

PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA PARA O ANESTÉSICO LOCAL PRAMOXINA



Cíntia Matsumoto ⁽¹⁾, Eneida de Paula ⁽²⁾

Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, UNICAMP, Campinas, São Paulo

(1) Graduanda em Farmácia pela UNICAMP (Bolsista SAE/UNICAMP); (2) Professora Titular

email: cmatsu@gmail.com



INTRODUÇÃO

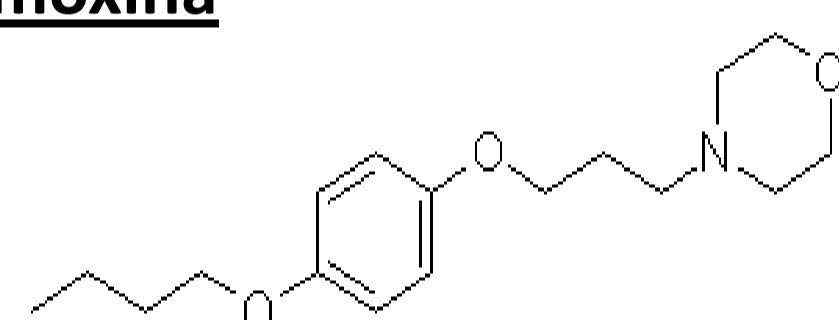
Anestésicos locais (AL) são compostos cuja atividade farmacológica envolve o bloqueio reversível da condução nervosa, causada pela inibição do processo de excitação-condução em nervos periféricos ⁽¹⁾. A pramoxina (PMX, Fig. 1) ou pramocaina é um anestésico local tópico do tipo amino-éter, sendo muito utilizada no tratamento de uma grande variedade de dermatoses ^(2,3). Lipossomas consistem de esferas microscópicas compostas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas separadas por compartimentos aquosos. Eles são veículos de liberação sustentada de fármacos e, no caso de AL, a encapsulação em lipossomas pode prolongar a duração da anestesia e reduzir a toxicidade sistêmica desses ⁽⁴⁾.

OBJETIVO

Caracterizar um sistema lipossomal para liberação sustentada da pramoxina, com a finalidade de melhorar suas propriedades farmacológicas.

MÉTODOS

Pramoxina



Caracterização físico-química

Fig.1 : Estrutura química da PMX

Formulação Lipossomal

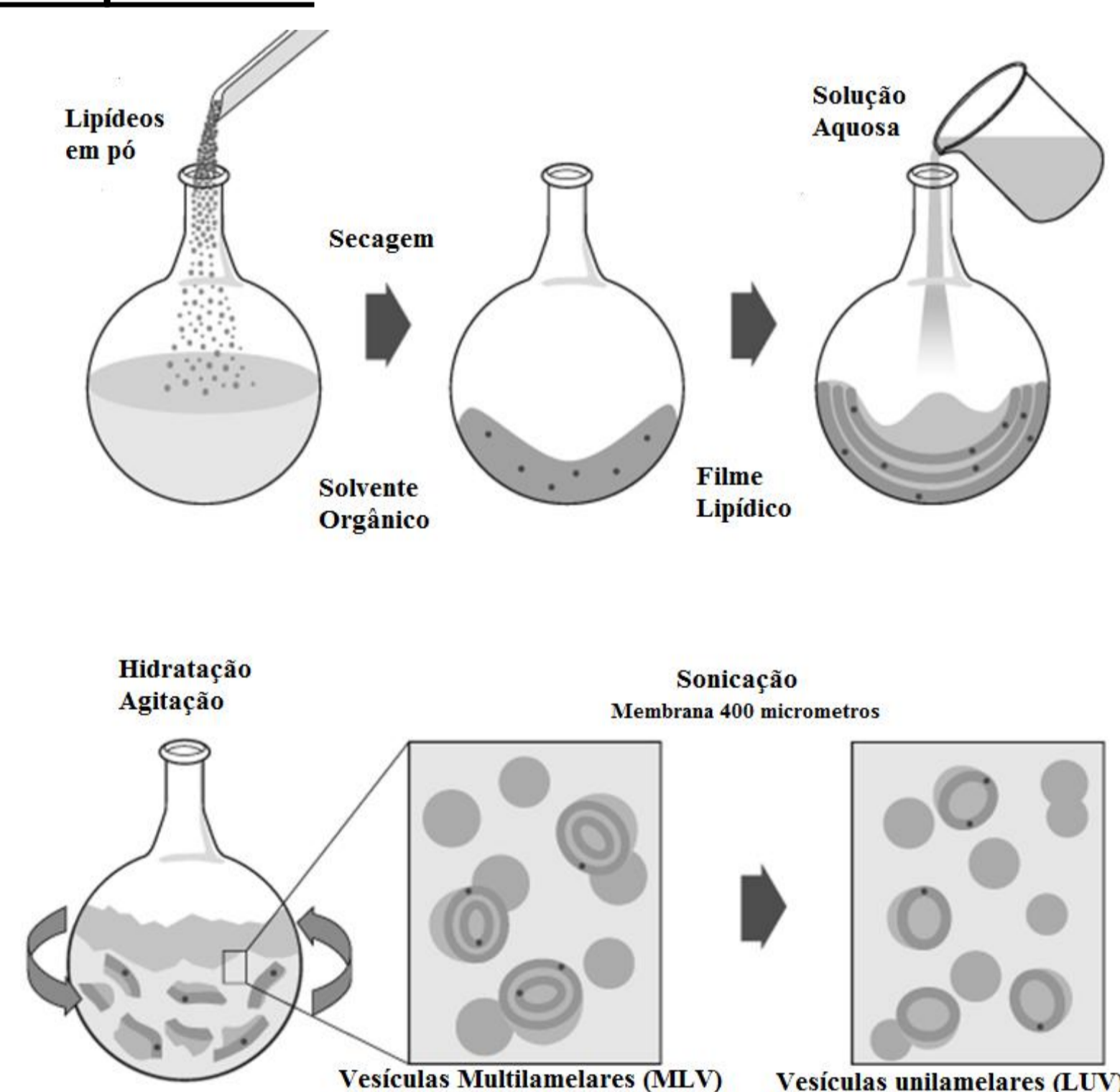


Fig. 2: Esquema do preparo de lipossomas por hidratação, agitação e extrusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização físico-química da PMX

