

DETERMINAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DE ANESTÉSICOS LOCAIS EM FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA COM USO DE ESPECTROMETRIA DE RAIOS-X

RIBEIRO, C. C. M.¹; TOFOLI, G. R.^{1,2}; ANTUNES, A.M.³; DE PAULA, E.¹

¹ Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

² Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia, Unicamp, Piracicaba, SP, Brasil.

³ Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

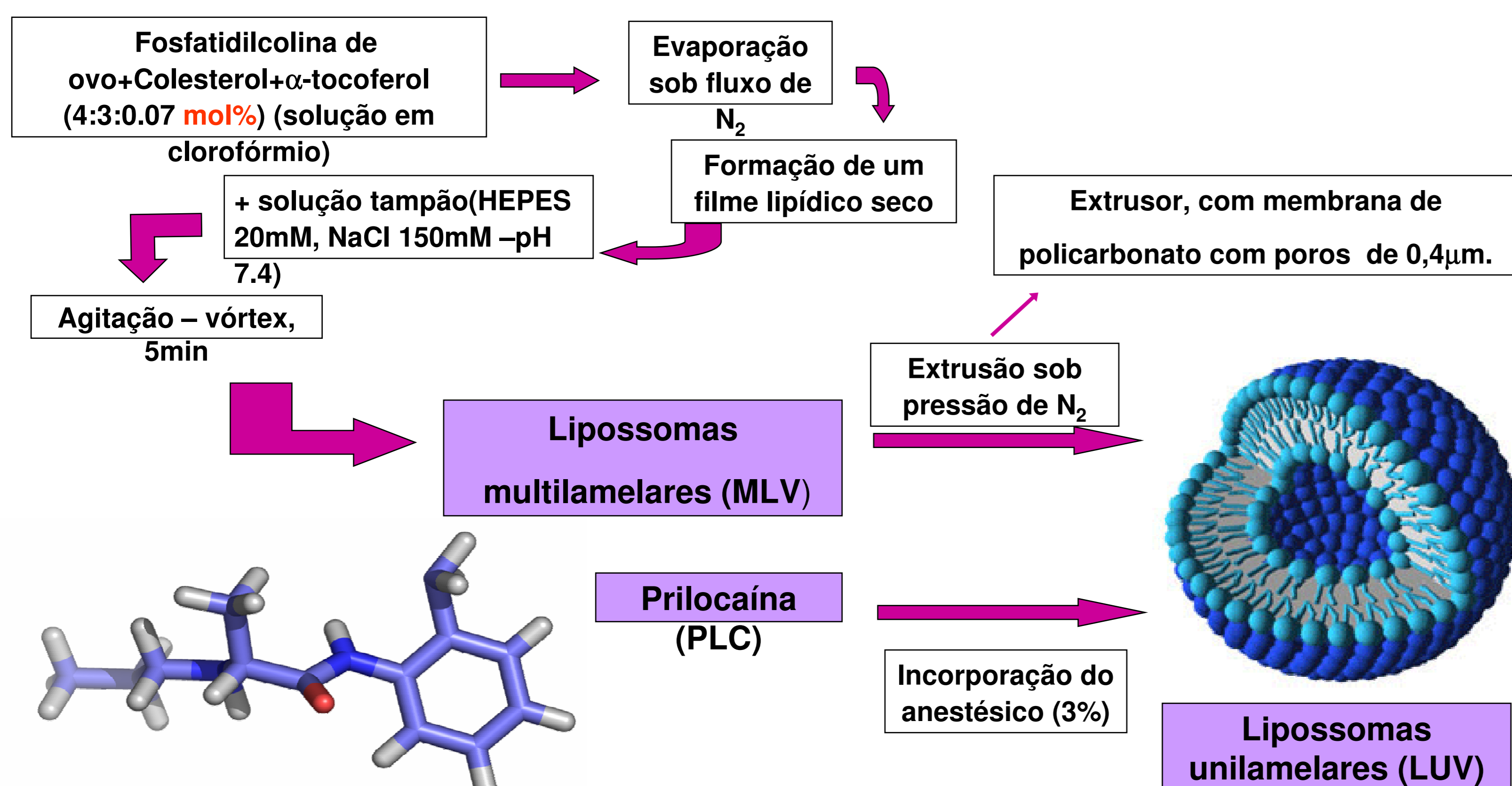
Palavras-chave: Anestésico local – Lipossomas – Farmacocinética – Espectrometria de raio-x.

