

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 (PIBIC/CNPq)

(2) Professora Titular em Bioquímica

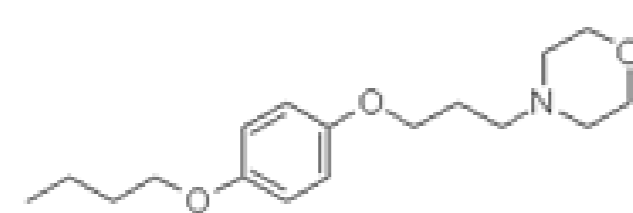
E-mail: cmatsu@gmail.com



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 AL tópico do tipo amino-éter, utilizado no tratamento de uma grande variedade de dermatoses^(2,3). Lipossomas são esferas microscópicas compostas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas separadas por compartimentos aquosos (Fig. 2) que podem ser usados como veículos para liberação sustentada de fármacos. A encapsulação de AL em lipossomas pode prolongar a duração da anestesia e reduzir a toxicidade sistêmica desses⁽⁴⁾.

Fig.1 : Estrutura química da PMX



OBJETIVO

Preparar e caracterizar um sistema de liberação sustentada para PMX, composto por lipossomas unilamelares de fosfatidilcolina de ovo, EPC, colesterol e α -tocoferol na razão molar de 4:3:0,07, com a finalidade de melhorar as propriedades farmacológicas daquele anestésico local.

