

Estudo da Partição de Flavonóides em Membranas de Fosfatidilcolina Imobilizadas Artificialmente.

Adriana Leandra Santoro* (PG)¹, Emanuel Carrilho (PQ)² Carlos A. Montanari (PQ)^{1*}

¹Grupo de Química Medicinal de Produtos Naturais, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

²Grupo de Cromatografia, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.

(adriana.santoro@iqsc.usp.br)

Palavras Chave: Colunas biomiméticas, membranas imobilizadas artificiais, $\log P_{\text{oct}}$.

Introdução

A administração de fármacos envolve três etapas: fase farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. Alguns fármacos não apresentam propriedades farmacocinéticas satisfatórias, tais como absorção, biodisponibilidade, volume de distribuição, estabilidade metabólica e excreção (propriedades ADME ruins). Dentre essas propriedades é importante considerar em particular a absorção e distribuição do fármaco no organismo, pois o fármaco exercerá sua atividade biológica se conseguir atravessar as membranas biológicas e interagir com o sítio de ação. A lipofilia é um dos principais fatores que governa a absorção de fármacos. O valor do coeficiente de partição octanol/água (P_{oct}) é um parâmetro frequentemente usado como medida quantitativa da lipofilia de compostos bioativos. A absorção de pequenas moléculas através das membranas também pode ser estudada através do coeficiente cromatográfico de partição em membranas imobilizadas artificialmente (K_{IAM}), pois estas membranas são eficientes em mimetizar as interações com as membranas biológicas já que o mecanismo de retenção é uma combinação de interações lipofílicas, pareamento de íons e ligação hidrogênio. Neste trabalho, duas colunas cromatográficas empacotadas com um constituinte básico da membrana biológica (fosfatidilcolina) foram usadas para a determinação do coeficiente cromatográfico de partição (K_w), com objetivo de verificar a correlação existente entre os coeficientes de partição cromatográfico obtidos nas diferentes colunas e também a correlação destes coeficientes com o coeficiente de partição octanol/água.

Resultados e Discussão

A determinação dos valores do fator de retenção, k , para uma série de produtos naturais da classe de flavonóides com atividade tripanossomicida foi feita
30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

empregando a técnica cromatográfica e as colunas IAM.PC.DD e IAM.PC.DD2 (PC indica que a fase estacionária é a fosfatidilcolina; DD representa *Drug Discovery*; e DD2 é uma fase estacionária muito semelhante a da IAM.PC.DD, apresentando um maior efeito hidrófobo como diferencial). Uma relação linear entre os logaritmos dos coeficientes cromatográficos de partição ($\log k$) e a porcentagem de metanol (modificador orgânico) na fase móvel foi observada para todos os flavonóides estudados, em ambas as colunas. Os valores de $\log k_w$ foram obtidos por extrapolação da curva de Snyder ($\log k = -Sf_{\text{MeOH}} + \log k_w$) quando $f_{\text{MeOH}} = 0$. Os valores de $\log k_w$ obtidos na coluna IAM.PC.DD ($\log k_{\text{wIAM.PC.DD}}$) foram correlacionados linearmente com os $\log k_w$ obtidos na coluna IAM.PC.DD2 ($\log k_{\text{wIAM.PC.DD2}}$). A equação obtida foi: $\log k_{\text{wIAM.PC.DD2}} = 0,83 \log k_{\text{wIAM.PC.DD}} + 0,69$ ($n = 18$, $r^2 = 0,76$). Os logaritmos dos coeficientes de partição octanol/água ($\log P_{\text{oct}}$) foram calculados pelo programa AB/LogP para cada molécula. A correlação dos valores de $\log P_{\text{oct}}$ com os $\log k_{\text{wIAM.PC.DD2}}$ resultou na seguinte equação: $\log k_{\text{wIAM.PC.DD2}} = 0,24 \log P_{\text{oct}} + 2,10$ ($n = 18$, $r^2 = 0,79$). Já a relação dos valores de $\log P_{\text{oct}}$ com os de $\log k_{\text{wIAM.PC.DD}}$ não resultou em equação que justificasse um bom ajuste linear do modelo.

Conclusões

Pode-se observar pelos resultados apresentados nas equações acima, que existe uma correlação linear entre os valores de $\log k_w$ das duas colunas e entre os valores de $\log k_{\text{wIAM.PC.DD2}}$ com $\log P_{\text{oct}}$. Porém, os valores de $\log k_{\text{wIAM.PC.DD}}$ não correlacionam-se com os $\log P_{\text{oct}}$. Talvez isso aconteça devido ao maior efeito hidrófobo da coluna IAM.PC.DD2, quando comparada com a IAM.PC.DD.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP.