

CARACTERIZAÇÃO DA MOLÉCULA ÁCIDO DICLOFENACO (CATAFLAM)

Gonçalves, R. O¹.; Braga, Â. S¹.; Gonçalves, R. O².; Nascimento, L. R¹.; Silva, C. D¹.; Pinheiro, J. A⁴.; Fonseca, M. O³.; de Oliveira, M. R⁵.

1. Universidade Estadual do Ceará – Curso licenciatura em Química - Bolsista programa PROMAC/UECE.
 2. Universidade Estadual do Ceará – Curso licenciatura em Matemática.
 3. Universidade Estadual do Ceará – Curso licenciatura em Física - Bolsista programa PRAE/UECE.
 4. Universidade Estadual do Ceará – Docente do Curso licenciatura em Química-FAFIDAM/UECE.
 5. Universidade Federal Rural do Semi-árido – Curso Ciências e Tecnologia.
- Endereço: Avenida Dom Lino, 970, Russas-CE, CEP: 62900-000.
E-mail: renangoncalveslima004@gmail.com

RESUMO

Ácido diclofenaco mais conhecido como Cataflam é um não-esteróides anti-inflamatórias. Este medicamento funciona através da redução de substâncias no corpo que causam dor e inflamação no pós-operatório. A utilização de modelagem molecular tem sido uma evolução no planejamento e descobertas de novos fármacos através de softwares que permitem otimizar os já existentes. Diante da importância do Cataflam, o objetivo geral foi relatamos os seus aspectos estruturais in silico, usando o software Arguslab, como etapa necessária para futuros estudos de modificação estrutural, na expectativa de otimizar sua ação. A estrutura do Ácido diclofenaco foi adquirida no repositório chemspider (<http://www.chemspider.com/>). Utilizando o software, foi encontrada

a conformação mais estável no valor de -51.6464 kcal/mol para calor de formação e energia final de -81614.3038 kcal/mol. A partir do mapa de potencial eletrostático e da distribuição de cargas de Mulliken, identificou-se os átomos (N1) e (O9) como sendo um sítio nucleofílico preferencial para reações.

Palavras chaves: Modelagem molecular, Cargas de Mulliken, MEP, Cataflam.

INTRODUÇÃO

A descoberta de novos fármacos tem seu fundamento no planejamento molecular de novas estruturas capazes de apresentarem efeitos farmacológicos desejados e biodisponibilidade adequada ao seu emprego terapêutico¹. Para tal finalidade, a aplicação de métodos computacionais no estudo e no planejamento de compostos bioativos tem se tornado rotina nos dias atuais (6). Um dos mais importantes avanços na descoberta de novos fármacos tem sido a utilização da modelagem molecular, onde possibilita a obtenção de propriedades específicas de uma molécula que podem fomentar o entendimento na interação com o receptor (5). Além disso, a utilização de modelagem molecular tem sido uma evolução no planejamento e descobertas de novos fármacos através de softwares que permitem otimizar os já existentes.

Ácido diclofenaco mais conhecido como Cataflam é um não-esteróides anti-inflamatórias. Pertence a um grupo de medicamentos chamados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), indicado para aliviar os sintomas da inflamação, tais como dor e inchaço bloqueando a síntese de moléculas (prostaglandinas) responsáveis pela inflamação, dor e febre (4). Observou-se ainda sua eficácia na supressão dos sinais de inflamação pós-operatória (após cirurgias ginecológicas, orais ou ortopédicas), osteoartrite dos joelhos e dismenorreia primária. Entretanto, geralmente não é recomendado a pacientes com doenças cardiovasculares estabelecida (insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica) ou hipertensão não controlada, pois pode aumentar o risco de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral fatal, especialmente se usá-lo a longo prazo ou tomar doses elevadas.

Nesta perspectiva, o presente trabalho tem por objetivo descrever aspectos iniciais da abordagem *in silico* do Ácido diclofenaco, usando o *software* Arguslab®, como etapa necessária para futuros estudos de modificação estrutural, na expectativa de otimizar a ação deste fármaco.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido em softwares com base no Sistema Operacional Windows. Para obter a estrutura do Ácido diclofenaco foi utilizado o repositório chemspider (<http://www.chemspider.com/>). Utilizando o *software* Arguslab foi realizado os cálculos de modelagem molecular, sendo este *software* configurado para utilizar o método de parametrização e minimização de energia semi-empírico Austin Model 1 (QM-AM1). Foram analisados os índices de otimização da estrutura, determinação dos potenciais eletrostáticos e as cargas atômicas de Mulliken, geração dos mapas tridimensionais dos potenciais eletrostáticos, cálculo da energia de formação e da energia potencial mínima da molécula.

