

# COMPLEJOS DE CURCUMINA CON $\beta$ - ó $\gamma$ -CICLODEXTRINA: SU FORMACIÓN ANALIZADA CON MECÁNICA MOLECULAR Y CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS.

Natasha Marino, Ruth Hojvat\*, Dora Barbiric, Eva Kesten

\* Escuela de Tecnología y Escuela de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires, Sede Junín, R. Sáenz Peña 456, Junín B6000, Buenos Aires; [rht@fibertel.com.ar](mailto:rht@fibertel.com.ar).

## Introducción

La curcumina (Fig.1), esto es la cúrcuma en su estado purificado y refinado, ha sido usada por siglos como especia: es uno de los ingredientes del curry, de color amarillo intenso, común en la gastronomía india y actualmente en la mundial. Se informaron para este colorante, antioxidante polifenólico, propiedades antiinflamatorias y anticarcinogénicas [1-4], así como antiartríticas, hepatoprotectoras, antimicrobianas y antivirales [5]. Su aprovechamiento óptimo está limitado por la pobre biodisponibilidad, en parte debido a su insolubilidad en solventes acuosos [6], razón por la que se emplea principalmente disuelto en una mezcla de solventes de grado alimenticio que permite su emulsificación. También son conocidas otras formas de comercialización: suspensión en aceite vegetal y dispersión en almidón.

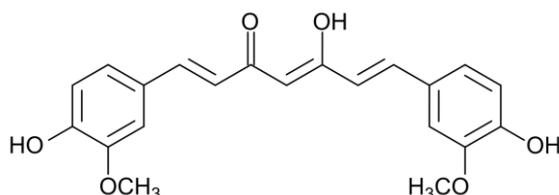


Fig. 1: Curcumina, forma enólica.

Las ciclodextrinas (CDs), oligosacáridos cíclicos obtenidos por degradación de la amilosa en el almidón [7], actúan como agentes solubilizantes para compuestos hidrofóbicos [8]. Abundan la  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD con seis, siete y ocho unidades glucopiranosas, respectivamente (Fig. 2). Su superficie exterior es hidrofílica, y la cavidad interna es hidrófoba. Esto permite que los ciclos formen complejos de inclusión con variados huéspedes, habitualmente en proporción 1:1, pero otras estequiometrías son también posibles [9]. Estas características sugieren que las CDs su utilicen para aumentar la solubilidad en agua de la curcumina. Tal microencapsulación protege a la curcumina de cambios destructivos y le permite un flujo libre en polvo.

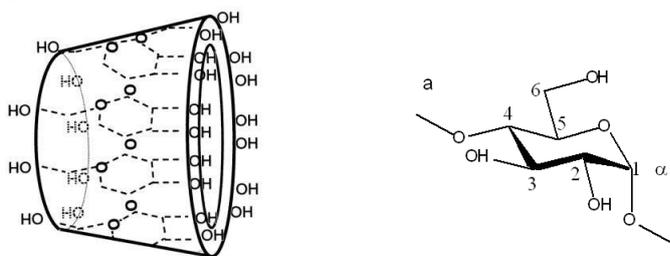


Fig. 2: esquema de una ciclodextrina y fórmula de la glucopiranososa

Recientemente, Alzate-Ceballos y col. [10] evaluaron las  $\beta$ -CD y  $\gamma$ -CD como encapsulantes de la curcumina; así se reemplazaría la tartrazina, colorante amarillo artificial. Según su informe, se forman complejos de inclusión de estequiometría 1:1 con ambas CDs, el complejo con la  $\gamma$ -CD es el más efectivo. El análisis por calorimetría diferencial de barrido mostró que los complejos se forman tanto por mezcla física como por coprecipitación. Los autores recomiendan el uso del segundo método a los efectos de la solubilidad del aducto, dado que se produce una prehidratación.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar la formación de complejos de curcumina con  $\beta$ -CD y  $\gamma$ -CD mediante cálculos computacionales, y comparar los resultados teóricos con los del experimento más reciente [10]. Nos propusimos analizar la formación de complejos de inclusión, de oclusión y la influencia de los solventes agua, etanol y acetona en el proceso dinámico. Aquí presentamos los resultados hasta ahora obtenidos, a partir de cálculos de mecánica molecular y semiempíricos.

### Método y Resultados

Se simuló el proceso de complejación tratando primeramente el sistema CD:curcumina mediante mecánica molecular (MM+/HyperChem). Se ubicó la curcumina para ingresar, en dirección de su eje longitudinal, en la cavidad del macrociclo, a través de cada uno de los bordes del cono truncado que lo representa. El borde más amplio (secundario) está tapizado por grupos OH unidos a carbonos secundarios, en tanto que el borde más estrecho (primario), lo está por grupos OH unidos a carbonos primarios. Se permitió que la curcumina ingresara según dos orientaciones: tras su anillo aromático, primero lo haría su grupo OH enólico o alternativamente, su O cetónico. Se sometió cada complejo así obtenido a una optimización según el método semiempírico PM3, en vacío (Fig. 3). Los complejos de oclusión se simularon similarmente por ambos métodos MM y PM3, pero con la curcumina aproximándose con su eje longitudinal paralelo a cada borde de la CD (Fig. 4).

En la Tabla se muestran las energías PM3 obtenidas para los complejos más estables en cada situación tratada. La última columna muestra la diferencia de energía entre el complejo y sus especies componentes en estado libre ( $\Delta E$ , fuerza impulsora).

