

**LIVRO DE  
RESUMOS**

**III WORKSHOP TEMÁTICO - NOVAS FORMULAÇÕES  
FARMACÊUTICAS DE ANESTÉSICOS LOCAIS DE AÇÃO  
PROLONGADA: DO DESENVOLVIMENTO AO TESTE  
CLÍNICO ODONTOLÓGICO**

# III WORKSHOP TEMÁTICO

## NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE ANESTÉSICOS LOCAIS DE AÇÃO PROLONGADA: DO DESENVOLVIMENTO AO TESTE CLÍNICO ODONTOLÓGICO

### LIVRO DE RESUMOS

**29 e 30 de abril/2011**

**Local: Sala da Congregação do Instituto de  
Biologia/Unicamp**

### ***Comissão Organizadora***

*Dra. Eneida de Paula (IB/Unicamp)*

*Dr. Francisco Carlos Groppo (FOP/Unicamp)*

*Dr. Leonardo Fernandes Fraceto (Unesp/Sorocaba)*

*Dra. Maria Cristina Volpato (FOP/Unicamp)*

*Dra Daniele Ribeiro Araújo (UFABC)*

### ***Apoio Técnico***

*Maribel Correa da Silva*

## Programa do Evento

<b>29/04/2010 - Sexta Feira</b>
<b>9:30- 12:00 - Minicursos</b>
9:30 - PRINCÍPIOS DE AMOSTRAGEM PARA ANÁLISE ESTATÍSTICA - DR FRANCISCO CARLOS GROPPA
10:00 - DESIGN E OTIMIZAÇÃO EXPERIMENTAL - ALGUNS EXEMPLOS - DR LEONARDO F. FRACETO
10:30 - ESTUDOS DE PERMEAÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PELE: MÉTODOS, MODELOS E AVALIAÇÃO DE RESULTADOS - DRA DANIELE RIBEIRO DE ARAÚJO
11:00 - Café
11:15 - MESA REDONDA: ANESTÉSICOS LOCAIS EM CLÍNICA MÉDICA E ODONTOLÓGICA - DRA ANGÉLICA F. A. BRAGA, DRA MARIA CRISTINA VOLPATO (MODERADORA: DRA E.DE PAULA)
<b>14:00-14:10h - ABERTURA</b>
<b>Dra Daniele Ribeiro de Araújo - Géis e hidrogéis para liberação de anestésicos locais</b>
14:10 - HIDROGÉIS POLIMÉRICOS TERMORREVERSÍVEIS COMO SISTEMAS <i>IN SITU</i> PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS - <i>Daniele R. Araújo</i>
14:25 - HIDROGÉIS <i>IN SITU</i> DE POLOXAMERS COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA O ANESTÉSICO LOCAL ROPIVACAÍNA - <i>Alessandra C. S. Akkari</i>
14:40 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANESTÉSICA E DA TOXICIDADE LOCAL DE FORMULAÇÕES DE ROPIVACAÍNA - <i>Juliana Z. B. Papini</i>
14:55 - HIDROGÉIS POLIMÉRICOS TERMORREVERSÍVEIS E SISTEMAS LIPOSSOMAIS PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE LIDOCAÍNA - <i>Deyse C. da Silva</i>
15:10 - GÉIS DE ROPIVACAÍNA ASSOCIADA A PROMOTORES DE ABSORÇÃO OU ENCAPSULADA EM NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO-QUITOSANA PARA ANESTESIA TÓPICA - <i>Sheila M Stoco</i>
15:25 - HIDROGÉIS E NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO BENZOCAÍNA: ESTUDOS DE PERMEAÇÃO ATRAVÉS DE MEMBRANAS ARTIFICIAIS - <i>Robson M. G. Santos</i>
15:55 - Dra Giovana R. Tofoli - Estudos pré-clínicos de form. para o controle da dor. <b>Projetos em Andamento.</b>
16:10 - Café
<b>Dra. Eneida de Paula - AL em sistemas lipossomais, nanopartículas lipídicas sólidas e/ou ciclodextrinas</b>
16:35 - AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANALGÉSICA DO COMPLEXO BUPIVACAÍNA HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA EM ASSOCIAÇÃO COM SUFENTANIL - <i>Viviane A. Queiroz</i>
16:50 - ESTUDO COMPARATIVO DE FORMULAÇÕES EM GEL DE BENZOCAÍNA: COMPOSIÇÃO, ESTABILIDADE E PERMEAÇÃO NA PELE - <i>Viviane R. Vieira Sobral, Michelle Franz-Montan</i>
17:05 - NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS DESTINADAS A LIBERAÇÃO PROLONGADA DE ANESTÉSICOS LOCAIS NA PELE - <i>Raquel de Melo Barbosa, Taciani Bella</i>
17:20 - COMPLEXOS DE ANESTÉSICOS LOCAIS EM CICLODEXTRINAS ENCAPSULADOS EM LIPOSSOMAS - <i>Ana Laís Nascimento Vieira</i>
<b>Dr. Leonardo Fernandes Fraceto - Anestésicos locais em sistemas nanoparticulados</b>
17:35 - PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS POR MICROSCOPIA E ESPECTROSCOPIA DE CORRELAÇÃO DE FÓTONS- <i>Renato Grillo</i>
17:45 - NANOCARREADORES POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA) - <i>Diego Baratelli</i>
17:55 - PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO LIDOCAÍNA, DESENVOLVIDAS PARA O TRATAMENTO DA DOR - <i>Nathalie F.S. de Melo, Estefânia V. R. Santos</i>
18:10 - SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA O ANESTÉSICO LOCAL ARTICAÍNA VISANDO APLICAÇÕES EM ODONTOLOGIA - <i>Nathalie F.S. de Melo</i>
<b>Reunião dos Pesquisadores principais</b>
<b>18:30-20:30 - Rumo a 2012: Finalização das atividades - balanço geral do projeto</b>
<b>CONFRATERNIZAÇÃO</b>

30/04/2010 - Sábado

- Projetos em Andamento

Dra. Eneida de Paula - Anestésicos locais em sistemas lipossomais e/ou ciclodextrinas

8:30 - **PRAMOXINA LIPOSSOMAL: PREPARO E CARACTERIZAÇÃO** - Cíntia Matsumoto, Eneida de Paula

8:40 - COMPLEXAÇÃO DO ANESTÉSICO LOCAL BUTAMBEN EM HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA - **Livia Sanches e Pinheiro**

8:50 - PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE BUTAMBEN EM LIPOSSOMAS ELÁSTICOS E CONVENCIONAIS - **Cíntia Maria Saia Cereda**

9:05 - NOVAS FORMAS FARMACÊUTICAS COM ANESTÉSICOS LOCAIS EM ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA OU DE CARREADORES - **Eneida de Paula**

9:15 - CAFÉ

Dr Francisco Carlos Groppo, Dra Maria Cristina Volpato e Dr José Ranali - Anestésicos locais e carreadores - aplicações iniciais em animais

9:40 - EFICÁCIA ANESTÉSICA DA PREPARAÇÃO DE BUPIVACAÍNA COM HIDROXIPROPIL BETA-CICLODEXTRINA EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR - **Luciano Serpe**

9:55 - EFEITOS MODULATÓRIOS DA LIDOCAÍNA ASSOCIADA A CARREADORES SOBRE A PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM CÉLULAS EPITELIAIS ORAIS HUMANAS - **Luiz Eduardo Nunes Ferreira**

10:10- EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E MULTILAMELAR DE ARTICAÍNA, EM BLOQUEIO DO NERVO INFRAORBITAL, EM RATOS - **Camila Batista da Silva**

10:25 - EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E MULTILAMELAR DE ARTICAÍNA, EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR, EM RATOS - **Cleitton Pita dos Santos**

10:40 - EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E MULTILAMELAR DE MEPIVACAÍNA EM BLOQUEIO DO NERVO INFRAORBITAL EM RATOS - **Cristina S. Caldas**

10:55 - EFICÁCIA ANESTÉSICA DE DUAS PREPARAÇÕES DE PRILOCAÍNA LIPOSSOMAL EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR, EM RATOS - **Fabiana Pinchetti Nolasco**

- **Balanço do projeto temático (entre 2007-2011) Dra Eneida de Paula**

11:10 - *De onde saímos, até onde chegamos, para onde iremos?*

12:00 - Encerramento

## RESUMOS

HIDROGÉIS *IN SITU* DE POLOXAMERS COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO  
PARA O ANESTÉSICO LOCAL ROPIVACAÍNA

*Alessandra C. S. Akkari (1), Diogo L. da Silva (1), Elizabete C. de Lima (1), Eneida de Paula (2), Leonardo F. Fraceto (2,3), Giovana R. Tófoli (4), Daniele R. de Araujo (1)*