RESULTADOS E DISCURSSÃO

O desenvolvimento de novos fármacos busca estruturas com atividade e aplicação definidas, reduzindo a toxicidade, tempo e custos financeiros. A aplicação de métodos computacionais no estudo e no planejamento de compostos bioativos tem se tornado uma prática rotineira nos dias atuais. Do ponto de vista do planejamento, é importante destacar que quando se fala do uso da modelagem molecular, não se pretende chegar a uma molécula bioativa simplesmente através do uso de programas de computador, mas devido à sua complexidade, envolve necessariamente uma equipe multidisciplinar, que emprega um grande conjunto de métodos computacionais de modo sistemático de forma a facilitar e otimizar o processo de desenvolvimento de compostos bioativos (6). O programa Arguslab, permite encontrar a geometria da molécula de menor energia, as energias dos orbitais, gerar superfícies eletrostáticas e imagens tridimensionais dos orbitais moleculares (2). Utilizando o mesmo, encontramos a conformação tridimensional mais estável do Ácido diclofenaco

no estado de energia potencial mínima, no valor de -81614.3038 kcal/mol e seu calor de formação no valor de -51.6464 kcal/mol (Figura A).

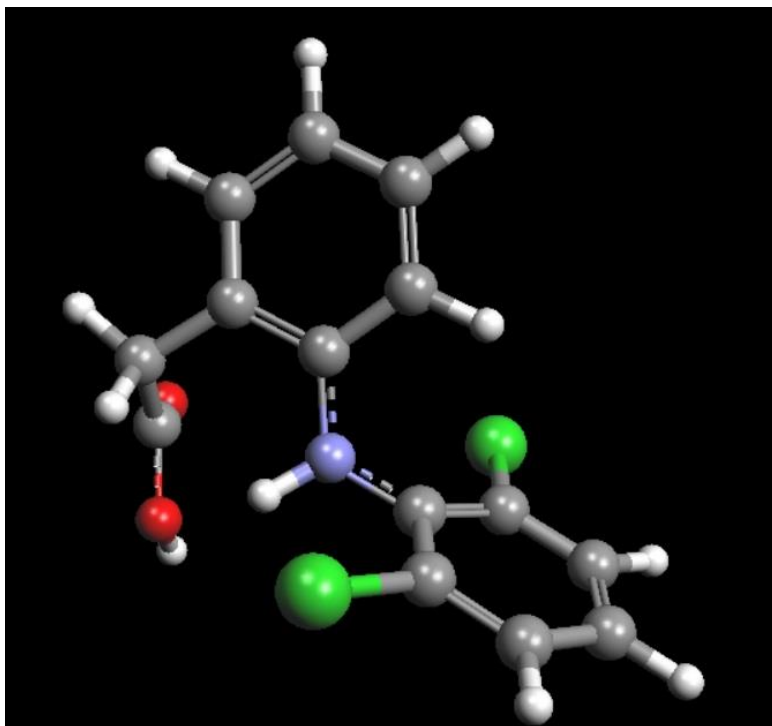


Figura A: Estrutura do Ácido diclofenaco otimizada pelo Arguslab.

A análise populacional de Mulliken é um método empregado para determinação das cargas atômicas parciais, cujos resultados são fortemente dependentes do conjunto de bases utilizado. Trata-se de um esquema de partição, baseado no uso das matrizes de densidade e de recobrimento, para distribuir os elétrons de uma entidade molecular de algum modo fracionário entre suas várias partes (átomos, ligações, orbitais) (3). Contudo, a comparação de análises populacionais para uma série de moléculas é útil para uma descrição quantitativa das interações intramoleculares, de reatividade química e de regularidades estruturais (6). Analisando as distribuição de cargas de Mulliken para a molécula do Ácido diclofenaco (TABELA I), identificou-se os átomos de nitrogênio (N1) e oxigênios (O9 e O10) como sendo um sítio nucleofílico preferencial para reações.

Tabela I: Análise populacional de Mulliken para os átomos de N, C, Cl e O da molécula do Ácido diclofenaco.

1	N	-0.3836
2	C	0.0858
3	C	0.1130
4	C	0.3529
5	C	-0.1464
6	C	-0.1029
7	C	-0.0711
8	C	-0.2093
9	O	-0.3927
10	O	-0.3775
11	Cl	0.0115
12	Cl	-0.0174
13	C	-0.1843
14	C	-0.2330
15	C	-0.1715
16	C	-0.1644
17	C	-0.1319
18	C	-0.1452
19	C	-0.2274

Potenciais eletrostáticos moleculares (*molecular electrostatic potenciales* - MEP) são propriedades baseadas na densidade de carga calculada diretamente da função de onda molecular. O MEP mede a interação de um ponto de carga positiva com núcleos e elétrons de uma molécula (7). Ao analisar a Figura B, podemos identificar a região de maior nucleofilicidade (em vermelho), ou seja, regiões ricas em elétrons, sendo este o provável sitio para a interação da molécula com o seu receptor.

