

D. Ciências da Saúde - 5. Farmácia - 1. Análise e Controle de Medicame

Estudos do Acoplamento de Salicilato de Metila e Etila em β -ciclodextrinas por Modelagem Molecular.

Franco Henrique Andrade Leite ¹

André Lacerda Braga Teles ¹

Maíra de Mercês Barreto ²

1. Prof. Auxiliar da Faculdade Maria Milza

2. Prof^a. Assistente da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

INTRODUÇÃO:

As ciclodextrinas são oligômeros de ocorrência natural, passíveis de síntese e compostos de seis, sete ou oito unidades de glicose em ligações α -1,4 por unidade (α , β e γ -ciclodextrinas, respectivamente). O seu exterior é hidrofílico e apresenta uma cavidade hidrofóbica a qual é seletiva para complexação de compostos hidrofóbicos. As ciclodextrinas são utilizadas em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) devido a sua diferente extensão de complexação dependendo das características estruturais das moléculas "hospedeiras", o que leva a diferenças em tempos de retenção melhorando a seletividade do método cromatográfico. O Salicilato de metila e salicilato de etila são importantes drogas analgésicas, antiinflamatórias não-esteróides e antirreumáticas com baixa solubilidade em água. A complexação com β -ciclodextrinas (β CD) melhora sua solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. Portanto, o objetivo do trabalho foi avaliar, por modelagem molecular, a estabilidade dessas complexações através de aspectos estruturais e energéticos correlacionando estes resultados in silico com resultados obtidos na literatura.

METODOLOGIA:

Primeiramente, as moléculas de salicilato de metila e etila foram desenhadas utilizando o software BioMedCACH 6.1.12.34, e posteriormente as estruturas foram otimizadas e refinadas por métodos semi-empírico AM1 e PM5, respectivamente. A estrutura da β CD foi obtida do Protein Data Bank (PDB) sob o código 3CGT. As moléculas otimizadas foram então complexadas à ciclodextrina utilizando o algoritmo de acoplamento do software Autodock Vina 1.0.2 e seus resultados visualizados pelo software Pymol 1.0.

RESULTADOS:

Os resultados encontrados apontam o salicilato de etila com maior estabilidade de complexação frente β CD. A estrutura mais apolar deste composto explica este comportamento uma vez que a hidrofobicidade é um parâmetro determinante para essa interação. As respectivas energias de acoplamento obtidas foram -3.8 e -3.9 Kcal/mol para o salicilato de metila e etila respectivamente. A geometria mais estável obtida pelo algoritmo de acoplamento sugere uma orientação do tipo head-down para ambos os compostos. Nessa orientação o grupamento alquila dos salicilatos fica próximo às hidroxilas primárias da β CD. Os resultados teóricos obtidos nesse trabalho estão em concordância com os valores experimentais da constante de formação do complexo salicilato- β CD estimados através do tempo de retenção do salicilato em diferentes concentrações de β CD incorporadas à fase móvel de CLAE. Nesse mesmo estudo, parâmetros estruturais obtidos por modelagem molecular foram mensurados e também se encontram em concordância com esse trabalho.

CONCLUSÃO:

A partir dos resultados obtidos permite-se concluir que o efeito hidrofóbico é limitante para a complexação e estabilidade de salicilatos com a β CD. A orientação mais energeticamente favorável é a que aproxima o grupamento alquílico presente no fármaco às hidroxilas primárias da β CD. A avaliação estrutural por métodos teóricos foi capaz de prever a estabilidade dos fármacos estudados na complexação com a β CD, haja vista a sua concordância com observações experimentais descritas na literatura.

Instituição de Fomento: Faculdade Maria Milza

Palavras-chave: Salicilatos, Acoplamento, β -ciclodextrina.