MÉTODOS

Preparação dos Lipossomas

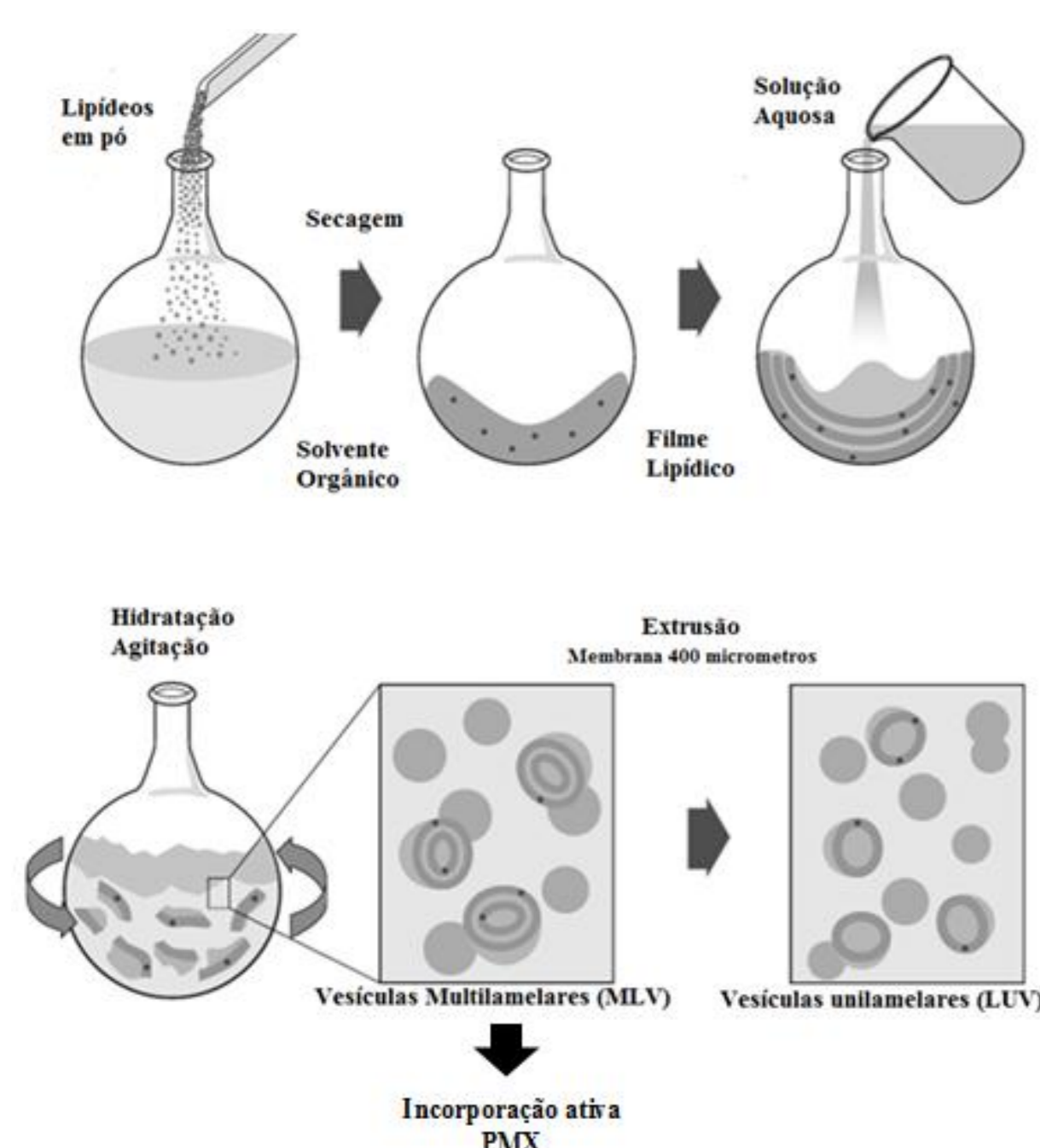


Fig. 2: Esquema do preparo de lipossomas, baseado no método de hidratação do filme lipídico, e incorporação da PMX.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização físico-química da PMX

Tabela 1: Coeficiente de Absortividade Molar ($M^{-1}.cm^{-1}$) 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

Tabela 2: Solubilidade da PMX nos pHs estudados, medida 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

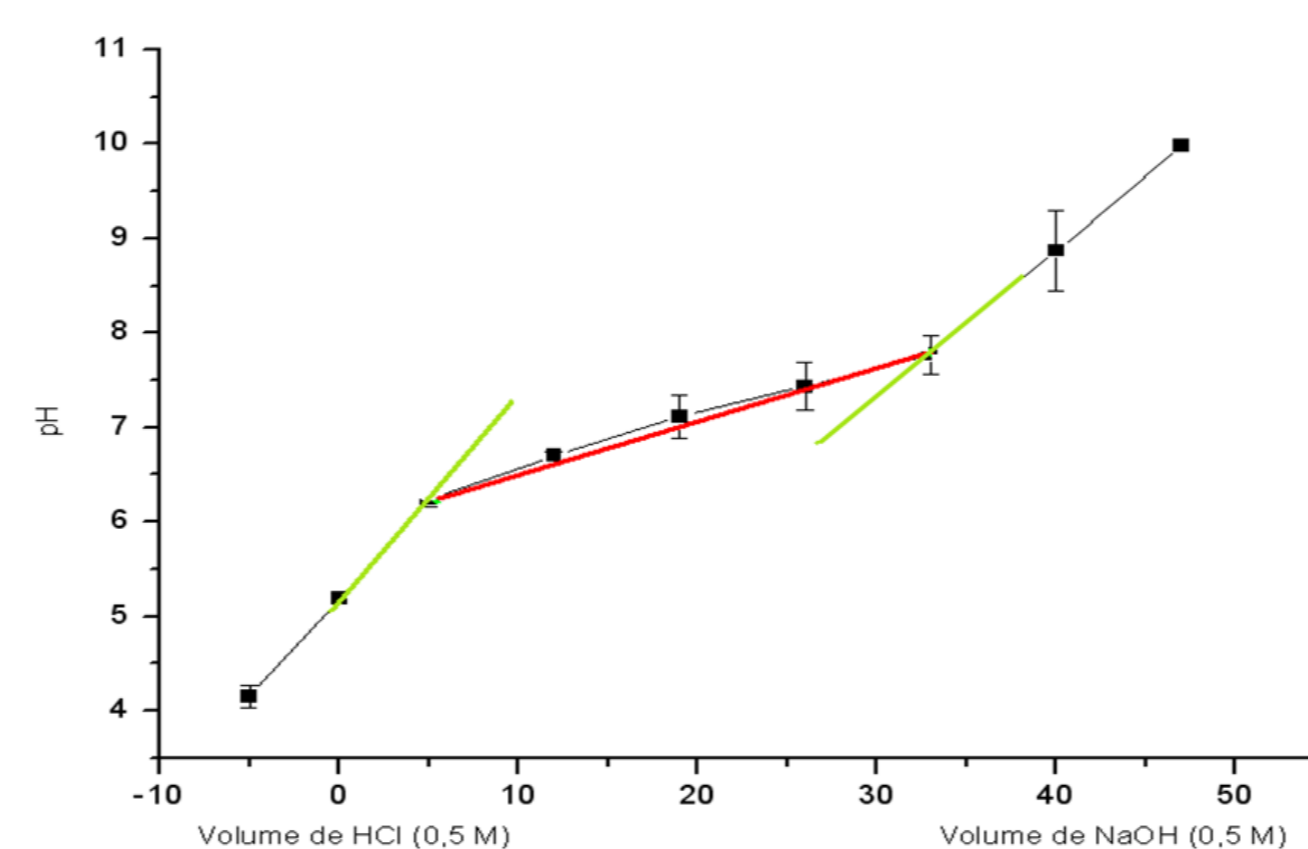


Fig. 3: Curva de titulação da PMX para determinação da constante de ionização do grupamento amina (pH 7,0) da PMX, na temperatura ambiente.