INTRODUÇÃO

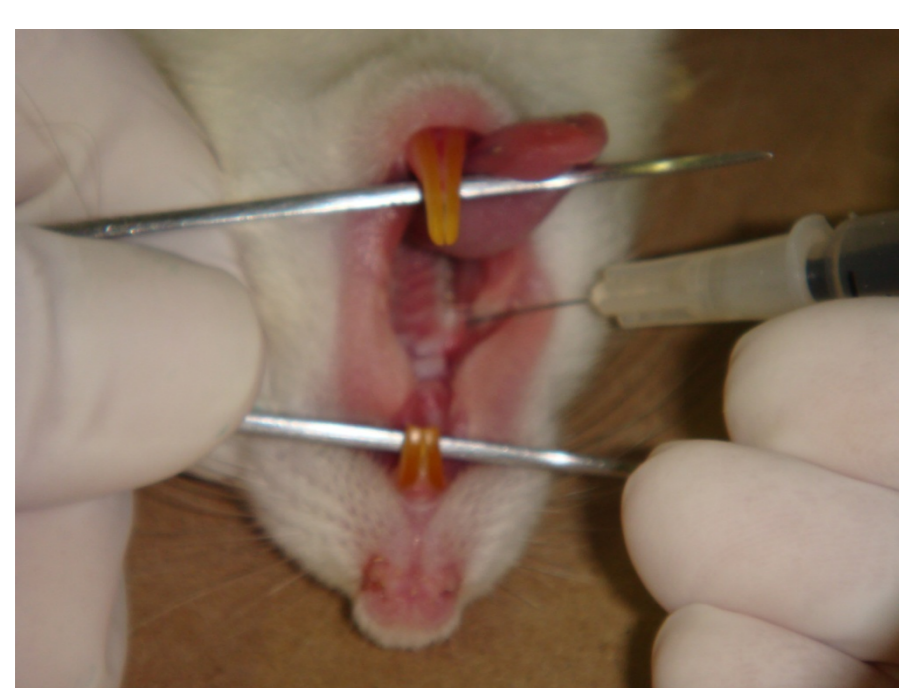
Várias pesquisas têm sido desenvolvidas com anestésicos locais objetivando prolongar a duração de seu efeito e diminuir sua toxicidade. Um caminho muito promissor foi aberto com o desenvolvimento de formulações anestésicas de liberação prolongada, utilizando carreadores como lipossomas, que mantêm o fármaco por mais tempo e em maior concentração no sítio de ação. Em estudos anteriores, o anestésico local prilocaína encapsulado em lipossomas mostrou uma duração de efeito anestésico semelhante à da prilocaína associada ao vasoconstritor felipressina (Cereda et al, J. Pharm. Pharmac. Sci. 7:235, 2004). Assim, esse trabalho teve como objetivo estudar o perfil farmacocinético, em animais, desta nova formulação anestésica lipossomal de prilocaína a 3% (PLC_{LUV}), comparando-a com o anestésico livre (F

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Preparo da formulação lipossomal



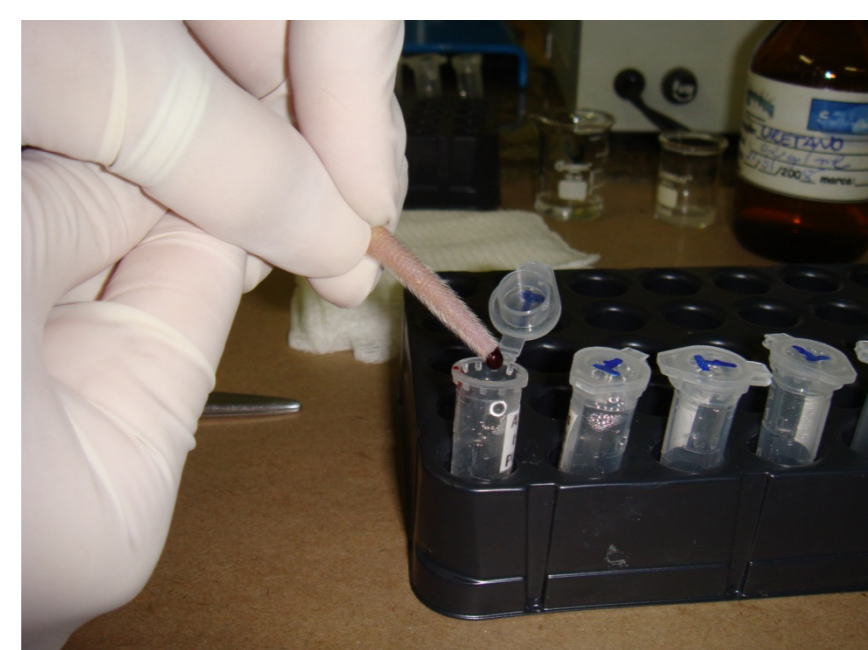
2. Coleta das amostras



Ratos Wistar machos (n=18), receberam 0,1 mL de PLC ou de PLC_{LUV}.