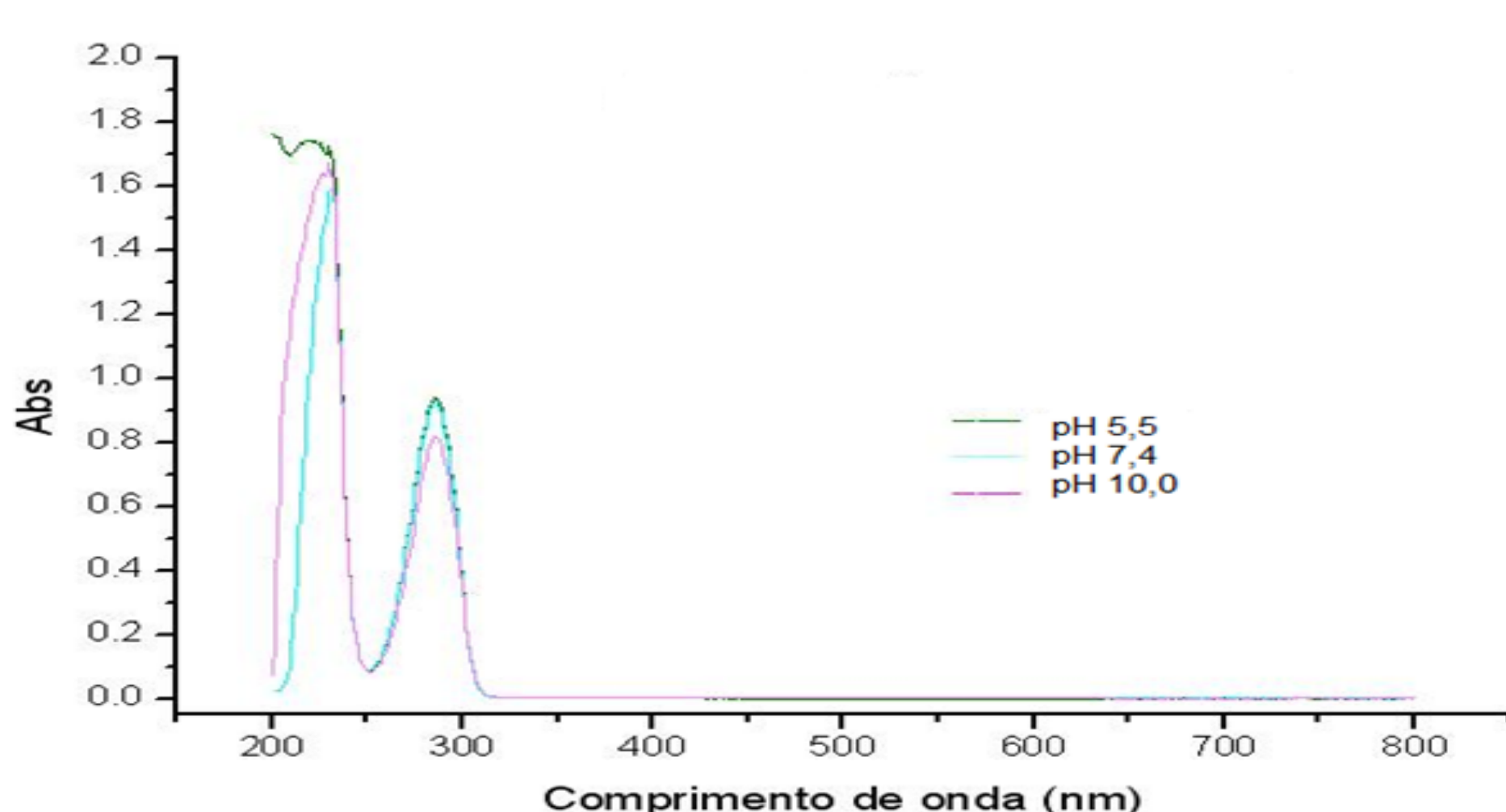


Fig. 3: Absorção óptica da forma protonada (pH 5,5) e neutra (pH 10,0) da Pramoxina ($5 \cdot 10^{-5}$ M) e mistura de ambas, em pH 7,4.

Tabela 1: Coeficiente de Absortividade Molar ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$) da PMX em 286nm, nos diferentes pHs estudados.

