

VASCONCELLOS, C.T.JR.¹; FERNANDES, S.A.²; DE PAULA, E.¹

¹ Departamento de Bioquímica/Instituto de Biologia; UNICAMP, Campinas/SP;

² Departamento de Química; Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG.

Palavras-chave: Calix[n]arenos - Tetracaína (TTC) - Hemoglobina (Hb)

INTRODUÇÃO

A utilização de carreadores para encapsulação de fármacos tem sido considerada uma ótima ferramenta para superar barreiras que existam ao uso de um determinado fármaco, como toxicidade, solubilidade, estabilidade, entre outras. O laboratório de biomembranas tem utilizado diferentes carreadores para a liberação sustentada (*drug-delivery*) de anestésicos locais. Os calixarenos (compostos macrocíclicos formados por unidades de fenol *para*-sulfonato) foram testados para complexação com o anestésico local tetracaína (TTC) tendo mostrado alta afinidade pela forma protonada daquele anestésico e uma proporção de 1:1 de TTC e Calix[n] (Fernandes *et al*, 2007). O que foi proposto para este projeto foi avaliar a toxicidade *in vitro* de calixarenos livres e complexados com TTC, através de testes de hemólise e cultura de células. Foram testados calixarenos com 4 e 6 unidades de *para*-sulfonato (calix[4] e calix[6]), na sua forma ácida (Calix-SO₃H) e salina (Calix-SO₃Na). A tetracaína é um anestésico do tipo amino-éster de alta potência anestésica, cuja meia vida é limitada pela metabolização (hidrólise por esterases plasmáticas). Portanto, a principal expectativa deste projeto era avaliar a toxicidade dos compostos isolados e complexados para analisar a viabilidade de futuras formulações para testes de biodisponibilidade da TTC através de sua complexação com calixarenos.

MÉTODOS

Teste de Oxidação/Agregação: Hemoglobina exposta aos Calix[n]arenos em diferentes concentrações para analisar a oxidação/agregação, comparando com um conhecido composto oxidativo (ferricianeto).

Condições: PBS isotônico pH7,4; [Hb] = 1x10⁻⁵M; Ht = 0,27%; Faixa = 350nm-700nm

Teste de Hemólise: Hemácias expostas a uma faixa de concentração de Calix[n]arenos livres e complexados.

Condições: PBS isotônico pH7,4; [Hb] = 1x10⁻⁵M; Ht = 0,27%; Abs = 541nm

Teste de Cultura de Células: Células 3T3 (camundongos Balb/c) em diferentes concentrações de Calix[n]arenos livres e complexados e Tetracaína livre.

