



**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 RIFAMPICINA COM CICLODEXTRINAS. UMA INVESTIGAÇÃO
TEÓRICA E EXPERIMENTAL**

Hellyson Breno Soares Costa (bolsista do PIBIC/UFPI), 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 rifampicina (3-[[[4-Metil-1-piperazinil]imino]metil]rifamicina) é um pó cristalino, de cor castanho avermelhado, de massa molar 822,94 g/mol, pouco solúvel em água e solúvel em metanol (ARISTOFF *et al.*, 2010).

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 rifampicina-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 rifampicina com o método da teoria do funcional da densidade com o funcional híbrido B3LYP combinado com o conjunto de base 6-31G(d). Cálculos para determinação dos parâmetros geométricos foram realizados para verificar se a estrutura otimizada estava no mínimo global. Todos os cálculos foram desenvolvidos no programa GAUSSIAN 03.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

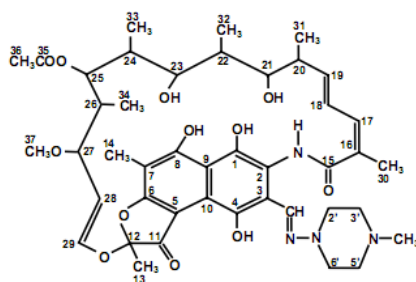


Figura 1: Estrutura rifampicina enumerada de acordo com a nomenclatura (AFONSO, I. F., 2008).

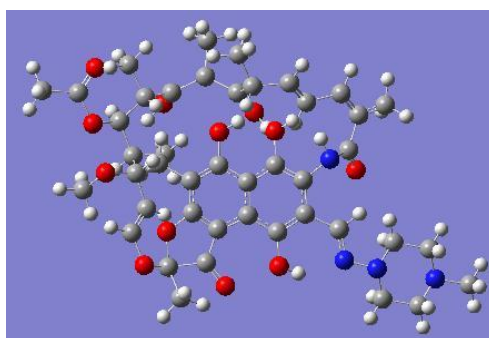


Figura 2: Rifampicina otimizada.

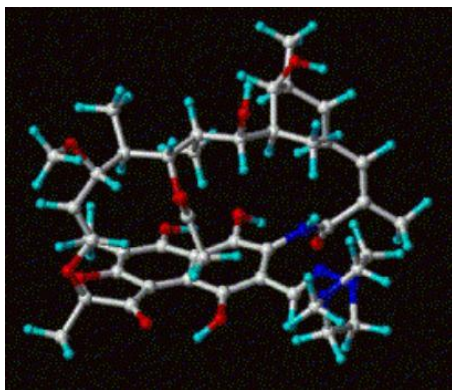


Figura 3: Estrutura otimizada polimorfa I (AGRAWAL *et al.*, 2004).

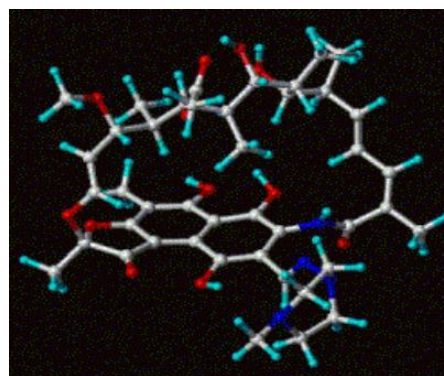


Figura 4: Estrutura otimizada polimorfa II (AGRAWAL *et al.*, 2004).

Tabela 1: Pontes de hidrogênio dos polimorfos de rifampicina (AGRAWAL *et al.*, 2004).

Polimorfo I	Polimorfo II
C ₁ -OH-----O=C ₁₅	Ausente
C ₈ -OH-----O(H)-C ₁	C ₈ -OH-----O(H)-C ₁
C ₄ -OH-----O=C ₁₁	Ausente
C ₂₃ -OH-----O(H)-C ₂₁	C ₂₃ -OH-----O(H)-C ₂₁
Ausente	C ₂₃ -OH-----O=C ₃₅
C ₂ -NH-----N(R)=CH-CH ₃	C ₂ -NH-----N(R)=CH-CH ₃

O polimorfo I apresenta cinco pontes de hidrogênio intramoleculares, das quais três delas também aparecem no polimorfo II. Por outro lado, o polimorfo II apresenta quatro pontes de hidrogênio

intramoleculares. A Tabela 1 lista as pontes de hidrogênio que caracterizam cada um dos polimorfos. A numeração indicada na Tabela 1 dos agrupamentos envolvidos nas pontes de hidrogênio segue a nomenclatura original das rifampicinas, figura 1 (AFONSO, I. F., 2008).

Tabela 2 Pontes de hidrogênio do polimorfo calculado na otimização, conforme a figura 2.

Estrutura polimórfica calculada*
O ₁₆ -----H ₁₇
O ₂₁ -----H ₁₉
O ₄₇ -----H ₇₁
O ₉₂ -----H ₉₁
N ₁₀₀ -----H ₁₀₅

*numeração dos átomos no gaussian é dada pela quantidade de átomos da molécula no vácuo.

Tendo em vista a tabela 2 a quantidade de pontes de hidrogênio formadas, observou-se que a molécula calculada se assemelha mais a estrutura polimórfica II. Devido à complexidade de interação do fármaco com o complexo os cálculos de frequência e energia de interação não foram possíveis de redigir.

CONCLUSÃO

Após as realizações de cálculos observou-se que a estrutura de conformação mais estável foi apresentada na figura 2, e seguinte valor do parâmetro geométrico. Como também foram encontradas as dimensões da rifampicina (H104-H50) = 21,12 Å, (H90-H20) = 13,84 Å e (H78-H90) = 12,18 Å. Em relação às pontes de hidrogênio a estrutura se assemelha mais ao polimorfo II.

APOIO: UFPI e UESPI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, Ildio Ferreira. *Modelagem Molecular e Avaliação da Relação Estrutura-Atividade Acoplados a Estudos Farmacocinéticos e Toxicológicos in silico de Derivados Heterocíclicos com Atividade Antimicrobiana*. 2008. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia. Universidade do rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

AGRAWAL, S., ASHOKRAJ, Y, BHARATAM, P.V., PILLAI, O, PANCHAGNULA, R. Solid State Characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 22, 127-144, 2004.

ARISTOFF, P. A.; GARCIA, G. A.; KIRCHHOFF, P. D.; HOLLIS SHOWALTER, H. D. Rifamycins Obstacles and opportunities. *Tuberculosis*, v. 90, p. 94-118, 2010.

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.

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: Rifampicina. Otimização. Complexo.