

Estudo teórico das interações supramoleculares entre fármaco anti-toxoplasmose e derivado triacetilado de β -CD.

George R. S. Andrade¹ (IC), Cristiane da C. Nascimento¹ (IC), Nivan B. da Costa Jr¹ (PQ), Iara de F. Gimenez (PQ)^{1*}.

QUIBIOM, Grupo de Química Biológica e Materiais, Departamento de Química, DQI, Universidade Federal de Sergipe, CEP 49100-000, São Cristóvão - SE, Brasil. *Email: gimenez@ufs.br

Palavras Chave: Toxoplasmose, Pirimetamina, Ciclodextrina, Complexos de Inclusão, Cálculos semi-empíricos.

Introdução

A toxoplasmose, doença tropical causada pelo parasita intracelular *Toxoplasma gondii*, pode causar inflamações cerebrais e conduzir o paciente à morte¹. Em seu tratamento, um dos fármacos utilizados é a pirimetamina (PIR), inibidor da enzima *dihidrofolato redutase*². Devido à baixa solubilidade da PIR em água, uma eficiência farmacológica é obtida somente com altas doses, o que provoca uma série de efeitos colaterais³. Uma alternativa para aumentar a solubilidade da PIR é a utilização de carreadores como as ciclodextrinas (CD's)³, hospedeiros supramoleculares com uma cavidade hidrofóbica capaz de acomodar espécies como a PIR¹⁻³, aumentando sua solubilidade.

Os objetivos do presente trabalho estão focados no estudo teórico estrutural e termodinâmico do sistema Triacetil- β CD(TABCD)/Pirimetamina a partir de cálculos semi-empíricos no vácuo e no COSMO (EPS=78,4) nos sub-níveis AM1, PM3, PM6 e RM1 implementadas no programa MOPAC2007.

Resultados e Discussão

Na figura 01, estão dispostas as estruturas em diferentes orientações do fármaco: CI-in e CI-out.

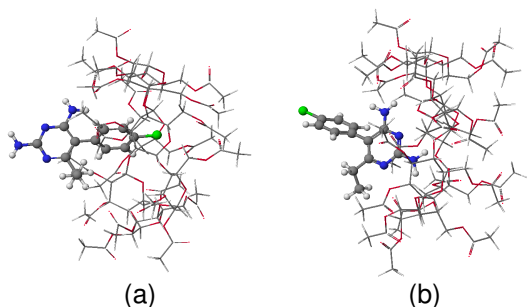


Figura 01. Sistema TABCD/PIR (AM1/Vácuo). Orientações CI-in (a) e CI-out (b).

O estudo estrutural, para os diferentes níveis de cálculo semi-empírico, mostrou que a distância entre os centróides das entidades no complexo são sempre menores para a orientação CI-in.

As cargas finais da TABCD e PIR sugerem o efeito de transferência de carga, o que é mais pronunciado para o CI-in em todos os meios. Nesta

configuração, há um deslocamento de carga da PIR para a TABCD, o que se inverte para o CI-out.

As energias de ligação para este sistema na presença implícita de solvente sugerem processos endotérmicos para a configuração CI-out, enquanto valores negativos de entalpia são encontrados para a orientação CI-in.

A energia de Gibbs para o cálculo no PM6 apontou processos espontâneos de formação em todos os meios, com valores mais baixos para o CI-out. Por outro lado, os demais métodos sugerem processos não-espontâneos com valores mais baixos para o CI-in.

Adicionalmente, todos os métodos sugerem que, para este sistema, a interação dipolo-dipolo (ver tab. 01) tem somente uma pequena contribuição para a formação da configuração CI-in.

Tabela 01. Interação dipolo-dipolo entre a CD e PIR em cal/mol.

	CI-out		CI-in	
	EPS=1,0	EPS=78,4	EPS=1,0	EPS=78,4
AM1	39,060	1,724	-52,602	-0,160
PM3	62,835	1,406	-12,330	-0,008
RM1	127,237	1,580	-281,083	0,460

Conclusões

Os estudos computacionais mostram a possibilidade de formação de complexos de inclusão para o sistema TABCD/PIR e sugerem a orientação CI-in como a preferencial da entrada do fármaco.

Agradecimentos

GRSA agradece ao PIBIC/CNPq.

¹ Araujo, M. V.G.; Vieira, E. K. B.; Lázaro, G. S.; Conegero, L. S.; Almeida, L. E.; Barreto, L. S.; Costa Jr., N. B.; Gimenez, I. F., *Bioorg & Med Chem*, **2008**, 16, 5788.

² Araujo, M. V.G.; Macedo, O. F. L.; Nascimento, C. C.; Conegero, L. S.; Barreto, L. S.; Almeida, L. E.; Costa Jr., N. B.; Gimenez, I. F. *Spectrochimica Acta Part A*, **2009**, 72, 165.

³ Araujo, M. V.G.; Vieira, E. K. B.; Lázaro, G. S.; Conegero, L. S.; Ferreira, O. P.; L. S.; Almeida, L. E.; Barreto, L. S.; Costa Jr., N. B.; Gimenez, I. F., *Bioorg & Med Chem*, **2007**, 15, 5752.