

## Modelagem molecular dos processos de inclusão do antihipertensivo Valsartan em $\beta$ -ciclodextrinas

ALVES, L.F.<sup>1</sup> & FERREIRA, B.A.<sup>1</sup>

### RESUMO

A hipertensão é atualmente uma das doenças de maior prevalência na população adulta. Seu controle pode ser feito através de vários fármacos, como o Valsartan (fármaco antihipertensivo classe II). É usado oralmente, mas possui baixa biodisponibilidade, devido provavelmente à sua baixa solubilidade. Estudos têm sido realizados para desenvolver novas formulações visando à otimização de propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, como a inclusão em ciclodextrinas (CDs). Nesse trabalho, metodologias teóricas aliadas a dados experimentais foram utilizadas para a análise dos processos de formação de complexos de inclusão do valsartan em  $\beta$ -CD. Dos resultados pode-se sugerir que há formação de um complexo fracamente ligado e relativamente estável do ponto de vista entálpico entre VAL e  $\beta$ -CD, na proporção de 1:1, ocorrendo aumento da dissolução do fármaco, permitindo sua liberação para absorção e aumentando sua biodisponibilidade. Além disso, verificou-se teoricamente que é inviável a formação do complexo 2:1, corroborando o que é sugerido experimentalmente.

**Palavras-chave:** modelagem molecular, ciclodextrinas, valsartan, hipertensão.

### INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma das doenças crônicas mais prevalentes em adultos, sendo um dos maiores problemas de saúde coletiva da atualidade. O tratamento farmacológico para o controle da hipertensão conta com o uso de diversas terapias, doses individuais ou associações. O Valsartan (VAL) é um dos receptores da angiotensina II (AT1) antagonistas recomendadas

para o tratamento da hipertensão, pós-enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva<sup>1</sup>. A obtenção de formas mais eficientes de administração e a liberação controlada no organismo desses componentes têm como objetivos o aumento da sua eficácia aliada a uma menor toxicidade. A Química Computacional/Modelagem Molecular, tem se mostrado importante ferramenta nos estudos que envolvem o planejamento e elucidação dos processos de interação fármaco-sítio receptor. A obtenção das propriedades moleculares que permitam a previsão e a caracterização dos processos de inclusão e liberação de fármacos em ciclodextrinas torna-se, dessa forma, bastante interessante, uma vez que, embora estudos experimentais apontem para um aumento na biodisponibilidade e uma diminuição dos efeitos colaterais utilizando essa forma alternativa de administração, vários aspectos dos seus processos de formação são ainda alvo de investigação<sup>2</sup>. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo a investigação teórica da viabilidade de formação e obtenção de propriedades que regem os processos de inclusão do valsartan em ciclodextrinas.

### MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo seguido nesse trabalho inclui a otimização da estrutura do valsartan e das possíveis estruturas dos complexos de inclusão em  $\beta$ -CD para a obtenção da geometria com um mínimo de energia, através de Mecânica Molecular e ser simuladas via Dinâmica Molecular, essa última normalmente com um tempo total de 10.000 fs, temperatura constante (T= 298 K), no vácuo. A Dinâmica Molecular foi realizada para verificar se o processo de inclusão era verificado ou se a molécula do fármaco era “expulsa” da cavidade; foi realizada ainda para verificar a viabilidade de formação de complexos  $\beta$ -CD...VAL tipo 1:1 e 2:1. Após esse procedimento, foram novamente otimizadas as estruturas do valsartan e das possíveis estruturas dos complexos de inclusão em  $\beta$ -CD, através de métodos de Mecânica Quântica (MQ) no nível semi-empírico (PM3 e PM6). Os programas

<sup>1</sup> Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu. Av. Sebastião G. Coelho, 400, Bairro Chanadour, CEP 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil.  
(E-mail: beatrizf@ufsj.edu.br)