*(1) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo André, SP, Brasil*

*(2) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

*(3) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

*(4) Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil*

A ropivacaína (RVC) é um anestésico local amplamente utilizado em procedimentos cirúrgicos com propriedades terapêuticas similares à bupivacaína, mas menos cardiotóxica. Poloxamers (PL) têm sido estudados como sistemas para liberação de fármacos por formarem hidrogéis à temperatura corporal, favorecendo a administração parenteral e controlando a liberação de moléculas por um longo período de tempo. Este trabalho teve por objetivo preparar, caracterizar e avaliar os perfis de liberação e dissolução de formulações à base de PL 407 e PL 188 contendo RVC. PL407 (20, 25 and 30 %) ou PL407:PL188 (20:10 and 25:5 %) foram caracterizadas com relação ao processo de micelização-gelação (método do tubo invertido, razão de aquecimento/resfriamento 2°C, 0-65°C) e por calorimetria (aquecimento-resfriamento-aquecimento, 0-50°C). Os perfis de dissolução e liberação *in vitro* foram determinados para o polímero (método colorimétrico a 624nm) e para a RVC (eletroforese capilar a 200nm, 27 kV e tampão fosfato de potássio 25mM, pH 2.5). Os limites de gelação foram observados nas temperaturas de 26-20°C para PL407, com as mais altas temperaturas para o sistema binário PL407:PL188 (34-36°C). As temperaturas necessárias à micelização foram de 22 e 25°C para PL407 e PL407:PL188, respectivamente. Os perfis de dissolução e liberação mais lentos foram observados para PL407 30% e PL407:PL188 25:5 % (AUC=2271 e 2103.4, respectivamente) quando comparadas às outras formulações (p<0.01). Estes resultados apontam as formulações de PL 407 30% e PL407:PL188 25:5% como novos sistemas para liberação sustentada de RVC. Agradecimentos: FAPESP, CNPq e PROPES-UFABC.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANESTÉSICA E DA TOXICIDADE LOCAL DE  
FORMULAÇÕES DE ROPIVACAÍNA

*Juliana Z. B. Papini (1), Viviane A. Queiroz (2), Cíntia Maria Saia Cereda (2), Eneida de Paula (2), Daniele R. de Araújo (3), Giovana R. Tofoli (1)*

*(1) UNIFAG, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

*(3) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo André, SP, Brasil*

A ropivacaína (RVC) tem sido amplamente utilizada na prática clínica devido ao seu perfil farmacológico seguro. No entanto, a RVC apresenta duração de ação relativamente curta, devido à sua rápida transferência e redistribuição do local da injeção. Sistemas de liberação sustentada de AL (“drug delivery systems”), como ciclodextrinas (CD) e polímeros (PL), têm sido adotados para diminuir a redistribuição de AL e aumentar a sua duração de ação. Desta maneira, o estudo da atividade anestésica é de fundamental importância para confirmar a efetividade destes sistemas carreadores possibilitando o futuro uso clínica desta formulação. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antinociceptiva, através do teste de tail-flick, e a reação tecidual, através do teste de edema de pata, de uma nova formulação de ropivavacaína (RVC) complexada em beta-ciclodextrinas (HP- $\beta$ -CD) com e sem a adição de polímeros termorreversíveis (poloxamer-PL 407 e PL 407/188). Em solução, os complexos foram preparados pela adição de quantidades apropriadas de RVC e de HP- $\beta$ -CD (1:1). Poloxamer 407 (PL 407) ou a mistura de polaxamer 407:188 (1:1, 25 e 30%) foram preparadas por dispersão da RVC ou do complexo RVC-HP- $\beta$ -CD nos polímeros a 4°C. O teste de atividade antinociceptiva mostrou que as formulações de RVC em HP- $\beta$ -CD e com polímeros aumentou a atividade anestésica em relação à RVC livre ( $p < 0,05$ ). O edema de pata provocado pelas formulações foi sempre de menor volume quando comparado com o edema proveniente da ação da carragenina ( $p > 0,05$ ), com exceção das formulações com polímeros ( $p < 0,05$ ) após 180 minutos. De maneira geral, a infiltração das formulações com a associação de polímeros provocou resposta tecidual de maior intensidade quando comparadas com RVC, RVC-HP- $\beta$ -CD e salina nos tempos avaliados ( $p < 0,05$ ). Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que o uso de HP- $\beta$ -CD e PL aumentaram a duração da atividade anestésica da RVC, porém induziram um maior volume de pata que as outras formulações. Agradecimentos: Fapesp.

## ESTUDOS DE PERMEAÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PELE: MÉTODOS, MODELOS E AVALIAÇÃO DE RESULTADOS

*Robson M. G. Santos (1), Deyse C. da Silva (1), Michelle Franz-Montan (3), Nathalie F. S. de melo (2), Raquel M. Barbosa (3), Cíntia M. S. Cereda (3), Eneida de Paula (3), Leonardo F. Fraceto (2,3), Daniele R. de Araujo (1)*

*(1) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo André, SP, Brasil*

*(2) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

*(5) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

A pele, além de ser o maior órgão do corpo humano, possui uma diversidade de tipos celulares que constituem suas camadas específicas. Atingindo aproximadamente uma área de  $2\text{m}^2$ , apresenta a função de proteger as estruturas internas do organismo contra agentes agressores além da estabilização da pressão e da temperatura. Entre as camadas da pele encontram-se: a *epiderme* que constitui a parte principal da barreira protetora; a *derme*, resistente e elástica, é vascularizada e nutre as células da epiderme, sendo composta por fibras de colágeno e elastina; e a *hipoderme*, uma camada mais profunda constituída por tecido subcutâneo gorduroso que age como isolante térmico. O estrato córneo é uma camada semi-permeável e constitui a principal barreira à passagem de solutos através da pele. Por isso, a eficácia clínica de fármacos topicamente administrados depende de dois grandes fatores: das propriedades farmacológicas do composto e da disponibilidade do fármaco no local de ação. Esta última propriedade é extremamente alterada pela baixa permeabilidade do estrato córneo, causando variações na liberação e limitando o transporte do fármaco. Para reduzir esse problema, seria necessária a administração de um fármaco com lipofilicidade suficiente para se difundir no estrato córneo e hidrofiliabilidade suficiente para atingir a epiderme viável e a circulação sistêmica. Considerando essas características, os compostos químicos podem se difundir utilizando as seguintes vias: a via intercelular: através dos domínios lipídicos intercelulares presentes no estrato córneo (lamelas lipídicas constituídas por fosfolipídeos, ceramidas, glicosilceramidas e esteróis); a via transanexal: através dos apêndices da pele, ou seja, folículos pilosos associados a glândulas sebáceas (considerada recentemente uma importante via para a penetração de drogas e um reservatório intracutâneo de formulações lipossomais, por exemplo) e, por fim, a via transcelular (através das células do estrato córneo, mais precisamente dos feixes de queratina localizados nos corneócitos. No entanto, a maioria das moléculas aplicadas à pele são permeadas ao longo dos domínios lipídicos do estrato córneo. Agradecimentos: FAPESP, CNPq.

HIDROGÉIS POLIMÉRICOS TERMORREVERSÍVEIS COMO SISTEMAS *IN SITU* PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Ana Cláudia M. dos Santos (1), Deyse C. da Silva (1), Robson M. G. Santos (1),  
Alessandra C. S. Akkari (1), Elizabete C. de Lima (1), Eneida de Paula (2), Leonardo  
F. Fraceto (2,3), Daniele R. de Araujo (1)

(1) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo  
André, SP, Brasil

(2) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo,  
Brasil

(3) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil

Poloxamers (PL) (Lutrol<sup>®</sup>, Pluronic<sup>®</sup>, Synperonic<sup>®</sup>, Tetronic<sup>®</sup>) são co-polímeros tribloco constituídos por unidades de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno (OP) organizados em uma estrutura básica o tipo A-B-A, ou seja, OE<sub>x</sub> – OP<sub>y</sub> – OE<sub>x</sub> (ou polietilenoglicol-propilenoglicol-polietilenoglicol, PEG – PPG – PEG) sendo possível a alteração do número de unidades hidrofílicas (x para o número de unidades de OE) e hidrofóbicas (y para o número de unidades de OP). Essas unidades determinam o caráter anfifílico desses co-polímeros caracterizando-os, também, por diferentes valores de balanço hidrofílico-lipofílico. Devido à diferença de hidrofobicidade, os monômeros de OE e OP se auto-organizam em solução aquosa, acima de uma determinada concentração, denominada concentração micelar crítica (CMC). As micelas poliméricas apresentam um *core* hidrofóbico (formado pelas unidades de OP) e uma *coroa* hidrofílica (formado pelas unidades de OE), sendo úteis na incorporação tanto de compostos hidrofóbicos quanto hidrofílicos (por interações químicas, físicas ou eletrostáticas) e na proteção contra a degradação química e a biotransformação das moléculas incorporadas. Em baixas temperaturas, tanto as unidades de OE quanto de OP são solúveis em água, mas com o aumento da temperatura (quando em soluções na faixa de concentração de 15 a 30 %) as unidades hidrofóbicas de OP são desidratadas, e se agregam (*core*), enquanto as unidades hidrofílicas de OE (*coroa*) permanecem hidratadas. Posteriormente, essas micelas se organizam (“empacotamento”) em fases cúbico-ordenadas, produzindo estruturas parcialmente rígidas e com alta viscosidade. Esse fenômeno reversível, conhecido como termogelação, é caracterizado por uma temperatura (ou uma faixa de temperatura) de transição sol-gel (T<sub>sol-gel</sub>), uma vez que, abaixo dessa temperatura esses materiais permanecem fluídos enquanto que acima se apresentam semi-sólidos, recebendo a denominação de hidrogéis termorreversíveis. Agradecimentos: FAPESP, CNPq, PROPES-UFABC

