

Complexação de buparvaquona sobre a superfície de nanopartículas de ouro: uma nova possibilidade de drug delivery.

Gustavo Melchior Ferreira

Dr. Douglas Santana Franciscato (PhD)

Prof. Dr. Henrique Eisi Toma

Instituto de Química/Universidade de São Paulo (SP)

guferreira@usp.br

Objetivos

A buparvaquona (BPQ) (Figura 1), uma droga usada no tratamento de leishmaniose, já é bem caracterizada e comercializada como Butalex®^{[1][3]}. Uma hidroxinaftoquinona, composta por um anel aromático, um grupo semiquinona e uma cadeia alifática, a BPQ apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, o que dificulta sua atuação nos organismos dos indivíduos infectados^[3].

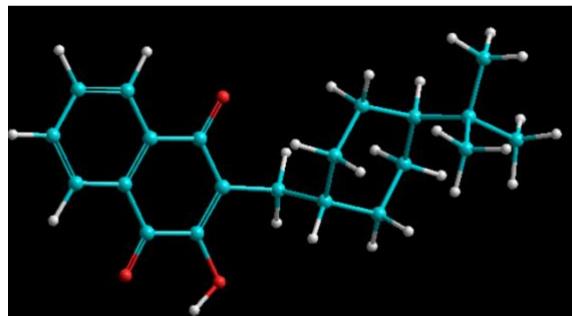


Figura 1: Estrutura da buparvaquona, otimizada pelo método PM3.

A presença do grupo semiquinona, no entanto, chama a atenção para a possibilidade de complexação da molécula com metais^[2], que podem facilitar e entrega da droga dentro do organismo. Tendo isso em mente, este estudo buscou investigar a possibilidade do uso de nanopartículas de ouro com ranelato (AuNp@Ran) como meios de ancoramento e

drug delivery para a BPQ, a partir da sua complexação mediada por metais.

Métodos e Procedimentos

As AuNp@Ran utilizadas foram sintetizadas conforme procedimento desenvolvido pelo grupo de pesquisa LQSN – USP^[4].

A solução de BPQ 0,1 mM foi preparada em uma mistura 3:2 água/etanol e deixada em ultrassonificador por, aproximadamente, 1 hora antes do uso, para garantir total solubilização. A determinação do pKa da molécula foi realizada com titulação ácido-base, usando-se soluções diluídas de HCl e trietanolamina. Todos os espectros UV-VIS foram obtidos em um espectrofotômetro HP/Agilent 8453.

Os estudos com nanopartículas de ouro foram realizados através da titulação da solução de BPQ, de 10 em 10 µL, em uma cubeta, com 1 mL de solução de AuNp@Ran 200 mM, em pH 6,02. A análise com metais foi realizada de maneira semelhante, exceto por adições previas e alternadas de 50 µL de soluções 0,1 M de acetato de cobre II, cloreto de zinco e nitrato de níquel hexahidratado, sobre a AuNp@Ran na cubeta.

Os espectros Raman foram obtidos em um aparelho do tipo InPhotote/InPhotonics, com laser de excitação em 735 nm e tempo de acumulação de 120 segundos. Para este experimento, foram usadas apenas as soluções contendo 100 µL da solução de BPQ, com e sem a adição de metais.

Resultados

O valor de pKa da BPQ, igual a 6,15, foi determinado a partir de titulação ácido-base e técnica de espectroscopia UV-VIS, para determinação da melhor condição de trabalho, uma vez que a desprotonação da hidroxila se faz necessária para a complexação com os metais estudados.

A adição de BPQ às AuNp@Ran não causam diferenças significativas no espectro UV-VIS das partículas. No entanto, uma mudança de cor sutil da solução, de vermelho para roxo, sugere uma interação. Após a adição dos metais na superfície das partículas, no entanto, um pequeno deslocamento batocrômico é observado após adição da BPQ, sugerindo a complexação na superfície das AuNp@Ran.

No entanto, a análise por espectroscopia Raman revela que a interação da molécula orgânica com as partículas é efetiva, uma vez que é possível observar uma intensificação de sinal por espalhamento de luz ressonante (SERS), no espectro da AuNp@Ran+BPQ. Mais que isso, esta técnica revela diferenças significativas, no espectro, quando as superfícies das nanopartículas de ouro são previamente modificadas com zinco e níquel, antes da adição da buparvaquona (Figura 2).

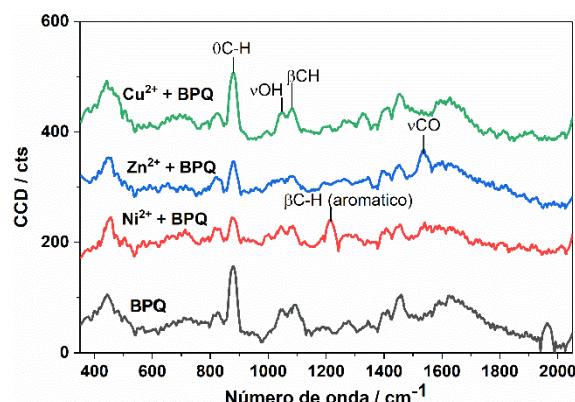


Figura 2: Espectro Raman SERS para: $1 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ de BPQ interagindo com AuNp@Ran; e AuNp@Ran após adição de $5 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ dos metais Ni^{2+} , Zn^{2+} e Cu^{2+} . Na imagem, β é distorção no plano, ν é estiramento da ligação e θ é distorção fora do plano.

O espectro das AuNp@Ran+BPQ apresenta diversos picos intensos referentes ao grupo semiquinona, indicando maior proximidade deste às superfícies das partículas. Isso já era esperado, já que é sabido que este grupo é

responsável pela complexação do composto com outros metais.

No espectro referente à AuNp@Ran + Zn^{2+} + BPQ, tem-se a intensificação e definição do pico referente ao estiramento CO do grupo semiquinona, além da descaracterização do pico referente ao estiramento do grupo OH. Já a ligação da BPQ às nanopartículas, após a adição de Ni^{2+} , mostra um espectro onde a distorção do anel aromático, no plano, é mais evidente que em qualquer outro, sugerindo uma aproximação desta estrutura às AuNp@Ran.

Conclusões

A BPQ liga-se às AuNP@Ran através da desprotonação do grupo OH pertencente à semiquinona. A presença dos metais zinco e níquel fazem com que a molécula se complexe a eles e, só então, se ligue à superfície das nanopartículas. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo deste tipo realizado e apresenta resultados promissores que permitem o desenvolvimento de uma nova forma de entrega da BPQ no corpo de pacientes de Leishmaniose, ou outras doenças possíveis de tratamento por esta molécula.

Referências Bibliográficas

- [1] BORSARI, C. et al. Scaffolds and Biological Targets Avenue to Fight Against Drug Resistance in Leishmaniasis. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. **51**, 39–95 (2018).
- [2] GOKHALE, N. H. et al. Transition metal complexes of buparvaquone as potent new antimalarial agents: 1. Synthesis, X-ray crystal-structures, electrochemistry and antimalarial activity against *Plasmodium falciparum*. *J. Inorg. Biochem.* **95**, 249–258 (2003).
- [3] MONTEIRO, L. M.; Buparvaquone Nanostructured Lipid Carrier Development: Physicochemical and in vitro Leishmanicidal Performances. 2017. Tese (Doutorado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Departamento de Farmácia, São Paulo.
- [4] da ROCHA, J. C. et al.; Room temperature synthesis and Raman spectral evidence of carbon bond ranelate-gold nanoparticles. *J. Raman Spec.*, **51**, 1083-1091 (2020).