PMX	pH	ϵ
Forma protonada	5,5	2877
	pH 7,4	3072
Forma neutra	10,0	3069

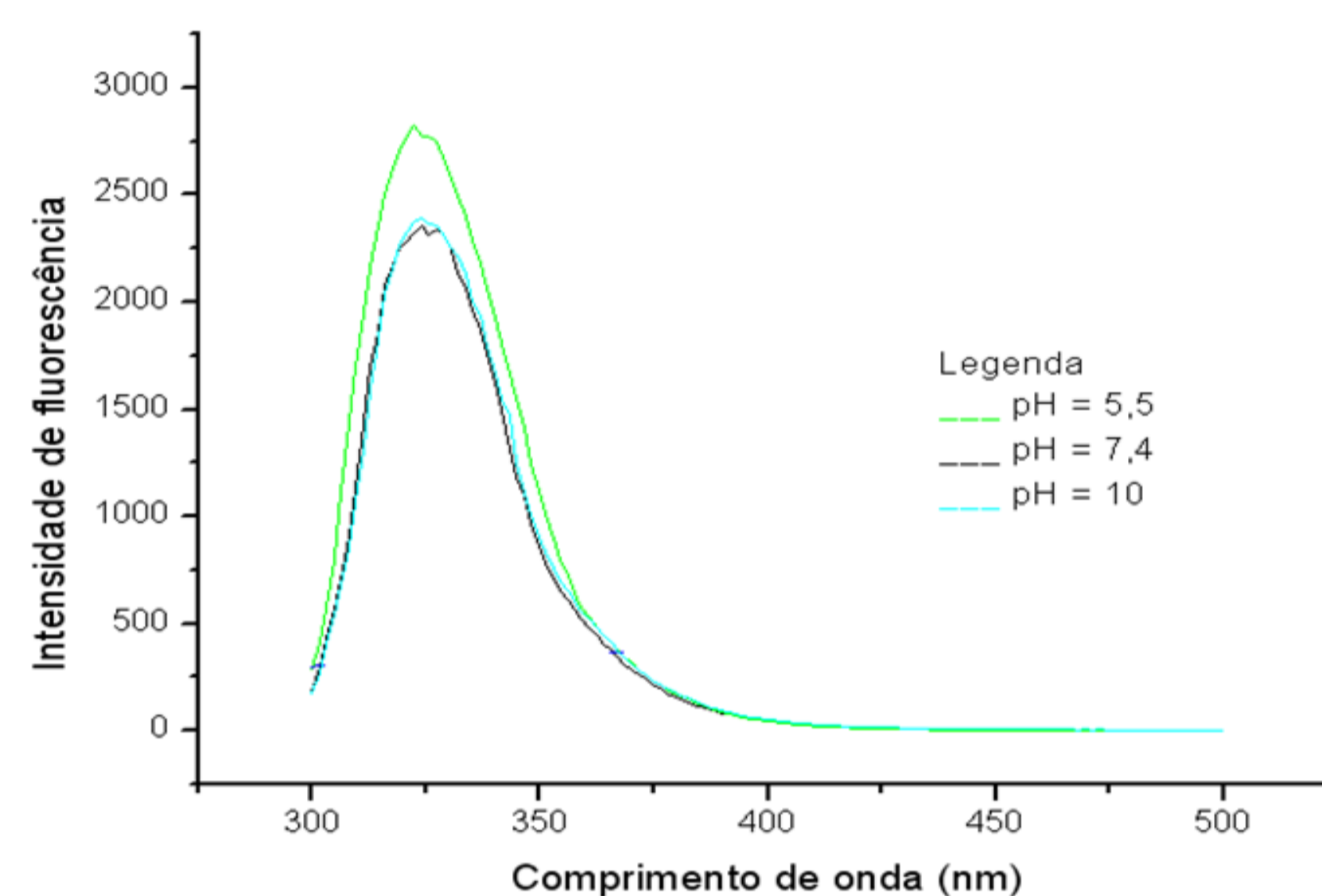


Fig. 4: Espectros de emissão de fluorescência da PMX protonada (pH 5,5), neutra (pH 10,0) e em pH fisiológico (pH 7,4).

Tabela 2: Solubilidade da PMX nos pHs estudados, medida espectrofotometricamente em 286nm, T.A.

PMX	pH	Solubilidade
Forma protonada	5,5	> 1 M
	pH 7,4	4,6 mM
Forma neutra	10,0	1,2 mM

