

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO CETAMINA VISANDO ADMINISTRAÇÃO BUCAL EM ANIMAIS DE PEQUENO PORTE

Michael Cavalheiro Jorge (PIC/UEM), Carolina Parcero Hernandez (PIC/UEM), Samara Bossa Aleixo, Marilda Onghero Taffarel, Marcos Luciano Bruschi (Co-orientador), Sabrina Barbosa de Souza Ferreira (Orientador). E-mail: sbsferreira2@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Farmácia/Farmacotécnica

Palavras-chave: cetamina; poloxamer; reologia.

RESUMO

O uso de polímeros termorresponsivos que passam do estado líquido para semissólido conforme o aumento de temperatura, vem sendo utilizado pela sua facilidade de administração, características de liberação modificada e capacidade aumentada de biodisponibilidade de fármacos. A cetamina é um fármaco anestésico dissociativo que também tem ação analgésica e possui atividade no sistema nervoso central. O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas termorresponsivos contendo cetamina. As formulações foram preparadas e avaliadas por análises mecânicas e reológicas. As análises mecânicas demonstraram que o aumento da temperatura possibilitou o aumento da dureza, compressibilidade e adesividade, com maiores valores de força mucoadesiva para os sistemas contendo cetamina assim como a diminuição do trabalho de seringueabilidade. Já as análises reológicas de fluxo evidenciaram comportamento pseudoplástico a 37 °C e a reologia oscilatória mostrou a característica viscoelástica nessa mesma temperatura. A T_{sol}/gel para as formulações contendo 20% de P407 e 5% ou 8% de cetamina foi de $29,06 \pm 0,31$ °C e $29,90 \pm 0,53$ °C, respectivamente. As formulações contendo cetamina apresentaram características promissoras para aplicação na cavidade bucal de animais de pequeno porte.

INTRODUÇÃO

A cetamina é um anestésico dissociativo que atua no bloqueio físico dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e trabalham na prevenção de dor aguda ou crônica, evitando a sensibilização dos neurônios da região corno dorsal. A concentração de cetamina pode alterar a atuação do fármaco no sítio ativo, assim tem-se propriedades analgésicas a baixas concentrações e efeitos anestésicos em concentrações altas. Esse fármaco tem sido utilizado na Medicina Veterinária, principalmente em animais de pequeno porte há mais de 50 anos, porém a via de administração mais comumente utilizada é a infusão direta (BIANCHI, 2010).

A via de administração bucal para efeito sistêmico consiste no carreamento de agentes biologicamente ativos para os tecidos internos da cavidade oral direto à veia jugular interna com o objetivo de que não exista a passagem pela via peroral podendo promover o aumento da biodisponibilidade (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2006).

Os poloxamers são uma classe de copolímeros compostos por segmentos de óxido de polietileno e óxido de polipropileno, que apresentam propriedades termorresponsivas, interessante para formulações que necessitem de uma liberação prolongada do agente biologicamente ativo, visto sua adaptação em relação a temperatura do corpo, onde em formulações cuja concentração varia entre 15 a 30%, adquire a forma líquida em baixas temperaturas (5 °C) e passa a forma gelificada em temperaturas corporais, de forma reversível. Existem diversos tipos de poloxamer, sendo que, o poloxamer 407 apresenta baixa toxicidade e boa solubilidade em água, proporcionando um sistema de liberação seguro (FERREIRA, 2019). O objetivo desse trabalho foi desenvolver formulações contendo cetamina para administração na cavidade bucal de gatos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os géis poliméricos foram compostos por 17,5% ou 20% (m/m) de poloxamer 407 e 5% ou 8% (m/m) de cetamina e foram preparados de acordo com o "método a frio" descrito por Schmolka (1972).

As análises de Perfil de Textura (TPA), mucoadesão e seringueabilidade foram realizadas utilizando um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®). A TPA foi realizada no modo TPA nas temperaturas de 5, 25 e 37° C, usando uma prova analítica de policarbonato. Os parâmetros de dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade foram obtidos dos gráficos de força-tempo e força-distância. A determinação da mucoadesão *in vitro* das formulações foi feita no modo de tensão a 37 °C por meio da força necessária para remover uma formulação de um disco de mucina previamente preparado. A seringueabilidade consiste na capacidade de se transferir uma formulação através de uma seringa a 25 °C e o trabalho necessário para retirá-la do êmbolo foi calculado.(BRUSCHI, 2006).

As análises reológicas de fluxo, oscilatório e temperatura de gelificação foram realizadas utilizando um reômetro MARS II, com geometria cone e placas paralelas e tensão de cisalhamento controlado. As análises foram realizadas com, no mínimo, três repetições para cada amostra em todos os testes.

Para reologia de fluxo, curvas ascendentes e descendentes foram obtidas com gradiente de cisalhamento de 0 a 2000 s⁻¹ no modo de fluxo em 5, 25 e 37 °C. As curvas ascendentes foram analisadas quanto aos modelos reológicos de Power Law e Herschel Buckley para obtenção do índice de consistência, índice de comportamento de fluxo e valor de cedência. A área de histerese foi calculada pelo software RheoWin 4.10.0000.

