

Estudo de RMN de ^1H dos complexos hópede-hospedeiro Bupivacaína e ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno

Phablo Nheru Barros Carneiro (IC)¹, Sergio Antonio Fernandes (PQ)¹, Eneida de Paula (PQ)².

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, UFV, Viçosa, MG, 36571-000, e-mail: (phablonheru@yahoo.com.br; santonio@ufv.br).

²Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, UNICAMP, CP 6109, Campinas, SP, 13083-970.

Palavras Chave: Palavras Chave: Ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, bupivacaína, liberação controlada, anestésicos.

Introdução

Anestésicos locais (ALs) são os fármacos mais utilizados no controle da dor aguda ou crônica. Um desafio atual na pesquisa de ALs é o desenvolvimento de formulações de maior potência mas que não causem aumento proporcional da toxicidade. Neste sentido, a administração de ALs pode ser melhorada desenvolvendo-se sistemas de liberação controlada, capazes de prolongar a duração da ação anestésica e melhorar o índice terapêutico dos mesmos.¹ Entre os vários sistemas de liberação controlada de fármacos, a complexação com calix[*n*]arenos pode ser uma alternativa.²

O presente trabalho tem por objetivo estudar a complexação da bupivacaína na sua forma carregada BVC^+ com o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno ($\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$), através de uma abordagem em nível molecular, empregando técnicas de RMN de ^1H .

Resultados e Discussão

Através dos espectros de RMN de ^1H pôde-se observar que os hidrogênios da BVC^+ que sofreram as maiores proteções foram H-1, H-5' e H-5'' quando em contato com o $\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$ (Tabela 1) o que indica uma interação forte entre o grupo amino carregado e o grupo SO_3H do $\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$.

Tabela 1: Dados de variação de deslocamento químico da BVC^+ ($\Delta\delta = \delta_{\text{livre}} - \delta_{\text{complexada}}$)

Hidrogênios	d	d	Dd
H-1	2,98	2,67	0,31
H-5'	3,53	2,81	0,71
H-5''	3,96	3,56	0,40
H-7	1,56	1,35	0,21
H-8	1,19	1,02	0,17
H-9	0,72	0,62	0,1
$\text{CH}_3\text{-Ar}$	1,99	1,92	0,07

Para a determinação da estequiometria de complexação foi empregado o Método de Job³, através do qual pudemos constatar que o complexo

$\text{BVC}^+/\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$ apresenta estequiometria de 1:1 (Figura 1).

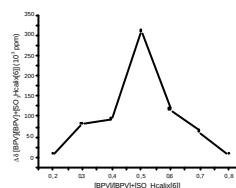


Figura 1: Determinação da estequiometria do complexo $\text{BVC}^+/\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$.

A topologia do complexo $\text{BVC}^+/\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$ (Figura 2) foi estabelecida através de experimentos de ROESY 1D e dos dados de Δd e estequiometria.

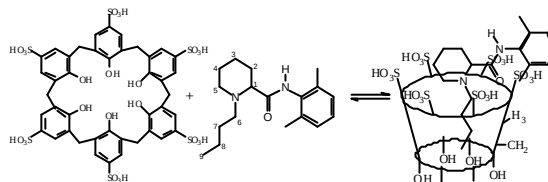


Figura 2: Topologia proposta para o complexo $\text{BVC}^+/\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$.

Conclusões

A associação da BVC^+ com $\text{SO}_3\text{Hcalix}[6]$ é favorecida, pois o grupo amino do anestésico encontra-se protonado em pH fisiológico. Do ponto de vista das associações supramoleculares o complexo $\text{BVC}^+/\text{calix}[6]$ é interessante devido à associação extremamente forte, enquanto que do ponto farmacológico, estes resultados podem ser promissores, pois o grau de complexação pode potencializar o efeito da bupivacaína, aumentando sua biodisponibilidade *in vivo*.

Agradecimentos

IB/UNICAMP, DEQ/UFV.

¹ Dollo, G.; Le Corre, P.; Chevanne, F.; Le Verge, R. *Int. J. Pharm.* **1996**, 131, 219. ² Fernandes, S. A.; Cabeça, L. F.; Marsaioli, A. J.; de Paula, E. *J. Incl. Phenom.* **2006**, (No prelo). ³ Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113.