

Análise da estabilidade do conjugado entre o antimicrobiano clorexidina e o anti-hipertensivo losartan

Roney Anderson Nascimento de Aquino¹ (PQ), Ângelo Márcio Leite Denadai^{1,2} (PQ), André Maurício de Oliveira³ (PQ)*. amolive@timoteo.cefetmg.br

1 Coordenação de Química, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Campus VII (Timóteo-MG). Av. Amazonas, no 1193, Vale Verde. CEP-35183-006, Timóteo-MG. 2 Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais – LEMB, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Avenida Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, Minas Gerais. 3 Núcleo de Estudos em Física e Química Computacional (NEFIQC), Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Campus VII, Timóteo-MG.

Palavras Chave: clorexidina, losartan, energia livre de solvatação, RM1.

Introdução

A clorexidina (Clx) é um antimicrobiano dicatiônico de largo uso, e o losartan (Los), um anti-hipertensivo que atua como antagonista do receptor do sistema AT1. Da combinação de ambos resulta um complexo do tipo ClxLos₂, que se auto-organiza espontaneamente como nano-partícula, sendo de grande interesse como sistema de liberação controlada de fármacos. Este trabalho concentra-se no estudo teórico da estabilidade do conjugado, tanto do ponto de vista estrutural como termodinâmico.

A clorexidina (como Clx²⁺) e o losartanato (Los⁻) foram otimizados por busca conformacional a 300K no vácuo empregando-se método estocástico e RM1, e o complexo ClxLos₂ por meio da estratégia de ancoramento molecular flexível (função XScore). A energia livre de interação ($\Delta_{\text{bind}}G^{\circ}$) entre Clx e Los foi feita a partir das energias livres padrão de solvatação ($\Delta_{\text{sol}}G^{\circ}$), por meio do modelo de dipolos de Langevin (LD)¹, construindo-se o ciclo termodinâmico representado na Figura 1.

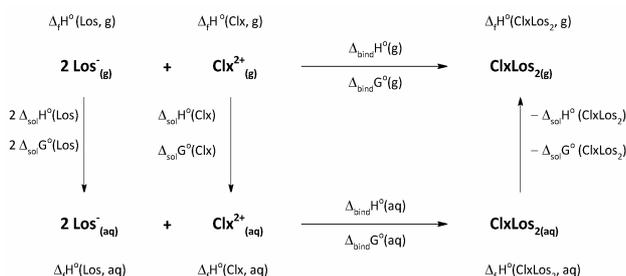


Figura 1. Ciclo termodinâmico para obtenção da energia livre de interação entre Clx e Los.

Resultados e Discussão

A energia livre de interação em fase aquosa, devida exclusivamente aos efeitos da dinâmica de interação entre os dois fármacos, é da ordem de -847,57 kcal.mol⁻¹. O valor negativo de $\Delta_{\text{bind}}G(\text{aq})$ obtido denota a espontaneidade do processo de

formação do conjugado em fase aquosa, bem mais pronunciada que em fase gasosa (-148,86 kcal.mol⁻¹), o que evidencia a contribuição do solvente no processo de estabilização do conjugado.

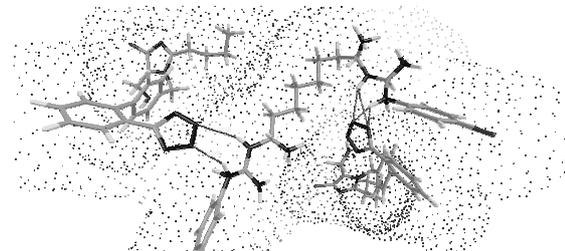


Figura 2. Estrutura do complexo ClxLos₂.

O conjugado formado (Figura 2) apresenta uma distribuição espacial coerente com o previsto para as forças eletrostáticas e ligações de hidrogênio entre as cadeias. Um volume livre de cerca de 10 Å³ parece ocasionar (1) uma orientação adequada das ligações de hidrogênio entre cadeias, (2) uma redução na densidade do sistema com a formação do complexo e (3) um aumento da entropia com a sua dissociação na corrente sanguínea, em condições energéticas apropriadas.

Conclusões

Complexos como ClxLos₂ tem demonstrado grande apelo tecnológico como sistemas de liberação controlada. Neste trabalho, o uso inédito do método LD na obtenção de $\Delta_{\text{bind}}G(\text{aq})$ constitui um procedimento relativamente simples e de baixo custo computacional, se comparado aos métodos de dinâmica molecular como o de perturbação de energia livre (FEP).

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Química do CEFET-MG (Campus Timóteo) e ao Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais da UFMG pela colaboração.

¹Florián, J.; Warshel, A. CHEMSOL 2.1. Disponível online: <<http://apriori.usc.edu/florian>>, 1999.