*HyperChem 7.5<sup>3</sup>* e *Gaussian 98<sup>4</sup>* foram utilizados para a realização dos cálculos e obtenção das propriedades de interesse.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Propriedades termodinâmicas obtidas (Tabela 1) revelaram que a formação do complexo VAL- $\beta$ -CD (1:1), é estável do ponto de vista entálpico ( $\Delta H_f^\circ = -14.07$  kcal/mol). Através da realização dos cálculos de momento de dipolo para o VAL e para o complexo de inclusão, foi possível inferir que houve significativo aumento desses valores quando comparados um com o outro. O complexo apresentou valor de 6,02  $\mu/D$ , quando comparado à molécula do fármaco, que apresentou valor de 5,63  $\mu/D$ . Isso indica que com o aumento desse valor, aumenta-se também a solubilidade do fármaco e sua dissolução em água (sistema mais polar). Os valores de momento de dipolo estão diretamente relacionados com os valores calculados de polarizabilidade. A partir desses, verificou-se o aumento da solubilidade e polaridade do complexo em relação ao VAL. O valor calculado para a polarizabilidade do complexo, de 141,79  $\text{\AA}^3$ , é quase 3 vezes maior que a molécula do fármaco isolada, com valor de 47,85  $\text{\AA}^3$ . Outra propriedade analisada relativamente é a diferença entre os valores de coeficiente de partição (Log P) do fármaco e do complexo. Foi possível notar que houve uma considerável diminuição no valor de Log P para o complexo em relação ao fármaco, o que indica um grande ganho de solubilidade em água. Os valores apresentados indicam que o complexo é dissolvido, solubilizado e é capaz de liberar o fármaco no intestino, onde este tende a ultrapassar com maior facilidade as microvilosidades do intestino e ser absorvido. Tendo em vista os valores calculados para a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, foi possível notar uma pequena diferença entre os valores para o VAL e para VAL:  $\beta$ -CD, indicando uma ligeira estabilização do complexo em relação ao fármaco. Dessa forma, com a obtenção dessa pequena estabilização, indica que o sistema formado não é muito estável, o que é interessante, uma vez que se trata de um complexo fracamente

ligado, no qual o VAL precisa ser liberado posteriormente (complexo formado ser fracamente ligado é uma característica favorável aos sistemas de liberação de fármacos).

Tabela 1: Algumas propriedades do composto valsartan puro e complexado em  $\beta$ -CD (tipo 1:1), obtido no nível de teoria semi-empírico (PM3/MQ a 298 K, vácuo).

Sistema/propriedade	Valsartan	$\beta$ -CD	VAL: $\beta$ -CD
$\Delta H_f^\circ$ / kcal.mol <sup>-1</sup>	- 21,60	- 1469,95	- 1505,62
$\mu$ / D	5,63	0,85	6,02
Log P	6,15	- 8,52	-1,33
Energia total / kcal.mol <sup>-1</sup>	- 114861,48	- 381631,87	- 491641,00
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	- 9,45	- 5,75	- 9,92
Área superficial/ $\text{\AA}^2$	707,78	1388,50	1235,12
Volume / $\text{\AA}^3$	1248,92	2667,90	3082,28
Polarizabilidade/ $\text{\AA}^3$	47,85	93,95	141,79
Massa/ g.mol <sup>-1</sup>	435,53	1159,02	1594,55

Para confirmar a estrutura otimizada como um mínimo de energia na superfície de energia potencial, os modos vibracionais foram determinados para VAL,  $\beta$ -CD e complexo VAL- $\beta$ -CD tanto no *Hyperchem* como no *GAUSSIAN*. Esses resultados, além de confirmarem que a estrutura obtida pela otimização é o mínimo de energia, apresentaram uma boa concordância com os dados experimentais (Tabela 2):

Tabela 2: Modos vibracionais característicos ( $\text{cm}^{-1}$ ) para VAL e complexo de inclusão VAL:  $\beta$ -CD (experimental e calculado).