No modo oscilatório, os testes foram realizados nas temperaturas 5, 25 e 37°C. A Região Viscoelástica Linear (RVL) foi determinada e foi realizada uma

varredura de frequência de 0,1 a 10,0 Hz. O módulo elástico (G'), o módulo viscoso ou de perda (G''), a viscosidade dinâmica (η') e a tangente de perda ou viscosa ($\tan \delta$) foram determinados utilizando o programa RheoWin 4.10.0000.

A temperatura de transição sol/gel ($T_{sol/gel}$) foi determinada no modo oscilatório com rampa de temperatura. A RVL foi determinada nas temperaturas de 5 e 60 °C e a varredura da temperatura foi conduzida entre 5 e 60 °C. O $T_{sol/gel}$ foi definido onde o G' foi a metade do caminho entre os valores para o estado solução e para o estado gel.

Os parâmetros reológicos e mecânicos foram estatisticamente pela Análise de Variância de duas vias (ANOVA). No geral, a comparação das médias das médias foi avaliada pelo teste de Tukey e $p < 0,05$ foi aceito para denotar significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da análise de perfil de textura foi possível evidenciar um aumento significativo ($p < 0,05$) dos parâmetros: dureza, compressibilidade e adesividade com o aumento da temperatura. O efeito da presença de cetamina levou ao aumento dos valores de dureza e compressibilidade. Para a análise mucoadesiva, observou-se que as formulações contendo cetamina tiveram valores significativamente ($p < 0,05$) maiores em comparação à formulação contendo somente poloxamer. Ao passo que, os resultados de seringueabilidade evidenciaram a diminuição desse parâmetro com a incorporação de cetamina nas formulações.

As análises de fluxo demonstraram que o aumento da temperatura levou a um aumento significativo ($p < 0,05$) do índice de consistência e diminuição significativa ($p < 0,05$) do índice de comportamento de fluxo, devido às características termorresponsivas do P407 com comportamento newtoniano a 5 °C e pseudoplástico a 37 °C. Quanto às análises de reologia oscilatória, os resultados evidenciaram um comportamento elastoviscoso em todas as formulações avaliadas a 5 °C e viscoelástico a 37 °C, o que favorece a aplicação das mesmas na cavidade bucal (Figura 1).

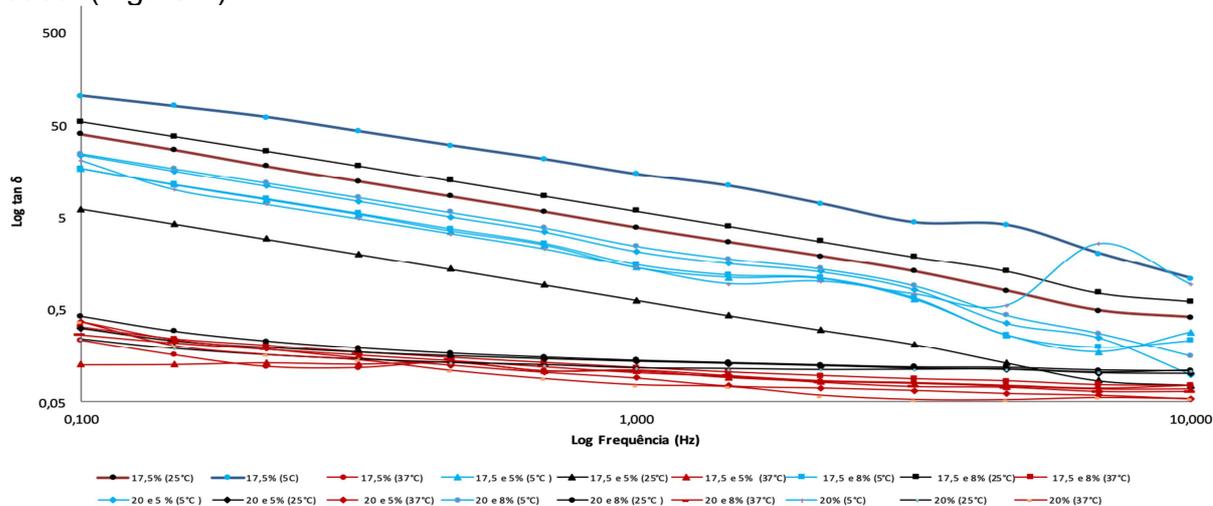


Figura 1 - Tangente de perda das formulações contendo poloxamer 407 e cetamina

Os resultados de Tsol/gel comprovaram que o aumento da concentração de P407 ocasionou na sua diminuição. Com valores entre $29,06 \pm 0,31$ °C e $29,90 \pm 0,53$ °C para as formulações 20% de P407 e 5% ou 8% de cetamina, respectivamente.

CONCLUSÕES

As formulações contendo maior concentração de poloxamer 407 e cetamina foram as mais promissoras para a aplicação na cavidade bucal de animais de pequeno porte.

AGRADECIMENTOS

CAPES/CNPq/Finep

REFERÊNCIAS

BIANCHI, S. P. **Uso da cetamina como analgésico em cães e gatos.** [s. l.] Monografia - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal.** [s. l.] Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2006.

FERREIRA, S. B. DE S. **Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos contendo curcumina ou probióticos visando a terapia do câncer bucal.** [s. l.] Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R; VEIGA, F. A mucosa bucal como uma via de administração alternativa: Potencialidades, limitações e formas farmacêuticas. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, [s. l.], 2006.

SCHMOLKA IR. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F127 Gels for treatment of burns. **J Biomed Mater Res.** 1972;6:571–82.