HIDROGÉIS POLIMÉRICOS TERMORREVERSÍVEIS E SISTEMAS  
LIPOSSOMAIS PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE LIDOCAÍNA

*Deyse C. da Silva (1), Eneida de Paula (2), Leonardo F. Fraceto (2,3), Daniele R. de Araujo (1)*

*(1) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo André, SP, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

*(3) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

Anestésicos locais, como a lidocaína (LDC), apresentam grande aplicação clínica em Medicina e Odontologia. Porém, um fator crítico ainda é a potencialização da eficácia anestésica tópica e a manutenção do contato da formulação e do princípio ativo, com o local de aplicação durante um período prolongado. Por isso, as formulações e dispositivos atuais propõem modificações físicas (como iontoforese, eletroporação) e químicas (uso de promotores de absorção ou de permeação) com o objetivo de melhorar a penetração de fármacos através da pele. Além dessas estratégias, como alternativa interessante, tem-se discutido o desenvolvimento e aplicação biofarmacêutica de sistemas carreadores como os micelares, nesse caso, constituídos por co-polímeros da classe dos poloxamers, e os sistemas vesiculares, como lipossomas. Especificamente, o uso de poloxamers com diferentes características físico-químicas (sendo o poloxamer 407 mais hidrofílico que poloxamer 403) é interessante no sentido de investigar as propriedades de sistemas binários como carreadores para liberação modificada de fármacos, uma vez que a principal vantagem dos poloxamers é a capacidade de, formarem géis em temperaturas próximas à corporal (transição sol-gel) tornando-os bases eficazes para hidrogéis, emulsões, vesículas lipídicas e nanopartículas. Portanto, este projeto propõe a preparação, a caracterização e a avaliação da eficácia terapêutica de formulações para liberação transdérmica de lidocaína, encapsulada em lipossomas (com composição lipídica semelhante ao estrato córneo como ceramidas, fosfatidilcolina, ácido linolênico e sulfato de colesterol) e, destes, dispersos em hidrogéis à base de poloxamer 407 isolado, ou em sistemas binários contendo poloxamer 403. Agradecimentos: FAPESP, CNPq, PG-BIOSSISTEMAS-UFABC

GÉIS DE ROPIVACAÍNA ASSOCIADA A PROMOTORES DE ABSORÇÃO OU  
ENCAPSULADA EM NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO-QUITOSANA PARA  
ANESTESIA TÓPICA

*Sheila M Stoco (1), Renato Grillo(2), Viviane Aparecida Queiroz(1),  
Nathalie F.S. de Melo (2), Leonardo Fernandes Fraceto (1,2), Marcelo Lacellotti (1),  
Eneida de Paula (1), Daniele R. de Araújo (1,3)*

*(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo,  
Brasil*

*(3) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo  
André, SP, Brasil*

A possibilidade de utilização da anestesia tópica para minimizar a ansiedade, a dor e o desconforto no local da inserção da agulha representa um grande avanço na prática clínica. Nesse sentido, o presente estudo objetivou desenvolver formulações contendo o anestésico local RVC em uma base-gel associada a diferentes promotores de absorção ou a carreadores como nanopartículas de alginato-quitosana. Géis de Carbopol<sup>®</sup> contendo 2% de RVC foram preparados com promotores de absorção (mentol, PEG 400, PEG 600 e Span 20<sup>®</sup>) em diferentes combinações e proporções. Os resultados dos estudos de permeação mostraram que as formulações com 30% PEG 400<sup>®</sup> ou 30% PEG 600<sup>®</sup> e 5% mentol (F1), 30% PEG 600<sup>®</sup> associado a 0,5% de Span 20<sup>®</sup> (F2) e 30% PEG 600<sup>®</sup> isoladamente (F3) exibiram os melhores valores de fluxo ( $5,39 \pm 0,35 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  ( $p<0,001$ );  $3,21 \pm 0,09 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  e  $3,02 \pm 0,38 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  respectivamente) em relação às demais formulações. A duração do bloqueio sensorial (teste *tail flick*) mostrou tempos de analgesia de  $500,0 \pm 23,0$  min;  $p<0,001$  (F1),  $474,2 \pm 24,4$  min (F2) e  $528,5 \pm 14,6$  min (F3). No entanto, em termos de potencial citotóxico (teste MTT), as formulações F2 e F3 reduziram a viabilidade celular em 50% (cultura de fibroblastos Balb/c 3T3 e melanócitos B16F10). Esses dados mostram potencial irritativo para a pele e podem inviabilizar essas formulações para aplicação na prática clínica. A RVC a 2% encapsulada em nanoestruturas de alginato-quitosana mostrou o melhor perfil de permeação (fluxo de  $10,0 \pm 1,30 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ;  $p<0,001$  e *time lag* =  $0,58 \pm 0,04 \text{ h}^{-1}$ ;  $p<0,001$ ). Com relação ao potencial tóxico (teste MTT), a RVC 2% associada a nanopartículas apresentou valores de viabilidade celular superior a 50% tanto em fibroblastos e melanócitos. Além disso, os testes de *tail-flick* indicaram que o tempo de analgesia foi superior a 600 minutos ( $p<0,001$ ) confirmando a efetividade anestésica da formulação. Agradecimentos: Fapesp, Oxiteno Ind. Prod. Quim.

HIDROGÉIS E NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO BENZOCAÍNA:  
ESTUDOS DE PERMEAÇÃO ATRAVÉS DE MEMBRANAS ARTIFICIAIS

*Robson M. G. Santos (1), Nathalie F.S. de Melo (2,3), Diogo L. da Silva (1), Elizabete C. de Lima (1), Eneida de Paula (2), Leonardo F. Fraceto (2,3), Daniele R. de Araujo (1)*

*(1) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC, Santo André, SP, Brasil*

*(2) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

*(3) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

A benzocaína (BZC) é um anestésico local do tipo amino-éster amplamente utilizado em anestesia local tópica. No entanto, a relativa baixa absorção e sua rápida biotransformação induzem um efeito anestésico de curta duração. Embora seja utilizada em uma variedade de formas farmacêuticas (géis, cremes, pomadas e sprays), tem-se desenvolvido novos sistemas para liberação modificada com o intuito de potencializar o efeito anestésico local. O objetivo deste trabalho foi avaliar os perfis e parâmetros de liberação *in vitro* da BZC a partir de diferentes formulações de géis poliméricos (Carbopol<sup>®</sup> e Poloxamers) contendo promotores de absorção/solubilizantes (polietilenoglicol 400, propilenoglicol e glicerina) ou nanocápsulas de poli (lactídeo-co-glicolídeo, PLGA). Os ensaios de permeação foram realizados utilizando membranas artificiais (nitrocelulose com poro de 0,05 µm impregnadas com miristato de isopropila) como modelo de barreira e dispostas em células de difusão vertical (área de permeação 0,6 cm<sup>2</sup>). A formulação à base de Carbopol<sup>®</sup> (2%) contendo nanocápsulas de PLGA e aquela à base de poloxamer 407:poloxamer 188 (20:10, % w/w) apresentaram os mais altos valores de fluxo (5,2±1,6 and 4,9±0,2 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>, respectivamente) associados aos melhores valores de coeficiente linear (R<sup>2</sup> = 0.9978 and 0.9998). Já a formulação à base de poloxamer 407 e nanocápsulas de PLGA destacou-se por apresentar o mais baixo valor de fluxo (2,77 ± 0,14 µg.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>), provavelmente, devido a formação de um sistema duplo para liberação de BZC, composto por um sistema micelar (poloxamers 407 e 188) associado a um sistema vesicular (nanocápsulas de PLGA), o que caracteriza um perfil de liberação mais lento em relação às outras formulações. Agradecimentos: FAPESP, CNPq, PROPES-UFABC.

AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANALGÉSICA DO  
COMPLEXO BUPIVACAÍNA HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA EM  
ASSOCIAÇÃO COM SUFENTANIL

Viviane A. Queiroz (1), Daniele R. de Araújo (2), Cíntia M. S. Cereda (1), Eneida de  
Paula (1)

(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade de Campinas -  
UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil

(2) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC,  
Santo André, São Paulo, Brasil

Dentre os fármacos usados para prevenir e aliviar a dor encontram-se os anestésicos locais (AL) (Strichartz et al., Miller's anesthesia, 573:603, 2005). A bupivacaína (BVC) é o AL do tipo aminoamida, mais utilizado na terapia da dor aguda e crônica (Araujo et al., Rev Bras Anesthesiol., 316: 327, 2005). Sua combinação com opióides lipofílicos tornou-se uma prática comum para analgesia em procedimentos cirúrgicos, com o objetivo de reduzir a dose do AL sem comprometer a qualidade de analgesia (Lilker et al., J. Clin Anesth., 21:108, 2009). Contudo, a BVC é conhecida por apresentar uma acentuada toxicidade para o sistema nervoso central e sistema cardiovascular (Udelmann et al., Rev. Bras. Anesthesiol., 63:73, 2007). Uma alternativa para diminuir os efeitos tóxicos, bem como aumentar o efeito terapêutico é a utilização de sistemas de liberação modificada de fármacos, que empregam carreadores como ciclodextrinas (CDs). Neste trabalho avaliamos a eficácia anestésica da BVC (na forma do complexo BVC hidroxipropil-beta-ciclodextrina - BVC:HP- $\beta$ -CD, 1:1 razão molar) em associação com sufentanil (SUF), opióide comumente utilizado em associação com AL em procedimentos cirúrgicos (Kalra et al., Saudi. J. Anaesth., 4:178, 2010) em modelos animais. Foram realizados também ensaios de citotoxicidade *in vitro*, em cultura de células de fibroblastos 3T3 cuja viabilidade celular foi determinada através do teste de redução do MTT. Para os testes *in vivo*, foram utilizados ratos da linhagem Unib: WH (250 - 300g, n=7 / grupo), tratados por injeção intratecal na região de L5-L6 com BVC e BVC:HP- $\beta$ -CD nas concentrações de 4, 8 e 15mM (0,5; 0,25 e 0,125%). Estas formulações foram administradas também em associação com 0,0038mM (0,0015%) de sulfentanil. O bloqueio sensorial foi avaliado através do teste de pressão na pata (Fletvher et al., Anesth Analg., 84:90, 1997), com protocolo aprovado pelo comitê de ética da Unicamp (Prot. CEEA 1957-1). Nos testes *in vitro* as células 3T3 foram tratadas com as mesmas formulações descritas acima, mas em concentrações que variaram de 0,2 a 4 mM, sendo 0,00095 mM a concentração de SUF utilizada. Nos resultados do teste *in vivo*, a injeção de BVC:HP- $\beta$ -CD associada ao SUF, prolongou o efeito analgésico ( $p < 0,001$ ) com relação aos demais grupos (BVC; BVC+SUF e BVC:HP- $\beta$ -CD) em todas as concentrações testadas. Nos ensaios de citotoxicidade, os valores de IC<sub>50</sub> foram: 1,58; 1,64; 1,67 e 1,75 mM, para os respectivos grupos: BVC+SUF; BVC:HP- $\beta$ -CD+SUF; BVC e BVC:HP. Esses resultados indicam uma potencial aplicação clínica da associação de BVC: HP- $\beta$ -CD e SUF, para reduzir a frequência de administração e também a dose necessária de BVC para promover analgesia em procedimentos cirúrgicos. Agradecimentos: CNPq e FAPESP (Proc. 06/00121-9).

ESTUDO COMPARATIVO DE FORMULAÇÕES EM GEL DE BENZOCAÍNA:  
COMPOSIÇÃO, ESTABILIDADE E PERMEÇÃO NA PELE

Viviane R. Vieira Sobral (1) Ana Laís Nascimento Vieira (1) Michelle Franz-Montan  
(1), Cíntia Maria Cereda (1), Daniela Ribeiro de Araújo (2), Eneida de Paula (1)

(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil

(2) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC,  
Santo André, SP, Brasil

A benzocaína (BZC) é um anestésico local do tipo amino éster, que possui um rápido início de ação, mas uma curta duração, e é usado principalmente em formulações de uso tópico. O objetivo deste trabalho é avaliar a toxicidade *in vitro* (em cultura de células) e *in vivo* (análise histológica após aplicação tópica em pele de ratos), a capacidade de permeação através da pele de orelha e de mucosa esofágica de porco e o aspecto físico-químico das seguintes formulações de benzocaína em gel: BZC a 10% e 20%, BZC 20% comercial, BZC a 10% encapsulada em lipossomas (convencionais ou elásticos). A quantificação do teor de benzocaína das formulações foi realizada por HPLC e validada (parâmetros avaliados: linearidade, exatidão, precisão, seletividade e robustez) satisfatoriamente. No teste de degradação forçada, a BZC apresentou sensibilidade à hidrólise básica, ácida e à oxidação, demonstrada através de uma redução na área do pico da BZC e aparecimento de novos picos indicativos de degradação. Nos testes de estabilidade iniciados após o 3º mês de preparo, as formulações apresentaram boa estabilidade com relação ao pH e peroxidação lipídica, mas apresentaram aumento no teor de benzocaína, provavelmente devido à desidratação das formulações, hipótese ainda em investigação. Na avaliação de citotoxicidade sobre fibroblastos de camundongos Balb/c (linhagem 3T3) observou-se que as culturas tratadas com todos os géis contendo BZC apresentaram toxicidade às células, portanto a encapsulação em lipossomas não protegeu as células contra o efeito tóxico do anestésico. Os resultados parciais de permeação através da pele demonstraram que a formulação de Benzocaína a 20% comercial apresentou menor fluxo quando comparada às outras formulações preparadas em nosso laboratório ( $p < 0,05$ ), que não diferiram estatisticamente entre si. Agradecimento: Fapesp (# 06/00121-9 e 09/08860-3) e FAEPEX/Unicamp, Medley

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS DESTINADAS A LIBERAÇÃO  
PROLONGADA DE ANESTÉSICOS LOCAIS NA PELE

*Raquel de Melo Barbosa (1), Taciani Bella (1), Priscyla Marcato (2), Daniele R. de  
Araújo (3), Eneida de Paula (1)*

*(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

*(2) Instituto de Química, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil.*

*(3) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC,  
Santo André, SP, Brasil*

A diminuição de dores é destaque em muitas pesquisas na comunidade científica e um dos assuntos mais discutidos na área médica. Anestésicos locais (AL) aliviam a dor por bloquearem reversivelmente o processo de excitação-condução em nervos periféricos, porém possuem toxicidade proporcional à potência e a hidrofobicidade da molécula anestésica. A dibucaína (DBC), AL do tipo amida, e alvo desse projeto, é um derivado da quinolona cuja elevada toxicidade resultou na retirada de sua forma injetável do mercado norte-americano. Este projeto objetiva encapsular dibucaína em nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). As NLS com e sem DBC foram preparadas utilizando como componente lipídico miristato de miristila (MM) ou palmitato de cetila (CP) e poloxamer 188, como agente tensoativo. O preparo foi por homogeneização a alta pressão e sonicação de alta frequência; as NLS foram avaliadas quanto ao tamanho, polidispersidade, potencial zeta, % de encapsulação, perfil de liberação *in vitro* e citotoxicidade sobre células de fibroblastos (3T3). As NLS preparadas por ambas metodologias não diferiram entre si quanto ao tamanho, potencial zeta e polidispersidade; no entanto a carga superficial das partículas aumentou com a adição de DBC, principalmente para as NLS compostas de CP. A formulação contendo MM apresentou a maior encapsulação ( $89,50 \pm 3,89\%$ ) e as demais entre 70-80% de encapsulação do fármaco. As NLS mantiveram-se estáveis por um período de 6 meses. O perfil de liberação *in vitro* evidenciou liberação prolongada do fármaco por até 48, contra 2h observada para DBC livre. A encapsulação da dibucaína nas NLS possibilitou o aumento da estabilidade do fármaco, liberação prolongada e diminuição de sua citotoxicidade indicando potencial de aplicação clínica para esta nova formulação farmacêutica. Carreadores lipídicos nanoestruturados também estão sendo avaliados e difere das NLS pela adição de um lipídio líquido a temperatura ambiente. Agradecimentos: Fapesp, Capes.

COMPLEXOS DE ANESTÉSICOS LOCAIS EM CICLODEXTRINAS  
ENCAPSULADOS EM LIPOSSOMAS

*Ana Laís Nascimento Vieira (1), Viviane Roberta Vieira Sobral (1), Eneida de Paula (1)*

*(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

Anestésicos locais (AL) representam uma classe de fármacos utilizados para o tratamento, alívio ou eliminação da dor crônica ou aguda. Muitas pesquisas têm sido desenvolvidas com a finalidade de prolongar sua duração de ação e reduzir sua toxicidade sistêmica, através do uso de diferentes carreadores, como lipossomas e ciclodextrinas. Essas novas formulações possibilitam a liberação sustentada do fármaco no local de ação (prolongando o efeito anestésico) e evitam os picos de concentração plasmática das drogas (reduzindo a toxicidade). Neste trabalho objetivamos: i) desenvolver uma formulação contendo ropivacaína complexada em HP- $\beta$ CD (1:1) e posteriormente, encapsulada em lipossomas de fosfatidilcolina de ovo e  $\alpha$ -tocoferol (1,0:0,07 mol%), ii) caracterizar essa nova formulação anestésica, comparando-a com as preparações comerciais deste fármaco, quanto à estabilidade e liberação sustentada do anestésico. A ropivacaína foi escolhida por apresentar longa duração e menor toxicidade para o sistema nervoso central e cardíaco (em relação à bupivacaína). A eficiência de encapsulação nos lipossomas foi de  $33,04 \pm 2,36$  % (coeficiente de partição = 102,06) em pH 7,0. O tamanho das vesículas ( $220 \pm 20,3$  nm) e o potencial zeta (-22,3 mV) mostraram-se estáveis durante 30 dias. O nível de peroxidação lipídica no período avaliado mostrou-se dentro dos limites previstos (0,02nM). Tendo em vista os resultados obtidos até o presente, os dados sugerem que o sistema ternário Ropivacaína-Ciclodextrina-lipossomas pode representar uma opção no desenvolvimento de formulações anestésicas de liberação sustentada, pois a formulação obtida apresenta boa taxa de encapsulação do complexo e possui estabilidade física e química. Agradecimentos: FAPESP, UNICAMP, Laboratório de Biomembranas, Medley.

PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS POR  
MICROSCOPIA E ESPECTROSCOPIA DE CORRELAÇÃO DE FÓTONS

*Renato Grillo (1,2), Nathalie F. S. de Melo (1,2), Cassia Z. Pimentel (1), Eneida de  
Paula(2), André H. Rosa (1), Leonardo F. Fraceto (1,2)*

*(1) Departamento de Engenharia Ambiental, Universidade Estadual Paulista Júlio de  
Mesquita Filho, Sorocaba, S/P*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de  
Campinas, Campinas S/P*

Nos últimos anos vem aumentando o interesse do uso da nanotecnologia em diferentes áreas de estudo, como é o caso da agricultura, farmácia, terapêutica médica, eletrônica, ciência forense, fibras e produtos têxteis [Poovi et al., *Res. J. Nanosci. and Nanotech.*, 2010]. Dentre alguns produtos nanotecnológicos já desenvolvidos, destacam-se as nanopartículas poliméricas, que são partículas coloidais de tamanho variando entre 1 a 1000 nm, que podem ser preparadas utilizando diferentes tipos de polímeros sintéticos ou naturais. Nestes sistemas nanoparticulados, moléculas bioativas podem ser encapsuladas, adsorvidas ou dispersas sobre a matriz polimérica das nanopartículas, promovendo uma liberação controlada destes compostos [Grillo et al., *J. Drug Targeting* 18, p. 688-699, 2010]. Neste estudo foram preparadas e caracterizadas nanopartículas poliméricas, utilizando diferentes polímeros biodegradáveis, dentre eles, poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL), poli(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), alginato e quitosana (ALG-QUIT) a fim de avaliar sua morfologia, tamanho e potencial zeta. As nanopartículas de PCL e PLGA foram preparadas pelo método de deposição interfacial (Fessi et al., *Int. J. Pharm.* 55, p. R1-R4, 1988) e as nanopartículas de ALG-QUIT foram preparadas por gelificação iônica [Sarmiento et al., *Carbohydrate Polymers* 66, p. 1-7, 2006]. A morfologia e o diâmetro médio das nanopartículas nas suspensões foram determinadas por espectroscopia de correlação de fótons (Malvern Zetasizer), microscopia eletrônica de transmissão (JEOL 1200EX II) e microscopia de força atômica (Nanosurf Easy Scan 2). O potencial zeta foi realizado com analisador de potencial Zeta (Zeta Malvern) à temperatura ambiente. As imagens de microscopia mostraram ausência de agregados nas formulações e partículas com estruturas densas e sólidas. O diâmetro médio das nanopartículas foram entre 100 e 600 nm e o potencial zeta entre -20 mV e -40 mV, revelando uma boa estabilidade entre as formulações. O presente estudo utilizou técnicas importantes para caracterização de sistemas nanoparticulados e os resultados obtidos até o presente momento mostraram que as nanopartículas são promissoras para carrear moléculas bioativas. Agradecimentos: Fapesp, Fundunesp e CNPq

NANOCARREADORES POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DOS  
ANESTÉSICOS LOCAIS (LIDOCAÍNA E PRILOCAÍNA)

*Diego Baratelli (1), Nathalie F.S. de Melo (1), Eneida de Paula (2), Daniele R. de  
Araújo (3), André H. Rosa (1), Leonardo Fernandes Fraceto (1,2)*

*(1) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo,  
Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

*(3) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC,  
Santo André, SP, Brasil*

Anestésicos locais (AL) são substâncias capazes de causar diminuição da sensibilidade, motricidade e função autonômica, através do bloqueio da geração e propagação do potencial de ação em tecidos eletricamente excitáveis. A lidocaína e prilocaína são AL da classe das amino-amidas, a absorção dos mesmos pela circulação sanguínea é afetada pela lipossolubilidade, pKa e taxa de ligação a proteínas. Contudo a toxicidade dos AL é proporcional a sua potência, podendo ser sistêmica ou local (neurotóxica e cardiotoxica), logo as reações adversas comumente associadas ao uso da lidocaína e prilocaína são relatadas na literatura. Atualmente a área farmacêutica busca melhorar a eficácia destes fármacos através de sistemas de liberação modificada, ou seja, carreadores com o intuito de alterar as propriedades terapêuticas do fármaco, como o aumento da estabilidade do mesmo, melhorar o controle da administração dos fármacos com uma liberação mais lenta e prolongada, maior adesão do paciente, direcionamento a tecidos-alvo, assim como, a diminuição da toxicidade e conseqüentemente suas reações adversas. Neste sentido a presente proposta de trabalho visa desenvolver um sistema carreador utilizando nanopartículas poliméricas para a mistura dos anestésicos locais lidocaína e prilocaína. Os sistemas serão caracterizados quanto a estabilidade físico-química (dispersão de tamanho, potencial zeta, pH em função do tempo), a eficiência de encapsulação dos fármacos, ensaios de liberação *in vitro* e avaliação da citotoxicidade *in vitro* em fibroblastos e queratinócitos humanos (Triplan Blue; Rodamina B; MTT e MTS) e testes de permeação cutânea *in vitro* das formulações. Desta forma, pretende-se gerar uma nova formulação para estes anestésicos locais visando futuras aplicações em clínica. Agradecimentos: Fapesp, CNPq e Fundunesp.

PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS  
CONTENDO LIDOCAÍNA, DESENVOLVIDAS PARA O TRATAMENTO DA  
DOR

*Estefânia V.R. Campos (1), Nathalie F.S. de Melo (1,2), Renato Grillo (1,2), Eneida de Paula (2), André H. Rosa (1), Leonardo Fernandes Fraceto (1,2)*

*(1) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

A lidocaína (LDC) é um anestésico local do tipo amino-amida. Nanoesferas (NE) são carreadores que apresentam uma estrutura matricial composta por polímeros biodegradáveis onde o fármaco pode estar aprisionado nesta estrutura ou então adsorvido na superfície da NE. A associação da LDC com sistemas nanoestruturados poliméricos pode ser capaz de promover efeitos desejáveis como aumento da duração de ação e diminuição da toxicidade sistêmica. Neste trabalho, desenvolveu-se nanoesferas utilizando o polímero biodegradável poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL) veiculando o anestésico local LDC. Este estudo teve como objetivo caracterizar a associação entre a LDC e as NE de PCL através de medidas de tamanho, polidispersão e potencial zeta, análise de pH da suspensão, quantificação da taxa de associação, ensaio de liberação *in vitro* e testes de viabilidade celular com a suspensão de NE-PCL com LDC. A LDC foi incorporada em NE-PCL, preparadas pelo método de dupla emulsificação. A LDC foi quantificada por CLAE a partir de curva analítica validada, o potencial zeta e o tamanho das partículas foram determinados utilizando um analisador de tamanho de partículas (Malvern Zetasizer). A LDC livre foi determinada utilizando-se o método de ultrafiltração/centrifugação. O ensaio de liberação *in vitro* foi realizado utilizando-se um modelo de dois compartimentos. O diâmetro das NE-PCL contendo LDC variou entre 380-450 nm. O potencial zeta das partículas variou entre -12,2 mV e -22 mV, indicando estabilidade das formulações. A suspensão de NE-PCL contendo LDC mostrou-se estável no período de 120 dias de armazenamento em temperatura ambiente devido a pequena variação de pH. A quantidade de LDC associada às NE-PCL foi de 93,3%. O ensaio de liberação *in vitro* para NE-PCL com LDC demonstrou liberação sustentada durante 6 h indicando que a associação da LDC com as NE-PCL modifica o perfil de liberação deste fármaco. Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* demonstraram que as NE-PCL contendo LDC não afetaram a viabilidade celular quando comparada com LDC livre, ficando evidente o efeito protetor das NE-PCL. Agradecimentos: Fapesp, CNPq e Fundunesp.