As caudas dos animais foram seccionadas a 5mm de sua extremidade distal



Através da "ordenha", amostras de sangue foram coletadas nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a injeção.

A concentração de prilocaína no plasma foi determinada por espectrometria de raios-X, aliada à análise multivariada. (Jenkins R. X-ray fluorescence spectrometry, 2nd ed., Wiley-Interscience, New York 1999, 207 p.)

Nota: O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA) do Instituto de Biologia da UNICAMP (Protocolo n° 1268-1).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

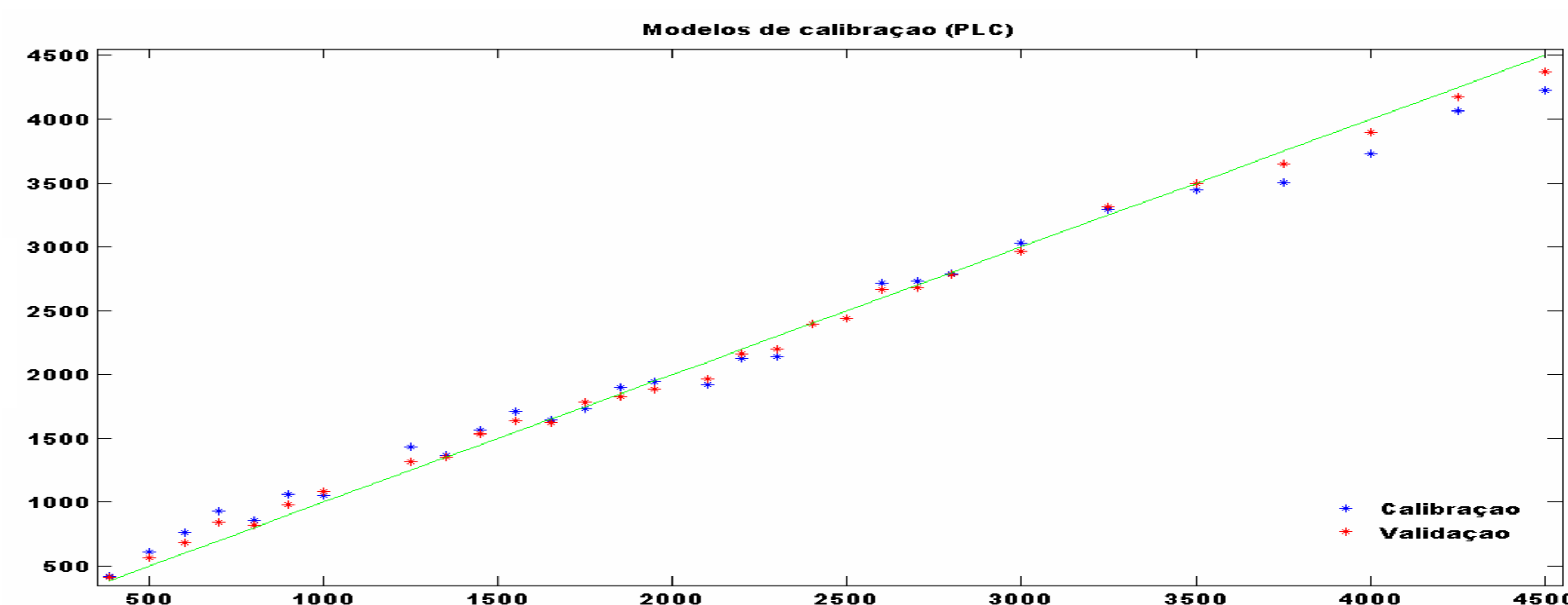


Fig. 1: Concentração de PLC, em ng/mL (real x previsto) da calibração e validação (PLS), medida por Espectrometria de Raios-X, usando 6 LV's.

