

# Caracterização de complexos de inclusão entre compostos com atividade antichagásica e ciclodextrinas

Renato Grillo<sup>1</sup> (IC), Nathalie F.S. Melo<sup>1</sup> (IC), Carolina M. Moraes<sup>2</sup> (PG), Elizabeth I. Ferreira<sup>3</sup> (PQ), Carla M. S. Menezes<sup>3</sup> (PQ), Leonardo F. Fraceto<sup>1,2\*</sup>(PQ) – e-mail: leonardo.fraceto@uniso.br

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, <sup>2</sup> Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, SP, <sup>3</sup> LAPEN-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP).

Palavras Chave: compostos nitro-heterocíclicos, ciclodextrinas, complexos de inclusão

NFOH:HP-β-CD 32,05±3,20 0,982

## Introdução

Compostos nitro-heterocíclicos constituem a principal classe dos fármacos para o tratamento da tripanossomíase americana (doença de Chagas). Atividade antichagásica foi também reportada para o nitrofural (NF) e, mais recentemente, para seu derivado hidroximetilado (NFOH) (Figura 1)<sup>1</sup>.

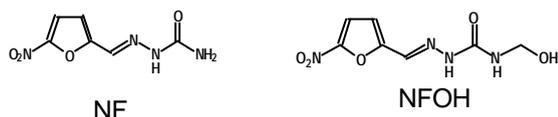


Figura 1: Estrutura química do NF e NFOH.

No entanto, compostos nitro-heterocíclicos apresentam elevada toxicidade e reduzida solubilidade aquosa. Uma das formas para melhorar propriedades farmacocinéticas é a complexação com ciclodextrinas. Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos que apresentam uma cavidade interna com natureza hidrofóbica, característica adequada para a complexação de fármacos<sup>2</sup>. O objetivo deste trabalho foi caracterizar os complexos contendo ciclodextrinas (β-ciclodextrina - β-CD - e hidroxipropil-β-ciclodextrina - HP-β-CD) e os compostos NF e NFOH.

## Resultados e Discussão

A cinética de complexação entre os compostos com atividade antichagásica e ciclodextrinas foi determinada, a fim de se obter o tempo necessário para que o sistema atinja o equilíbrio (Tabela 1). Os valores de constante de afinidade entre NF e NFOH com HP-β-CD foram determinados a partir das isotermas de solubilidades (Figura 2)<sup>3</sup>. Os valores obtidos para as constantes de afinidade entre fármaco e ciclodextrina foram  $K_{NF} = 14,9 \text{ M}^{-1}$  e  $K_{NFOH} = 5,5 \text{ M}^{-1}$ , indicando assim uma maior interação entre o NF e ciclodextrina.

**Tabela 1:** Valores de constante cinéticas obtidos pelo ajuste das curvas das cinéticas de complexação, 25°C.

Complexo	k (h)	Coefficiente de correlação (r)
NF:β-CD	17,33±5,02	0,954
NF:HP-β-CD	250,0±62,5	0,993
NFOH:β-CD	23,58±8,23	0,926

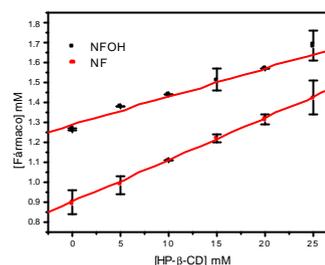


Figura 2: Diagrama de solubilidade de fases para NF e NFOH com HP-β-CD a 20°C (n=3).

Estudo inicial de modelagem molecular corrobora os resultados cinéticos ao apontar a inclusão do NF (mais polar,  $\mu = 4,98 \text{ D}$ ) à β-CD como mais favorável em relação ao NFOH ( $\mu = 4,08 \text{ D}$ ). Destaca-se também a baixa lipofilicidade destes compostos (NF= 0,52 e NFOH= -0,12). Estas características poderiam explicar os respectivos períodos de complexação, longos se comparados à cinética de outros fármacos<sup>3</sup>.

## Conclusões

Os resultados ainda que iniciais propõem que a complexação entre NF e NFOH e ciclodextrinas é favorável e dependente das características físico-químicas de cada composto. Este trabalho abre perspectivas para estudos futuros de avaliação da atividade biológica, perfil farmacocinético e citotoxicidade, a fim de possibilitar nova alternativa no tratamento da doença de Chagas.

## Agradecimentos

À FAPESP pelo auxílio financeiro (Proc. Nº 05/03045-9) e bolsas de iniciação científica (C.M.M. – Proc. Nº 04/02091-4, R.G. - Proc. Nº 06/00787-7), a Uniso pelo apoio financeiro e bolsa de iniciação científica (N.F.S.M.) e a CAPES (C.M.S.M. - Prodoc 00019-08-03).

<sup>1</sup> Chung, M.C., Guido, R.V.C.; Martinelli, T.F.; Gonçalves, M.F.; Polli, M.C.; Botelho, K.C.A.; Varanda, E.A.; Colli, W.; Miranda, M.T.; Ferreira, E.I., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4779.

<sup>2</sup> Del Valle, E.M.M., *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>3</sup> de Araújo, D. R.; Fraceto, L. F.; Braga, A. F. A.; de Paula, E.; *Rev. Bras. Anesthesiol.* **2005**, 55, 316.