

## **DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS SEMISSÓLIDOS BIOADESIVOS TERMORRESPONSIVOS PARA A LIBERAÇÃO TÓPICA DE ANESTÉSICOS**

Ana Livia Mendonça Silva, Nayara Caroline Fernandes (PIC), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Jéssica Bassi da Silva de Canini (Orientadora). E-mail: jbsilva5@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia, Maringá, PR.

**Farmácia, Farmacotecnica**

**Palavras-chave:** Hidrogeis; Emulgeis; Anestésicos tópicos.

### **RESUMO**

Atualmente os anestésicos locais apresentam limitações: desconforto na aplicação injetável ou início de ação tardio na administração tópica. Para solucionar essas desvantagens, o presente trabalho teve como objetivo criar e caracterizar sistemas semissólidos para liberação de lidocaína (7%) e tetracaína (7%), utilizando P407 (17%) e derivados de celulose (HPMC (0,04%) ou NaCMC (0,01%). O preparo dos geis foi realizado pelo método à frio, com e sem óleo de amêndoas (8%), com e sem os anestésicos, totalizando 12 formulações. Os geis foram caracterizados por análises reológicas (oscilatória e de fluxo), análise do perfil de textura e análise *ex vivo* do perfil bioadesivo. Os resultados mostraram que a presença dos anestésicos reduziu significativamente a temperatura de transição solução-gel, e expressaram que os sistemas em 34 °C apresentam características tixotrópicas e viscoelásticas, além do aumento de dureza, adesividade, compressibilidade e consistência nas amostras que continham anestésicos, sendo o óleo de amêndoas outro fator que influenciou em tais características. Conclui-se que dentre os sistemas testados, o emulgel contendo HPMC e anestésicos é o mais promissor para a aplicação tópica.

### **INTRODUÇÃO**

Os sistemas de liberação modificada de fármacos vêm ganhando cada vez mais espaço na pesquisa e na indústria. Entre eles, têm se destacado os sistemas semissólidos compostos por polímeros, como o poloxamer 407 (P407), vantajoso por sua característica termorresponsiva, transicionando do estado líquido/fluído para o estado de gel em temperaturas próximas a corporal, influenciando o sistema em que ele está inserido (Silva, Cook, Bruschi, 2020). Outra vantagem de seu uso é que pode carrear tanto fármacos hidrofílicos quanto hidrofóbicos.

Os polímeros bioadesivos também estão sendo amplamente utilizados por aumentarem adesão da formulação farmacêutica no local de aplicação ou absorção. Entre eles, os derivados de celulose como carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetil celulose (HPMC) têm se sobressaído por sua não toxicidade (Silva, Cook, Bruschi, 2020).

Entre os sistemas poliméricos, os emulgeis por suas vantagens como melhora da permeação cutânea e de carrear fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, maior aceitabilidade do paciente e sua ação emoliente na pele (Sah; Badola; Nayak, 2017). Utilizar o óleo de amêndoas em emulgeis, agrega os benefícios que este traz a saúde da pele.

A lidocaína e tetracaína associadas proporcionam alívio efetivo da dor com um perfil favorável, sendo de fácil utilização e com mínimos efeitos adversos, estando sua absorção sistêmica relacionada ao tempo e local de aplicação (Alster, T et al., 2013).

Há também a necessidade de novas formas para a aplicação de anestésicos locais, que quando injetável causa desconforto nos pacientes na administração e quando tópica, como os geis já existentes de lidocaína com tetracaína, leva de 30 minutos à 1 hora para efeito da ação, gerando demora para começar o atendimento (Alster, T et al., 2013). Portanto o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar uma formulação semissólida para aplicação tópica de anestésicos locais, com características mais propícias à aplicação e tempo de espera da ação.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### 1. PREPARO DAS FORMULAÇÕES

Foram preparados sistemas monopoliméricos com P407 e sistemas poliméricos binários com P407 e NaCMC ou HPMC por meio da adaptação do método a frio descrito por Schmolka (Schmolka, 1972). Os sistemas monopoliméricos foram constituídos de 17,5% (m/m) de P407 e os sistemas binários com 17,5% (m/m) de P407 e 0,1% (m/m) de CMC ou 0,4% (m/m) HPMC. Para as preparações contendo o princípio ativo, usou-se 7% de lidocaína com 7% de tetracaína. As mesmas formulações foram preparadas como emulgeis, sendo adicionados ao sistema 8% (m/m) de óleo de amêndoas

### 2. REOLOGIA

Todas as análises reológicas foram realizadas utilizando um reômetro MARS II da Haake®, geometria cone-placa paralelas com 35 mm de diâmetro, separadas por uma distância fixa de 0,105 mm e analisadas utilizando o software RheoWin 4.10.0000 da Haake®.

#### 2.1. TEMPERATURA DE GELIFICAÇÃO

A temperatura de transição solução-gel ( $T_{sol/gel}$ ) dos sistemas também foi determinada no modo oscilatório, em uma faixa de temperatura de 5 a 60 °C. O local de cruzamento do módulo  $G'$  com o módulo  $G''$  foi denominado como sendo a  $T_{sol/gel}$ .