Caracterização da Formulação Lipossomal

Tabela 3: Coeficiente de Partição (P) e eficiência de encapsulação (EE) da PMX determinado por ultracentrifugação a 125.000xg por 2 h, 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

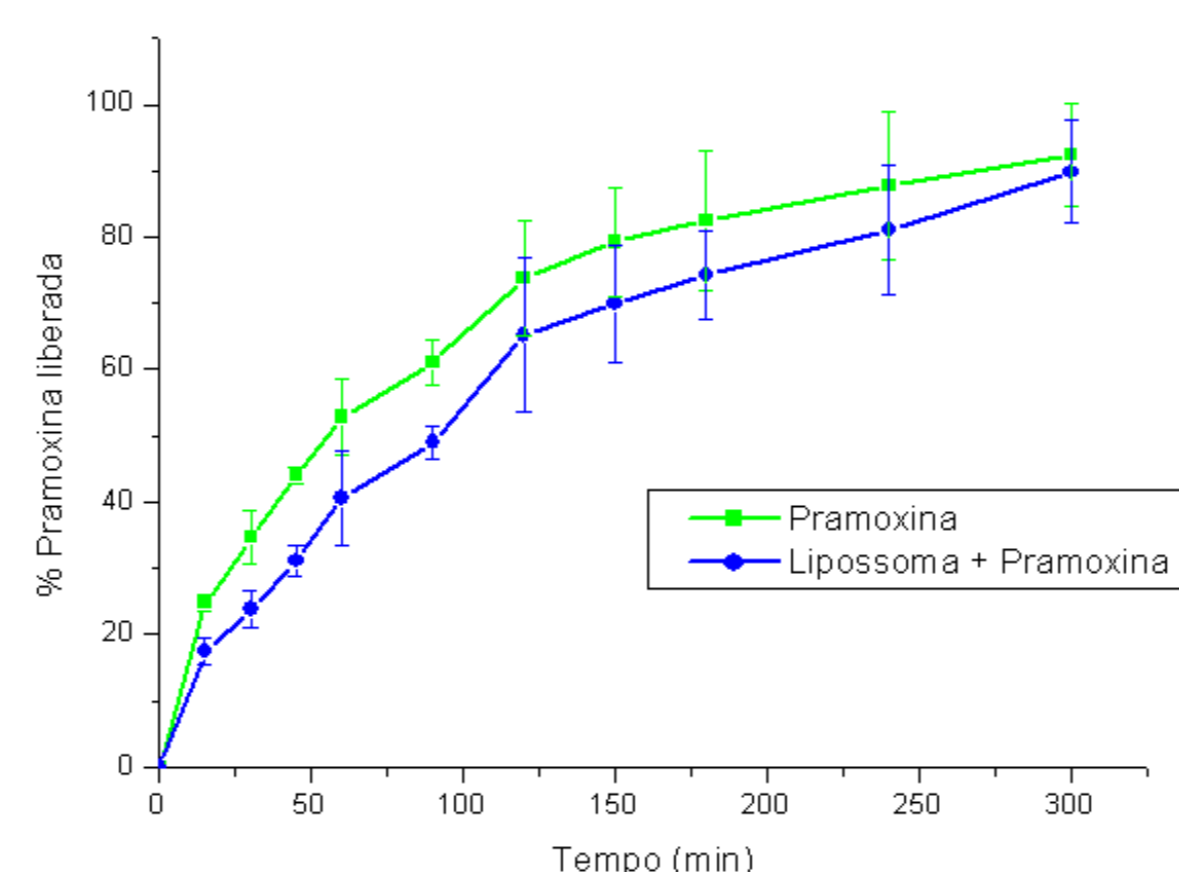


Fig. 4: Teste de liberação *in vitro* para a PMX livre e PMX lipossomal em pH 7,4. [PMX] = 2mM (n=3).

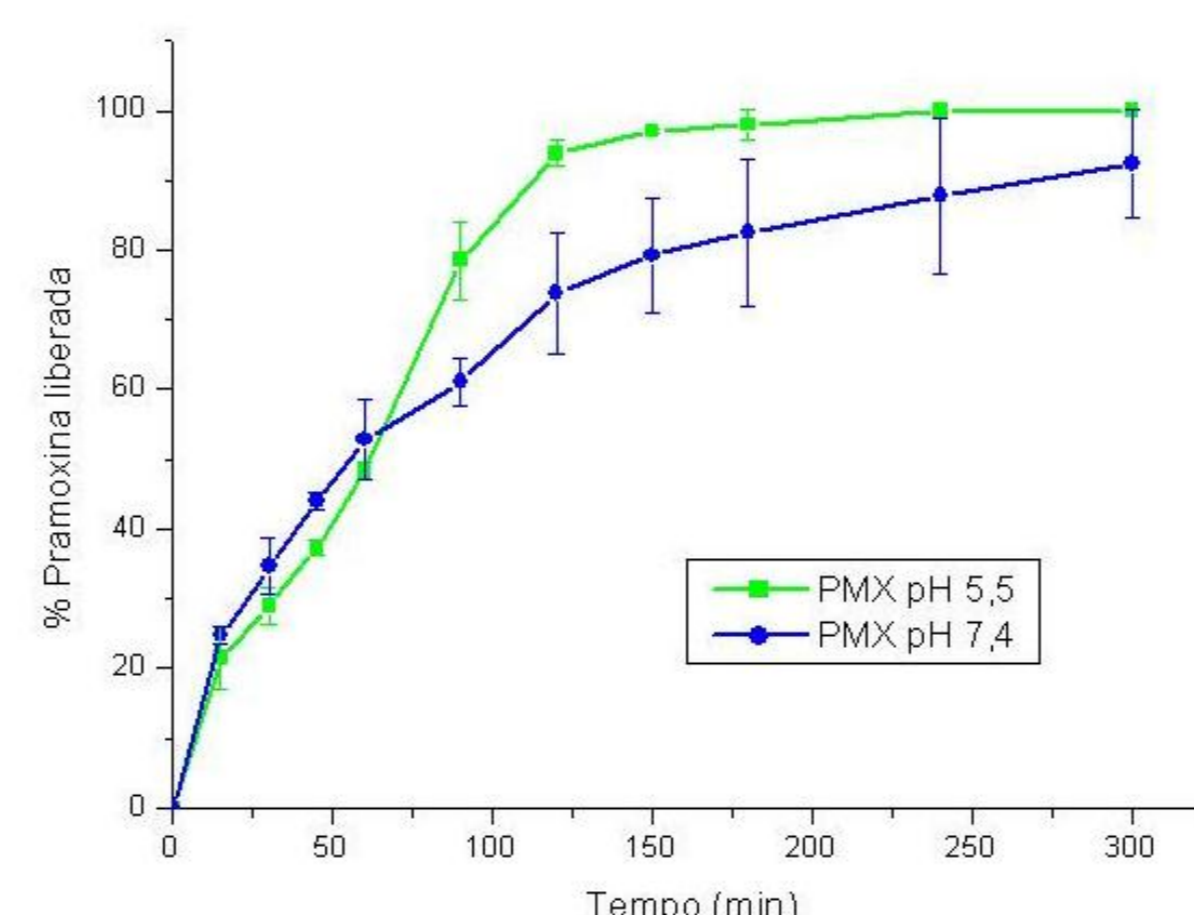


Fig. 5: Comparação do perfil de liberação da PMX livre em pH 5,5 e 7,4 (n=4)