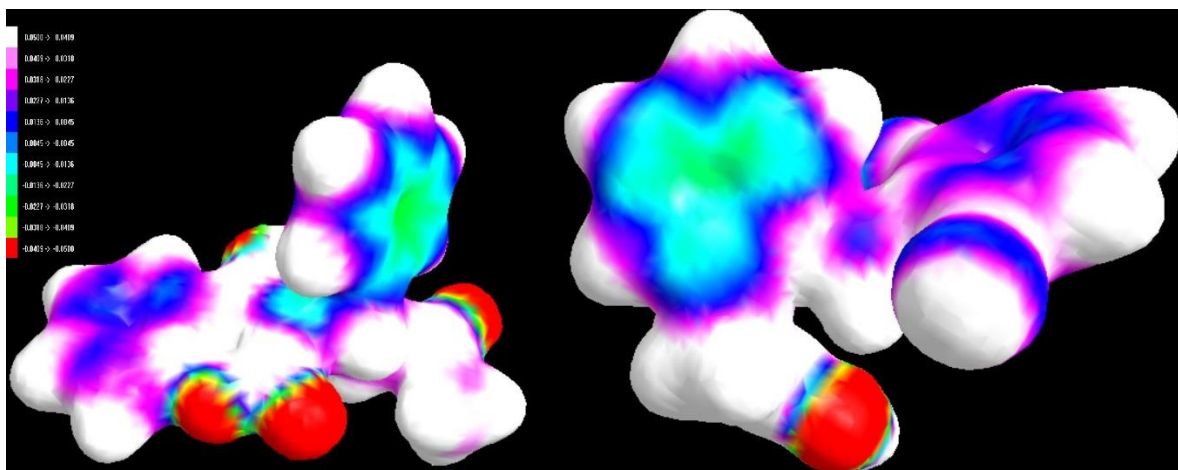


FIGURA B: Mapa de potencial eletrostático do Ácido diclofenaco, gerado pelo software Arguslab©.

CONCLUSÃO

Mediante abordagem semiempírica, a otimização da estrutura Acido diclofenaco mostrou-se viável, no qual se obteve a conformação mais estável, ou seja, de mais baixa energia, com valor mínima de -81614.3038 kcal/mol . A partir do mapa de potencial eletrostático e da distribuição de cargas de Mulliken, identificou-se os átomos de nitrogênio (N1) e oxigênio (O9) como sendo um sitio nucleofílico preferencial para reações. Os descritores ora obtidos serão objetos fundamentais para futuros estudos de relações entre estrutura tridimensional do fármaco e sua atividade biológica.

REFERÊNCIAS

1. DEWAR, M.J.S.; ZOEBISCH, E.G.; HEALY,E.F. e STEWART, J.J.P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, p. 3902-3909, 1985.
2. FERREIRA, C.; ARROIO, A.; REZENDE, D. B. (2011) Uso de modelagem molecular no estudo dos conceitos de nucleofilicidade e basicidade. *Quim. Nova*, Vol. 34, No. 9, 1661-1665.
3. MULLIKEN, R.S.; Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. **J. Chem. Phys.**, v. 23, p.1833, 1955.
4. Nku C. O.; Oghale G. O.; Ajiwhien I. O. Comparative Effect of Cannabis, Aspirin and Cataflam on Nociception in Cd1 Mice. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)* v. 09. p. 20-25, 2014.

5. RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola. N° 3 – Maio 2001.
6. Sant'Anna, C.M. R. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. Revista Virtual de Química, V. 1, No. 1 ,p 49-57, 2009.
7. WILLIAMS, D. E.; **Comprehensive Chemical Kinetics. Rev. Comp. Chem.**, v. 2, p. 226,1991.

MOLECULAR CHARACTERIZATION DICLOFENAC ACID (CATAFLAN)

ABSTRACT

Diclofenac acid more known as Cataflam is an anti-inflammatory non-steroid. It works by reducing substances in the body that cause inflammation and pain in the postoperative period. The use of molecular modeling has been an evolution in planning and new drugs discovered through software that can optimize existing ones. Given the importance of Cataflam, the overall goal has been reported its structural aspects in silico using Arguslab software as a necessary step for future studies of structural change, hoping to optimize its action. The structure of diclofenac acid was acquired ChemSpider repository (<http://www.chemspider.com/>). Using the software, it found the most stable conformation worth -51.6464 kcal / mol for formation of heat and final energy - 81614.3038 kcal / mol. From the electrostatic potential map and load distribution of Mulliken, we identified the atoms (N1) and (O9) as a preferred place to nucleophilic reactions.

Key-words: Molecular modeling, Mulliken charges, MEP, Cataflam.