

INOVA USCS

CONNEPEI

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

**DESENVOLVIMENTO E OBTENÇÃO DE LÍQUIDO IÔNICO COM OS SAIS
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA E DICLOFENACO DE SÓDIO**

Letícia Ishara Afonso

leticia.afonso@sou.unifal-mg.edu.br

Universidade Federal de Alfenas

Letícia Carvalho Rocha

leticia.rocha@sou.unifal-mg.edu.br

Universidade Federal de Alfenas

Flávia Chiva Carvalho

flavia.chiva@unifal-mg.edu.br

Universidade Federal de Alfenas

Palavras-chave: Administração transdérmica de medicamentos. Insumos Farmacêuticos Ativos. Líquidos Iônicos. Sistemas de Liberação de Fármacos.



INOVA
USCS
UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

CONNEPEI

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos fármacos é frequentemente limitado pela baixa permeabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs). A permeabilidade, que controla a absorção do medicamento no organismo, pode afetar a eficácia terapêutica. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) visa categorizar os IFAs em 4 classes diferentes: os IFAs de classe III como a lidocaína têm baixa permeabilidade como fator limitante para absorção.

Para a classificação do IFA quanto à solubilidade, com base no BCS, é necessário calcular a razão entre a dose máxima do IFA por administração descrita em bula de uma única vez (em mg) e a sua solubilidade (em mg/mL). Com resultados menores ou iguais a 250 mL, o IFA é classificado como de alta solubilidade. Resultados maiores que 250 mL indicam que o IFA é de baixa solubilidade.

Nesse contexto, os líquidos iônicos (LI) surgem como uma solução promissora para superar essa barreira, sendo uma estratégia para aumentar a permeabilidade dos fármacos de classe III. Líquidos iônicos são sais orgânicos amorfos, formados pela combinação de um cátion cíclico orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico, cujo ponto de fusão é menor que 100°C. Também são explorados no aumento da permeabilidade. A preparação de lidocaína como líquido iônico tem como propósito aumentar a absorção de lidocaína na pele e, assim, encurtar o tempo para atingir a anestesia local.

Na literatura ainda há raras citações sobre possibilidades para a combinação de IFAs e excipientes disponíveis que apresentem melhora na eficácia após formação do líquido iônico. Com a devida comprovação da formação dos líquidos iônicos através de métodos de caracterização, é possível avaliar a solubilidade, estabilidade e perfil de liberação dos IFAs nessas novas formulações.

Tendo em vista o potencial dos IL em promover a permeação de IFAs classe III e devido às suas características físico-químicas irem de encontro à compatibilidade com as nanopartículas lipídicas, este projeto explora o desenvolvimento de IL baseado em lidocaína



INOVA USCS CONEPEI

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

como produto intermediário e os sistemas lipídicos como promissores veículos para potencial promoção da permeação cutânea da lidocaína.

1.1. Pergunta Problema e Objetivos

A literatura atual tem trazido diversos questionamentos relacionados aos líquidos iônicos, no entanto a principal dificuldade tem sido responder à pergunta “Quais avanços e vantagens os líquidos iônicos proporcionam no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos?”. Este projeto de pesquisa visa desenvolver um LI para aumentar a permeabilidade e estabilidade química da lidocaína, bem como otimizar o processo de administração de medicamentos em diferentes vias, incluindo a via transdérmica no caso da lidocaína.

1.2 Relevância

Esse projeto tem o potencial de revolucionar a forma como os IFAs são formulados, abordando um dos principais desafios na farmacologia moderna. Através do desenvolvimento de líquidos iônicos, espera-se alcançar resultados com melhorias significativas em fatores como solubilidade, permeabilidade e biodisponibilidade dos IFAs, promovendo avanços na terapia medicamentosa.

2. MÉTODO

A obtenção foi iniciada com o objetivo de testar a formação do LI de acordo com Park; Prausnitz (2015) e Abednejad (2019). Os sais de cloridrato de lidocaína e diclofenaco de sódio foram escolhidos por suas propriedades químicas e estruturais compatíveis. O LI foi sintetizado pelas etapas de reação (2,5mM sal em 50mL solvente - lidocaína em água e diclofenaco em etanol – e agitação a 70°C/1h); extração (100mL clorofórmio para coleta da fase orgânica em funil de decantação); lavagem (100mL água MilliQ para purificação da fase



INOVA CONEPEI

USCS

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

**CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL**

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

orgânica); e eliminação do solvente (fase orgânica por 24h em agitação sem aquecimento).

O primeiro lote da produção foi realizado em 27/11/23 com 2,5 mmol de cloridrato de lidocaína e 2,5 mmol de diclofenaco de sódio. As etapas de reação, extração, lavagem e eliminação do solvente mantiveram os mesmos princípios ao longo da produção de novos lotes, exceto por algumas modificações feitas a fim de aumentar o rendimento ou otimizar a formação do produto final.

O segundo lote foi produzido após 2 dias e contou com as adaptações de Maneewattanapinyo et al, 2019; no entanto, houve indícios de precipitação e foi necessário realizar o ajuste de concentrações entre os IFA.

No terceiro lote (15/03/24) substituiu-se o metanol (solvente de classe 2 - alto potencial tóxico) por etanol no preparo do LI e obteve-se resultados positivos. No entanto, a pequena quantidade de precipitado que surgiu durante o preparo e mistura dos reagentes indicou que a solubilização ainda não tinha sido totalmente atingida. Portanto, o teste foi repetido diminuindo a quantidade dos sais e verificando a possibilidade de nova formação de precipitado.

