

Hidrólise de semicarbazonas anti-inflamatórias em meio gástrico simulado: cinética da reação, efeito de ciclodextrinas e testes *in vivo*

Rafael P. Vieira¹ (PG)*, Josane A. Lessa¹ (PG), Wallace C. Ferreira¹ (IC), Márcio M. Coelho² (PQ), Heloisa Beraldo¹ (PQ) rafaelvieirabh@ig.com.br

1. Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras Chave: Semicarbazonas, ciclodextrinas, cinética, hidrólise, dor, inflamação

Introdução

Benzaldeído semicarbazona (BS), e salicilaldeído semicarbazona (SAS) (Fig. 1) apresentam atividade analgésica e anti-inflamatória. Cálculos teóricos demonstraram que SAS é mais suscetível à hidrólise que BS.¹ Neste trabalho, determinamos a cinética de hidrólise de BS, SAS e de preparações de BS em β -ciclodextrina (β CD, Fig 1), com o objetivo de relacionar os resultados teóricos com os parâmetros cinéticos e prever a influência de ciclodextrinas no metabolismo e efeito das semicarbazonas *in vivo*.

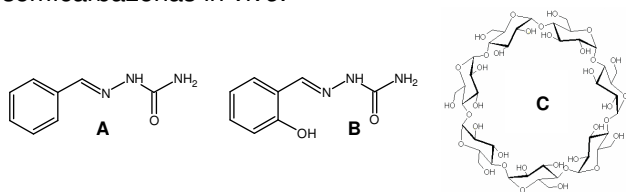


Figura 1. Estruturas de BS (A), SAS (B) e β CD (C).

Resultados e Discussão

Os parâmetros cinéticos foram obtidos pelos métodos da velocidade inicial e do isolamento,² em meio gástrico simulado (tampão pH 1,2) a 25 °C. Os experimentos foram conduzidos para BS, SAS, composto de inclusão entre BS e β CD (BS β CD) e mistura física de soluções de BS e β CD (BS+ β CD). Os dados foram obtidos a partir da leitura das absorvâncias em comprimentos de onda fixos. Nos estudos cinéticos, realizados em triplicata, foram utilizadas as concentrações $4,0 \times 10^{-5}$, $3,0 \times 10^{-5}$, $2,0 \times 10^{-5}$ e $1,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹ das semicarbazonas em DMSO 1%. A velocidade média de hidrólise de SAS ($2,3 \times 10^{-8}$ mol.L⁻¹.s⁻¹), é cerca de 4 vezes superior à de BS ($6,2 \times 10^{-9}$ mol.L⁻¹.s⁻¹) (Fig.2).

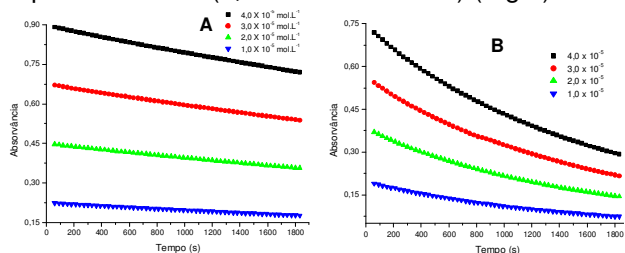


Fig.2. Valores médios de absorvância vs tempo (s) de 4 concentrações (triplicata) de BS (A) e SAS (B).

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Avaliações *in vivo* (Fig. 3) em modelos de dor e inflamação confirmaram os resultados da cinética, evidenciando maior efeito de BS com relação a SAS após administração *per os*. A velocidade de hidrólise de BS β CD ($1,1 \times 10^{-10}$ mol.L⁻¹.s⁻¹) é pouco inferior à de BS+ β CD ($7,6 \times 10^{-9}$ mol.L⁻¹.s⁻¹, Fig.4).

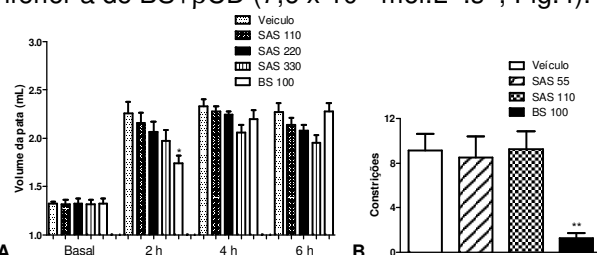


Fig. 3. **A)** Efeitos de BS (100 mg.Kg⁻¹) e SAS (110, 220 e 330 mg.Kg⁻¹), p.o., -60 min, no edema em pata de rato induzido por carragenina (n=5). **B)** Efeitos de BS (110 mg.Kg⁻¹) e SAS (55 e 110 mg.Kg⁻¹), p.o., -30 min, na resposta nociceptiva induzida por Zymosan A (i.p., 40 mg.Kg⁻¹) em camundongos, n=7-8. * e ** p<0,05 e p<0,01, respectivamente.

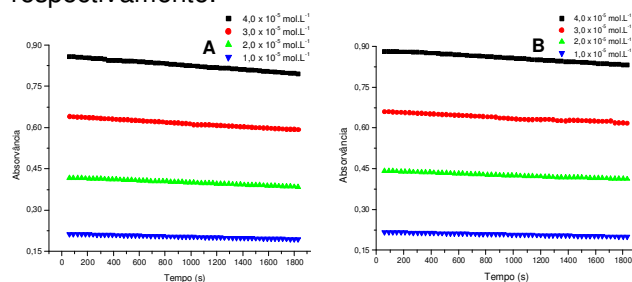


Fig.4. Valores médios de absorvância vs tempo (s) de 4 concentrações (triplicata) de BS β CD (A) e BS+ β CD (B).

Conclusões

SAS é mais suscetível à hidrólise que BS, confirmando os cálculos teóricos e avaliações *in vivo*. β CD retarda a hidrólise de BS, aumentando a biodisponibilidade do composto.

Agradecimentos

CNPq, INCT-Inofar, FAPEMIG

¹ Vieira, R.P.; Lessa, J. A.; Ferreira, W. C.; Costa, F. B.; Bastos, L. F. S., Coelho, M. M.; Rocha, W. R.; Beraldo, H. BrazMedChem. Ouro Preto, 2010.

² Atkins, P.; Paula, J.; *Físico-Química*. 8 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.