

Caracterização do complexo supramolecular β CD/Fluoxetina

Frederico B. de Sousa¹(PG), Ângelo M. L. Denadai¹(PG), Ivana S. Lula¹(PG), Juliana F. Lopes^{2,3}(PG), Hélio F. Dos Santos³(PQ), Wagner B. De Almeida²(PQ) e Rubén D. Sinisterra¹(PQ).
fredbsousa@gmail.com

¹Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais – Departamento de Química, ICEx – UFMG.

²Laboratório de Química Computacional e Modelagem Molecular – Departamento de Química, ICEx – UFMG.

³Núcleo de Estudos em Química Computacional – Departamento de Química, ICE – UFJF.

Palavras Chave: β -CD, composto de inclusão, fluoxetina.

Introdução

A Fluoxetina (FLU) foi o primeiro inibidor seletivo da recaptação de serotonina disponível para uso clínico no tratamento de depressão¹. Porém o fármaco apresenta problemas de absorção, doses altas além de efeitos colaterais, como insônia e bradicardia. Dessa forma o presente trabalho tem como objetivo a preparação e caracterização de compostos de inclusão com ciclodextrinas visando a obtenção de um sistema de liberação sustentada visando a diminuição dos efeitos colaterais². O sistema supramolecular formado pela β CD/FLU (CI) foi caracterizado pelas técnicas de FTIR-ATR, RMN (¹H e NOESY), ITC e cálculos teóricos preliminares.

Resultados e Discussão

O espectro de FTIR-ATR da β CD em solução aquosa, apresentou modos vibracionais na região compreendida entre 1600-800 cm⁻¹: $\nu_{(C-O-C)}$ em 1031-1082 e $\delta_{(C-H)}$ em 1300-1400 cm⁻¹. Já os modos vibracionais da FLU na mesma região foram: 1559-1505 cm⁻¹ $\nu_{(C=C)}$, 1328 e 1246 cm⁻¹ $\nu_{(C-F)}$, 1180 e 1165 cm⁻¹ $\nu_{(C-H)}$, 1121 cm⁻¹ $\nu_{(C-O-C)}$ e ainda 1069 cm⁻¹ $\nu_{(CN)}$. No CI, foi observada uma intensa redução no modo $\nu_{(C-O-C)}$ da β CD, a qual está associada à redução do número de ligações de hidrogênio na β CD após a complexação e ainda uma redução na intensidade dos modos vibracionais $\nu_{(C-F)}$ em 1328 e 1246 cm⁻¹ e $\nu_{(C-O-C)}$ em 1121 cm⁻¹ referentes à FLU. Esses dados sugerem a interação entre as espécies através do anel aromático contendo o grupo trifluor. Os espectros de RMN de ¹H para o CI a diferentes razões molares mostraram gradativa coalescência dos sinais da região aromática. Essas modificações nos deslocamentos químicos estão relacionadas com a mudança são causadas pela variação na densidade eletrônica da FLU após a inclusão na cavidade e sua estabilização por interações não covalentes. Os experimentos de NOESY apresentaram correlações à curta distância para os prótons dos dois anéis aromáticos da FLU com os hidrogênios internos e externos da β CD. Esses resultados sugerem que sistemas de razão 1:1 e 2:1 são possíveis em solução. Para avaliar qual anel aromático é mais favorável na inclusão, um estudo teórico foi realizado.

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

A partir das estruturas de raios-X da β CD e da FLU, os anéis aromáticos foram posicionados no interior da cavidade de forma que o centro do anel coincidissem com o centro de massa da β CD. O cálculo de otimização de geometria, feita no nível PM3, foi seguido de cálculos no ponto (HF/6-31g(d,p)). A diferença de energia obtida entre as estruturas calculadas foi de 15,14 kcal.mol⁻¹ atestando como mais estável, a inclusão do anel contendo o grupo trifluor. Com a realização dos experimentos de ITC o coeficiente estequiométrico (N), obtido através do ponto de equivalência, foi de aproximadamente N=0,8, sugerindo a formação de complexos na razão de 1:1, embora outras razões como 2:1 sejam possíveis. O perfil da curva de titulação de FLU em β CD demonstrou uma forte interação entre as espécies, o que foi confirmado pelo cálculo da constante de equilíbrio (K=7189). Essa forte interação pode estar relacionada com o pequeno tamanho da FLU favorecendo a inclusão na cavidade da β CD. A interação observada para o sistema β CD/FLU é exotérmica acompanhada de um aumento de entropia. Tanto as mudanças entálpicas quanto as mudanças entrópicas estão associadas à saída de moléculas de água, de alta energia, da cavidade da β CD. Supõe-se ainda que o termo entálpico englobe a energia envolvida na formação de interações supramoleculares.

Conclusões

Os espectros de FTIR-ATR em solução aquosa e RMN possibilitaram avaliar mudanças nos modos vibracionais e correlações espaciais do CI em relação às substâncias puras, mostrando que a interação acontece pelo anel que contém o grupo trifluor reforçado pelos resultados dos cálculos teóricos. O experimento de ITC sugeriu a formação de complexos na razão de 1:1 embora outros equilíbrios em solução possam coexistir.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPEMIG.

¹ Hiemke, C. e Härtter, S. *Pharmacol. Therapeut.* **2000**, 85, 11.

² Uekama, K.; Hirayama, F. e Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045.