No quarto lote de produção, executado no dia 18/03/24, o LI após a completa secagem apresentou aspecto pegajoso, considerou-se que para uma melhor incorporação em um creme seria interessante “amolecer” o líquido com leve aquecimento ou verter o creme ainda aquecido (recém preparado) sobre o líquido iônico para incorporá-lo; outra sugestão seria solubilizar o líquido previamente em algum componente compatível, como água aquecida, propilenoglicol. Após o quinto lote, feito em 26/04/24, com a redução do valor dos sais dos IFA pela metade (de 5 mM para 2,5 mM), foi possível observar que a mistura se apresentou mais límpida, isso sugeriu que a solubilização foi efetiva. Após 24 horas de secagem do solvente, o bquer com produto final foi pesado e subtraído do peso inicial, assim, obteve-se 1,052 g de líquido iônico.

Foram feitos testes de caracterização físico-química como RMN (ressonância magnética nuclear), IV (análise por infravermelho) e DSC (análise térmica – calorimetria exploratória diferencial). Os recursos necessários para a realização da pesquisa incluíram a colaboração de



INOVA CONEPEI

USCS

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

outros profissionais. Ainda, pode também estar prevista a contratação de terceiros para registro fotográfico, elaboração e plotagem de gráficos, correção linguística, entre outras etapas.

A pesquisadora Dr^a. Sandra Barbosa Neder Agostini foi consultada para a realização dos testes de IV e DSC, bem como a elaboração e plotamento das curvas. Já a professora Dr^a. Maria Betania de Freitas Marques foi responsável pela interpretação dos resultados do IV e DSC durante a pesquisa. Na análise por IV, os resultados foram obtidos através do Origin, software gráfico utilizado em análise de dados e estatística para execução em plataforma Windows.

Em relação a análise por RMN, o responsável pela execução, análise dos resultados e tratamento do espectro com os resultados foi realizada pelo professor Dr. Lucas Lopardi Franco. Antes de dar início a análise, primeiro pesou-se 0,02g (20mg) da amostra obtida no último lote em um eppendorf. O restante foi acondicionado em outro eppendorf devidamente identificado e coberto com papel alumínio ao abrigo da luz. As análises seguintes foram executadas com a mesma amostra. Foi adicionado clorofórmio deuterado e levado para análise. Para desenho das estruturas foi usado o programa ChemDraw Professional. Para tratamento do espectro foi usado o programa TopSpin 3.6.5. O espectro foi obtido no aparelho RMN Bruker 300 MHz, em clorofórmio deuterado. O padrão interno de calibração é o tetrametilsilano (TMS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes realizados, especialmente por RMN, demonstraram formação do sal isolado de cloridrato de lidocaína e diclofenaco de potássio, representando dessa forma o líquido iônico. Os resultados prévios demonstram a potencial melhoria na permeabilidade de IFAs de classe III por meio do uso de líquidos iônicos, aumentando os parâmetros de eficácia em diferentes rotas de administração. A eficácia terapêutica melhorada resulta de fatores farmacocinéticos, como biodisponibilidade e distribuição tecidual aprimoradas, permitindo o direcionamento de



INOVA CONEPEI

USCS

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

locais mais distantes, maior exposição sistêmica, melhor absorção e metabolismo enzimático reduzido devido à proteção proporcionada pelo encapsulamento do fármaco.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas discussões e experimentos de caracterização físico-química realizados no decorrer da pesquisa, pode-se concluir que o líquido iônico desenvolvido aumentou significativamente a solubilidade e permeabilidade dos IFAs, resultando em sistemas de liberação farmacológicos mais eficazes. A amorfização dos líquidos iônicos deve aumentar ainda mais a solubilidade. A incorporação em sistemas de liberação lipídicos nanoparticulados deve fornecer uma plataforma eficiente para a administração dos IFAs, potencialmente melhorando sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Com isso, etapas futuras envolvem a incorporação do LI em nanopartículas, a realização de testes para avaliação da estabilidade do sistema e a elaboração de um artigo científico para publicação.

REFERÊNCIAS

ABEDNEJAD, Atiye *et al.* Polyvinylidene fluoride-Hyaluronic acid wound dressing comprised of ionic liquids for controlled drug delivery and dual therapeutic behavior. *Acta Biomater.* 100: 142-157, 2019.

COLOMBO, Federico *et al.* Targeting CD34+ cells of the inflamed synovial endothelium by guided nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, Volume 103, 2019.

MATARAZZO, Ananda Pulini. Carreadores lipídicos nanoestruturados carregados com canabidiol para administração intranasal: desenvolvimento, caracterização e estudos in vivo. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas -



INOVA CONEPEI

USCS

UNIVERSIDADE DE SÃO CAETANO DO SUL

Congresso Nacional de Empreendedorismo, Pesquisa, Extensão e Inovação:
Integração entre o Mundo Acadêmico, Governo, Empresas e Sociedade

CENTRO DE INOVAÇÃO INOVA USCS
PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Finep
INOVAÇÃO E PESQUISA

MG, 2020.

PARK, Han Jung; PRAUSNITZ, Mark R. Lidocaine-ibuprofen ionic liquid for dermal anesthesia. AICHE J. 61: 2732-2738, 2015.