



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG
Coordenadoria Geral de Pesquisa – CGP

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 215-5564 – Fone/Fax (86) 215-5560
E-mail: pesquisa@ufpi.br; pesquisa@ufpi.edu.br

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DO FÁRMACO DAPSONA COM CICLODEXTRINAS. UMA INVESTIGAÇÃO TEÓRICA E EXPERIMENTAL

Hellan Bruno Soares Costa (bolsista do PIBIC/CNPq), Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (colaborador, CCS/Depto de Bioquímica e Farmacologia - UFPI), Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima (colaborador, Universidade Estadual do Piauí – UESPI), Prof. Dr. Alexandre Araújo de Souza (Orientador, CCN/Depto de Química - UFPI).

INTRODUÇÃO

A dapsona (4,4'-diaminodifenilssulfona) apresenta-se na forma sólida, como um pó branco, ou levemente amarelado, sem odor característico, fotossensível, muito pouco solúvel em água, mas bastante solúvel em etanol. A massa molar da dapsona ($C_{12}H_{12}N_2O_2S$) é 248,31 g/mol.

As ciclodextrinas (CD) têm apresentado um papel importante no desenvolvimento de fármacos pouco solúveis em água, por aumentar a solubilidade dos mesmos, devido à sua propriedade de formar complexos de inclusão, atuando como carreadores hidrofílicos de fármacos.

Estudos teóricos, através de simulações computacionais baseados em métodos da Química Quântica, têm sido bastante utilizados como uma poderosa ferramenta de predição das energias de ligação e estruturas de equilíbrio para os complexos e inclusão. Em geral, os estudos teóricos têm sido realizados em associação com técnicas experimentais, notadamente com a espectroscopia de RMN (COSCARELLO *et al.*, 2009; HOLT, 2010; SOUSA *et al.*, 2008).

Este trabalho objetiva a caracterização físico-química de complexos de inclusão dapsona-ciclodextrina com o estudo teórico por simulações computacionais baseadas na Química Quântica.

METODOLOGIA

Materiais: computador Core 2 Duo, Programa Gaussian 03, Programa GaussView

Procedimento experimental

Inicialmente realizaram-se cálculos teóricos de otimização da estrutura da dapsona com o método da teoria do funcional da densidade com o funcional híbrido B3LYP combinado com o conjunto de base 6-31G(d). Após esta etapa foi realizada outra otimização utilizado o mesmo funcional e com o conjunto de base 6-311+G(d,p). Por fim foi realizado o encaixe da estrutura otimizada da molécula da dapsona na cavidade da beta-ciclodextrina, para análise do complexo a ser formado. Cálculos de

frequências foram realizados para verificar se a estrutura otimizada estava no mínimo global. Todos os cálculos foram desenvolvidos no programa GAUSSIAN 03.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Resultados das frequências vibracionais da dapsona

No.	6-311+G(d,p) Freq.Experimental	*Freq. Teórico.	Atribuições Freq. Teórico.
1	548,6-637,7	545-555	SO ₂ deformação tesoura e torção do anel
2	819,9-978,5	696-969	Estiramento C-H e C-S;
3	1056,9-1329,8	1146-1302	C-N estiramento; SO ₂ simétrico e assimétrico; C-H no plano;
4	3580,8-3687,5	3340-3500	N-H estiramento simétrico e assimétrico

*Freq. Teórico (R.D` Cunha, et al).

Os resultados experimentais das frequências vibracionais estão em boa concordância com os valores teóricos. Os estiramentos simétricos e assimétricos N-H são observados teoricamente na região de 3340-3500 cm⁻¹. Nos cálculos experimentais esses modos vibracionais estão entre 2580-3690 cm⁻¹. Essa diferença entre os valores teórico e experimental é em virtude do não uso de fator de escala. Logo os resultados dessas frequências estão em excelente acordo o modelo teórico calculado, demonstrando um ser um bom método de estudo teórico para obtenção destes parâmetros.

Energia de Interação

$$E_{\text{interação}} = + 0,23 \text{ a.u.} \approx 143,31 \text{ Kcal/mol}$$

As interações existentes entre o grupo amino da dapsona com éter da betacicloextrina são mais fortes que a interação existente entre o grupo SO₂ da dapsona com o grupo éter da dapsona, respectivamente 2,3 angstroms e 4,3 angstroms. De acordo com os parâmetros geométricos obtidos pelo software gaussian 03 observou se que o comprimento médio da cavidade da beta ciclodextrina é 12,87 angstroms e o comprimento médio da dapsona:6,94 angstroms. Como o comprimento da dapsona mostrou se menor que a cavidade da beta ciclodextrina logo, estericamente torna se possível à inclusão da dapsona no anel.

Estudos realizados do complexo Eugenol com várias ciclodextrinas mostram uma energia de interação 180,3Kcal/mol próxima a energia encontrada como calculo do complexo betaciclodextrina-dapsona 143Kcal/mol, assim demonstrando uma forte interação(O.NUCHUCHUA, et al., 2009).

CONCLUSÃO

Após as realizações de cálculos observou-se que as estruturas de conformação mais estável foram apresentadas nas figuras 1, onde corrobora com a estrutura teórica do artigo citado. Os resultados de frequências vibracionais teóricos estão em boa concordância com os valores teóricos obtidos na literatura, os estiramentos simétricos e assimétricos N-H é observado teoricamente na região de 3340-3500 cm^{-1} .e experimentalmente 2580-3690 cm^{-1} como a maior diferença observada. Os parâmetros geométricos o comprimento da ligação O-S teórico 1.44 Å e experimental 1,47Å, ângulos O-S-O teóricos e experimentais foram respectivamente: 118° e 121°. Como o comprimento da dapsona mostrou se menor que a cavidade da beta ciclodextrina logo, estericamente torna se possível à inclusão da dapsona no anel. Por fim no estudo do complexo de inclusão foi obtido a energia de interação do complexo aproximadamente 143,Kcal/mol o que é uma energia de ligação favorável a formação do complexo. Desta forma, o modelo teórico proposto para o trabalho demonstrou ser adequado para realização do projeto.

Referências Bibliográficas

- CUNHA, R.D., KARTHA, V.B., GURNANI, S. Spectrochimica Acta, Vol 39A. No 4. pp 331-336, 1983
- DICKINSON, C. STEWART, J.M. AMMOM, H.L. The X-Ray Crystal Structure of the Antimalarial and Antileprotic Drug, 4,4'-Diaminodiphenyl Sulphonel, Journal of Chemical Society D, pp 920, 1970.
- HOLT, J. S. Structural characterization of the Brooker's merocyanine/ β -cyclodextrin complex using NMR spectroscopy and molecular modeling. Journal of Molecular Structure, v. 965, p. 31-38, 2010.
- O.NUCHUCHUA, SAESOO, S., SRAMALA, I., PUTTIPIPATKHACHORN, S., SOOTTITANTAWAT, A., RUKTANONCHAI, U., Physicochemical investigation and molecular modeling of cyclodextrin complexation mechanism with eugenol, Food Research International 42 1178–1185, 2009.
- SOUSA F. B.; DENADAI, A. M. L.; LULA, I. S.; LOPES, J. F.; SANTOS, H. F.; ALMEIDA, W. B.; SINISTERRA, R. D.. Supramolecular complex of fluoxetine with β -cyclodextrin: An experimental and theoretical study. International Journal of Pharmaceutics, v. 353, p. 160-169, 2008.

Palavras-chave: Dapsona. Otimização. Complexo.