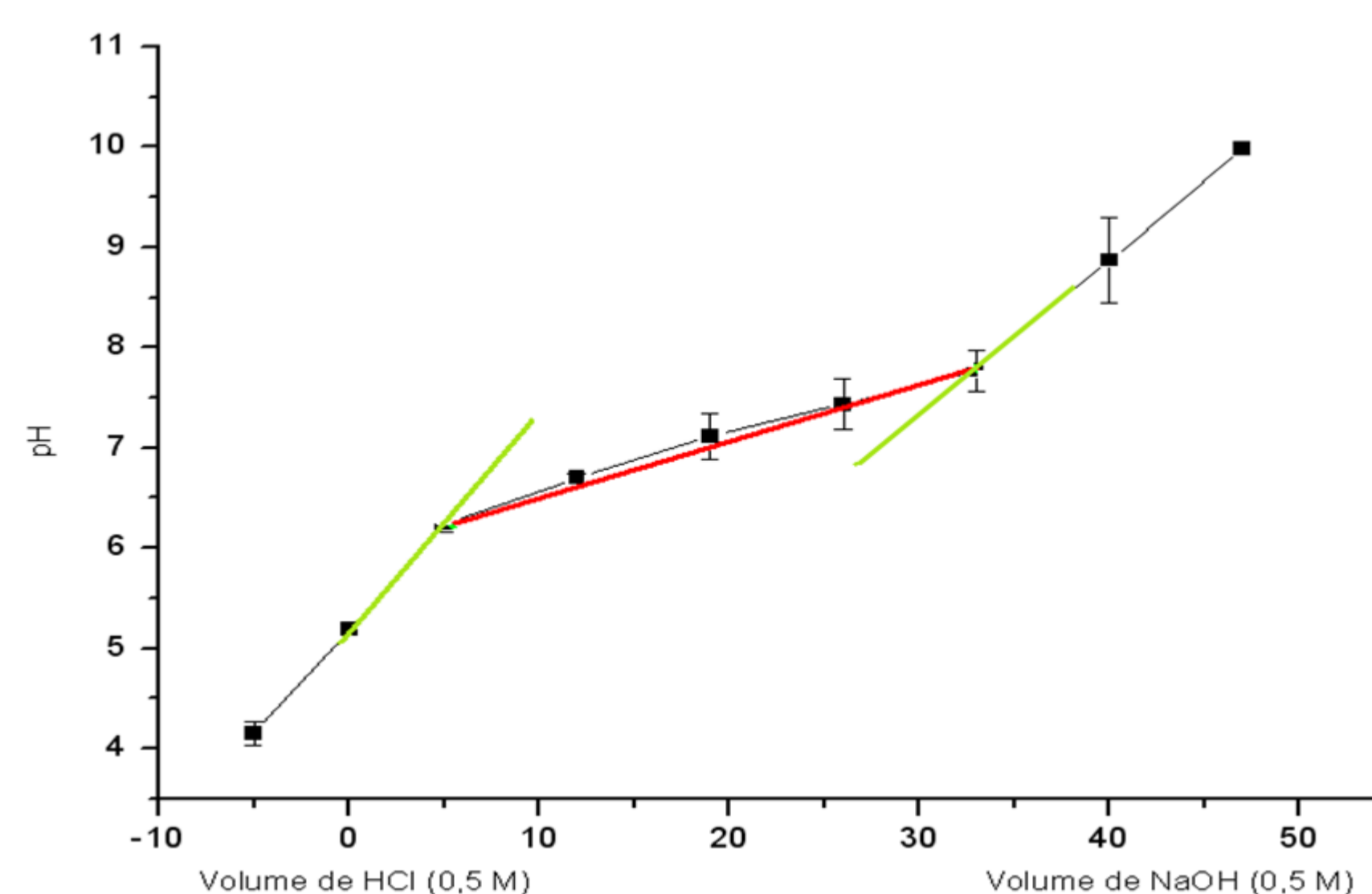


Fig. 5: Curva de titulação da PMX para determinação da constante de ionização de seu grupamento amina (pH 7,0), na temperatura ambiente.