Condições: Uso de DMEM, MTT e HI:isopropanol

RESULTADOS E DISCUSSÕES

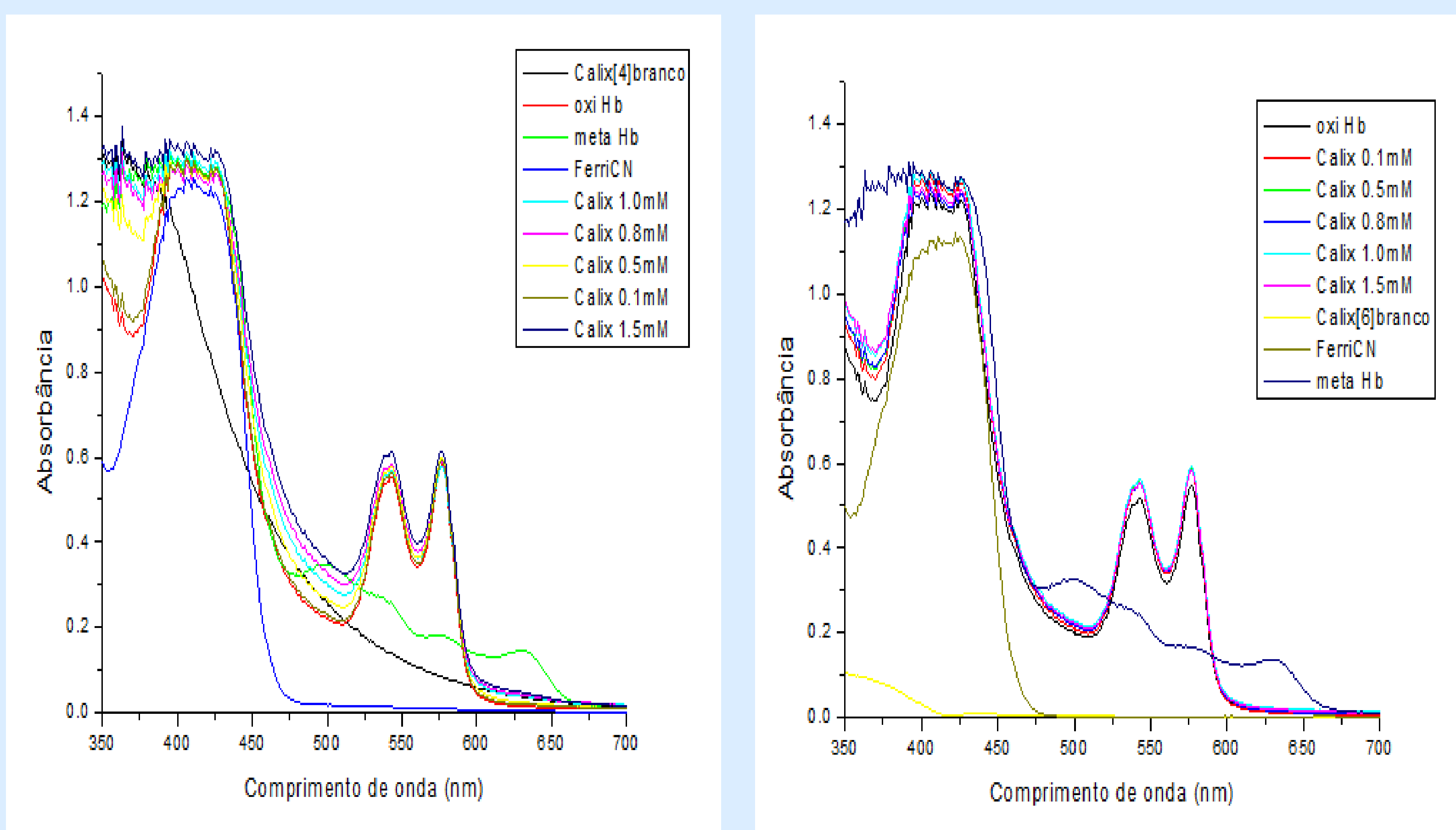


Figura 1. Teste de Agregação do calix[4]areno e do calix[6]areno. Concentrações de 0,1mM a 1,5mM para ambos, utilizando como padrões a oxihemoglobina, metahemoglobina e o ferricianeto.