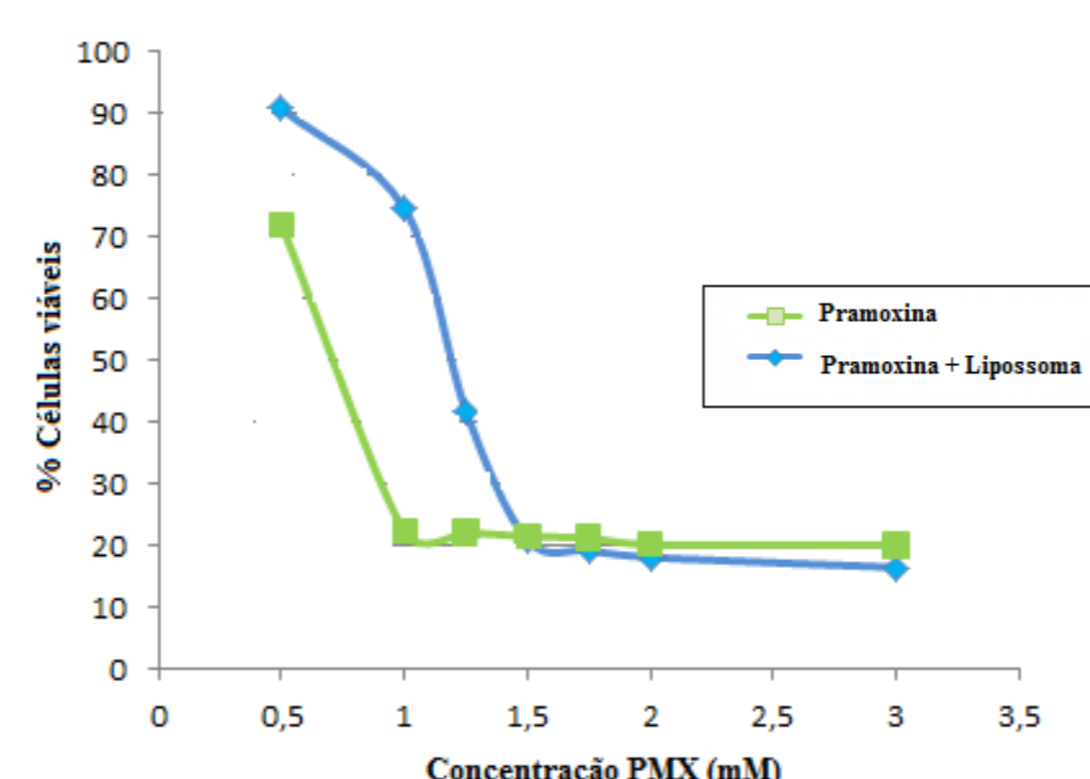


Fig. 6: Viabilidade celular de células 3T3 após tratamento com pramoxina livre e lipossomal, medida pela redução do composto MTT.

Tabela 4: Estabilidade física da PMX: diâmetro dos lipossomas (nm) com (Lip + PMX) e sem (Lip) pramoxina, ao longo do tempo de armazenamento a 5 \pm 2°C.

	Lipossomas + PMX	Lipossomas
7 dias	365,1 \pm 2,2	383,2 \pm 109,4
15 dias	485,2 \pm 120,4	459,3 \pm 123,5
30 dias	412,4 \pm 4,6	438,4 \pm 2,7
45 dias	608,2 \pm 10,2	593,7 \pm 47,4
60 dias	621,0 \pm 1,4	673,9 \pm 33,8
90 dias	625,7 \pm 19,6	697,8 \pm 52,8

Tabela 5: Estabilidade química da PMX lipossomal: dosagem de endoperóxidos (teste do TBA) durante armazenamento a 5 \pm 2°C.

Período (dias)	Lipossomas + PMX (mM)	Lipossomas (mM)
1	Zero	Zero
7	Zero	Zero
15	Zero	Zero
30	Zero	Zero
60	0,0002 \pm 0,00021	0,0001 \pm 6,6.10 ⁻⁵
90	0,0007 \pm 5,9.10 ⁻⁵	0,0003 \pm 0,0002
180	0,0008 \pm 2,6.10 ⁻⁵	0,0012 \pm 0,00037

CONCLUSÃO

- Diferente de outros anestésicos de uso clínico a PMX encontra-se predominantemente neutra em pH 7,4, justificando sua forte com lipossomas (% EE).
- A encapsulação da PMX em lipossomas, melhorou suas propriedades farmacológicas:
- Testes de liberação sustentada demonstraram aumento no tempo de liberação da PMX lipossomal, compatível com o esperado para uma formulação de liberação sustentada do fármaco.
- Houve redução na citotoxicidade da PMX quando encapsulada nos lipossomas, em relação à PMX livre.
- A formulação lipossomal de PMX 2mM apresentou boa estabilidade química sob armazenamento a 5 \pm 2°C por 180 dias e relativa estabilidade física, com aumento gradual do tamanho das partículas lipossomais durante armazenamento.
- Em conclusão, a encapsulação em lipossomas pode ser uma boa alternativa para a liberação sustentada deste anestésico local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Araújo DR; De Paula E; Fraceto LF. Revisão: Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas de com canal de sódio voltagem dependente. Quim. Nova. 2008;31(7):1775-83.
- Fisher AA. The safety of pramoxine hydrochloride when used as a topical (surface) anesthetic. Cutis. 1998;62(3):122-3.
- Young TA et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. J Dermatolog Treat. 2009;20(2):76-81.
- De Paula E et al. Drug Delivery systems for local anesthetics. Rec Pat Drug Deliv Formul. 2010;4:23-34.