

# SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPLEXOS $\beta$ -LAPACHONA E NOR- $\beta$ -LAPACHONA COM 2-HP- $\beta$ -CD COMO AGENTES TRIPANOCIDAS

Caroline D. Nicoletti (PG),<sup>1\*</sup> Raíssa M. dos S. Galvão (PG),<sup>2\*</sup> Fernanda P. Pauli (PG),<sup>3</sup> Marcella S. H. Queiroz (IC),<sup>2</sup> Ana Flávia M. Faria (IC),<sup>2</sup> Débora O. Futuro (PQ),<sup>1</sup> Robson X. Faria (PQ),<sup>2</sup> Vitor F. Ferreira (PQ)<sup>1</sup>

caroline\_nicoletti@yahoo.com.br

<sup>1</sup> Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

<sup>2</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz

<sup>3</sup> Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

Palavras Chave:  $\beta$ -lapachona, ciclodextrina, atividade tripanocida

## Introdução

A  $\beta$ -Lapachona ( $\beta$ LAP) é um composto natural<sup>1</sup> que possui potentes atividades antitumorais, antivirais e antitripanosomais *in vivo*.<sup>2</sup> Contudo, a solubilidade reduzida em água (0,038 mg/mL ou 0,16 mM) prejudica a administração de  $\beta$ LAP em vias sistêmicas em aplicações clínicas em seres humanos.<sup>3</sup> O uso de ciclodextrinas (CD) para formar complexos de inclusão visando o aumento da solubilidade e biodisponibilidade de compostos orgânicos já é relatado.<sup>4</sup> O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade tripanocida do  $\beta$ LAP, seu derivado nor- $\beta$ -Lapachona (N $\beta$ L) e os complexos de inclusão dessas moléculas (IC $\beta$ LAP e ICN $\beta$ L) em ciclodextrina visando aumentar a solubilidade aquosa.

## Resultados e Discussões

Todas as análises demonstraram que houve complexação de naftoquinona com ciclodextrina. A associação de  $\beta$ LAP e N $\beta$ L com 2-HP $\beta$ -CD foi avaliada pela variação do deslocamento químico de hidrogênio ( $\Delta\delta$ ) induzido pela inserção destes na cavidade interna da ciclodextrina (complexos IC $\beta$ LAP e ICN $\beta$ L).

As diferenças de deslocamentos químico ao comparar os espectros de RMN-<sup>1</sup>H de  $\beta$ LAP versus IC $\beta$ LAP e N $\beta$ L versus ICN $\beta$ L mostram valores alterados, indicando que a inclusão de  $\beta$ LAP na cavidade 2-HP- $\beta$ -CD ocorre pelo anel pirano. O mesmo é observado para a molécula N $\beta$ L, indicando que o anel furano de N $\beta$ L está em contato com a cavidade da ciclodextrina.

Após confirmação da formação dos complexos de inclusão, as atividades biológicas de  $\beta$ LAP, N $\beta$ L, IC $\beta$ LAP e ICN $\beta$ L foram investigadas em ensaios tripanocidas com *T. cruzi* e estudos de citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos (Tabela 1). Os ensaios tripanocidas mostraram que os complexos de inclusão IC $\beta$ LAP e ICN $\beta$ L apresentaram maiores atividades biológicas (EC<sub>50</sub>) quando comparados com  $\beta$ LAP, N $\beta$ L e controle (benzonidazol). Os efeitos citotóxicos contra células de mamíferos foram investigados usando macrófagos peritoneais de camundongos e indicaram que a inclusão de  $\beta$ LAP e N $\beta$ L na

ciclodextrina permitiu uma redução perceptível da toxicidade. Os valores de CC<sub>50</sub> mostraram que IC $\beta$ LAP e ICN $\beta$ L apresentaram citotoxicidade menor do que  $\beta$ LAP e N $\beta$ L isolados. O N $\beta$ L foi mais tóxico que o  $\beta$ LAP para macrófagos peritoneais, e a toxicidade para o 2-HP- $\beta$ -CD foi observada apenas nas concentrações mais altas testadas. O índice de seletividade mostrou que o  $\beta$ LAP tem um valor de I.S. ligeiramente superior ao do benzonidazol. O complexo de inclusão IC $\beta$ LAP tem um valor de S.I. aproximadamente 15 vezes maior que o  $\beta$ LAP e o ICN $\beta$ L teve um valor de S.I. 90 vezes maior que o N $\beta$ L.

**Tabela 1.** Resultados do efeito tripanocida, toxicidade em células de mamíferos e valores do índice de seletividade para Benzonidazol, 2-HP $\beta$ -CD,  $\beta$ LAP, IC $\beta$ LAP, N $\beta$ L e ICN $\beta$ L

Substância	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) Cepa Y	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) macrófago peritoneal	Índice de seletividade (I.S.)
Benzonidazol	16,1 $\pm$ 2,6	150 $\pm$ 5,76	9,33
2-HP $\beta$ -CD	191,7 $\pm$ 20,57	202,9 $\pm$ 20,57	1,05
$\beta$ LAP	2,1 $\pm$ 0,47	21,11 $\pm$ 3,47	10,05
IC $\beta$ LAP	0,711 $\pm$ 0,161	109,6 $\pm$ 11,161	154,14
N $\beta$ L	6,312 $\pm$ 0,85	8,55 $\pm$ 1,02	1,35
ICN $\beta$ L	0,979 $\pm$ 0,215	94,77 $\pm$ 13,74	96,80

## Conclusões

Os resultados sugerem que os complexos  $\beta$ LAP e N $\beta$ L com 2-HP- $\beta$ -CD ocorrem pela inserção do anel pirano e furano, respectivamente, na ciclodextrina. Testes tripanocidas com cepa Y epimastigota mostraram que os complexos de inclusão apresentaram maiores atividades biológicas e menor citotoxicidade quando comparados ao  $\beta$ LAP e N $\beta$ L. Assim, a complexação de  $\beta$ LAP e N $\beta$ L com 2-HP- $\beta$ -CD aumenta a solubilidade do fármaco e a atividade biológica.

## Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e FIOCRUZ.

<sup>1</sup> Ferreira, S.B. et al., Rev. Virtual Quim., **2010**, 2, 140-160.

<sup>2</sup> Bourguignon, S. C. et al., Exp. Parasitol., **2009**, 122, 91-96.

<sup>3</sup> Ferreira, V. N. et al., Curr. Pharm. Desc., **2016**, 22, 5899-5914.

<sup>4</sup> Nasongkla, N. et al., Pharm. Res., **2003**, 20, 1626-1633.