

Estudo do Complexo de Inclusão Prilocaína, Ciclodextrina, Lipossoma, Aplicando Técnicas de Ressonância Magnética Nuclear – RMN.

Luís Fernando Cabeça (PG)¹, Eneida de Paula (PQ)², Anita J. Marsaioli (PQ)^{1*} anita@iqm.unicamp.br

¹ Unicamp – Instituto de Química, Caixa Postal 6154, CEP 13084-862, Campinas - SP

² Unicamp – Instituto de Biologia, Caixa Postal 6109, CEP 13083-970, Campinas - SP

Palavras Chave: Lipossomas, prilocaína, rmn, STD, ROESY1D

Introdução

Em solução aquosa vários fármacos estão sujeitos a algum tipo de degradação química¹ e a atividade terapêutica pode ser prejudicada no caso de um composto instável². Complexos de inclusão em β -ciclodextrina podem estabilizar as propriedades físico-químicas de fármacos em fase aquosa, além de aumentar a solubilidade. Logo, o interesse em realizar um estudo observando o complexo anestésico local como droga encapsulada em β -ciclodextrina para avaliar a migração deste para lipossomas (usados como, sistema modelo de membrana).

Neste trabalho, medidas de RMN da Diferença de Saturação (STD) e de Rotating frame Overhause Effect Spectroscopy (ROESY1D) foram realizados, objetivando: 1) identificar as características moleculares da interação entre β -ciclodextrina e o anestésico local prilocaína (PLC) e 2) avaliar a migração da PLC da β -ciclodextrina para os lipossomas de fosfatidilcolina de ovo (EPC).

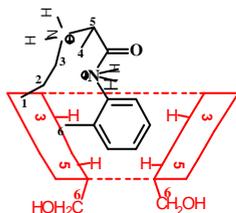


Figura 1. Complexo formado entre Prilocaína (PLC) e β -ciclodextrina (β -CD).

Resultados e Discussão

A formação do complexo entre PLC [10mM] e β -ciclodextrina [10mM] foi comprovado através de espectros de RMN ¹H (Figura 2) que registraram variações significativas nos deslocamentos químicos dos hidrogênios 6 (2,12 para 2,17 ppm), 3 (2,61 para 2,54 ppm) e hidrogênios aromáticos da PLC quando em contato com β -CD.

O complexo PLC/ β -CD (Figura 1) foi confirmado ainda a partir dos espectros de ROESY1D, com a observação de incrementos de rOe intermoleculares do complexo PLC/ β -CD entre os hidrogênios 3 e 5 de β -CD com os hidrogênios aromáticos da PLC e também o hidrogênios 3 e 4 da PLC.

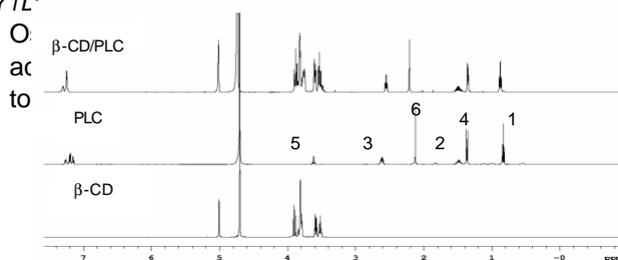


Figura 2. Espectros de ¹H-RMN da molécula de β -CD, PLC e do complexo PLC/ β -C

O complexo PLC/ β -CD foi adicionado à lipossomas multilamelares (EPC, 5mM) de 400 nM, passando imediatamente a formar o complexo PLC/EPC.



O complexo PLC/EPC pode ser observado através de espectros de STD e STD controle (Figura 3).

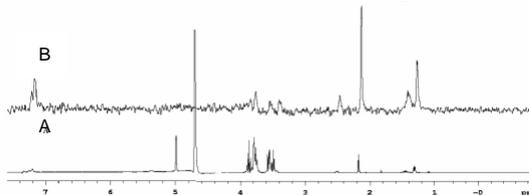


Figura 3. Espectros de ¹H-RMN de β -ciclodextrina, lipossomas e Prilocaína. A) espectro de STD_control; B) espectro de STD.

Conclusões

Através do espectro de ¹H e ROESY1D, pode-se confirmar a existência de interações entre PLC e β -CD, formando um complexo estável. Com a adição de lipossomas houve a rápida migração da PLC da β -CD para os lipossomas, o que pode ser comprovado através dos espectros de STD e STD_control. Portanto, a β -CD é um bom veículo de liberação de PLC.

Agradecimentos

IQ-UNICAMP, CNPQ, FAPESP

¹ Torchilin V.P., Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Rev.* 2005,4, 145.

² Piel G., Piette M., Barillaro V., Castagne D., Evrard B., Delattre Luc., Betamethasone-in-cyclodextrin-in-liposome: The effect of cyclodextrins on encapsulation efficiency and release Kinetics, *Inter. J. of Pharma.*, 2006, 312, 75.