

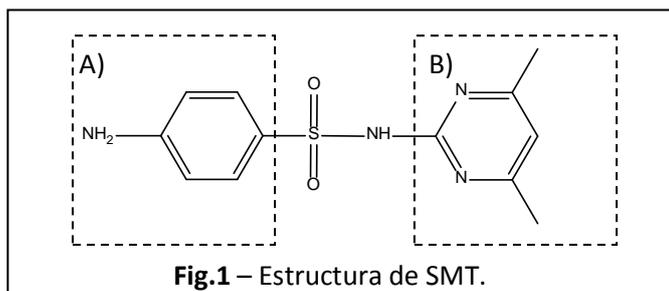
ESTUDIO COMPUTACIONAL DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN ENTRE SULFAMETACINA Y β -CICLODEXTRINA

Mario Alfredo Quevedo, Marcela Raquel Longhi, Ariana Zoppi

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina.
e-mail: Ariana Zoppi: ariana@fcq.unc.edu.ar

Introducción:

Sulfametacina (SMT, Fig. 1) es un fármaco antibacteriano que presenta una baja solubilidad acuosa. Se han realizado varios intentos para mejorar su solubilidad mediante diferentes metodologías, dentro de las cuales se encuentra la formación de complejos de inclusión con β -ciclodextrina (β CD), abarcando estrategias de formación de complejos binarios como así también multicomponentes.^{1,2} Considerando que la afinidad de ligandos por β CD se encuentra relacionada con la estructura tridimensional del complejo formado, en la actualidad las metodologías computacionales aplicadas al estudio y predicción estructural de este tipo de sistemas se han convertido en herramientas poderosas para racionalizar a nivel molecular el comportamiento de los complejos de inclusión en cuestión. El estudio detallado de estos sistemas, involucra no sólo la naturaleza del reconocimiento intermolecular entre las moléculas intervinientes, sino también el análisis de sus patrones de interacción, teniendo en cuenta la presencia del solvente y efecto de la temperatura. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el reconocimiento intermolecular entre SMT y β CD en distintos estados de ionización de SMT, así como también la posibilidad de formación de complejos multicomponentes empleando aminoácidos esenciales (glicina, leucina, isoleucina, valina, arginina, ác. aspártico y ác. glutámico).



Materiales y Métodos:

En este estudio se aplicaron técnicas de *docking* molecular rígido exhaustivo sobre la estructura cristalográfica reportada para β CD en la Cambridge Structural Database (código BCDEXD10), empleando el software diseñado por la empresa Open Eye Scientific Software (FRED, OMEGA).^{3,4} La estructura de mínima energía de SMT fue obtenida a partir de análisis conformacionales y energéticos empleando el software Gaussian03. Los complejos de interacción identificados, mediante *docking* molecular, fueron posteriormente sometidos a simulaciones de dinámica molecular en condiciones de solvente explícito durante 10 ns, realizando cálculo y análisis de componentes de interacción energética (MMPBSA) sobre las trayectorias obtenidas.

Para llevar a cabo estos estudios se utilizaron diversas herramientas del paquete de software AMBER12. Los resultados teóricos obtenidos fueron contrastados con estudios experimentales de análisis de solubilidad de fases.^{1,2}

Resultados y discusión:

De los estudios de interacción a distintos estados de ionización de SMT se observó que la especie negativa de SMT, que predomina a pH básico, presenta menor energía de interacción con β CD, que las especies neutra y positiva (-12,24, -17,63 y -21,29 Kcal/mol, respectivamente), lo cual es consistente con la menor afinidad de la especie negativa observada en reportes previos.¹ Asimismo, la unión de las especies neutra y positiva de SMT a β CD, se encuentra estabilizada por componentes de Van der Waals equivalentes (-29,12 y -29,39 Kcal/mol, respectivamente), consistentes con patrones homólogos de inclusión en la cavidad hidrofóbica de β CD. Por otra parte, la especie positiva exhibe una mayor estabilización por interacciones electrostáticas que la especie neutra (-21,85 y -8,70 Kcal/mol, respectivamente), lo cual también se encuentra asociado a un mayor costo energético de desolvatación polar (32,82 y 23,04 Kcal/mol, respectivamente). En estudios previos se ha demostrado que estos requerimientos de desolvatación asociados al modo de inclusión, limitan la formación del complejo correspondiente.¹ Es así que el orden de afinidad predicho para el complejo de inclusión SMT: β CD a los tres estados de ionización es: $SMT_{neutra}:\beta CD > SMT_{positiva}:\beta CD > SMT_{negativa}:\beta CD$, lo cual es consistente con las afinidades determinadas experimentalmente. En cuanto a la estructura tridimensional de estos complejos, en los casos de SMT_{neutra} y $SMT_{positiva}$ se observa una profunda inserción del anillo aromático B (Fig. 1) dentro de la cavidad de β CD, posicionando en el caso de la especie positiva el grupo amino ionizado hacia el solvente polar. Por otro lado, el complejo con la especie negativa muestra que no puede producirse una profunda inserción del anillo aromático debido a la presencia de la carga negativa sobre el grupo sulfonamido al centro de la molécula.

Respecto de la posibilidad de formar complejos multicomponentes SMT:AA: β CD, los estudios de docking y dinámica molecular demostraron una mayor afinidad de SMT por β CD que los aminoácidos seleccionados como tercer componente, lo cual sugiere la inclusión de SMT en la β CD y posterior acoplamiento del tercer componente sobre la estructura resultante. De los estudios de *docking* molecular para obtener el complejo multicomponente, se observó que los aminoácidos se posicionan sobre la cara ancha de β CD, estableciendo interacciones del tipo electrostáticas con los grupos hidroxilo de la macromolécula. Los estudios de dinámica molecular mostraron que la presencia de los diferentes aminoácidos neutros y ácidos no produjo una marcada modificación en el modo de interacción de SMT en la cavidad hidrofóbica de la macromolécula. Por otra parte, cuando se utilizó el aminoácido arginina se pudo observar una importante disminución de la afinidad de SMT, lo cual obedece a que la presencia de arginina produce la ionización del fármaco hacia la especie negativa y, que como se comentó anteriormente resulta en una menor afinidad por β CD.

Conclusiones:

De los estudios presentados, puede concluirse que para la obtención de complejos multicomponente SMT:AA: β CD, resulta crucial la selección de aminoácidos que no produzcan la ionización del fármaco.

Referencias:

- 1- Zoppi, A., et al. J. Pharm. Sci. 99, (2010), 3166-76.
- 2- Zoppi, A., et al. V Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas, XV Confer. Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA). Brasilia, Brasil. 2013.
- 3- Fred.3.0.0 OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM <http://www.eyesopen.com>.
- 4- Omega.2.4.3 OpenEye Scientific Software, Santa Fe, NM <http://www.eyesopen.com>.