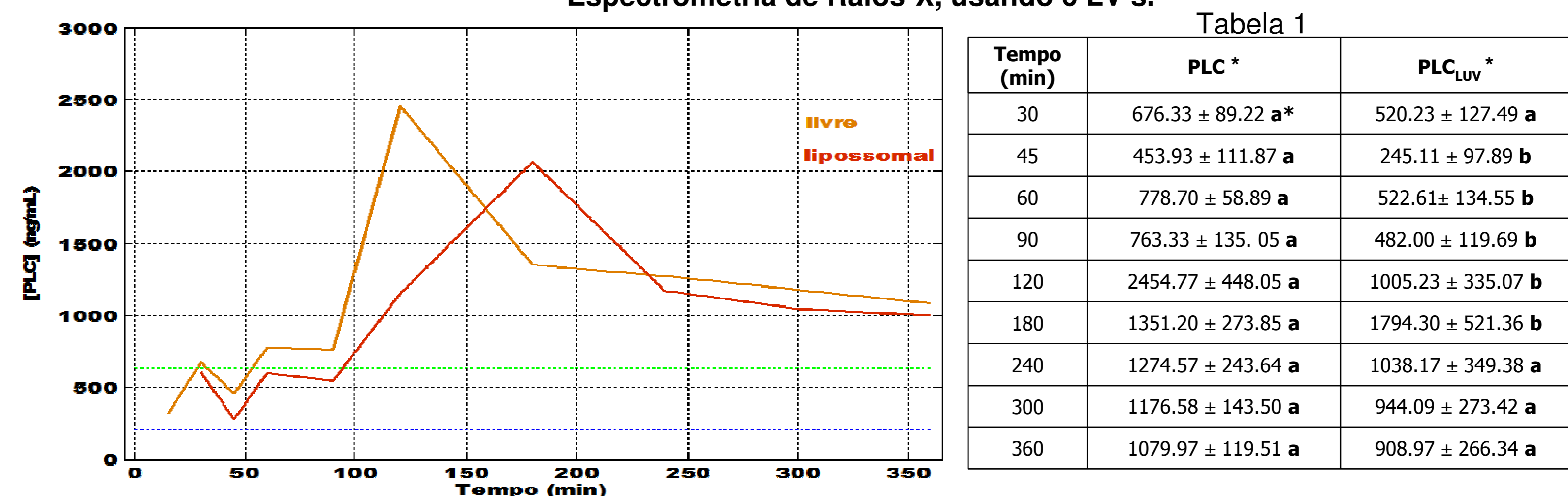


Fig. 2. Valores médios das concentrações plasmáticas de Prilocaína, nas formas livre e lipossomal (valores indicados na Tabela 1)

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos (média ± desvio padrão) após injeção de prilocaína livre e lipossomal

	PLC*	PLC _{LUV} *
C _{max} (ng/ml)	2454,8 ± 409 a	2063,4 ± 475,9 a
T _{max} (min)	120 ± 1,60 a	180 ± 1,72 b
ASC (0-360) µg.min.ml ⁻¹	433,2 ± 52,3 a	384,6 ± 92,4 a
ASC (0-∞) µg.min.ml ⁻¹	1067,3 ± 1277,7 a	2072,4 ± 4844,0 a
t 1/2 beta (min)	243,6 ± 87,1 a	220,2 ± 57,4 a

*Análise estatística de PLC vs PLCLUV. Valores com letras diferentes (a, b) em cada coluna apresentam diferenças significativas (p<0.05).

CONCLUSÃO

Embora a espectrometria de Massas seja, nos dias de hoje, a técnica de escolha para a determinações farmacocinéticas, os resultados aqui obtidos nos permitem concluir que:

- A espectrometria de raios-X e análise multivariada foram apropriadas para quantificação da prilocaína nas amostras de plasma de rato, sempre que as concentrações plasmáticas fossem superiores a 300 ng/mL. A exatidão do método não foi satisfatória para concentrações séricas inferiores a esta;
- O perfil farmacocinético determinado com a metodologia desenvolvida, mostrou que a prilocaína encapsulada em lipossomas é absorvida mais lentamente que o anestésico em solução aquosa;

Estes resultados demonstram a liberação sustentada do fármaco pelos lipossomas. Além disso, a menor velocidade de absorção da prilocaína encapsulada para a corrente sanguínea justifica seu maior efeito anestésico (Cereda et al, 2004) indicando maior segurança terapêutica e menor risco de toxicidade sistêmica nos procedimentos anestésicos que venham a empregar a formulação lipossomal.