

# Estudo de RMN de $^1\text{H}$ dos complexos de inclusão entre Prilocaína e ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno e/ou *b*-ciclodextrina

Sergio A. Fernandes (PQ)<sup>1,\*</sup>, Luis F. Cabeça (PG)<sup>2</sup>, Anita J. Marsaioli (PQ)<sup>2</sup>, Eneida de Paula (PQ)<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, CP 6109, 13083-970, Campinas – SP. tel (0XX19)3788-6143; e-mails: (sefernandes@gmail.com; depaula@unicamp.br)

<sup>2</sup>Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas.

Palavras Chave: ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno, *b*-CD, Prilocaína, 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.<sup>1</sup> Entre os vários sistemas de liberação controlada de fármacos, a complexação com ciclodextrinas (CD) e calixarenos pode ser uma alternativa.<sup>2</sup>

O presente trabalho tem por objetivo estudar a complexação do cloridrato de prilocaína (PLC) com o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno (calix[6]) e/ou PLC com *b*-CD, através de uma abordagem em nível molecular, empregando RMN de  $^1\text{H}$ .

## Resultados e Discussão

Através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  pôde-se observar que os hidrogênios da PLC que sofreram as maiores proteções (ca. 0,4 ppm) foram H-5'a, H-5'b, H-6' e H-7' quando em contato com o calix[6] (Tabela 1). Para determinação da estequiometria de complexação foi empregado o Método de Job, através do qual pudemos constatar que o complexo PLC:calix[6] apresenta estequiometria de 1:1.

No complexo PLC:calix[6], as maiores variações do tempo de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) foram observadas para os hidrogênios H-3', H-6', H-7' e CH<sub>3</sub>-C-2 da PLC (Tabela 1).

A topologia do complexo PLC:calix[6] (Figura 1) foi estabelecida através de experimentos de ROESY1D (incrementos de rOe de H-7' da PLC no H-3 do calix[6]), e dos dados de  $\Delta d$  e  $T_1$  (Tabela 1).

A porcentagem de população complexada (% $p_{\text{compl}}$ ) e a constante de associação ( $K_{\text{ap}} = 1200 \text{ M}^{-1}$ ) foram determinadas através de experimentos de difusão (HR-DOSY), indicando uma forte associação entre PLC e calix[6].

Já o complexo PLC:*b*-CD não pode ser caracterizado pela mesma abordagem experimental pois não houve variação significativa de  $\Delta d$ ,  $T_1$  ou NOE nos hidrogênios da *b*-CD quando os hidrogênios da PLC foram irradiados seletivamente.

Tabela 1. Dados de  $T_1$  para a Prilocaína livre (PLC) e de  $T_1$  e  $\Delta d$  para a PLC no complexo PLC:calix[6]

hidrogênio s	PLC		PLC:calix[6]
	$T_1$ s	$T_1$ s	$Dd = d_{\text{PLC livre}} - d_{\text{PLC complexada}}$
H-3'	1,6	0,5	0,25
H-5'a	0,8	0,5	0,42
H-5'b	0,8	0,5	0,44
H-6'	1,3	0,7	0,43
H-7'	1,7	0,9	0,43
CH <sub>3</sub> -C-3'	0,8	0,5	0,14
CH <sub>3</sub> -C-2	1,6	0,9	0,22

Figura 1. Topologia proposta para o complexo PLC:calix[6].

## Conclusões

A associação da PLC com calix[6] é favorecida, em relação a com *b*-CD devido ao grupo amina da PLC, protonado em pH fisiológico. Do ponto de vista das associações supramoleculares o complexo PLC:calix[6] é interessante devido a associação extremamente forte, enquanto que do ponto farmacológico, estes resultados podem ser interessantes, pois o grau de complexação pode potencializar o efeito da prilocaína, aumentando sua biodisponibilidade *in vivo*.

## Agradecimentos

FAPESP (Proc. 2005/00602-4), CT-PETRO/CNPq.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>1</sup> Dollo, G.; Le Corre, P.; Chevanne, F.; Le Verge, R. *Int. J. Pharm.* **1996**, 131, 219.

<sup>2</sup> Yang, W.; de Villiers, M. M. *The AAPS Journal* **2005**, 7(1), E241.