Modos vibracionais VAL / $\text{cm}^{-1}$		Modos vibracionais VAL: $\beta$ -CD / $\text{cm}^{-1}$	
experimental	Calculado	Experimental	Calculado
1455	1452	1458	1454
1600	1603	1591	1593
1731	1739	<i>não observado</i>	1739
2962	2962		

No espectro, VAL apresentou duas bandas de absorção fortes e alongamentos em torno de  $1731 \text{ cm}^{-1}$  e  $1600 \text{ cm}^{-1}$ , correspondendo ao grupo carbonila (ácido carboxílico e amida), respectivamente. Analisando o complexo VAL:  $\beta$ -CD(1:1), podemos observar baixa intensidade destes alongamentos  $\nu(\text{C}=\text{O})$  indicando que no complexo, esses grupos funcionais do VAL, encontram-se dentro da molécula de  $\beta$ -CD. A banda característica de grupamento hidroxila (OH), bem evidente em VAL a  $2962 \text{ cm}^{-1}$ , sofre alargamento na  $\beta$ -CD, em decorrência da quantidade desse grupo funcional presente na molécula, e esse alargamento também é característico no complexo. Além disso, a banda característica (C=C) de deformação do anel aromático a  $1,455 \text{ cm}^{-1}$  de VAL também diminuiu em intensidade depois da associação com  $\beta$ -CD na mistura física. Segundo a literatura<sup>4,5</sup>, os espectros de IV deste complexo, preparada na razão molar de 1:1, apresentou um deslocamento da banda para o grupo carbonila, do ácido carboxílico do VAL, que aparece em  $1732 \text{ cm}^{-1}$  e no complexo a  $1734 \text{ cm}^{-1}$ . Além disso, a característica de deslocamento da banda para o grupo carbonila da amida no VAL aparece em  $1646 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto que no complexo aparece em  $1642 \text{ cm}^{-1}$ . Outros sinais também foram alterados, o que confirma a formação do complexo de inclusão. A banda que não foi observada experimentalmente no complexo e obtida nos cálculos ( $\sim 1739 \text{ cm}^{-1}$ ), se deve provavelmente ao anel tetrazólico que, pelo fato de os sistemas serem simulados no vácuo, não apresentou as interações que ocorrem em presença de solvente

aquoso, no processo de inclusão na  $\beta$ -CD, o que normalmente promove uma estabilização no sistema. É interessante ressaltar que no fármaco isolado houve a observação da referida banda experimental e teoricamente. A tentativa de complexação também foi realizada entre duas moléculas de  $\beta$ -CD com o VAL para formar um complexo 2:1. A formação desse complexo apresentou energia de sistema total alta, bem como elevados valores de  $\Delta H_f^0$ . Esses valores foram observados inicialmente no nível de cálculo de Mecânica Molecular (MM/DM) e quando submetidos ao nível MQ/semi-empírico não houve convergência do gradiente, ou seja, é um processo de difícil formação e pouco estável. Isso está em acordo com dados experimentais<sup>2</sup>.

## CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos pode-se sugerir que há formação de um complexo relativamente estável entalpicamente entre VAL e  $\beta$ -CD, na proporção de 1:1, e que este é fracamente ligado ( $\Delta H_f^0 = -14.07 \text{ kcal/mol}$  e  $\Delta H_f^0$  experimental em solução aquosa =  $-5.96 \text{ kcal/mol}$ ), o que é favorável ao objetivo proposto, já que aumenta a dissolução do fármaco e permite liberação do mesmo para absorção, além de aumentar a biodisponibilidade de VAL (valores de  $\mu$  e Log P).

Além disso, verificou-se que do ponto de vista teórico é inviável a formação do complexo 2:1 do valsartan em  $\beta$ -CD, corroborando o que é sugerido experimentalmente. Pode-se dizer ainda que os resultados dos modos vibracionais calculados e os valores experimentais possuem boa concordância e que também apontam para a formação de um complexo fracamente ligado.

## REFERÊNCIAS

- 1 KATZUNG. **Farmacologia Básica e Clínica**. Ed. Guanabara Koogan, 11ª Edição – 2009
- 2 JENSEN, *et al.* Pharmaceutical Composition of Valsartan:  $\beta$ -Cyclodextrin: Physico-Chemical Characterization and AntiHypertensive Evaluation, *Molecules*, 15, 4067-4084, 2010.

- 3 HYPERCUBE, Inc **HyperChem, Release 7.5 for Windows, Reference Manual**, Copyright© 2002.
- 4 FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 5 PRAVIN, N.; BABASAHEB, A.; NEHA, D.; VILASRAO, K.; RAJASHREE, H. Solid state characterization of the inclusion complex of valsartan with methyl  $\beta$ -cyclodextrin. **J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.**,v.65, 377–383, 2009.