

Avaliação de Formulações Anestésicas de Tetracaína preparadas com Beta-Ciclodextrina e Hidroxipropil Beta-Ciclodextrina

Roberta Aline F. de Lima¹(PG)*, Marcelo Bispo de Jesus¹ (PG) e Eneida de Paula¹ (PQ)

depaula@unicamp.br

¹ Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia / UNICAMP, C.P. 6109, CEP 13083-970 Campinas, SP.

Palavras Chave: TTC; β -CD; HP- β -CD; RMN; Difração de Raios X

Introdução

Os anestésicos locais são fármacos empregados para alívio da dor aguda ou crônica, bloqueando a condução do estímulo doloroso em membranas neuronais¹. A tetracaína (TTC) é um anestésico da classe dos amino-ésteres que vem sendo usado na prática clínica, principalmente em anestesia espinhal² e em procedimentos oftalmológicos que requerem anestesia tópica, como intervenções da córnea.

Apesar da elevada potência anestésica sua aplicação é limitada pela baixa estabilidade química (hidrólise por esterases plasmáticas) e sua relativa toxicidade sistêmica³. Como alternativa para melhorar o perfil farmacológico da TTC foram utilizadas ciclodextrinas (CDs), uma vez que sistemas de liberação modificada de fármacos têm sido amplamente utilizados e se tornou cada vez mais viáveis economicamente⁴.

Este trabalho teve como objetivo caracterizar os complexos de inclusão da TTC com β -CD e HP- β -CD, objetivando a preparação de novas fórmulas farmacêuticas.

Resultados e Discussão

Difração de Raios X:

Os difratogramas de raios X confirmaram a natureza cristalina da TTC, enquanto a β CD e a HP β CD apresentaram padrão amorfo. Já os complexos de inclusão TTC: β -CD e TTC:HP- β -CD perderam a organização cristalina típica da TTC, assemelhando-se ao difratograma das CDs.

Fluorescência:

Estudos da fluorescência intrínseca da TTC, em sua forma protonada, revelaram aumento do rendimento quântico, quando da formação dos complexos de inclusão TTC: β -CD e TTC:HP- β -CD. Esses resultados permitiram determinar a estequiometria do complexo⁵ (1:1).

Ressonância Magnética Nuclear:

Espectros de ¹H-RMN (ROESY) revelaram interações entre os hidrogênios do anel aromático da TTC e da cavidade da β -CD e HP-CD (Fig. 1).

Conclusões

Análises de difração de Raios X indicaram a formação dos complexos de inclusão TTC: β -CD e TTC:HP- β -CD. Medidas de titulação obtidas através

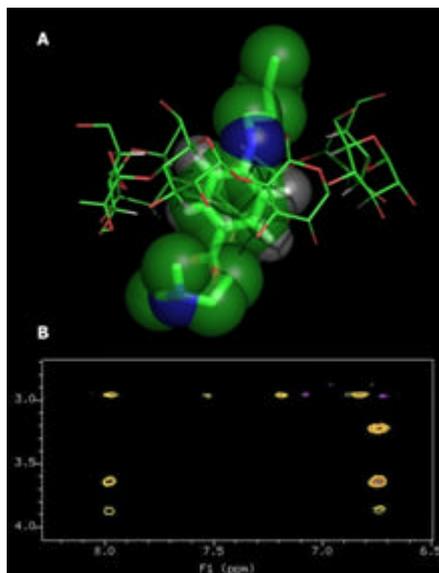


Fig.1- (A) ilustração da geometria do complexo TTC: β -CD e (B) detalhe do espectro de ROESY do complexo, evidenciando *cross-peak* intermolecular.

Excluído:

Excluído:

da espectroscopia de fluorescência permitiram determinar a estequiometria do complexo (1:1, para ambos os complexos). Informações sobre a geometria e a orientação da TTC nos complexos formados (TTC: β -CD e TTC:HP- β -CD) foram obtidas das medidas de efeito nuclear Overhauser. Estes resultados indicam a formação de complexos estáveis de TTC, capazes de proteger o fármaco contra hidrólise¹, podendo potencialmente ser empregados para melhorar sua atividade biológica.

Excluído: ¶

¹ Fernandes S. A., Cabeça L. F., Mansaioli A. J., de Paula E. (2007) J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 57: 395-401

² Hino Y., Inoue H., Kudo K., Nishida N., Ikeda N. (2001) Forensic Sci. Intl 124: 130-136

³ Miyoshi M., Imoto T., Hiji Y. (1998) Reg. Anesth. Pain Med. 23:176-181

⁴ Murtaza R., Jackman H. L., Alexander B., Lleshi-Tali A., Winnie A. P., Igic R. (2002) J. Pharm. Tox. Meth. 46: 131-136

⁵ Ejchart A. and Kozminski W. (2006) In: Cyclodextrins and their complexes. Chemistry, analytical methods and applications, Dodziuk, H (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, pp231-254.

Excluído: