

NOVA FORMA FARMACÊUTICA PARA O ANESTÉSICO LOCAL OXETAZAIINA, POR COMPLEXAÇÃO COM HIDROXIPROPIL-BETACICLODEXTRINA



Andressa Ramos Prado¹ (bolsista PIBIC), Luis Fernando Cabeça², Margareth K. Franco³, Fabiano Yokaichiya³, Eneida de Paula¹

¹ Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia – UNICAMP; ² Univ. Tecnol. Paraná, Londrina; ³ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/USP)

Palavras chaves: Ciclodextrinas – Oxetazaiina – Anestésicos Locais

E-mail: andressarprado@gmail.com

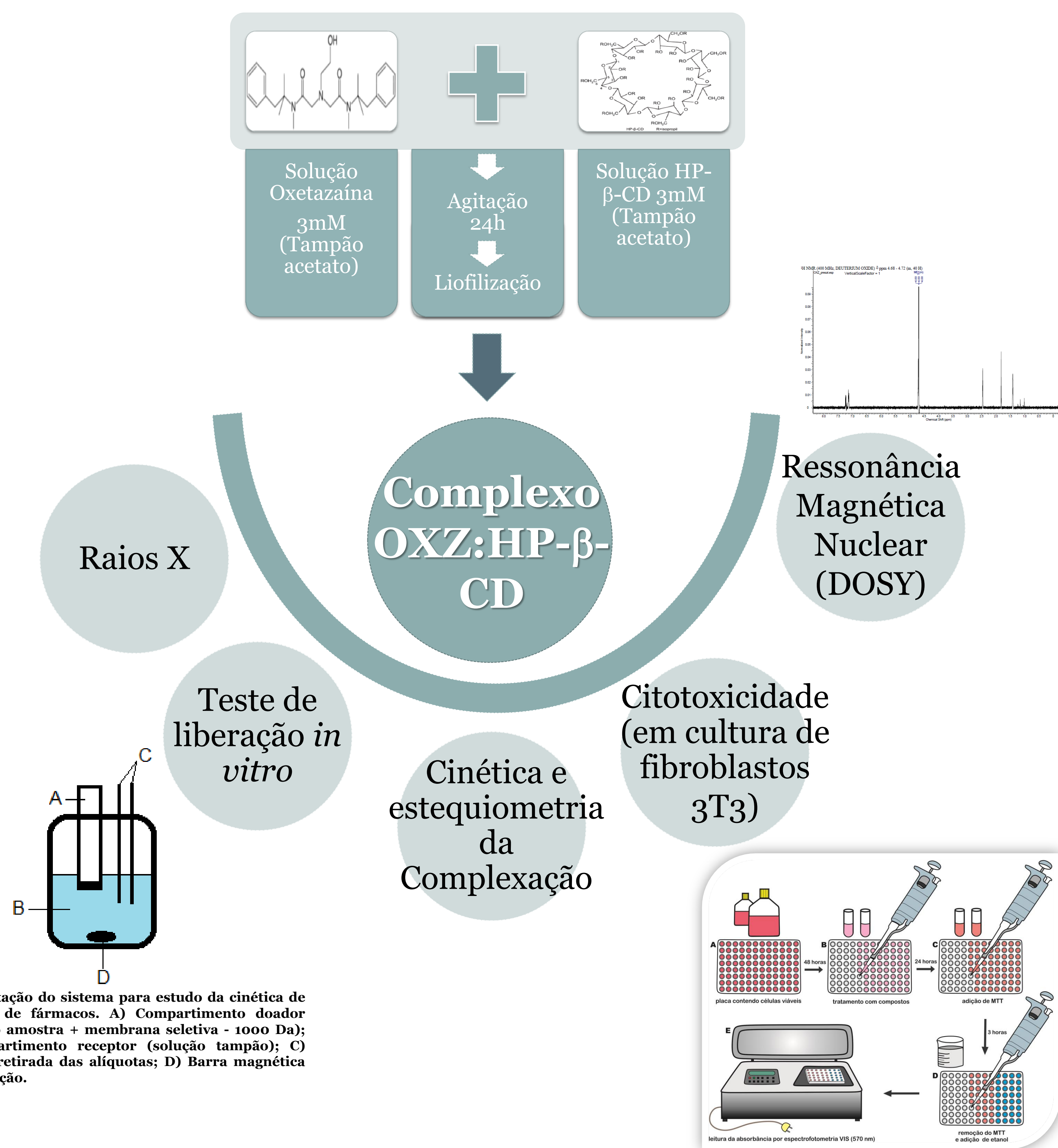


INTRODUÇÃO

A oxetazaiina (OXZ) é um anestésico local da classe amino-amida que difere dos demais por ser uma molécula simétrica (Figura 1) com 2 grupos amida e dois anéis aromáticos que lhe conferem um caráter de grande lipofilicidade [1]. Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos capazes de amenizar as propriedades indesejáveis de fármacos, através da formação de complexos de inclusão. A complexação da ciclodextrina com anestésicos locais resulta em melhora na solubilidade aquosa do composto e aumento do seu efeito terapêutico [2; 3; 4]. Neste trabalho preparamos e caracterizamos o complexo de inclusão da OXZ com hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-β-CD), com a finalidade de melhorar a solubilidade aquosa da OXZ e diminuir sua toxicidade.

METODOLOGIA

Preparo e caracterização do complexo OXZ:HP-β-CD



BIBLIOGRAFIA

1 - Strichartz GR et al., Anesth. Analg., 71: 158, 1990; 2 - Araújo DR et al., Eur. J. Pharm. Sci. 33: 60, 2008; 3 - Lima RAF et al., J. Drug Target. 20: 85, 2012; 4 - Carvalho FDGF, Dissertação de mestrado, Unicamp, 2007; 5 - Lyra MAM et al., J. Bas. Ap. Pharm. Sci. 31: 117, 2010; 6 - Wimmer R et al., Carbohydr. Res. 337: 841, 2002; 7 - Mosmann T, J Immunol Meth. 65: 55, 1983.

RESULTADOS

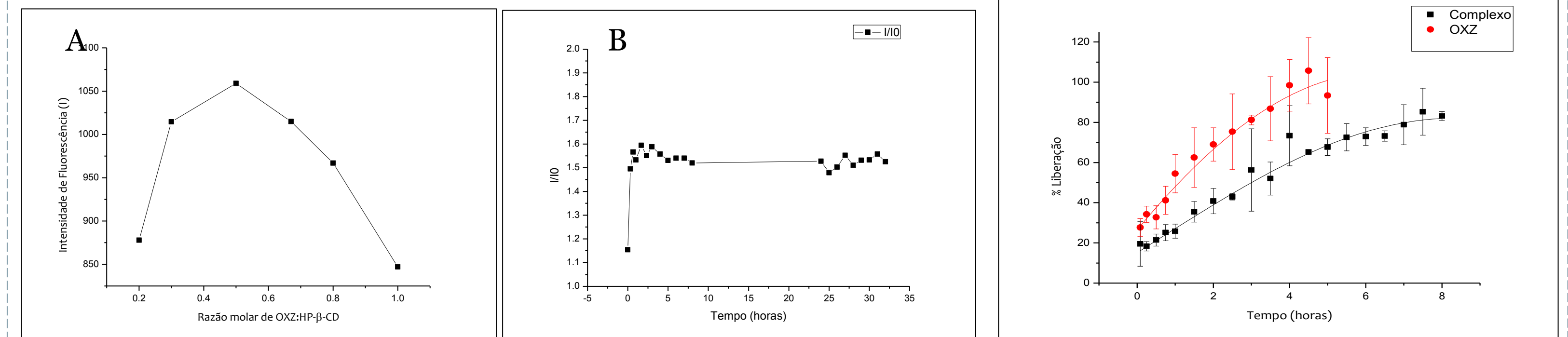


Fig. 1 – Determinação da estequiometria de complexação da OXZ com HP-β-CD pelo método de Job [5] (A) e da cinética de complexação (B), medidas pela variação da fluorescência do fármaco ($\lambda_{exc} = 258\text{nm}; \lambda_{em} = 283\text{nm}$), T.A., pH 4,0.

Fig. 2 - Liberação cumulativa da OXZ em ensaios de diálise, a partir de uma solução de OXZ em tampão acetato pH 4 ou sistema contendo o complexo (OXZ:HP-β-CD na razão molar 1:1), pH 4 e 25°C (n=3).

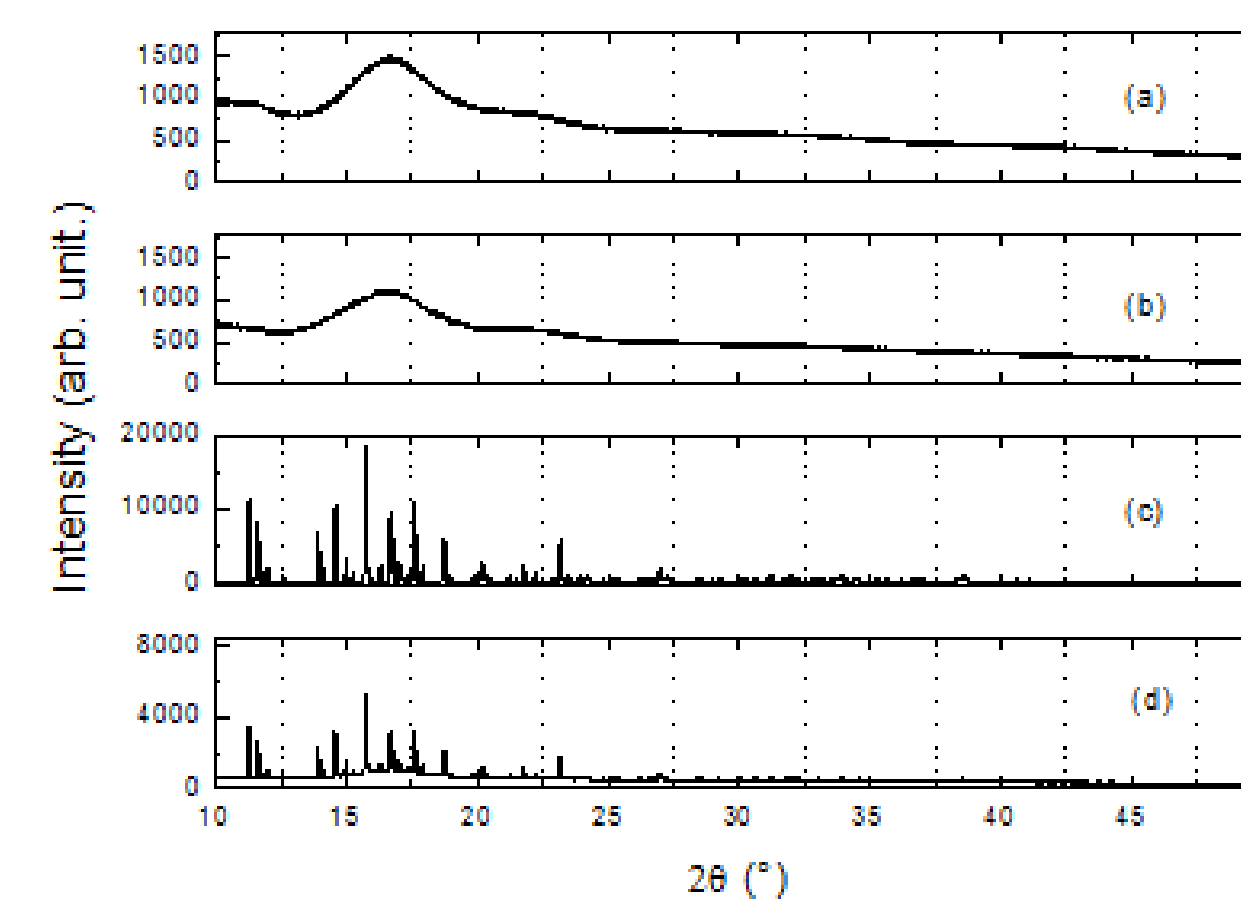


Fig. 3 - Difrátogramas de raios-X para HP-β-CD (a), complexo OXZ:HP-β-CD (b), Oxetazaiina (c) e mistura física (d).

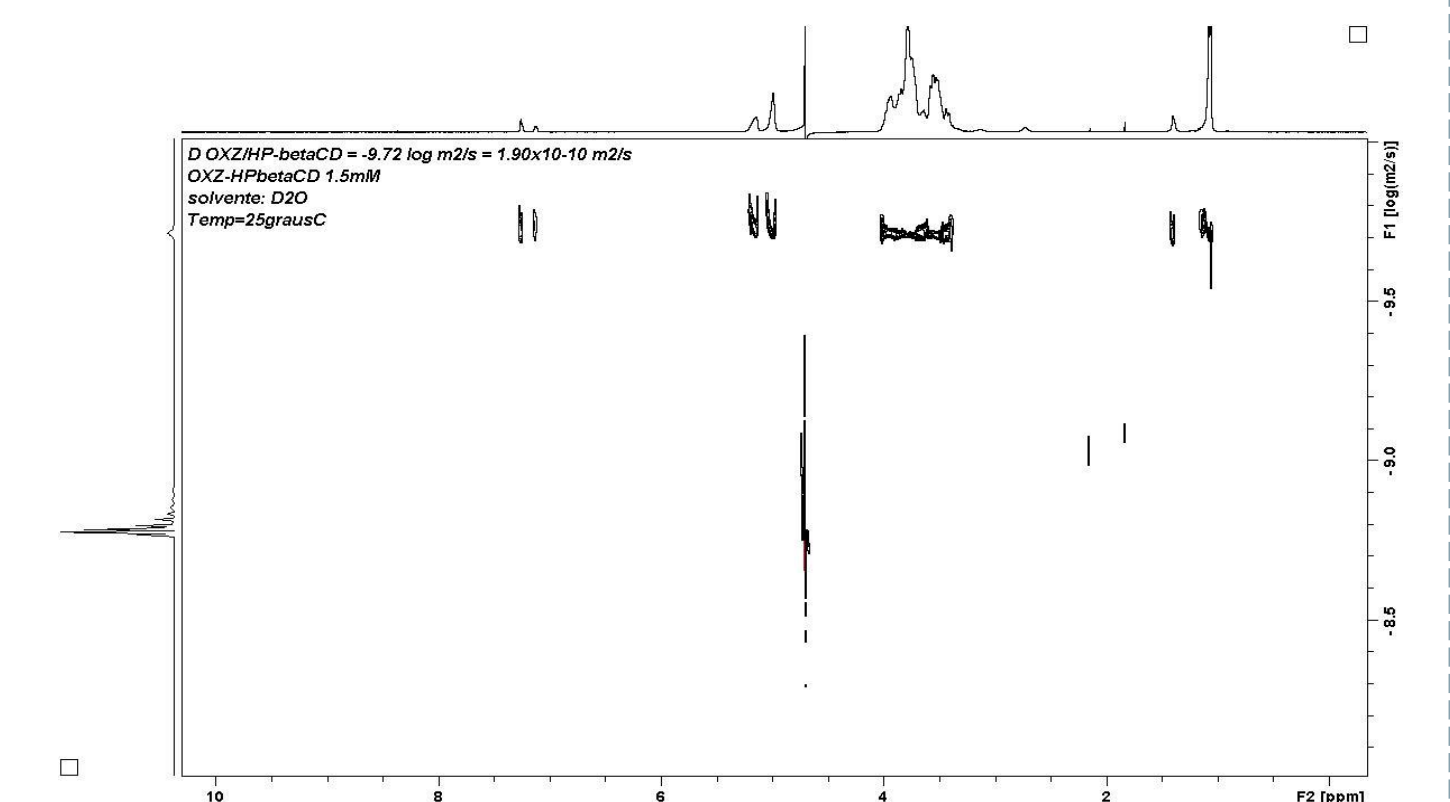


Fig. 4 – Espectro de DOSY (¹H-RMN) do complexo OXZ:HP-β-CD e cálculo da fração complexada, de acordo com [6]. 500 MHz, 25°C, pD 4.

