

Preparação e estudos de superposição molecular de complexos de inclusão entre um nitrocomposto e ciclodextrinas

Amanda G. F. Lopes¹ (IC), Thaís H. A. da Silva¹ (PQ), Renata B. de Oliveira^{1*} (PQ). *e-mail: renatabo@farmacia.ufmg.br

¹Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia - UFMG, Av. Presidente Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte – MG.

Palavras Chave: ciclodextrina, modelagem molecular, nitrocomposto

Introdução

A existência de células em condições de hipóxia, presentes nos tumores sólidos, pode ser explorada para o planejamento de agentes biorredutíveis¹. Baseando-se no potencial dos compostos nitroaromáticos em atuarem como agentes biorredutíveis¹ e visando à melhoria de suas características físico-químicas, propõe-se, neste trabalho, a inclusão do ácido 4-bromometil-3-nitrobenzóico (ANB)² na cavidade da hidropropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD), de forma a aumentar a sua solubilidade em água e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade e avaliação de sua atividade antitumoral *in vivo*. Os complexos de inclusão foram preparados a partir da mistura da CD e ANB em água. As determinações da quantidade de ANB complexado e a solubilidade do ANB puro foram realizadas por espectrofotometria no UV com base em uma curva de calibração obtida por diluições sucessivas de amostras de ANB. Estudos de superposição molecular foram realizados com o objetivo de analisar as interações entre o ligante e as CDs. A busca conformacional foi baseada no algoritmo genético Lamarckiano disponível no programa AUTODOCK. As coordenadas de β e γ -CD foram acessadas no PDB e as estruturas das HP- β -CD construídas pela adição de 4 (MS 0,6), 6 (MS 0,9), 7 (MS 1,0) e 11 (MS 1,6) grupos hidroxialquila por molécula base de CD.

Resultados e Discussão

Os complexos de inclusão HP- β -CD:ANB foram preparados na razão molar de 1:1, 1:2, 2:1 e 3:1. Os resultados mostraram que a solubilidade do ANB foi maior quando o sistema HP- β -CD:ANB foi formado na proporção de 2:1 (aumento de 7 vezes na solubilidade em relação ao ANB puro). O complexo γ -CD:ANB foi preparado na razão molar de 1:1 e 2:1 e, nessas concentrações, a solubilidade foi apenas 2 vezes maior. A caracterização do complexo de inclusão HP- β -CD:ANB foi realizada por DSC, espectrometria no IV e RMN. A caracterização da mistura física entre ANB e CD foi realizada para fins de comparação. O experimento de superposição molecular comprovou a possibilidade de inserção da molécula de ANB na

cavidade de moléculas de CDs, sendo que este ligante possui mais interações e forma soluções de

menor energia livre quando inserido em moléculas de HP- β -CD (-6,82 kcal/mol) do que em moléculas de β -CD (-5,16 kcal/mol) e γ -CD (1,99 kcal/mol) (Figura 1), o que está de acordo com os resultados experimentais. As moléculas de HP- β -CD parecem acomodar melhor o ANB, além existirem mais interações que estabilizam o complexo. Por exemplo, quando o ANB está inserido na HP- β -CD, o grupo nitro interage com oxigênio de C2 e C3, o carboxilato faz ligações de hidrogênio com oxigênio de C1 e de C6 e com OH do hidroxipropil. O anel aromático e o bromo se posicionam bem no centro da cavidade. A cavidade da γ -CD aparenta ser excessivamente grande para acomodar a molécula de ANB, o que resulta em menor número de interações. Foram considerados os dados da interação do ANB com CDs na conformação mais estável.

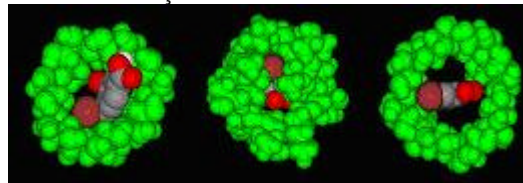


Figura 1 Interação de ANB com, respectivamente, β -CD, HP- β -CD e γ -CD. [CD- verde, ANB- cinza (C), vermelho(O) e vinho (Br)]

Conclusões

A formação de um complexo de inclusão entre ANB e CD contribui de maneira significativa para o aumento da sua solubilidade. Os estudos de superposição molecular comprovaram que esse ligante se acomoda na cavidade das CDs e que os complexos HP- β -CD:ANB são os mais estáveis. A melhoria da solubilidade do ANB é de grande importância para a avaliação da sua atividade antitumoral *in vivo*, em camundongos portadores de tumor sólido. Estudos nesse sentido encontram-se em andamento.

Agradecimentos

FAPEMIG

¹Cerecetto, H., Gonzalez, M., Lavaggi, M. L. *Med. Chem.*, **2006**, 2, 315.

² Oliveira, R. B., Passos, A. P. F., Alves, R. O., Romanha, A. J., Prado, M. A. F., Souza-Filho, J. D., Alves, R. J *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2003**, 98, 141.