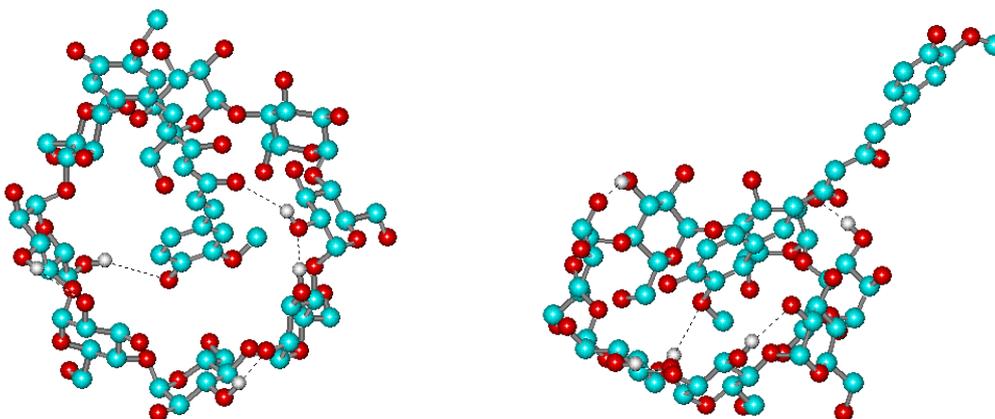


Fig. 3: Complejos de inclusión GCD-4 (izq.) y BCD-1 (der.) (ver Tabla).

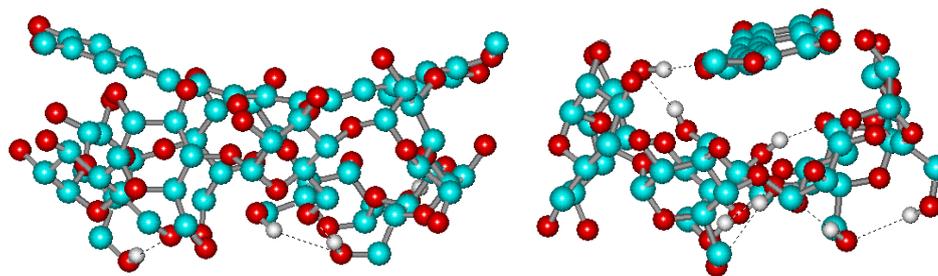


Fig. 4: Complejo de oclusión *O-GCD-1* (izq.) y *O-BCD-1* (der.) (ver Tabla).

**Tabla:** Energías PM3 (kcal/mol) de complejos CD:curcumina de inclusión y oclusión, y fuerza impulsora hacia su formación (en *itálica*, los más estables en cada grupo).

Curcumina ingresa en CD por →	borde primario		borde secundario		Fuerza impulsora
	C=O	OH	C=O	OH	$\Delta E$
GCD-1		-21565			-126
GCD-2	-21565				-126
GCD-3				-21567	-128
<i>GCD-4</i>			<i>-21571</i>		<i>-132</i>
<i>BCD-1</i>				<i>-19517</i>	<i>-123</i>
BCD-2			-19517		-123
BCD-3		-19513			-119
BCD-4	-19512				-118
<b>Complejos de oclusión</b>					
<i>O-GCD-1</i>			<i>-21564</i>		<i>-125</i>
O-GCD-2	-21563				-124
<i>O-BCD-1</i>			<i>-19516</i>		<i>-122</i>
O-BCD-2	-19510				-116

### Discusión y conclusiones

Las figuras 3 y 4 muestran los complejos con mayor  $\Delta E$  de la tabla: *GCD-4*, *BCD-1*, *O-GCD-1* y *O-BCD-1*. En ellas sólo se muestran los átomos de H participantes en uniones hidrógeno (UH). Los cuatro complejos involucran el borde secundario, sea en la oclusión o en la inclusión a su través. El complejo *GCD-4* muestra sendas UH intermoleculares con cada borde de la CD; el *BCD-1*, una UH con el borde primario; el *O-BCD-1*, una con el borde secundario. El *O-GCD-1* no tiene UH intermoleculares y muestra una marcada curvatura de la curcumina (de lo contrario, planar), posiblemente por interacción de los oxígenos del centro enólico con los grupos OH primarios de la CD. Consistentemente con los resultados experimentales, los complejos con mayor  $\Delta E$  corresponden a la  $\gamma$ -CD.

## Referencias

- [1] Kunnumakkara A.B., Anand P., Aggarwal B.B. (2008), *Cancer Lett*; 269:199–225.
- [2] Raina V. K., Srivastava S. K., Syamsundar K. V. (2005), *J. Essential Oil Res.*, 17, 556–559.
- [3] Sun X., Gao C., Cao W., Yang X., Wang E. (2002), *J. Chromat A*, 962,117–125.
- [4] Sudjarwo S.A., (2001), *Fol. Med. Indonesiana* 37; 1-4.
- [5] Silva L.V., Nelson D.L., Drummond M.F.B., Dufossé L., Glória M.B.A., (2005), *Food Res. Int.* 38 1087–1096.
- [6] Anand P., B Nair H.B., Sung B., Kunnumakkara A.B., Yadav V.R., Tekmal R.R., Aggarwal B.B. (2010), *Biochem. Pharmac.*, 79 330-338.
- [7] Duchêne D., Ed., *Cyclodextrins and their Industrial Uses*, Ed. de Santé, Paris, 1987.
- [8] Szejtli J., *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akad.Kiadó,Budapest, 1982.
- [9] Szejtli J., Osa T., Eds., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1996.
- [10] Alzate Ceballos, J. A., López-Padilla, A., Caicedo, J. A., Cano Salazar, J. A. (2012), *Rev. Lasallista de Invest.*, 9(2) 75-86.