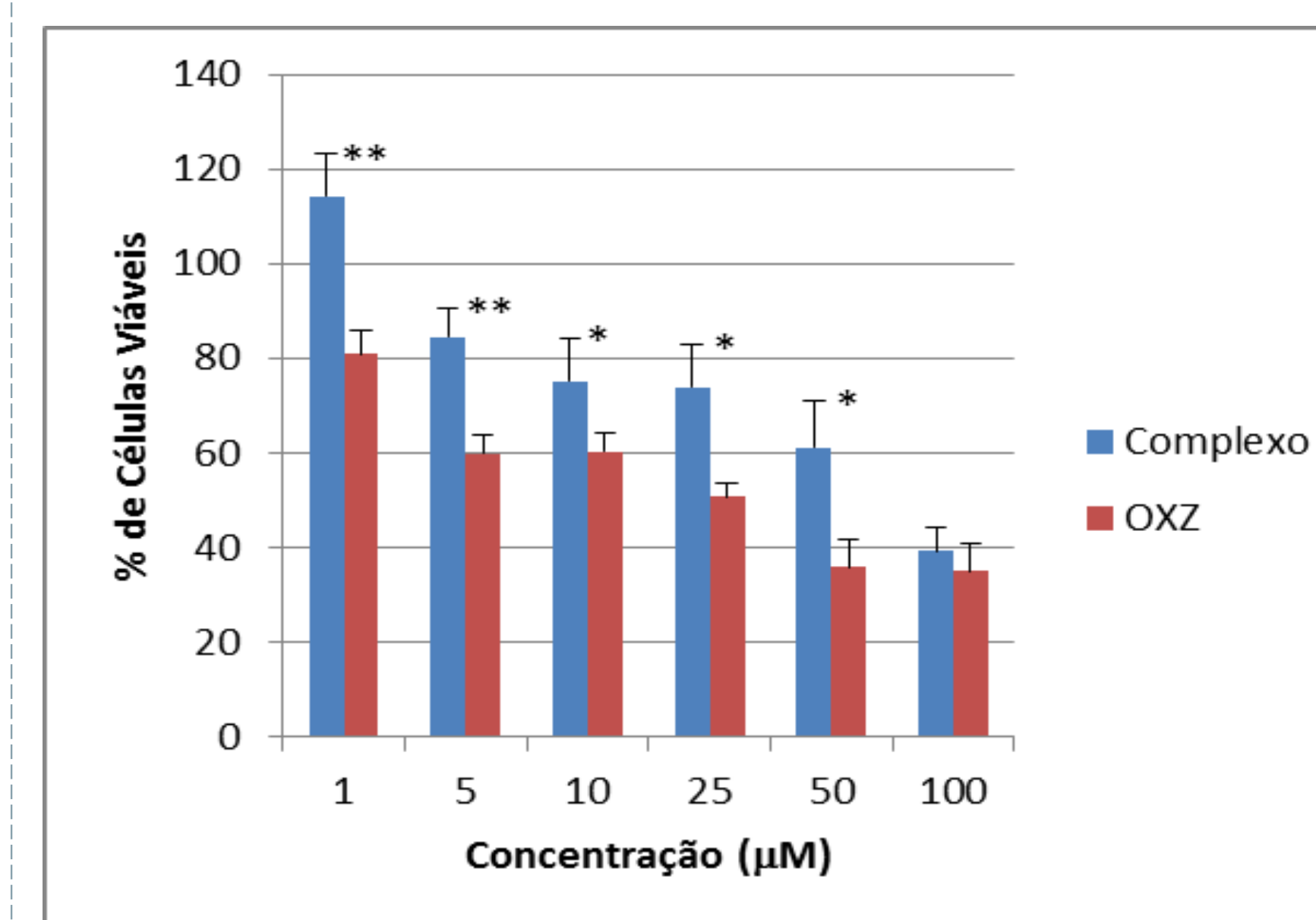


Fig. 5 – Viabilidade celular (%) de células 3T3 em cultura tratadas com OXZ livre e complexada com HP-β-CD e medida pelo teste de MTT [7]. Houve diferença estatística entre os grupos entre 1-50 μM (teste T não pareado: * = p < 0,05; ** = p < 0,01, n = 3).

CONCLUSÃO

- Medidas de fluorescência permitiram determinar a cinética (3h) e a estequiometria (1:1) da complexação da OXZ com HP-β-CD;
- Difrátogramas de raios-X forneceram evidências da complexação, pela perda da estrutura cristalina da OXZ;
- Medidas de RMN evidenciaram a complexação (Fig. 4), indicando alta constante de afinidade OXZ:HP-β-CD, coerente com o caráter lipofílico do anestésico;
- Testes de diálise evidenciaram liberação sustentada da OXZ complexada com HP-β-CD;
- A OXZ em solução mostrou-se bastante citotóxica ($EC_{50} = 25 \mu\text{M}$) para as células 3T3, sendo esta toxicidade significativamente diminuída no complexo OXZ:HP-β-CD;

Estes resultados mostram que o complexo OXZ:HP-β-CD constituiu uma forma farmacêutica capaz de melhorar a solubilidade do anestésico, retardar seu tempo de liberação *in situ* e diminuir sua toxicidade *in vitro*.

APOIO

