

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE *IN VITRO* DE TIAZOLIDINONAS ISOLADAS OU COMPLEXADAS COM CICLODEXTRINA

MARTINS, C. C.¹; KUNZLER, A.²; DUTRA, F.S.P.³; STEFANELLO, F.M.⁴; PAVEI, C.⁵

¹IC, UFPel; Acadêmica de Farmácia; *carol_cristovao@hotmail.com*

²Mestranda, PPGQ-UFPel; *alice.bio@hotmail.com*

³UFPel; Acadêmico de Biotecnologia; *filipe.spd@gmail.com*

⁴PQ, CCQFA:UFPel; *franstefanello@yahoo.com.br*

⁵Orientador, Curso de Farmácia, CCQFA:UFPel; *cabral.pavei@ufpel.edu.br*

1 INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas são heterociclos que possuem em sua estrutura básica um anel de cinco membros contendo dois heteroátomos, um enxofre na posição 1 e um nitrogênio na posição 3, além de um grupo carbonila na posição 4. Estes compostos também podem exibir outros grupos químicos como substituintes no anel. Nos últimos anos, tornaram-se alvo grande interesse científico em virtude das diversas atividades biológicas relatadas, tais como antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária, anti-retroviral, anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante (LIESEN et.al., 2008; SHINGADE & BARI, 2012; GOUDA & ABV-HASHEM, 2011).

Espécie redoxi-ativa é qualquer espécie química que contém um ou mais elétrons desemparelhados e a presença destas tem sido correlacionada com um grande número de doenças. Os antioxidantes podem ser definidos como substâncias capazes de retardar ou inibir a oxidação de substratos devido à presença de um elétron livre no orbital mais externo que confere elevada reatividade a estes compostos. Como consequência, estas substâncias reduzem o estresse oxidativo, que é caracterizado como o desequilíbrio entre o balanço pró-oxidante/antioxidante, minimizando os danos a biomoléculas e o envelhecimento precoce (REBELLO, 2005).

Neste tocante, uma série de derivados tiazolidínicos foi sintetizada e ensaiada quanto ao potencial antioxidante *in vitro*, demonstrando promissores resultados. No entanto, a reduzida hidrossolubilidade destes compostos impõe restrições à biodisponibilidade e a extensão da atividade biológica das mesmas. Ciclodextrinas consistem em oligossacarídeos cíclicos com a capacidade de se complexar com moléculas bioativas incrementando a solubilidade de compostos em meio aquoso (SÁ-BARRETO & CUNHA-FILHO, 2008; LOFTSSON & DUCHÊNE; 2006). Desta forma, a proposta deste trabalho é avaliar comparativamente a atividade antioxidante *in vitro* de derivados tiazolidínicos (DTZ) isolados e quando complexados com β - ciclodextrina (β - CD).

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

As amostras dos compostos tiazolidínicos utilizadas foram obtidas através do Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiaBio), e apresentam

substituintes nas posições 2-NO₂, 4-F e 4-OH, designados DTZa, DTZb e DTZc, respectivamente.

Os complexos foram obtidos mediante mistura física com ciclodextrina, de modo a obter a razão molar DTZ: β-CD de 1:1. Elas foram armazenadas separadamente sob proteção da luz.

A avaliação antioxidante dos DTZ foi realizada de acordo com o método de Brand-Williams et al. (1995), baseado na captura do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila). Assim, 2 mL de uma solução etanólica de DPPH (60 μM) foi adicionada a 2 mL de solução etanólica dos DTZ isolados ou complexados com β-CD na faixa de concentração de 12,5 μg/mL a 100 μg/mL. As absorvâncias foram determinadas nos tempos 0; 5; 10; 15 e 30 minutos. Os resultados foram expressos pela inibição da oxidação em termos da concentração EC₅₀.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os DTZ demonstraram atividade antioxidante frente ao teste de DPPH na forma de substâncias isoladas ou complexadas com β-CD. Os resultados foram relatados em gráficos de concentração *versus* absorvância, e também através do cálculo do EC₅₀.

Para DTZa o EC₅₀ obtido para a amostra não complexada (257 μg/mL) foi significativamente menor que o encontrado para o complexo DTZa: β-CD (EC₅₀ = 325 μg/mL) (Figura 1).

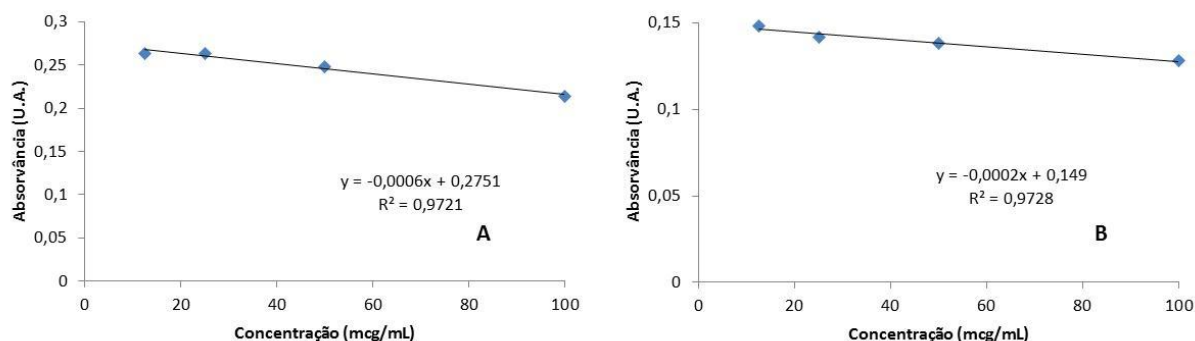


Figura 1: Atividade antioxidante do DTZa isolado (A) e no complexo DTZa: β-CD (B).

