



## Desenvolvimento de lipossomas de gradiente iônico para encapsulação de bupivacaína (S)75:(R)25

Bianca Brandão da Silva\*; Fernando Freitas de Lima; Eneida de Paula.

### Resumo

A bupivacaína (BVC) é o anestésico local de escolha para procedimentos cirúrgicos, apresentando efeitos tóxicos principalmente no sistema cardiovascular e nervoso. A introdução da bupivacaína (S)75:(R)25, na forma S(-) enantiomérica apresenta menor toxicidade comparado a forma R(+) e racêmica (S)50:(R)50. O presente projeto propõe o desenvolvimento de uma formulação lipossomal para a BVC<sub>S75</sub>, preparadas com gradiente iônico de sulfato de amônio composto de HSPC/Colesterol (12:8 mM), caracterização da formulação quanto as propriedades físico-químicas (tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta), dosagem de fosfato, eficiência de encapsulação e perfil de liberação.

**Palavras-chave:** Bupivacaína, Anestésicos Locais, Liberação Sustentada de Fármacos.

### Introdução

Bupivacaína (BVC) é um anestésico local (AL) do grupo amino-amida potente e de longa duração<sup>(1)</sup>, formado por uma mistura racêmica dos enantiômeros S(-) levobupivacaína e R(+) dextrobupivacaína, usado principalmente em procedimentos cirúrgicos, podendo apresentar efeitos tóxicos de difícil reversão ao sistema cardiovascular (SCV) e nervoso central (SNC)<sup>(2,3)</sup>. Dentre os enantiômeros (R e S), em particular, a levobupivacaína S(-) é menos tóxica que a dextrobupivacaína R(+) e sua mistura racêmica<sup>(2)</sup>. Sistemas de Liberação Sustentada (drug delivery systems, DDS) podem ser utilizados para redução de toxicidade e prolongamento do efeito farmacológico<sup>(4)</sup>. Lipossomas com gradiente iônico (IGL) são conhecidos como carreadores de DDS, capazes de incorporar grande variedade de fármacos anfífilos, além de serem biologicamente inertes, pouco imunogênicos e aumentarem a biodisponibilidade dos fármacos<sup>(5,6)</sup>. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma formulação lipossomal para bupivacaína em excesso enantiomérico, (S)75:(R)25 ou BVC<sub>S75</sub> (Novabupi®, Cristália), a fim de elevar a porcentagem de encapsulação, avaliar as características físico-químicas e perfil de liberação.

### Resultados e Discussão

A concentração de fosfato orgânico mostrou não haver perdas significativas (PO<sub>4</sub>) durante a etapa de retirada do sal (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> do meio extra lipossomal após ultracentrifugação para a criação do gradiente iônico<sup>(6)</sup>. Por espalhamento de luz dinâmico (DLS) acompanhamos os parâmetros da estabilidade física das partículas: tamanho, polidispersão (PDI) e potencial zeta (PZ); por rastreamento de partículas (NTA) medimos a concentração de partículas/mL, assim como o tamanho das IGLs. As técnicas mostram aumento do diâmetro médio das IGLs com a incorporação da BVC<sub>S75</sub>, apresentando valores inferiores a 220 nm. A polidispersão foi inferior a 0,200, indicando um sistema homogêneo e sugerindo estabilidade<sup>(7)</sup>. O potencial zeta apresentou valores entre -13,50 e -14,56, fixando-se em valores negativos distantes de zero garantindo a repulsão entre as partículas<sup>(7)</sup>. A eficiência de encapsulação determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) mostrou que os IGLBVC<sub>S75</sub> apresentaram 38,6% de encapsulação, considerando-se bons veículos para

aumentar a concentração total da BVC<sub>S75</sub> disponível nos sítios de ação dos AL. O perfil de liberação *in vitro* mostra que a BVC<sub>S75</sub> livre levou cerca de 3 horas para atingir 100% de liberação, enquanto que a IGL com a incorporação da BVC<sub>S75</sub> apresenta liberação gradativa. Porém, nas 28 horas avaliadas, o mesmo não proporcionou liberação completa do fármaco de seu interior (70 – 80%), sugerindo que ainda pode conter fármaco retido.

### Conclusões

A formulação lipossomal para BVC<sub>S75</sub> mostra ser um nanossistema estável, no caso dos IGLs desenvolvidos, podemos considerar que apresentam liberação sustentada, proporcionando diminuição da absorção sistêmica e risco de toxicidade, com melhora na distribuição e metabolismo da levobupivacaína S(-). Sendo assim, a formulação IGLBVC<sub>S75</sub> parece ser promissora para o uso da dor no pós-operatório.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Cristália, Ind. Quím. Farm. Ltda pela doação da Novabupi®. Esta pesquisa foi fomentada pelo CNPq (bolsa Pibic).

1 Malamed SF. Manual de Anestesia Local. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2013. 6, 67.

2 Garcia JBS, Oliveira JR, Silva EPA, Privado M, Yamashita AM, Issy AM. Estudo comparativo entre Levobupivacaína a 0,5% e Bupivacaína Racêmica a 0,5% associadas ao sufentanil na anestesia peridural para cesariana. Rev. Bras. Anesthesiol. Ponta da Areia. 2001. 51, 377 - 384.

3 Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz M, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. Anesth Analg. 2002. 94, 194-198.

4 Allen TM, Cullis PR. Active methods of drug loading into liposomes: recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity. Canada, 2012. 36-48.

6 Silva CMG. Encapsulação de Ropivacaína em Lipossomas por carregamento remoto em função de gradiente iônico. Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas, 2015.

7 Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, Sfar S, Charcosset C, Fessi H. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes. State of the Art. J. Col. Sci. Biotechnol. 2012. 1, 147 - 168.