Preparação do complexo de inclusão entre α e β-ciclodextrinas e a brazilizona A.

Priscilla Silva de Paula[1] (IC), Samir A. Carvalho[1] (PG), Rafael C. Seiceira[1] (PG), Altivo Pitaluga Jr[1] (PG), Carlos Alberto Manssour Fraga[2] (PQ), Edson Ferreira da Silva[1*] (PQ)

E-mail: edsonf@far.fiocruz.br

[1]FiOCRUZ-Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far Manguinhos Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil
[2] Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, PO Box 68023, 21941-902 - Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

PalavrasChave: *Ciclodextrinas, Complexo de inclusão, Brazilizona A*

Introdução

As ciclodextrinas (CDs) são produtos cíclicos da hidrólise enzimática do amido por alguns microorganismos. Estes compostos possuem uma cavidade interna relativamente hidrofóbica e exterior hidrofílico. Tal cavidade permite as CDs complexarem moléculas que apresentam dimensões compatíveis, alterando suas propriedades físico-químicas, como: solubilidade em água, estabilidade e biodisponibilidade[1]. A doença de Chagas, causada pelo protozoário parasita *T. cruzi*, afeta cerca de 18 milhões de pessoas. O megazol (MG), um derivado 5-nitroimidazol, apresentou uma elevada atividade tripanomicidade, mas teve sua produção descontinuada devido sua alta toxicidade e mutagenicida. Devido a sua potência, vários derivados do MG têm sido descritos na literatura. Em 2004, Carvalho e colaboradores descreveram a síntese e avaliação biológica de novos derivados N-arilidrazônicos do MG, onde a brazilizona A[2] foi a mais ativa contra *T. cruzi*. Todavia, estudos farmacocinéticos mostraram que este composto possuía uma baixa solubilidade e, quando administrado por via oral era rapidamente eliminado. Na tentativa de melhorar os parâmetros farmacocinéticos, preparamos complexos de inclusão entre a α e β-CD e a brazilizona A.

Resultados e Discussão

Os complexos foram preparados segundo a metodologia de trituração, que compreendeu em misturar quantidades equimolares da α-CD e a brazilizona A. Esta mistura foi levada para o gral seguido de trituração, com um pistilo, por 10 minutos[3]. Para a preparação com a β-CD seguiu-se o mesmo procedimento acima descrito. Na tentativa de verificar a eficácia do método de trituração, na formação do complexo, foram também preparadas duas misturas físicas da brazilizona A com a α-CD e β-CD como controle. Através da calorimetria exploratória diferencial (DSC) é possível observar a existência de um complexo de inclusão. Quando uma molécula se encontra dentro da cavidade da CD, as modificações ocasionadas pela variação da temperatura (fusão, sublimação, degradação), geralmente se desloca para temperaturas diferentes ou desaparecem, até que se produza a degradação da CD. Na Fig. 1, é possível observar que os perfis energéticos dos complexos (curvas F e G) são diferentes dos perfis das misturas físicas (curvas D e E) e das substâncias puras (curvas A, B e C), indicando uma possível formação de complexos de inclusão entre a brazilizona A e as CDs.

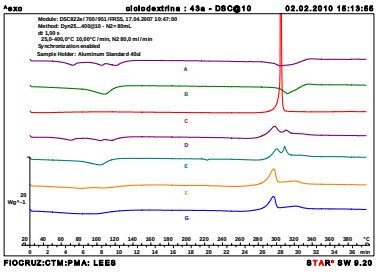

Figura 1. Curvas de DSC: (A) α-CD, (B) β-CD, (C) brazilizona A, (D) mistura física equimolar de α-CD e brazilizona A, (E) mistura física equimolar de β-CD e brazilizona A, (F) complexo de inclusão formado entre α-CD e brazilizona A, (G) complexo de inclusão formado entre β -CD e brazilizona A.

Conclusões

Os resultados obtidos quanto à formação dos complexos, através das curvas de DSC, foram bastante satisfatórios. O passo seguinte será iniciar os estudos farmacocinéticos dos complexos e confrontá-los com os dados da brazilizona A não complexada.

Agradecimentos

Farmanguinhos, FIOCRUZ, PIBIC, PDTIS

---

[1]Fraceto, L. F.; Gonçalves, M.; Moraes, C. M.; Araújo, D. *Quím. Nova.* **2007,** 30, 1203.
[2]Carvalho, S. A.; Silva, E. F.; Santa-Rita, R. M.; Castro, S. L. Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2004,** 14, 5967.
[3]Rekharskv, M. & Inoue, Y. *Chem. Rev.***1998,** 98, 1875.