

Produção de potenciais agentes schistosomicidas através da bioconversão do clonazepam

Kelly Carolina Frauzino Araújo¹ (IC)*, Vinícius de Medeiros Alves¹ (IC), Emmanuel de Oliveira Carneiro² (PG), François Germain Noel³ (PQ), Valéria de Oliveira¹ (PQ)

¹ LABioCon/Faculdade de Farmácia - UFG, CP131, CEP: 74605-220, Goiânia-GO

² LaBiocon/Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas Faculdade de Farmácia-UFG, CP131, CEP 74605-220, Goiânia-GO.

³ Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, Departamento de Farmacologia Básica e Clínica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), CEP: 21941-590 - Rio de Janeiro - RJ

* kelly_frauzino@hotmail.com

Palavras Chave: Bioconversão, 3-metilclonazepam, clonazepam.

Introdução

A descoberta de novos fármacos para o tratamento de doenças negligenciadas é de extrema urgência e tem motivado pesquisas científicas¹. Dentre os compostos promissores está o 3-metilclonazepam, que demonstrou acentuada ação terapêutica e profilática no tratamento de esquistossomose causada pelo *Schistosoma mansoni* e *S. haematobium*². O 3-metilclonazepam pode ser obtido através da metilação do já conhecido fármaco clonazepam e a bioconversão pode ser um método útil para obter tal composto. Reações de metilação envolvendo fungos filamentosos já foram descritas anteriormente, em processos envolvendo biotransformação de moléculas como o albendazol³ e a baicalina⁴.

A bioconversão utilizando microorganismos pode ser um método alternativo para produzir novos compostos bioativos além de auxiliar o estudo do metabolismo de fármacos, devido à sua capacidade de mimetizar o metabolismo dos mamíferos⁵.

Resultados e Discussão

Após realizar um screening com 4 cepas diferentes (M4, M10, M45, M50) que de acordo com a literatura seriam capazes de realizar metilação, foram obtidos 4 metabólitos diferentes sendo identificados por cromatografia líquida de alta eficiência. A habilidade dos fungos de produzir o metabólito metilado foi avaliada pela comparação cromatográfica com um padrão deste composto e o 3-metilclonazepam não foi observado nas reações de bioconversão. O metabólito III foi obtido em todas as cepas utilizadas porém a cepa M50 foi a única que o produziu exclusivamente.

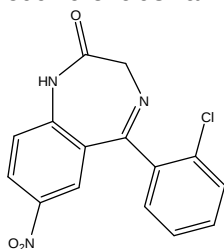


Figura 1. Estrutura química do clonazepam.

Cepas	Met. I	Met. II	Met. III	Met. IV
	Rf. 0,529	Rf. 0,559	Rf. 0,641	Rf. 0,846
M4	-	+	+	-
M10	+	-	+	-
M45	-	+	+	+
M50	-	-	+	-

Tabela 1: Bioconversão do clonazepam, (+) indica presença e (-) ausência do metabólito. (Rf. = fator de retenção)

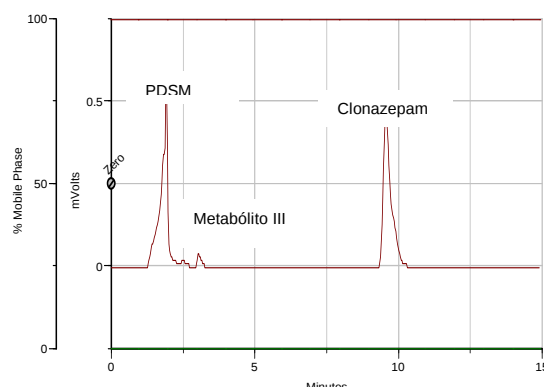


Figura 2. Cromatograma demonstrando a bioconversão da cepa M50, obtendo o metabólito III.

Conclusões

O metabólito III foi selecionado para estudo em *scale up* e será caracterizado, sendo posteriormente submetido a ensaios farmacológicos. As cepas utilizadas não forneceram o metabólito metilado, contudo outras estão sendo testadas.

¹ Pontes, F. *Inovação em Pauta*, **2009**, 6, 69-73.

² Mahajan, A.; Kumar, V.; Mansour, N. R. N.; Bickle, Q.; Chibale, K. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 18, 2333-2336.

³ Prasad, G. S.; Girisham, S.; Reddy S. M.; Srisailam, K. *World J Microbiol Biotechnol*, **2008**, 24, 1565-1571.

⁴ Kostrzewa-Susłow, E.; Dmochowska-Gładysza, J.; Oszmiałski, J. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2007**, 49, 113-117.

⁵ Aisha, S.; Vidyavathi, M. *Biotechnology Advances*, **2008**, 27, 16-29.