

PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO PARA A CLONIDINA EM HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA

Marina Georgetti Mello (bolsista PIBIC), Eneida de Paula (orientadora), Mário Antônio Braga (co-orientador)

Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia / Unicamp

Palavras-chave: clonidina, ciclodextrina, liberação sustentada de fármacos



Introdução

A clonidina (CND) é um composto imidazoliníco, agonista parcial dos receptores α_2 - adrenérgicos e com aplicação clínica no tratamento da hipertensão arterial. A CND também é usada em associação com anestésicos ou opióides, para analgesia cirúrgica; apesar de prolongar a duração do bloqueio motor e sensitivo, a CND causa reações adversas [1]. Buscando melhorar o efeito terapêutico da mesma, propusemo-nos preparar e caracterizar um complexo de inclusão entre CND e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), um carreador amplamente usado para liberação sustentada de fármacos [2].

Metodologia

Clonidina \rightarrow Caracterização Físico-Química

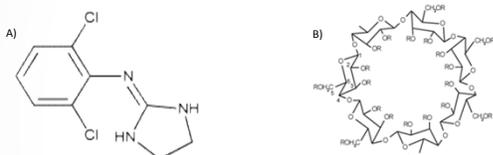


Fig. 1-A) Estrutura química da CND. B) Representação da estrutura geral de ciclodextrinas.

Formulação do Complexo



Conclusões

A absorção da clonidina no UV foi caracterizada e usada para determinar propriedades físico-químicas da mesma como pKa e solubilidade aquosa em diferentes pH:

- O pKa da clonidina foi determinado em 8,2, em boa concordância com o descrito na literatura: 8,3 [3] e mostrando que, em pH fisiológico, predomina a forma protonada da mesma.
- A forma protonada da CND é mais solúvel e tem coeficiente de absorvidade menor que a forma neutra do fármaco.
- Não foi detectada fluorescência intrínseca da CND, na faixa do UV e VIS.
- A presença de HP- β -CD induziu efeito hipercrômico (Fig. 2B) na clonidina, fornecendo a primeira evidência de interação molecular entre CND e HP- β -CD [4].
- Análises de difração de Raios-X evidenciaram a formação de complexos de inclusão (Fig. 4b), diferentemente da simples justaposição dos compostos puros (mistura física, fig. 4c) em pH 7,4.

Em conclusão, os resultados preliminares aqui apresentados indicam que há interação molecular entre a molécula de CND e a HP- β -CD. Experimentos estão em andamento em nosso laboratório para determinação da estequiometria de complexação e seu efeito na liberação sustentada do composto.

Financiamento:



Resultados e Discussão

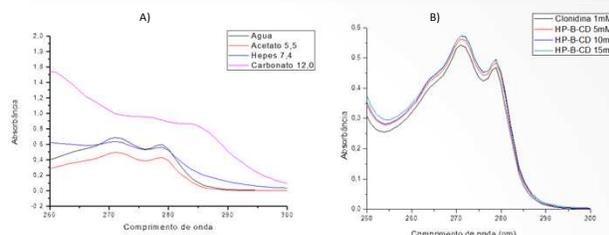


Fig. 2 – Espectro de absorção da Clonidina, em diferentes pH (A) e na presença de concentrações crescentes de HP- β -CD (B).

Tabela 1 – Solubilidade aquosa e absorvidade molar da Clonidina no ultra-violeta, medidas em diferentes pH.

Tampão	Solubilidade (mM)	Absorvidade molar
Acetato pH 5,5	277,0 \pm 0,2	$\epsilon^M_{271} = 519,9$
Hepes pH 7,4	221,1 \pm 0,1	$\epsilon^M_{271} = 528,4$
Carbonato pH 12,0	3,1 \pm 0,1	$\epsilon^M_{276} = 1395,8$

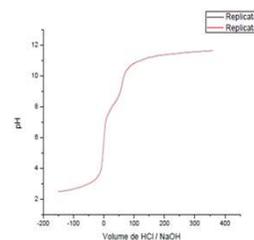


Figura 3- Titulação do cloridrato de Clonidina para determinação da constante de dissociação.

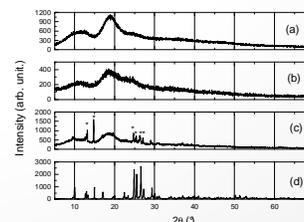


Figura 4- Difrátogramas de (a) HP- β -CD, (b) complexo CND-HP- β -CD, (c) mistura física CND/HP- β -CD 1:1, (d) CND pura. Os asteriscos em (c) indicam algumas reflexões da clonidina pura, observáveis na mistura física com HP- β -CD.

Referências Bibliográficas

1. Simonetti M. P. B., Valinetti E. A., Ferreira F. M. C. Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente. Considerações históricas e farmacológicas. Rev. Bras. Anestesiol. 47 (1) 37 – 47, 1997.
2. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Adv Drug Deliv Rev 59: 645-66, 2007.
3. Martindale, Martindale: the complete drug reference. The Pharmaceutical Press. London, 37, 2011.
4. Masiuk W., Zalewska M. J. Mol. Lig. 159. 220-225, 2011.