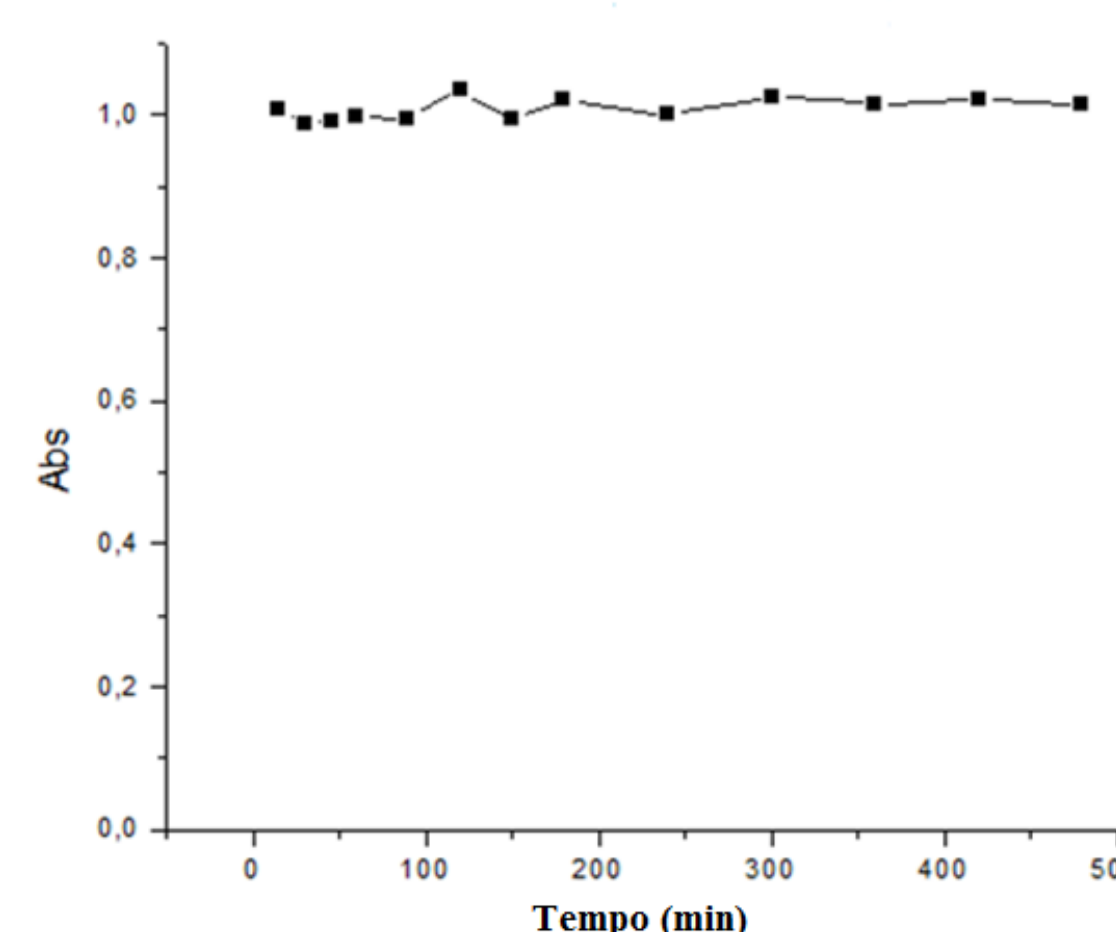


Fig. 6: Hidrólise ácida (pH 3) da PMX 1mM, medida pela absorção do anestésico em 286nm, T.A.

