

Geovana B. F. Mendes<sup>a</sup>

Telma de Matos Guimarães<sup>a</sup>

Sarah Nunes<sup>a</sup>

Carlos A. Manssour Fraga<sup>b</sup>

Eliezer J. Barreiro<sup>b</sup>

Valéria de Oliveira<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal de Goiás (UFG), F. de Farmácia, Laboratório de Bioconversão. INCT-INOVAR

<sup>b</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

\*Autor para correspondência: Laboratório de Bioconversão, Faculdade de Farmácia UFG-Praça Universitária, Qd. 62, Goiânia, Goiás, Brasil. 74.605-220. E-mail: valeria@farmacia.ufg.br. Telefone: +55(62)32096432.



Congresso de Ciências  
Farmacêuticas do Brasil Central



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Endereço: BR-153 – Quadra Área  
75.132-903 – Anápolis –  
revista.prp@ueg.br

Coordenação:  
GERÊNCIA DE PESQUISA  
Coordenação de Projetos e Publicações

Publicação: 19 de setembro de 2013

# APLICAÇÃO DE BIOTECNOLOGIA NA PRODUÇÃO IN VITRO DE METABÓLITOS DO ANTI-HIPERTENSIVO LASSBIO 897

*Application of biotechnology for in vitro antihypertensive LASSBio 897 metabolites production*

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** A biotransformação, utilizando-se modelos microbianos, tem sido usada para elucidação do metabolismo de fármacos e posterior preparação in vitro de metabólitos. O composto LASSBio 897 (um derivado N-acilidrazônico, o 3,4-metilenodioxbenzoil-3-tienilidrazona) foi sintetizado no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) da UFRJ. Devido potente atividade vasodilatadora, o LASSBio 897, é um promissor candidato a protótipo de fármaco anti-hipertensivo. Estudos farmacocinéticos identificaram dois metabólitos no soro de cães. Este trabalho objetivou a preparação in vitro destes metabólitos com utilização de fungos filamentosos. **Metodologia:** Os microrganismos *Aspergillus alliaceus* NRRL 315, *Beauveria bassiana* ATCC 7159, *Cunninghamella echinulata* ATCC 9244, *Mortierella isabelina* NRRL 1757 e *Mucor plumbeus* ATCC4740 foram selecionados como biocatalisadores. Após o término da reação, purificação em cromatografia de coluna, monitorada por HPLC-UV, e placa preparativa foi realizada. Várias condições de purificação foram testadas de modo a promover maior rendimento. **Resultados e discussões:** *Beauveria bassiana* ATCC 7159 e *Cunninghamella echinulata* ATCC 9244 foram as cepas mais promissoras, produzindo maior quantidade dos metabólitos desejados, o que pode ser observado por HPLC-UV. Dificuldades na purificação a impediram a completa elucidação estrutural dos metabólitos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) devido a pequena quantidade obtida. **Conclusão:** Os fungos filamentosos mimetizam a produção dos metabólitos de mamíferos do LASSBio 897, entretanto os métodos cromatográficos clássicos não são eficientes para total purificação dos metabólitos do meio reacional. Novas metodologias de purificação precisam ser desenvolvidas. **Agradecimentos:** INCT-INOVAR (#573564/2008-6), CNPQ.

**Palavras-Chave:** LASSBio 897; biotransformação; biotecnologia; fungos filamentosos

## ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** The biotransformation using microbial models have been used for the elucidation of drug metabolism and subsequent preparation of metabolites in vitro. The compound LASSBio 897 (an N-acilidrazônico, 3,4-methylenodioxbenzoil-3-tienilidrazone) was synthesized in the Synthesis and Laboratory Evaluation of Bioactive Substances (LASSBio) UFRJ. Because potent vasodilator, the LASSBio 897, is a promising candidate as a prototype of antihypertensive drug. Pharmacokinetic studies have identified two metabolites in the blood of dogs. This study aimed to the preparation of these metabolites in vitro using filamentous fungi. **Methodology:** The microorganism *Aspergillus alliaceus* NRRL 315, *Beauveria bassiana* ATCC 7159, *Cunninghamella echinulata* ATCC 9244, *Mortierella isabellina* NRRL 1757 and *Mucor plumbeus* ATCC4740 were selected as biocatalysts. After completion of the reaction, purification on column chromatography, as monitored by HPLC-UV, and preparative plate was carried out. Several purification conditions were tested in order to promote higher throughput. **Results and discussion:** *Beauveria bassiana* ATCC 7159 and *Cunninghamella echinulata* ATCC 9244 were the most promising strains, producing greater quantities of unwanted metabolites, which can be observed by HPLC-UV. Difficulties in purification prevented the complete structural elucidation of metabolites by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) due to the small amount obtained. **Conclusion:** The filamentous fungi mimic the production of LASSBio 897 metabolites of mammals; however the classical chromatographic methods are not efficient for complete purification of metabolites from the reaction medium. New purification methodologies need to be developed. **Acknowledgments:** INCT-INOVAR (#573564/2008-6), CNPQ.

**Keywords:** LASSBio 897; biotransformation; biotechnology; filamentous fungi