Resultados semelhantes foram observados para a amostra DTZb, para a qual o incremento de solubilidade proporcionado pelo complexo não refletiu em melhora no potencial antioxidante *in vitro* (Figura 2).

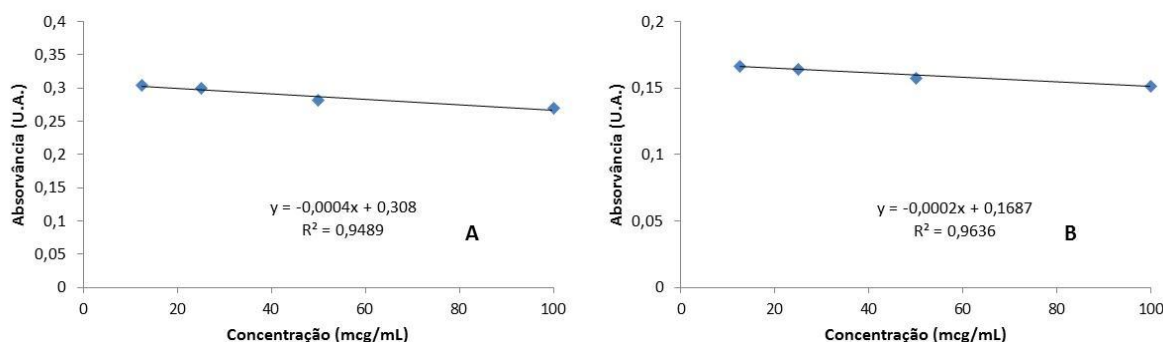


Figura 2: Atividade antioxidante do DTZb isolado (A) e no complexo DTZb: β -CD (B).

Para o DTZc, o complexo com β -CD proporcionou um incremento estatisticamente significativo na atividade antioxidante quando comparado aos resultados obtidos para o composto isolado (Figura 3). Diferentemente, quando comparado com os valores de EC_{50} obtidos para DTZa e DTZb, os resultados tanto da forma isolada quanto, principalmente, do complexo DTZc: β -CD, foram significativamente menores.

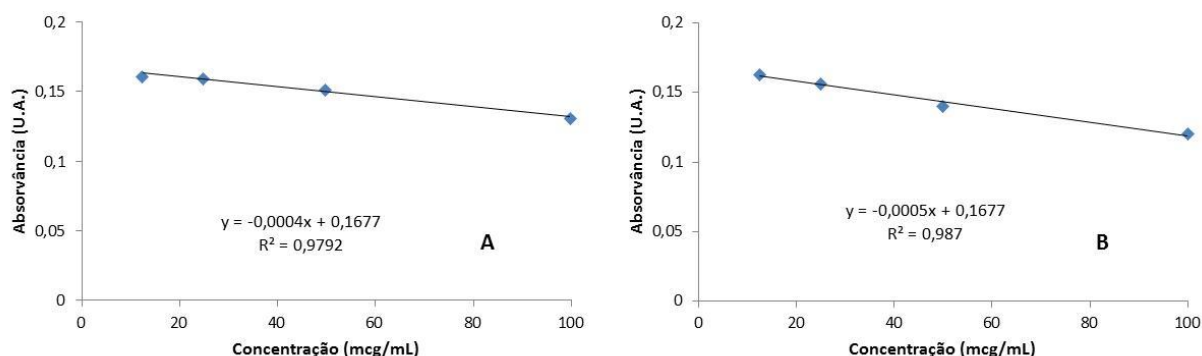


Figura 3: Atividade antioxidante do DTZc isolado (A) e no complexo DTZc: β -CD (B).

Afora as características estruturais, o DTZc constitui o composto de maior massa molecular entre os testados, fato que pode estar relacionado com uma maior interação entre a molécula-hóspede e a β -CD, fato que pode ter auxiliado de forma complementar nos resultados obtidos.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados preliminares obtidos pelo método de redução de DPPH com os DTZ isolados ou na forma de complexos hidrossolúveis, pode-se concluir que a atividade antioxidante das tiazolidinonas pode ser modificada com o emprego de β -CD. No entanto, características como o peso molecular da amostra devem ser consideradas para um melhor aproveitamento da ação do complexo. O incremento na hidrossolubilidade de compostos ativos é de grande relevância na realização de testes *in vitro*, mas principalmente, em posteriores teste *in vivo* a serem realizados com os DTZ selecionados.

5 REFERÊNCIAS

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELI, M.E.; BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm. Wiss. Technol.** 1995, 28, 25.

GOUDA, M. A; ABU-HASHEM. Synthesis, Characterization, Antioxidant and Antitumor Evaluation of Some New Thiazolidine and Thiazolidine Derivates. **ARCH, Pharm. Chem. Life Sci**, 11, 170-177, 2011

LIESEN, A.P.; AQUINO, T.M. de; GÓES, A.J.S.; LIMA, J.G. de; FARIA, A.R. de; ALVES, A.J. Métodos de Obtenção, Reatividade e Importância Biológica de 4-Tiazolidinonas. **Rev. Química Nova**, 31, 2, 369–378, 2008.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and Their Pharmaceutical Applications. **International Journal of Pharmaceutics**, 2006.

REBELLO, J. de M. **Avaliação da Atividade Antioxidante e Antifúngica de Análogos Sintéticos da Acetofenona e Pró-Oxidante de Chalconas Sintéticas.** Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

SHINGADE, S.G.; BARI, S.B. Synthesis and Antimicrobial Screening of 4-Thiazolidinone and 2-Azetidinone Derivates of Piperazine. **Med Chem Res**, 2012.

SÁ BARRETO, L.C.L.; CUNHA-FILHO, M.S.S. Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional. **Lat. Am. J. Pharm.** 28, 629–636, 2008.