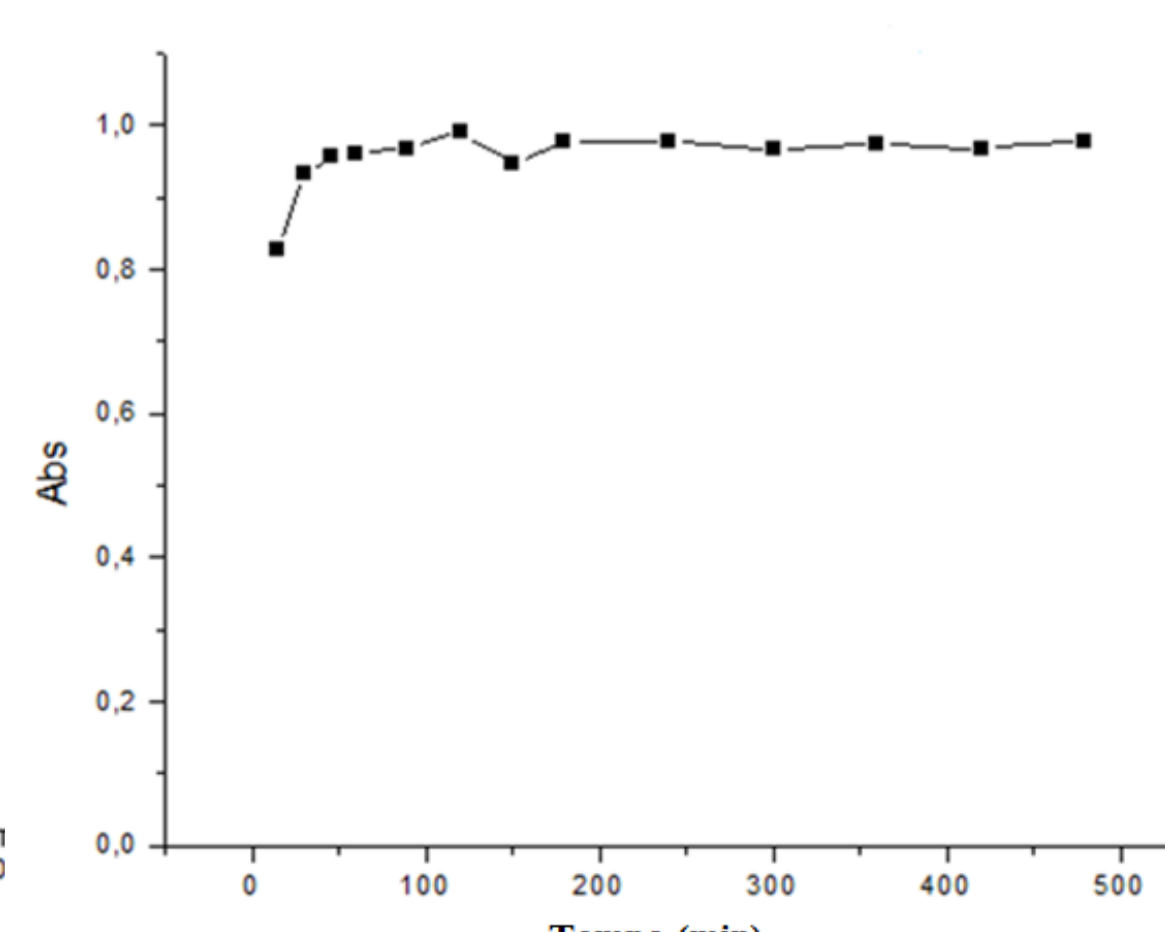


Fig. 7: Hidrólise básica da (pH 11) PMX 1mM, medida pela absorção do anestésico em 286nm, T.A.

Caracterização da Formulação Lipossomal

Tabela 3: Coeficiente de Partição (P) e eficiência de encapsulação (EE) da PMX, entre lipossomas - de lecitina de ovo (EPC) ou EPC:colesterol: α -tocoferol (4:3:0,07 mol%) - e água, pH 7,4. [EPC] = 8mM, T.A.

	Lipossomas de EPC	Lipossomas EPC: colesterol: α -tocoferol
Coeficiente de Partição (P)	399 \pm 54	841 \pm 128
Eficiência de Encapsulação (EE, %)	76 \pm 10	80 \pm 2

Tabela 4: Diâmetro médio das vesículas lipossomais antes e após a encapsulação da PMX pH 7,4

Lipossomas	Diâmetro Médio (nm)	Polidispersão	Potencial Zeta (mV)
LUV	382,3 \pm 14,6	0,318 \pm 0,104	-9,0 \pm 3,0
PMX _{LUV}	388,5 \pm 18,9	0,323 \pm 0,099	5,4 \pm 0,7