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA O ANESTÉSICO LOCAL  
ARTICAÍNA VISANDO APLICAÇÕES EM ODONTOLOGIA

*Nathalie F.S. de Melo (1,2), Estefânia V.R. Campos (1), Renato Grillo (1,2), Eneida de Paula (2), André H. Rosa (1), Leonardo Fernandes Fraceto (1,2)*

*(1) Departamento de Engenharia Ambiental, Unesp/Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

Os anestésicos locais (AL) são moléculas anfifílicas utilizadas no controle da dor crônica ou aguda e que possuem toxicidade proporcional à potência. Os principais efeitos tóxicos dos AL são decorrentes de sua absorção sistêmica, após administração regional, e pode levar à neurotoxicidade e/ou cardiotoxicidade. A articaína, ATC, é um AL da classe das amino-amidas, que têm sido o fármaco de escolha em procedimentos odontológicos, anestesia regional e terapia da dor aguda e crônica. A melhor eficácia anestésica da ATC é baseada no fato deste anestésico apresentar uma maior difusão entre os tecidos. Porém, a principal complicação associada ao uso da ATC é a parestesia longa ou permanente. A parestesia caracteriza-se por uma sensação de dormência ou formigamento. Outra desvantagem está associada à alta concentração utilizada de ATC, uma vez que a lesão dos nervos mandibulares é concentração-dependente, aumentando o risco de ocorrência das mesmas. Uma alternativa que atualmente tem se mostrado capaz de promover estes efeitos desejáveis é a liberação modificada desses fármacos, através do desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Desta forma, o a partir do desenvolvimento de sistemas de liberação para o anestésico local ATC, acredita-se que os efeitos tóxicos relacionados ao uso deste anestésico possam ser diminuídos, uma vez que a liberação mais lenta poderá aumentar o tempo de ação e diminuir seus efeitos tóxicos e assim utilizar menores concentrações de anestésico local de forma a produzir no mínimo o mesmo efeito terapêutico, porém com menor toxicidade. O objetivo deste trabalho é preparar, caracterizar diferentes sistemas carreadores como: os lipossomas, as micro e nanopartículas poliméricas (com polímeros biodegradáveis como o poli-lático-co-glicólico-PLGA e o poli- $\epsilon$ -caprolactona-PCL), as nanopartículas lipídicas sólidas e géis bioadesivos para o anestésico local articaína (forma neutra e/ou ionizada) visando o desenvolvimento de formulações anestésicas para uso tópico ou infiltrativo a fim de que estas formulações possam ser alternativas de escolha para utilização em clínica odontológica. Além do preparo e caracterização, serão avaliadas a citotoxicidade *in vitro* de todas as formulações em comparação com o anestésico comercial para avaliação da toxicidade das formulações.

Agradecimentos: Fapesp, CNPq e Fundunesp.

## PRAMOXINA LIPOSSOMAL: PREPARO E CARACTERIZAÇÃO

*Cíntia Matsumoto (1), Eneida de Paula (1)*

*(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

A dor é uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada ao dano tecidual, real ou potencial. Dentre os fármacos usados para tratamento da dor estão os anestésicos locais (AL), que se ligam reversivelmente às membranas excitáveis, inativando temporariamente canais de sódio voltagem-dependente, de forma a bloquear a propagação do estímulo nervoso. Os AL têm tempo de duração relativamente curto e apresentam toxicidade para os sistemas nervoso central e cardiovascular. Novas formulações anestésicas de liberação sustentada, utilizando sistemas carreadores como os lipossomas, mostraram-se capazes de manter o AL por mais tempo no local de ação, prolongando a duração de seu efeito e reduzindo níveis plasmáticos e a toxicidade sistêmica. A pramoxina (PMX) ou pramocaína, diferente dos AL mais comuns, é um amino-éter, sendo que seu grupo amina ionizável faz parte de um anel morfolínico (hexanel com dois heteroátomos, N e O, em justaposição). Nesse trabalho está sendo preparado e caracterizado um novo sistema de liberação sustentada para pramoxina, utilizando lipossomas (extrudados, em filtros de 400nm, compostos de fosfatidilcolina de ovo, EPC, colesterol e  $\alpha$ -tocoferol na razão molar de 4:3:0,07) como carreador, com a finalidade de melhorar as propriedades farmacológicas da PMX, objetivando futura aplicação clínica. Determinamos as propriedades óticas da PMX na região do UV ( $\lambda_{\text{máx}} = 286\text{nm}$  e coef. absorvidade molar =  $3072 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  e  $\lambda_{\text{em}} = 324\text{nm}$ , em pH 7,4) e sua constante de dissociação ( $\text{pK}_a = 7$ ). A interação da PMX com lipossomas é forte – em comparação com a de outros AL, já que o valor do coeficiente de partição (P) em lipossomas compostos de EPC foi igual a 361,3 (eficiência de encapsulação, EE = 69%); já em lipossomas convencionais (EPC:colesterol: $\alpha$ -tocoferol) os valores encontrados foram  $P = 751,7$  e  $EE = 78,4\%$ . O tamanho dos lipossomas extrudados (392,6nm) não variou significativamente após encapsulação da PMX. Agradecimentos: SAE/UNICAMP e FAPESP (# 06/00121-9).

## COMPLEXAÇÃO DO ANESTÉSICO LOCAL BUTAMBEN EM HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA

*Livia Sanches e Pinheiro (1), Cintia Maria Saia Cereda (1), Eneida de Paula (1)*  
(2)

(1) *Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil.*

Anestésicos locais (AL) são empregados para alívio da dor aguda ou crônica, pois são moléculas anfifílicas com grande afinidade pela membrana celular que bloqueiam reversivelmente o canal de sódio voltagem dependente, impedindo a propagação do impulso nervoso, pela interrupção do processo de excitação em fibras nervosas periféricas. Um dos grandes desafios da pesquisa farmacêutica é o desenvolvimento de um anestésico para uso clínico que apresente elevada potência e baixa toxicidade. Uma alternativa para esse problema é o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada, em que AL de uso clínico são encapsulados em lipossomas, micro/nano esferas ou complexados em ciclodextrinas. Relatos na literatura indicam um aumento na duração da anestesia e diminuição da toxicidade intrínseca dos AL quando assim veiculados (de Paula et al, Rec. Pat. Drug Deliv. Form. 4:23, 2010). Neste trabalho, objetivamos desenvolver uma formulação para o anestésico *n*-butil-*p*-aminobenzoato (butamben, BTB) complexado com hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD), visando a melhora nas propriedades farmacológicas do BTB. Inicialmente determinamos as propriedades ópticas e de fluorescência ( $\lambda_{\text{abs}} = 285\text{nm}$   $\epsilon = 22892 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  e  $\lambda_{\text{em}} = 354\text{nm}$ ) do BTB em tampão Hepes 20mM pH 7,4, 25 °C. A intensidade de fluorescência do BTB foi medida em soluções água-etanol de diferentes polaridades, sendo que o rendimento quântico de fluorescência do BTB aumentou em 20x em etanol absoluto; na presença de HP- $\beta$ -CD o anestésico mostrou intensidade de fluorescência compatível com meio de baixa polaridade, evidenciando a formação do complexo de inclusão. Variações na fluorescência do BTB em função do tempo mostraram que a complexação ocorre em cerca de 30 min e que a estequiometria da complexação é de 1:1 BTB: HP- $\beta$ -CD. Agradecimentos: PIBIC/CNPq e FAPESP (# 06/00121-9).

## PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE BUTAMBEN EM LIPOSSOMAS ELÁSTICOS E CONVENCIONAIS

*Cíntia Maria Saia Cereda (1), Michelle Franz-Montan (1), Bruna R. Casadei (1),  
Daniele R. de Araújo (2), Eneida de Paula (1)*

*(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

*(2) Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC - UFABC,  
Santo André, SP, Brasil*

Butamben é um anestésico local da família dos ésteres usado em formulações tópicas para pele e mucosa (Maestrelli et al., Int. J. Pharm. 395:222, 2010). A encapsulação do butamben em vesículas lipossomais tem como objetivo o aumento da meia-vida *in vivo*, a redução da toxicidade sistêmica e a melhora da sua limitada solubilidade aquosa. Este estudo mostra a preparação e a caracterização de formulações de butamben em lipossomas convencionais e elásticos. Os lipossomas elásticos foram compostos pela combinação de um fosfolípídeo e um agente surfactante, que leva a uma diminuição do empacotamento dos lipídios na bicamada com um aumento na capacidade de deformação da vesícula (Cevc & Blume, Biochim Biophys Acta. 1104:226, 1992). O butamben foi encapsulado em lipossomas extrudados (100nm) convencionais (fosfatidilcolina de ovo, colesterol e alfa-tocoferol, proporção molar de 4:3:0,07) e elásticos (fosfatidilcolina de ovo e polioxietileno-lauril-éster, 60:40 v/v). A eficiência de encapsulação e o coeficiente de partição entre membrana e água (P) foram determinados pelo método de separação de fases. Os valores de P obtidos para formulações convencionais e elásticas foram  $1136 \pm 241$  e  $2025 \pm 234$ , respectivamente. O tamanho das vesículas lipossomais extrudadas foi determinado pela técnica de espalhamento de luz. As medidas mostraram que os tamanhos das vesículas convencionais ( $175,6 \pm 27,8$ nm) e elásticas ( $69,0 \pm 10,4$ nm) não apresentaram alterações após a incorporação do anestésico ( $p > 0,05$ ). A organização da membrana lipossomal foi avaliada pela técnica espectroscópica de ressonância paramagnética eletrônica, com uso do marcador de spin 5-docil estearato incorporado à membrana lipossomal, na razão molar de 2mol%. Os lipossomas elásticos apresentaram um menor parâmetro de ordem que o dos lipossomas convencionais. Esse aumento de fluidez explica a maior quantidade de anestésico encapsulada no lipossoma elástico. Futuros experimentos serão realizados para avaliar a permeação dos lipossomas elásticos vs. convencionais através da pele. Agradecimentos: PNPd-CAPES (Proc.2611/09-0) and FAPESP (Proc.06/00121-9).

