

Avaliação dos complexos hópede-hospedeiro entre a isoniazida e calix[4, 6]arenos e/ou β -ciclodextrinas empregando RMN de ^1H

Milena Galdino Teixeira¹ (PG), Cássia Gabriela Pereira Soares¹ (IC), Sergio Antonio Fernandes^{1*} (PQ), Mauro Vieira de Almeida² (PQ), João Vitor de Assis² (PG).

*santonio@ufv.br

¹Grupo de Química Supramolecular e Biomimética (GQSB), Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, UFV, Viçosa, MG, 36571-000. ²Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário- Martelos, Juiz de Fora - MG, 36036-330.

Palavras-chave: Isoniazida, calix[n]arenos, ciclodextrinas, Tuberculose.

Introdução

Calix[n]arenos e ciclodextrinas são importantes macrociclos, sendo objeto de extensas pesquisas, tais como: agentes extratores, transportadores, fases estacionárias e sistemas de liberação controlada de moléculas bioativas. Visando melhorar a solubilidade e estabilidade química, vários fármacos tem sido encapsulados¹.

O presente trabalho tem como objetivo realizar a complexação entre os sistemas hospedeiros (*p*-sulfonato de sódio calix[4, 6]arenos (**1** e **2**), Metil- β -ciclodextrina (**3**), 2-Hidróxiopropil- β -ciclodextrina (**4**) e a isoniazida (**5**). O composto **5** é um fármaco de primeira linha utilizado no tratamento da tuberculose, porém sua administração tem sido comprometida devido ao desenvolvimento de bactérias resistentes e super-resistentes².

Resultados e Discussão

Uma investigação preliminar utilizada para verificar a formação de complexos de inclusão foi realizada por meio da RMN de ^1H (Figura 1).

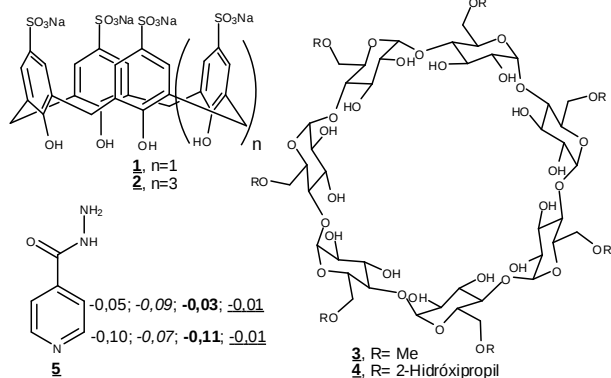


Figura 1: Isoniazida e carreadores (*p*-sulfonato de sódio calix[4, 6]areno, Hp- e Me- β -CD). Os números da esquerda para a direita representam a $\Delta\delta$, induzidos pela formação dos complexos **5/1**, **5/2**, **5/3** e **5/4**, respectivamente.

Os resultados apresentados na Figura 1 mostram que os hidrogênios da isoniazida sofreram variações nos deslocamentos químicos, dando indícios da complexação. A determinação da estequiometria dos

complexos foi realizada através do método de Job³, sendo essa de 1:1 para todos os complexos. Prossequindo com a caracterização foram realizadas medidas de DSC. Para o sistema **5/3**, observou-se que o comportamento térmico dos complexos é distinto quando comparado com os componentes isolados, portanto, temos mais um indício da complexação (Figura 2).

Os complexos e as misturas físicas, foram testados contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC nº 27294 no Lab. de Bacteriologia IPEC da FioCruz, obtendo-se uma concentração mínima inibitória (MIC) de 3,12 mg/mL.

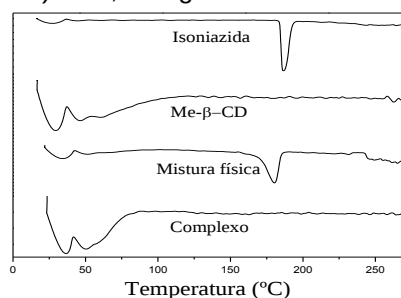


Figura 2: Curvas representativas de DSC (DSC-60/Shimadzu) da isoniazida, Me- β -CD, mistura física (**5** e **3**) e do complexo (**5/3**).

Conclusões

A metodologia utilizada permitiu a preparação de complexos de calix[n]arenos e/ou ciclodextrinas com a isoniazida. Os complexos obtidos foram caracterizados por IV, DSC, RMN de ^1H e NOESY, e ainda, mostraram-se ativos contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv em baixas concentrações.

Agradecimentos



¹a) Mokhtari, B.; Pourabdollah, K.; Dalali, N. *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, 69, 1; b) de Fátima, A.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A. *Curr. Drug. Discov. Tech.* **2009**, 6, 151.

²Cardoso, S. H.; de Assis, J. V.; de Almeida, M. V.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; de Souza, M. V. N. *Quím. Nova.* **2009**, 32, 1557.

³Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113.