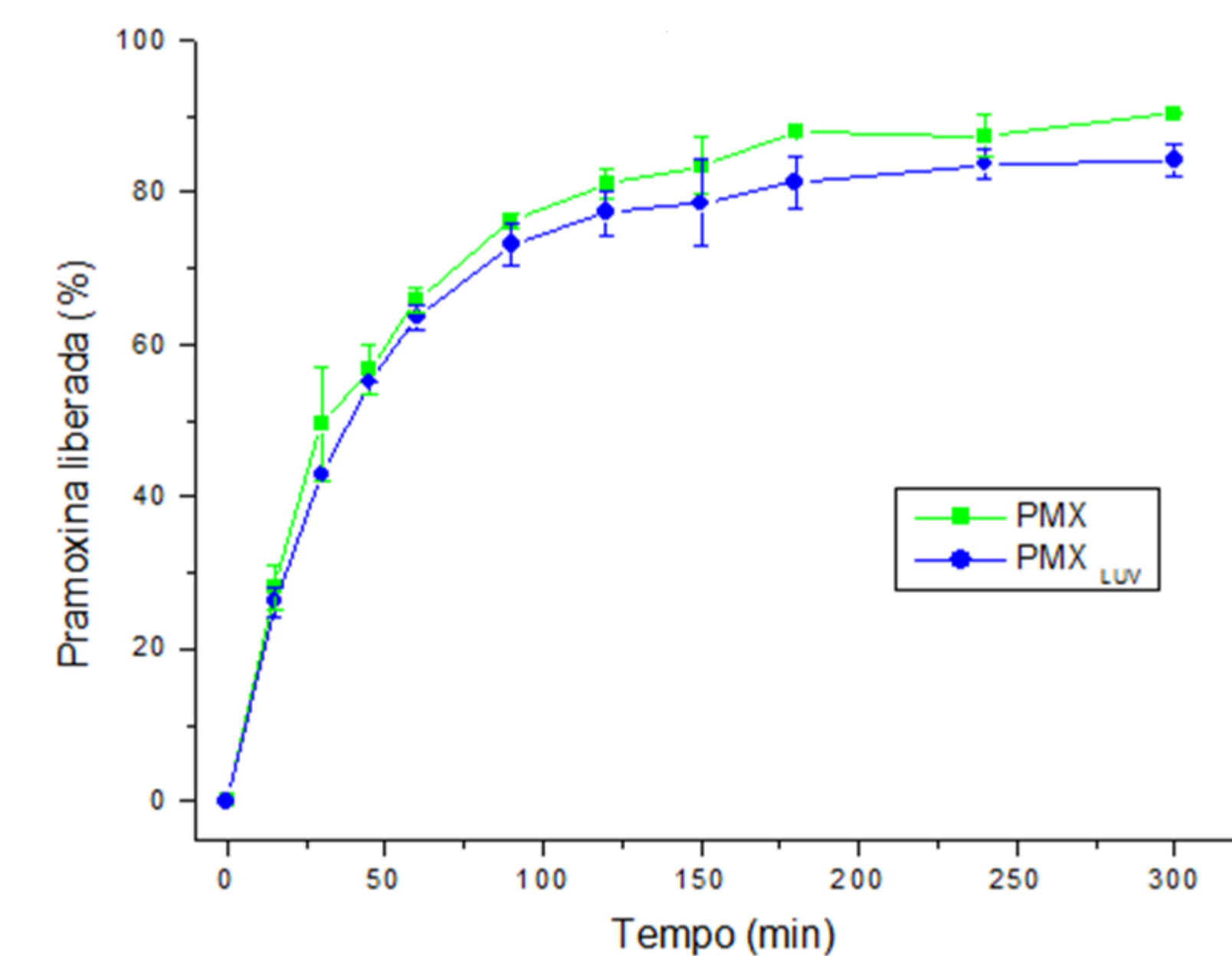


Fig. 8: Teste de diálise. Liberação cumulativa de PMX (%) a partir de lipossomas unilamelares ou de solução aquosa, a pH 7,4 e 25 °C, medida fotometricamente.

CONCLUSÃO

- Propriedades físico-químicas (absorção e fluorescência no UV, solubilidade e pKa) da PMX foram determinadas e permitiram:
 - quantificar o AL em ensaios posteriores;
 - determinar a predominância da forma neutra (ca. 70%) em pH fisiológico, diferentemente dos demais AL de uso comercial.
- Preparamos formulação de lipossomas unilamelares de 400nm e composta de EPC:colesterol: α -tocoferol (4:3:0,07 mol%), que foi capaz de incorporar PMX em até 80%.
- Testes de diálise, indicaram aumento do tempo de liberação *in vitro* da PMX, quando encapsulada em lipossomas.
- Ensaio estão em andamento em nosso laboratório para avaliar a estabilidade física e química desta formulação durante armazenagem em geladeira e também para comparar a citotoxicidade da PMX em solução e veiculada em lipossomas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, D.R.; DE PAULA, E; FRACETO, L.F; Revisão: Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas de com canal de sódio voltagem dependente. Quim. Nova, Vol. 31, No. 7, 1775-1783, 2008
- FISHER, A.A.; The safety of pramoxine hydrochloride when used as a topical (surface) anesthetic, Cutis, Vol. 62; 122-3, 1998.
- YOUNG TA, PATEL TS, CAMACHO F, CLARK A, FREEDMAN BI, KAUR M, FOUNTAIN J, WILLIAMS LL, YOSIPOVITCH G, FLEISCHER Jr AB; A Pramoxine-Based Anti-Itch Lotion is More Effective than Control Lotion for Treatment of Uremic Pruritus in Adult Hemodialysis Patients; J Dermatol Treat.; Vol. 20; Nº 2; 76-81, 2009.
- ARAÚJO, D. R.;PINTO, L.M.A; BRAGA,A.FA; DE PAULA,E., Formulações de anestésicos locais de liberação controlada: Aplicações Terapêuticas, Rev. Bras. Anestesiol, Vol.53,663-671, 2003.