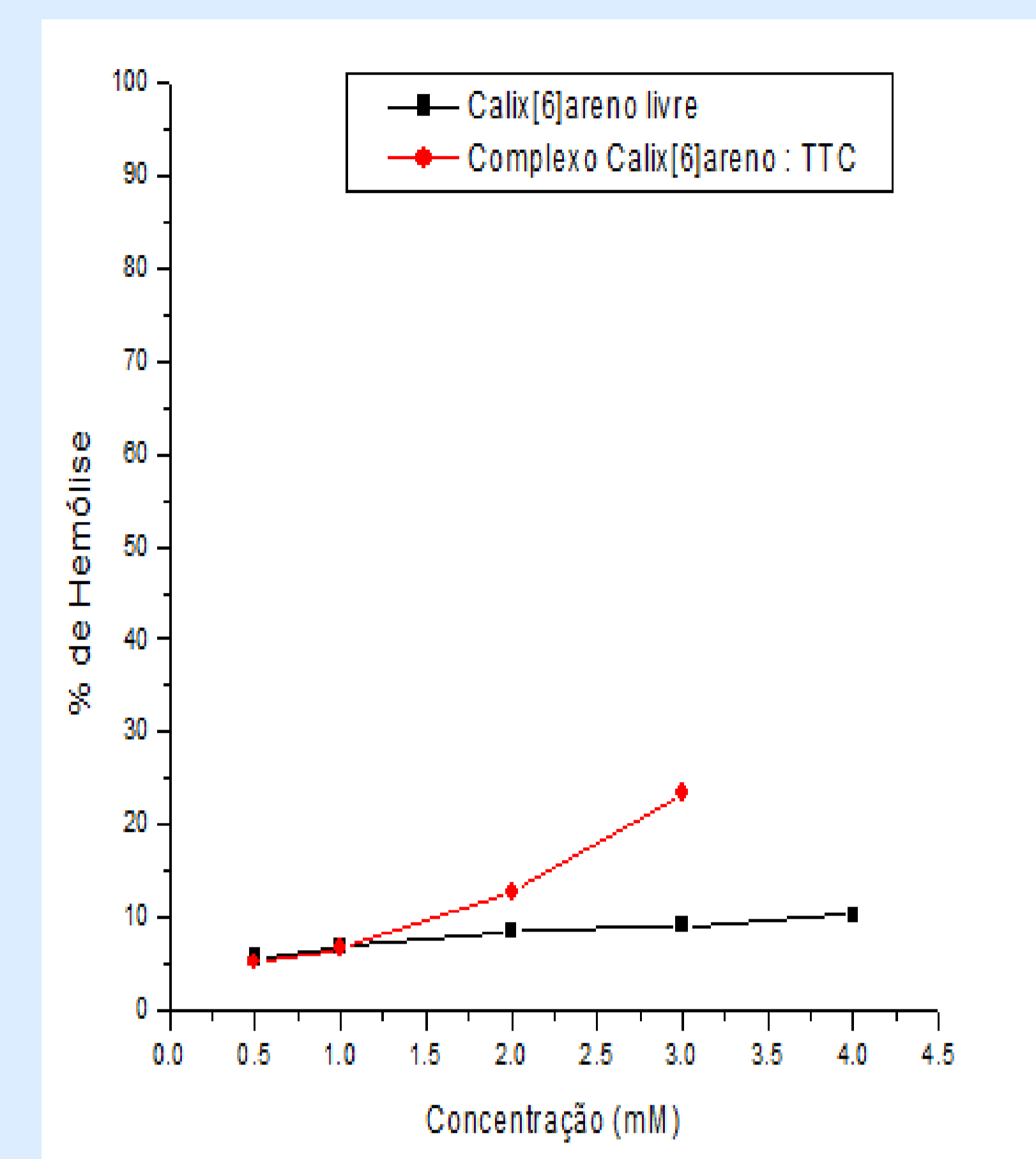
