

Efeito da variação do pH na encapsulação entre prilocaína, cyclodextrina e lipossoma aplicando ^1H NMR.

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, rnm, STD, ROESY1D.

Introdução

Em solução aquosa vários fármacos estão sujeitos a algum tipo de degradação química¹ e a atividade terapêutica pode ser prejudicada. Assim, a encapsulação de drogas, como é o caso dos anestésicos locais, em sistema como β -ciclodextrinas ou lipossomas ou em ambas é uma estratégia vantajosa para aumentar a duração e diminuir a probabilidade de efeito tóxico.² Logo o interesse em realizar um estudo da arquitetura e topologia dos complexos formados se justifica por poder mostrar alterações nas propriedades físicas químicas do anestésico.

O objetivo do presente trabalho é revelar a arquitetura e topologia do complexo prilocaína/ β -ciclodextrina (PLC/ β -CD) utilizando ROESY1D e avaliar a migração da PLC da β -ciclodextrina para lipossomas de fosfatidilcolina de ovo (EPC) utilizando medidas de RMN de ^1H pela Diferença de Transferência de Saturação (STD) nos pHs 10,0 7,0 e 5,5.

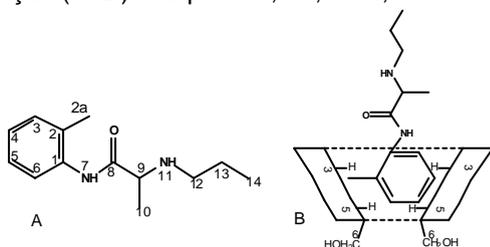


Figura 1. A) Molécula de prilocaína e B) sugestão da topologia do complexo de inclusão da PLC/ β -CD

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 no deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos da PLC nos pH 10,0 7,0 e 5,5 quando em contato com a β -CD.

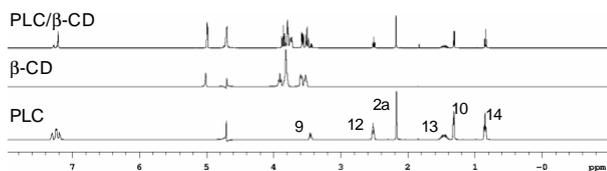


Figura 2. Espectros de ^1H -RMN da molécula de PLC, β -CD e do complexo PLC/ β -CD à pH 10.

O complexo PLC/ β -CD também foi investigado por ROESY1D para os diferentes pHs e foram observados incrementos de rOe intermoleculares no complexo PLC/ β -CD no hidrogênio 6 e hidrogênios aromáticos da PLC em todos os pHs quando o hidrogênio 3 da β -CD foi irradiado, sugerindo a topologia do complexo mostrado na Figura 1B.

O complexo PLC/ β -CD foi adicionado à lipossomas multilamelares (EPC, 5mM) de 400 nm, passando imediatamente a formar o complexo PLC/EPC. A confirmação do novo complexo foi obtida através de experimentos de STD nos três pHs (10, 7 e 5,5).

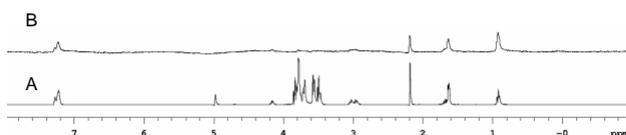


Figura 3. Espectros de ^1H -RMN de β -ciclodextrina, lipossomas e prilocaína em pH 10. A) espectro de STD_controle; B) espectro de STD.

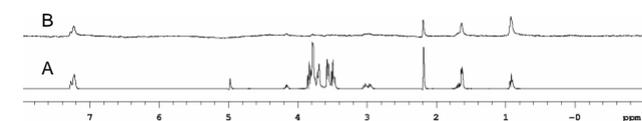


Figura 4. Espectros de ^1H -RMN de β -ciclodextrina, lipossomas e prilocaína em pH 5,5. A) espectro de STD_controle; B) espectro de STD.

Conclusões

Através do espectro de ^1H e ROESY1D, confirmou-se a existência do complexo de inclusão PLC/ β -CD com a parte aromática da PLC incluída na cavidade da β -CD para todos os pHs. A migração da PLC da β -CD para EPC formou o novo complexo PLC/EPC que pode ser comprovado através dos espectros de STD e STD_controle.

Agradecimentos

IQ-UNICAMP, CNPQ, FAPESP

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

²Loukas, Y. L.; Vraka, V. e Gregoriadis, G. *Inter. J. of Pharma.* 1998, 162, 137.