#### 2.2. REOLOGIA OSCILATÓRIA

O módulo elástico ( $G'$ ), do módulo viscoso ( $G''$ ), a viscosidade dinâmica ( $\eta'$ ), e a tangente de perda ( $\tan \delta$ ) foram determinados na temperatura de 25 e  $34 \pm 0,1$  °C

#### 2.3. REOLOGIA DE CISALHAMENTO CONTÍNUO

Os reogramas analisados foram obtidos por curvas ascendentes e descendentes ( $0-1000 \text{ s}^{-1}$  em 150 s) e interpretados pelo modelo de Oswald de Waele (lei da potência) para os parâmetros: tensão de cisalhamento, índice de consistência, taxa de cisalhamento, e índice de comportamento de fluxo. Já o valor de cedência foi interpretado pelo modelo de Herschel-Bulkley.

### 3. ANÁLISE DO PERFIL DE TEXTURA

Utilizou-se analisador de textura TA-XTplus da Stable Micro Systems®, operando no modo de análise de textura, com uma sonda analítica de policarbonato com diâmetro de 10 mm submetida a duas compressões na amostra. Cada amostra foi analisada no mínimo em triplicata, em  $25 \text{ e } 34 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . A partir do gráfico resultante da força versus distância e força versus tempo, a dureza, a compressibilidade, a adesividade, elasticidade e coesividade foram calculados.

### 4. ANÁLISE EX VIVO DO PERFIL BIOADESIVO

A pele da orelha de suínos da parte dorsal foi dessecada, cortada e colocada em *vials* presos a prova analítica do texturômetro e abaixada até entrar em contato com a formulação. A força necessária para remover a pele da superfície da formulação foi registrada como o valor resultante de uma curva de força *versus* tempo. Todas as amostras testadas foram realizadas em triplicata e a  $34 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas as análises estatísticas pelo software Statistica 10.0 (StatSoft Company, Tulsa, OK, EUA), comparando os resultados por análise de variância de três vias, sendo utilizado Teste de Tukey para identificar diferenças significativas entre as médias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. TEMPERATURA DE GELIFICAÇÃO

A temperatura de gelificação das formulações que não possuíam anestésicos mantiveram-se adequadas, entre  $25 \text{ e } 34 \text{ }^{\circ}\text{C}$  (Da Silva; Cook; Bruschi, 2020). As formulações com anestésico que apresentaram melhor  $T_{\text{sol/gel}}$  foram as com HPMC e por isso foram as escolhidas para continuar  $27,81 \pm 0,0321 \text{ }^{\circ}\text{C}$  (emulgel) e  $8,84 \pm 0,13 \text{ }^{\circ}\text{C}$  (hidrogel).

### 2. REOLOGIA OSCILATÓRIA

Todas as formulações apresentaram-se viscoelásticas ( $\delta < 1$ ), propriedade desejada pois permite boa adesão do produto do local de aplicação (Da Silva; Cook; Bruschi, 2020). A viscosidade dinâmica ( $\eta'$ ) diminuiu conforme houve o aumento da frequência oscilatória.

### 3. REOLOGIA DE CISALHAMENTO CONTÍNUO

As formulações contendo anestésicos e o emulgel branco apresnetaram fluxo do tipo pseudoplástico, com tixotropia e mais consistentes, em ambas as temperaturas,

comparadas com o hidrogel branco que apresentou estas características somente em 34 °C.

#### 4. ANÁLISE DO PERFIL DE TEXTURA

Foi possível perceber que o óleo de amêndoas e os anestésicos influenciaram a textura aumentando os valores obtidos nos parâmetros de adesividade, dureza e compressibilidade, sendo o emulgel com anestésico o maior destes parâmetros nas duas temperaturas. Para os parâmetros de coesividade e elasticidade, todas as formulações demonstraram valores próximos de um.

#### 5. ANÁLISE EX VIVO DO PERFIL BIOADESIVO

O hidrogel sem anestésico e hidrogel com anestésico apresentaram força de destacamento muito próximas enquanto o emulgel sem anestésico e emulgel com anestésico apresentaram a força de destacamento de  $0,2962 \pm 0,027$  N/mm e  $0,177 \pm 0,025$  N/mm. O trabalho de adesão do hidrogel sem anestésico e hidrogel com anestésico  $0,22 \pm 0,03$  N/mm e  $0,179$  N/mm  $\pm 0,017$ . Nos emulgeis a adição de anestésico diminuiu este parâmetro de forma significativa ( $p=0,012611$ ), sendo que o emulgel sem anestésico apresentou  $0,261 \pm 0,04$  N/mm, e o emulgel com anestésico apresentou  $0,135 \pm 0,026$  N/mm, valor menor mas que ainda possui ação bioadesiva.

### CONCLUSÕES

Foi possível concluir que o sistema emulgel contendo HPMC e anestésico demonstrou ser o mais promissor para a administração tópica.

### AGRADECIMENTOS

Aos meus professores, ao LABSLiF, COMCAP, Fundação Araucária, CNPq, CAPES e UEM, por apoiarem este projeto de pesquisa.

### REFERÊNCIAS

- ALSTER, T. Review of lidocaine/tetracaine cream as a topical anesthetic for dermatologic laser procedures. **Pain and Therapy**, v. 2, n. 1, p. 11-19, 2013.
- SAH, S. K.; BADOLA, A.; NAYAK, B. K. Emulgel: Magnifying the application of topical drug delivery. **Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research**, v. 5, n. 1, p. 25-33, 2017
- SCHMOLKA, I. R. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F127 Gels for treatment of burns. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 6, p. 571-582, 1972.
- SILVA, J. B. da; COOK, M. T.; BRUSCHI, M. L. Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transition analysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 240, n. 3, p. 116268, 2020.