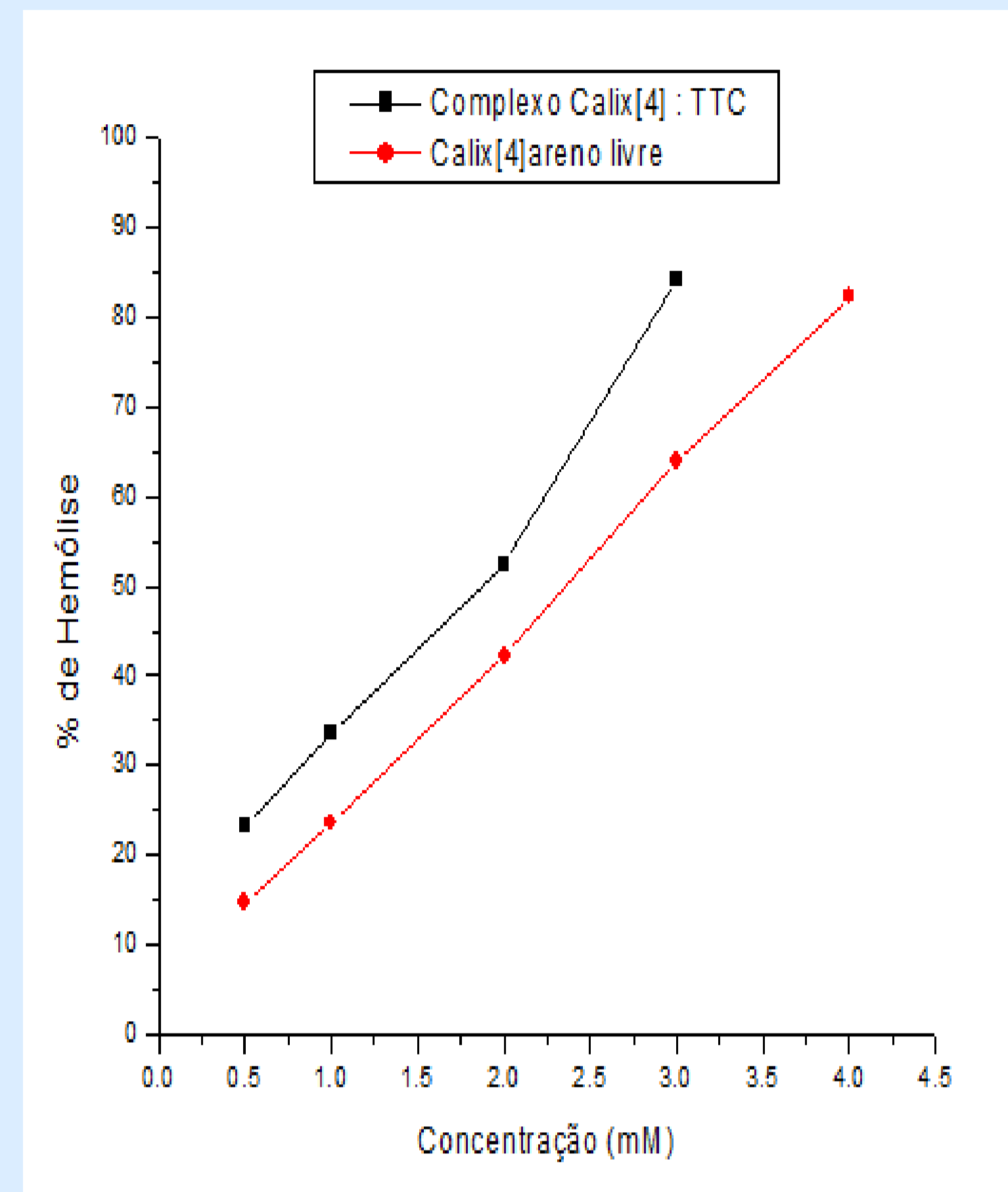