NOVAS FORMAS FARMACÊUTICAS COM ANESTÉSICOS LOCAIS EM  
ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA OU DE CARREADORES

Eneida de Paula (1), Mario A. Braga (1), Marina G. Mello(1), Jaqueline Olívio(1),  
Camila M. G. Silva (1)

(1) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo.

Dentre os projetos voltados ao desenvolvimento de novas formulações anestésicas de liberação sustentada em fase inicial no laboratório de Biomembranas, destacamos a caracterização da complexação de dibucaína com hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) e dois projetos envolvendo novas abordagens metodológicas, a saber: i) a associação de diferentes carreadores (“remote drug loading” da ropivacaína em lipossomas com gradiente iônico) e ii) a associação medicamentosa (entre bupivacaína e clonidina) a serem complexadas com um único sistema carreador, *i.e.* HP- $\beta$ -CD. No primeiro caso serão usados lipossomas preparados com lipídios de alta temperatura de transição de fases e contendo sal no compartimento aquoso interno, de modo a reter a fração de anestésico na forma protonada, como descrito na literatura (Grant et al, Anesthesiology 101:133, 2004). No segundo caso avaliaremos molecularmente a associação do anti-hipertensivo clonidina com HP- $\beta$ -CD e depois o sistema ternário: AL-clonidina- HP- $\beta$ -CD, buscando diminuir a toxicidade e a necessidade de reindução anestésica em procedimentos cirúrgicos de longa duração (Columb & Ramsaran, Anaesth. & Int. Care Med.11:113, 2010). Em ambos os casos objetivamos caracterizar, molecularmente, a interação dos fármacos com o sistema carreador, selecionar - através de ensaios *in vitro* - as formulações promissoras que poderão vir a ser usadas em ensaios de uso infiltrativo, em animais.

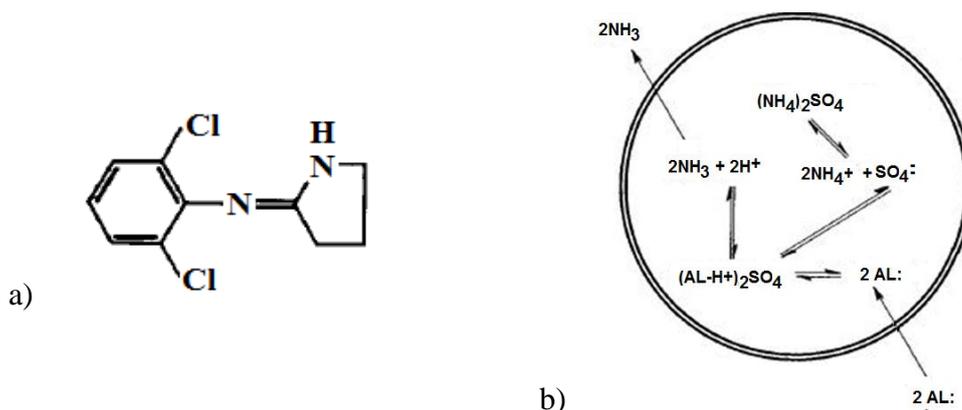


Fig. 1 a) Estrutura da clonidina e b) representação de lipossoma com gradiente de sulfato de amônio, usado para encapsulação do anestésico local bupivacaína (modificado de Grant et al, 2004). Suporte financeiro: FAPESP (Proc. 06/00121-9), CNPq, Faepex/Unicamp.

EFICÁCIA ANESTÉSICA DA PREPARAÇÃO DE BUPIVACAÍNA COM  
HIDROXIPROPIL Beta-CICLODEXTRINA EM BLOQUEIO DO NERVO  
ALVEOLAR INFERIOR.

*Luciano Serpe (1), Fabiana Pinchetti Nolasco (1), Cristina Saragiotto Caldas (1),  
Maria Cristina Volpato (1), Eneida de Paula (2), Francisco Carlos Groppo (1).*

*(1) Departamento de Ciências Fisiológicas. Área de Farmacologia, Anestesiologia e  
Terapêutica. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. UNICAMP, Piracicaba, São  
Paulo, Brasil.*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

As substâncias mais utilizadas para o controle da dor trans-operatória em Odontologia e, em muitas circunstâncias também na Medicina, são os anestésicos locais (AL). Porém, estes ainda apresentam limitações no que diz respeito a sua toxicidade e tempo de duração. A toxicidade de alguns anestésicos locais, como a bupivacaína, tem cada vez mais levado à pesquisa de carreadores, tais como as ciclodextrinas, que permitam capacidade anestésica similar, porém com toxicidade menor. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia anestésica de uma formulação de bupivacaína em hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) (Grupo 1), com a bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000 (Grupo 2) e com a bupivacaína 0,5% sem vasoconstritor (Grupo 3), no bloqueio do nervo alveolar inferior em 30 ratos. Os anestésicos foram aplicados aleatoriamente no lado esquerdo ou direito, sendo o lado contra-lateral utilizado como controle (NaCl 0,9% ou HP- $\beta$ -CD sem AL). As preparações anestésicas foram depositadas próximo ao forame mandibular, sendo avaliadas latência e duração da anestesia pulpar, por meio da aplicação de estímulo elétrico (“pulp tester”). Os resultados (média $\pm$ desvio padrão) mostraram que não houve diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,3181$ ) entre os tempos de anestesia dos Grupos 1 (69,5 $\pm$ 25,7min), 2 (98,3 $\pm$ 44,4min) e 3 (56,0 $\pm$ 20,7min). Os tempos de latência também não mostraram diferenças significantes ( $p=0,1332$ ) entre os Grupos 1 (3,6 $\pm$ 2,1min), 2 (2,0 $\pm$ 0,7min) e 3 (4,6 $\pm$ 4,3min). Concluímos que a complexação da bupivacaína com HP- $\beta$ -CD, bem como a adição de epinefrina 1:200.000 não causou melhora na atividade anestésica da formulação sem vasoconstritor, no modelo empregado no presente estudo.

Agradecimentos: FAPESP.

EFEITOS MODULATÓRIOS DA LIDOCAÍNA ASSOCIADA A CARREADORES  
SOBRE A PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM CÉLULAS EPITELIAIS ORAIS  
HUMANAS

*Luiz Eduardo Nunes Ferreira (1), Bruno Vilela Muniz (1), Maria Cristina Volpato (1),  
Eneida de Paula (2), Francisco Carlos Groppo(1).*

*(1) Departamento de Farmacologia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Unicamp,  
Piracicaba, São Paulo, Brasil.*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo,  
Brasil*

O objetivo foi avaliar os efeitos da lidocaína livre, associada a lipossomas e ciclodextrina sobre a produção de IL-1 $\alpha$  e IL-6 em células epiteliais orais. Células HaCat foram expostas a concentrações variadas de lidocaína (1, 10 e 100  $\mu$ M) livre ou associada a carreadores por 6 horas e 24 horas. Terminado período de incubação as citocinas foram dosadas por ELISA e as células foram quantificadas por contagem no microscópio óptico. Os dados foram submetidos ao teste estatístico de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon, dependendo da variável. As formulações mais concentradas (10 e 100  $\mu$ M) de lidocaína, na forma de solução aquosa e lipossomal, causaram diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) do número de células após 6 horas de incubação. A ciclodextrina não afetou a população de células nesse tempo. As menores concentrações também não afetaram a população celular, independentemente do carreador utilizado. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0,8803$ ) entre nenhuma das formulações em relação ao controle ou entre si, considerando o período de 24 horas. As formulações lipossomal e com ciclodextrina induziram significativamente ( $p < 0,05$ ) menor concentração da citocina IL-6 do que aqueles observados no grupo controle e com solução aquosa de lidocaína, sendo que estes dois últimos grupos não mostraram diferenças significantes entre si. As concentrações de IL-1 $\alpha$  obedeceram ao mesmo padrão observado para a IL-6. Concluímos que a lidocaína é capaz, no modelo estudado, de induzir toxicidade às células epiteliais orais, de maneira concentração- e tempo-dependente, causando diminuição do número de células ou induzindo as citocinas IL-6 e IL-1 $\alpha$ . Além disso, é possível que os carreadores lipossomais e ciclodextrina diminuam significativamente os efeitos tóxicos observados com a lidocaína livre de carreadores.

EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E  
MULTILAMELAR DE ARTICAÍNA, EM BLOQUEIO DO NERVO  
INFRAORBITAL, EM RATOS

*Camila Batista da Silva (1), Cleiton Pita dos Santos (1), Francisco Carlos Groppo  
(1), José Ranali (1), Eneida de Paula (2), Maria Cristina Volpato (1)*

*(1) Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba,  
Unicamp, Piracicaba, São Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia anestésica de duas formulações de articaína encapsulada em lipossomas (uni e multilamelar), comparando-as com uma solução comercial de articaína 4% com epinefrina 1:100.000, no bloqueio do nervo infraorbital. Foram utilizados 24 ratos, sendo 8 animais para cada preparação anestésica a ser testada: solução comercial de articaína 4% com epinefrina 1:100.000; suspensão lipossomal unilamelar de articaína 4%; suspensão lipossomal multilamelar de articaína 4%. O lado esquerdo serviu como controle interno para cada animal, recebendo solução de cloreto de sódio 0,9%, suspensão de lipossomas unilamelares ou suspensão de lipossomas multilamelares, de acordo com a preparação recebida no lado direito. Após sedação leve com tiopental sódico (25mg/kg), e comprovação de que o animal respondia à estimulação dolorosa (preensão da cauda), cada rato recebeu 0,1 mL da respectiva preparação no forame infra-orbitário do lado direito (lado teste). O tempo de anestesia da região foi avaliado através do pinçamento do lábio superior, a cada 5 minutos, até o primeiro sinal de resposta aversiva do animal, indicando o final da anestesia. Os resultados foram submetidos a análise de variância com nível de significância de 5%. Todas as formulações foram eficazes em promover anestesia no lábio superior após bloqueio do nervo infraorbital. Os animais apresentaram anestesia no lábio superior (sucesso de 100%) e isto ocorreu imediatamente após a injeção em todos animais (latência imediata). Não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p=0,2847$ ) entre as formulações testadas. Conclui-se que as formulações lipossomais de articaína, tanto uni quanto multilamelares, apresentam eficácia semelhante à promovida pela articaína associada à epinefrina, em tecido mole, após o bloqueio do nervo infraorbital. Agradecimento: FAPESP 2006/00121-9 e 2009/11842-7

EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E  
MULTILAMELAR DE MEPIVACAÍNA EM BLOQUEIO DO NERVO  
INFRAORBITAL EM RATOS

*Cristina S. Caldas (1), Luciano Serpe (1), Fabiana P. Nolasco (1), Francisco C.  
Groppo (1), Eneida de Paula (2), Maria Cristina Volpato (1)*

*(1) Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia de  
Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba/ SP*

*(2) Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de  
Campinas, Campinas/ SP*

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de duas formulações de mepivacaína encapsulada em lipossomas (uni e multilamelar), comparando-as com uma solução comercial de mepivacaína 2% associada a epinefrina 1:100.000 em bloqueio do nervo infraorbital de ratos. 30 animais foram divididos em 3 grupos (n=10), que receberam a injeção de uma das seguintes formulações: Grupo 1: mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000; Grupo 2: suspensão lipossomal multilamelar de mepivacaína 3% e Grupo 3: suspensão lipossomal unilamelar de mepivacaína 3%. Os lados contralaterais (controle) receberam solução de NaCl 0,9% (Grupo 1); suspensão lipossomal multilamelar (Grupo 2) e suspensão lipossomal unilamelar (Grupo 3). Os animais receberam 0,1mL das preparações próximo ao forame infraorbitário. O tempo de anestesia da região foi avaliado através do pinçamento vigoroso do lábio superior, a cada 5 minutos, até que fosse obtido o primeiro sinal de resposta aversiva do animal, indicando, assim, o final da anestesia. Os dados foram submetidos a ANOVA (teste t LSD), com nível de significância 5%. A duração da anestesia (média e desvio padrão, em min) para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente, foi:  $106 \pm 43,8$ ;  $59,5 \pm 18,6$  e  $69,5 \pm 40,1$ . O grupo 1 apresentou maior duração da anestesia ( $p < 0,05$ ), sem diferença entre os demais grupos ( $p > 0,05$ ). Todos os animais apresentaram anestesia do lábio imediatamente após a injeção do anestésico. Conclui-se que as formulações lipossomais de mepivacaína apresentam menor duração da anestesia quando comparadas à solução de mepivacaína com epinefrina. Apoio: FAPESP # 2009/11848-5.

EFICÁCIA ANESTÉSICA DAS PREPARAÇÕES LIPOSSOMAIS UNI E  
MULTILAMELAR DE ARTICAÍNA, EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR  
INFERIOR, EM RATOS

*Camila Batista da Silva (1), Cleiton Pita dos Santos (1), Francisco Carlos Groppo  
(1), José Ranali (1), Eneida de Paula (2), Maria Cristina Volpato (1)*

*(1)Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba,  
Unicamp, Piracicaba, São Paulo, Brasil*

*(2)Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São  
Paulo, Brasil*

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia anestésica de duas formulações de articaína encapsulada em lipossomas (uni e multilamelar), comparando-as com uma solução comercial de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos. Os animais foram anestesiados com ketamina (Dopalen - 90mg/kg) e xilazina (Rompun -10mg/kg) via intramuscular, sendo fixados fios de cobre nos molares inferiores dos 2 lados. Após o retorno da anestesia geral os animais foram sedados com 25mg/kg de tiopental via intraperitoneal, permanecendo responsivos a estímulo doloroso. Em seguida foi avaliado o limiar basal de resposta pulpar com a aplicação do estímulo elétrico aos dentes (aparelho “pulp tester”), e após esse procedimento, foi realizada a injeção de 0,2mL de formulação anestésica no lado direito para bloqueio do nervo alveolar inferior. O lado esquerdo recebeu solução de NaCl 0,9% (controle). De acordo com o grupo, aleatoriamente formado (15 animais/grupo), os animais receberam a injeção de uma das seguintes formulações, próximo ao forame mandibular do lado direito: Formulação de articaína 4% encapsulada em lipossomas unilamelares, formulação de articaína 4% encapsulada em lipossomas multilamelares e solução comercial de articaína 4% com epinefrina 1:100.000. Foram avaliados sucesso, latência e duração da anestesia pulpar. Os resultados foram submetidos aos testes Kruskal-Wallis (latência), Anova (duração da anestesia) e Log-Rank - método B. Rosner (sucesso), com nível de significância de 5%. Não foram observadas diferenças estatísticas entre as formulações com relação a taxa de sucesso ( $p>0,05$ ), latência ( $p=0,8357$ ) e duração da anestesia ( $p=0,5066$ ). Conclui-se que as formulações lipossomais de articaína encapsulada em lipossomas uni e multilamelares apresentam eficácia anestésica semelhante à Solução de articaína 4% com epinefrina 1:100.000, em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos. Agradecimento: FAPESP 2006/00121-9; 2009/11842-7

EFICÁCIA ANESTÉSICA DE DUAS PREPARAÇÕES DE PRILOCAÍNA  
LIPOSSOMAL EM BLOQUEIO DO NERVO ALVEOLAR INFERIOR, EM RATOS

*Fabiana Pinchetti Nolasco<sup>1</sup>, Cristina Saragiotto Caldas<sup>1</sup>, Luciano Serpe<sup>1</sup>, Eneida de Paula<sup>2</sup>, Maria Cristina Volpato<sup>1</sup>, Francisco Carlos Groppo<sup>1</sup>*

*(1) Departamento de Ciências Fisiológicas. Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica Medicamentosa. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, Piracicaba, São Paulo, Brasil*

*(2) Departamento de Bioquímica. Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil*

O objetivo foi avaliar a eficácia das formulações: prilocaína 3% lipossomal unilamelar (LUV), prilocaína 3% lipossomal multilamelar (MLV) e prilocaína 3% com felipressina 0,03UI/mL (PRL), em bloqueio do nervo alveolar inferior em ratos. Trinta e sete ratos foram divididos, aleatoriamente, em 3 grupos e submetidos à anestesia geral (xilazina 10mg/Kg e ketamina 90mg/Kg, IM) para fixação de 2 fios de cobre sobre molares inferiores (um para cada lado). Os fios de cobre foram condutores da eletricidade aplicada pelo pulp tester. Ao retornar da anestesia geral, os animais foram sedados com tiopental sódico (25mg/Kg, IP), os animais que estavam responsáveis a estímulos foram submetidos ao bloqueio bilateral do nervo alveolar inferior com o volume de 0,2 mL da formulação teste em um lado e o mesmo volume de soro fisiológico 0,9% do outro (controle). O tempo de latência foi verificado em intervalos de 2 minutos e o de duração em intervalos de 5 minutos. Não houve diferenças significantes entre os grupos considerando o tempo de latência (ANOVA:  $p=0.2792$ ), mas considerando a duração anestésica as formulações se comportaram diferentes. O MLV apresentou maior duração ( $41\pm 9\text{min}$ ) quando comparada à LUV ( $25\pm 7\text{min}$ ) pelo teste Kruskal-Wallis ( $p=0,0259$ ). O grupo MLV e LUV ( $41\pm 9\text{min}$ ;  $25\pm 7\text{min}$ ) comportaram-se diferente do PRL ( $59\pm 20\text{min}$ ) pelo teste de Kruskal-Wallis ( $p=0,047$  e  $p=0,0001$ ). Conclui-se que o grupo MLV obteve maior duração de anestesia que o LUV e aproximado do PRL. Suporte: FAPESP 2009/11797-1