1</sup>K<sup>-1</sup>

### Conclusões

De acordo com os dados experimentais sobre a complexação do Losartan com a HP $\beta$ CD, foi demonstrando que tal processo ocorre inicialmente com a dissociação de clusters de LOS seguido pela complexação com HP $\beta$ CD, formando espécies com estequiometria média 1:1. Ao formar o complexo, ocorre formação de interações estáveis e aproximação de grupos hidrofóbicos seguida por dessolvatação.

### Agradecimentos

CNPQ, FAPEMIG, BIOLAB-SANUS-LTDA

<sup>1</sup> M., McIntyre; et. al.. Pharmacol. Ther. 74 (1997), 181-194.

<sup>2</sup> Pitha, J.; et. al. Int. J. of Pharm. 29 (1986), 73-82.

<sup>3</sup> T. Higuchi & K. Connors. Adv. Anal. Chem. Instrum. 4 (1965), 117-212.

<sup>4</sup> M. V., Rekharsky, Y. Inoue. Chem. Rev. 98 (1998), 1755-1785.