Figura 2. Teste de Hemólise dos calix[4]arenos e calix[6]arenos salinos nas formas livre e complexada (Calix:TTC). A proporção de complexação é 1:1.

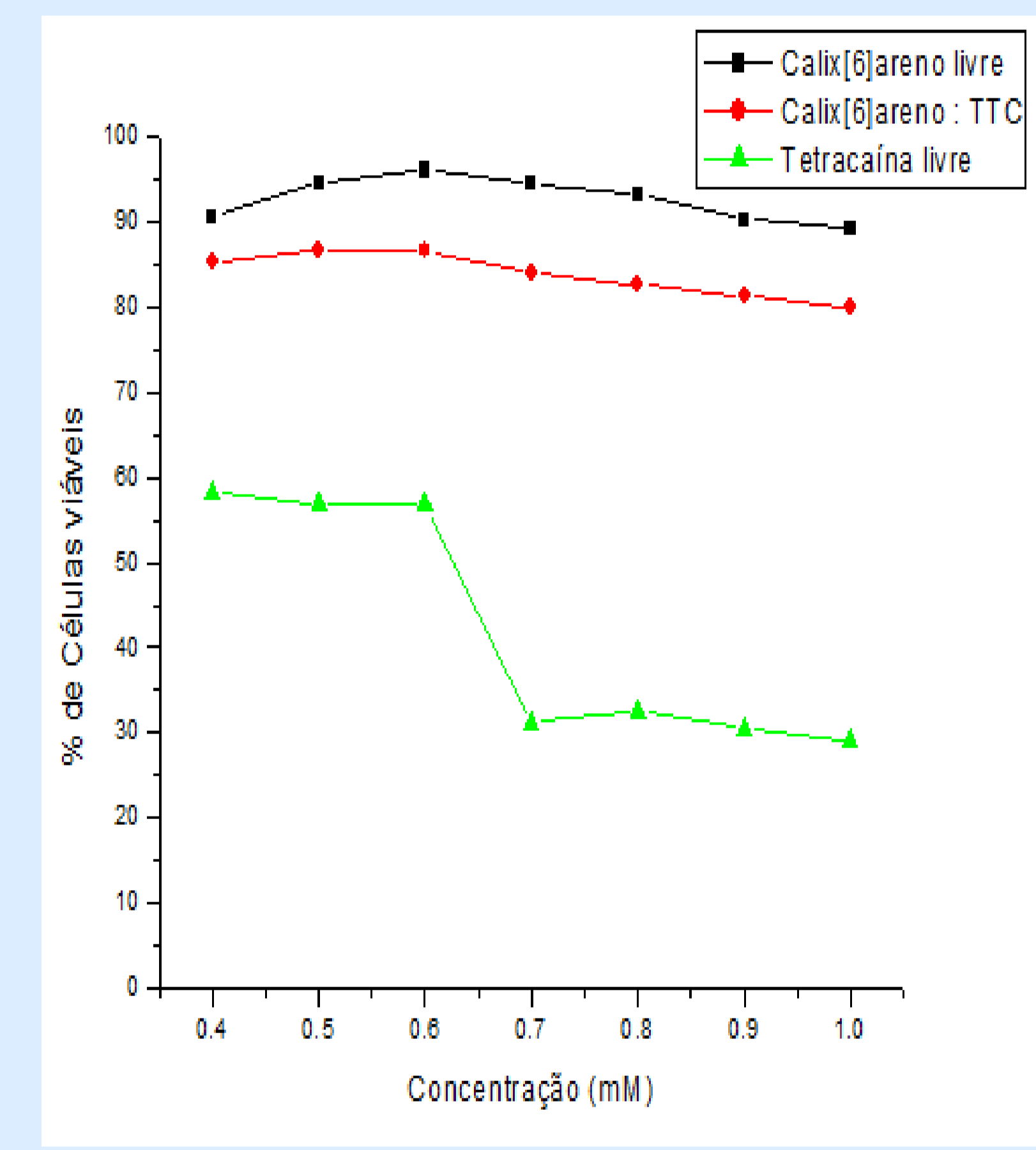
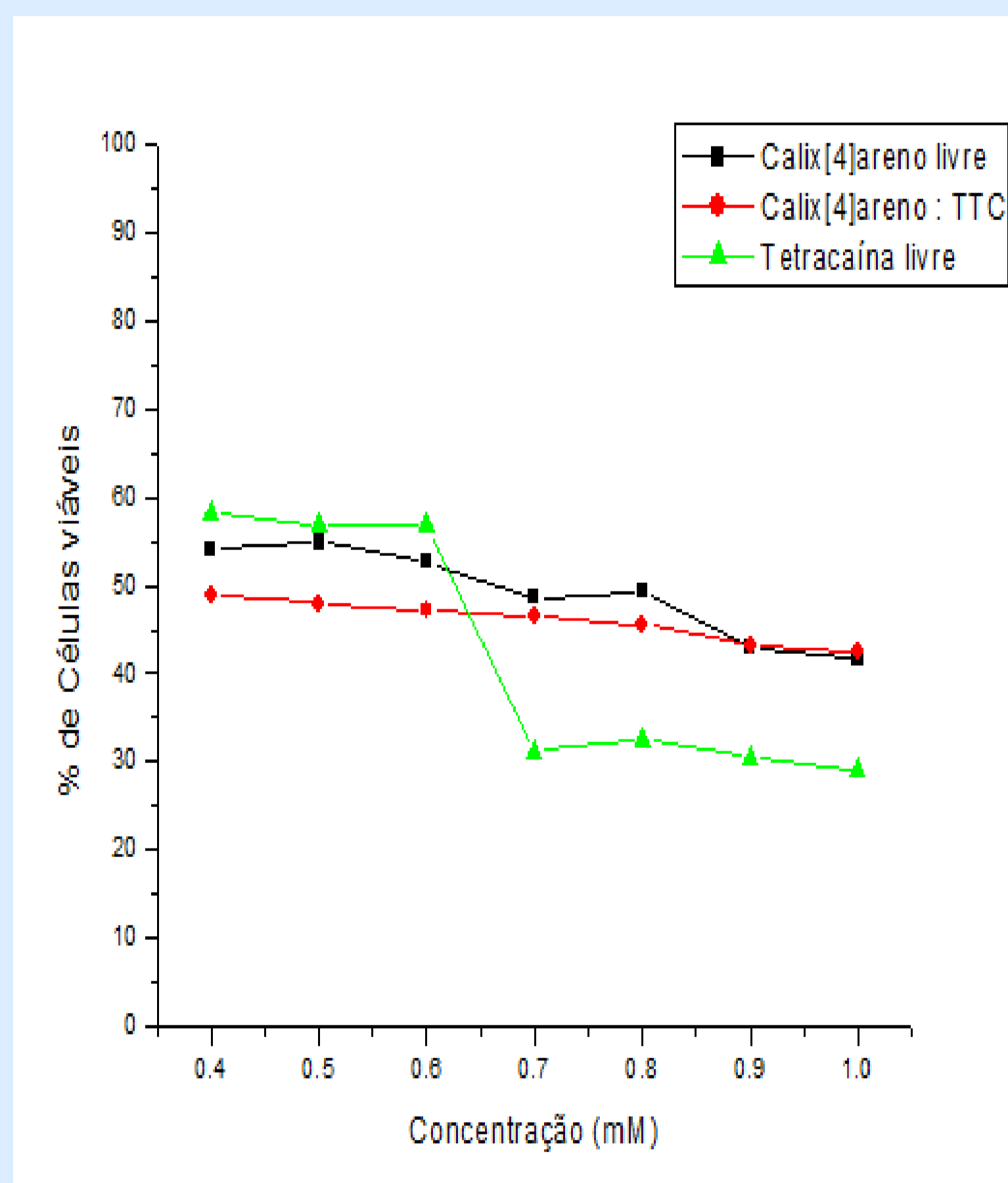


Figura 3. Teste de Cultura de Células dos calix[4]arenos e calix[6]arenos salinos nas formas livre e complexada (Calix:TTC) e Tetracaína livre.

CONCLUSÃO

Os resultados indicam que os calix[n]arenos na forma salina não causam oxidação e/ou agregação da Hb, diferente dos calix[n]arenos na forma ácida. Ainda, notou-se que os calix[n]arenos salinos complexados são mais hemolíticos do que os calix[n]arenos livres e isso deve-se por efeito da TTC. O calix[6]areno foi menos tóxico do que o calix[4]areno em qualquer ensaio. Testes de citotoxicidade em culturas de células de fibroblastos estão em andamento em nosso laboratório e permitirão avaliar a potencialidade ou não dos calixarenos, como carreadores para o anestésico local tetracaína.

AGRADECIMENTOS