

## Preparação e Avaliação da Atividade Tripanocida de Complexo de Inclusão em $\beta$ -ciclodextrina de Análogo do Metronidazol

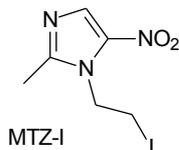
Marcela S. Lopes<sup>1</sup> (PG), Policarpo A. S. Júnior<sup>2</sup> (PQ), Alvaro J. Romanha<sup>2</sup> (PQ), Ricardo J. Alves<sup>1</sup> (PQ), Renata B. de Oliveira<sup>1</sup>(PQ)\* [\\*renatabo@farmacia.ufmg.br](mailto:renatabo@farmacia.ufmg.br)

<sup>1</sup>Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG - Av. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte – MG. <sup>2</sup>Centro de Pesquisas René Rachou, – FIOCRUZ, Av. Augusto de Lima 1715, Belo Horizonte – MG.

Palavras Chave: nitroimidazol, ciclodextrina, *Trypanosoma cruzi*.

### Introdução

A doença de Chagas faz parte das doenças endêmicas parasitárias reconhecidas como prioritárias pela OMS. O desenvolvimento de novos fármacos tripanocidas é, portanto, de extrema relevância em vista da ineficácia da quimioterapia existente para o tratamento dessa doença. Considerando a importância dos nitroimidazóis como agentes tripanocidas e visando à diminuição de toxicidade e melhoria de suas características físico-químicas, relata-se, neste trabalho, a inclusão de análogo iodado do metronidazol, MTZ-I, na cavidade da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) e avaliação de sua atividade tripanocida *in vitro*.



### Resultados e Discussão

O complexo de inclusão MTZ-I: $\beta$ -CD 1:1 foi preparado em uma mistura de acetona e água. A solubilidade do complexo e a constante (K) de afinidade do MTZ-I pela CD foram avaliadas por meio do diagrama de solubilidade<sup>1</sup>. No diagrama observa-se aumento da solubilidade de MTZ-I com aumento da concentração de CD até um ponto máximo. Após esse ponto ocorre diminuição da concentração de MTZ-I solúvel. A constante de afinidade obtida foi de 91,2 M<sup>-1</sup>. A caracterização do complexo foi realizada por meio de análise térmica (DTG e DSC) e espectros no infravermelho. Os compostos foram testados por meio de ensaio colorimétrico utilizando cepa de *T. cruzi* (Tulahuen) transformada para expressar  $\beta$ -galactosidase<sup>2</sup>. Os resultados foram expressos em % de redução da absorvância dos poços com células infectadas e tratadas em comparação com a absorvância dos poços com células infectadas e não tratadas. Além da atividade tripanocida, a toxicidade das amostras sobre as células de vertebrado foi também avaliada, por meio da observação das células tratadas em microscópio invertido. De acordo com os resultados obtidos (**Tabela**), não se observou diferença significativa entre a atividade tripanocida

do MTZ-I livre e o complexo de inclusão, até a concentração de 16  $\mu$ M. Abaixo dessa concentração, observa-se uma diminuição da atividade do complexo.

**Tabela.** Comparação entre a atividade tripanocida do MTZ-I e seu complexo de inclusão.

Amostra	Concentração ( $\mu$ M)	Atividade tripanocida* (%)
MTZ-I	100	97**
	50	97***
	16,66	89
	5,55	74
	1,85	9
MTZ-I: $\beta$ -CD	100	96
	50	95
	16,66	86
	5,55	34
	1,85	14
Benzonidazol <sup>4</sup>	3,81	74

\*Porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas; \*\*-50% de morte celular; \*\*\*-30% de morte celular; <sup>4</sup>Controle positivo.

Em relação à toxicidade sobre as células de vertebrado, observou-se uma significativa redução da toxicidade do MTZ-I no complexo de inclusão. Até a concentração de 100  $\mu$ M não se observou nenhuma toxicidade do complexo. Ao contrário, nessa mesma concentração, o MTZ-I livre provocou 50% de morte das células normais.

### Conclusões

O MTZ-I apresentou atividade considerável contra *T. cruzi*. A formação do complexo de inclusão do MTZ-I com a  $\beta$ -CD permitiu uma redução da toxicidade sobre as células de vertebrado. A preparação de complexos de inclusão entre nitroimidazóis e CD é, portanto, uma alternativa promissora para a diminuição da toxicidade desse tipo de compostos.

### Agradecimentos

FAPEMIG; CNPq; Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para Saúde (PDTIS-FIOCRUZ).

<sup>1</sup>Higuchi, T; Connors, KA. *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, **1965**, 4, 117.

<sup>2</sup>Oliveira, R. B.; Vaz, A. B. M.; Alves, R. O.; Liarte, D. B.; Donnici, C.; Romanha, A. J.; Zani, C. L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2006**, 101, 169.