

DESENVOLVIMENTO DE SUSPENSÃO DE DOXICICLINA PARA GATOS: CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E ESTUDO DE ESTABILIDADE

Geraldo Augusto Pereira ¹; Fábio Barbour Scott ²; Viviane de Sousa Magalhães³ & Yara Peluso Cid³

1. Bolsista PROIC, Discente do Curso de Farmácia, IB/UFRRJ; 2. Professor DPA/IV/UFRRJ; 3. Farmacêutica DPA/IV/UFRRJ. Discente do Programa de Pós Graduação em Ciências, Tecnologia e Inovação em Agropecuária PROPPG/UFRRJ 4. Professora do DEQUIM/ICE/UFRRJ.

Palavras-chave: doxiciclina, suspensão oral, terapêutica veterinária

Introdução

A doxiciclina é um antibiótico semissintético da família das tetraciclinas. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de proteínas bacterianas, ligando-se, principalmente, às subunidades 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo o acesso do aminoacil – tRNA ao sítio receptor no complexo mRNA [1]. Em gatos, a doxiciclina é indicada para o tratamento de infecções de *Bordetella*, *Chlamydia* e *Mycoplasma spp.* Sendo usada com bons resultados para o tratamento de erlichiose [2]. Um desafio para os farmacêuticos é fornecer formas farmacêuticas adequadas, para pacientes com diferentes necessidades. Os felinos possuem comportamento arisco dificultando seu manejo. Além disso, a administração de formas farmacêuticas sólidas podem causar esofagite e estenose, pois tendem a se alojar no esôfago [3]. O objetivo geral do trabalho foi o desenvolvimento de suspensão de doxiciclina para uso oral em gatos. Dentre os objetivos específicos estão o desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de doxiciclina nos ensaios de caracterização e estabilidade por CLAE-UV; controle de qualidade da suspensão de doxiciclina – caracterização físico-química e avaliação da estabilidade da suspensão de doxiciclina.

Metodologia

As suspensões foram desenvolvidas utilizando o princípio ativo, doxiciclina na concentração de 15mg/mL ou 1,5%, antioxidantes (BHT, ácido ascórbico e metabissulfito), sequestrantes (EDTA) e conservantes microbiológicos (metilparabeno) e carboximetilcelulose (CMC) como agente suspensor. As formulações foram avaliadas quanto ao aspecto e cor por análise visual. A densidade relativa foi calculada através do uso de picnômetro calibrado. As medidas de pH foram realizadas em potenciômetro da Tecnal, modelo Tec-3mp com eletrodo de combinado de vidro. As análises de teor das suspensões foram feitas utilizando método cromatográfico com as seguintes condições cromatográficas: coluna Kromasil (5 µm, 150 cm × 4,6 mm) (Tedia Brasil), temperatura de 25°C, fase móvel: ácido oxálico 1 mM pH = 2,5; acetonitrila (75:25) com fluxo: 1,3 mL/min, comprimento de onda de 350 nm e volume de injeção de 10 µL. As formulações foram analisadas em Reômetro HAAKE da Thermofisher, modelo Rheostress 1, e os parâmetros de viscosidade aparente e índice de fluxo foram avaliados. A redispersibilidade foi avaliada através de inversões verticais de 180° dos frascos contendo as suspensões após 48 horas, 7 e 14 dias de repouso. O volume de sedimentação (VS) das suspensões mantidas em repouso foi medido diretamente na proveta, nos intervalos de 15 e 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 24 e 48 hs. $VS=Hs/HI$, onde Hs é o volume total da fase líquida em suspensão e HI, antes da sedimentação. Para avaliação da estabilidade, os ensaios de aspecto, pH e teor foram realizados após um e três meses de acondicionamento em frascos âmbar a 4 ° C e os resultados foram comparados com as análises iniciais. A estabilidade das suspensões foi determinada a partir da observação da manutenção ou não das características físico-químicas das formulações após armazenadas por um período de tempo determinado.

Resultados e Discussão

O método analítico demonstrou seletividade a partir da não observação de interferentes no mesmo tempo de retenção do analito. O LQ e LD foram de 23,74 e 7,12 µg/mL, respectivamente. Mostrando-se linear na faixa de 50 a 250 µg/mL ($r=0,999$), precisão (dpr = 3,87%) e exatidão (104,49%). A tabela 1 demonstra a composição das suspensões de doxiciclina desenvolvidas no trabalho.

Tabela 1 – Descrição das suspensões de doxiciclina 1,5% desenvolvidas

Suspensões	Metilparabeno 0,15%	EDTA 0,05%	BHT 0,05%	Ác. Ascórbico 0,1%	Metabissulfito 1%	q.s.p. CMC (base)
1	X	-	-	-	-	
2	X	X	-	-	-	
3	X	-	X	-	-	
4	X	X	X	-	-	50,0mL
5	X	-	-	X	-	
6	X	X	-	X	X	
7						

Todas as formulações, com exceção da suspensão 3 apresentaram redispersibilidade adequada em todos os tempos de avaliação. A formulação 7 apresentou valores de volume de sedimentação maiores ($VS=0,96$) quando comparada com o restante das formulações ($VS=0,05$), demonstrando um maior grau de floculação e portanto uma maior facilidade de redispersão. O teste de sedimentação qualifica a estabilidade física de uma suspensão, pois determina o grau de floculação. As formulações 1 a 5 demonstraram resultados inadequados de aspecto e cor, apresentando escurecimento após alguns dias após o preparo, provavelmente por oxidação do princípio ativo. Todas as formulações apresentaram pH adequado (5,5 a 7,0) no tempo 0. Após 31 dias acondicionadas em geladeira (4 ° C), apenas a formulação 1 não manteve o pH estável com desvio superior a 10% e pH abaixo da faixa adequada. Com exceção da formulação 6, todas se mantiveram estáveis após 31 dias acondicionadas em geladeira (4 ° C), com desvio inferior a 10%. Porém, apenas as formulações 1 e 7 apresentaram valores de teor inicial dentro da faixa de aceitação preconizada (90 a 110%). As análises reológicas demonstraram comportamento pseudoplástico das suspensões desenvolvidas. A formulação 7 apresentou estabilidade física e físico-química após 3 meses acondicionada em geladeira.

Conclusão

Uma formulação magistral de doxiciclina sob a forma de suspensão foi desenvolvida apresentando adequadas características físico-químicas e estabilidade e podendo ser empregada com maior facilidade de administração na terapêutica veterinária em gatos.

Referências Bibliográficas

- [1] GOODMAN & GILMAN: As Bases farmacológicas da terapêutica. McGraw-hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro, 2005. GOODMAN & GILMAN: **As Bases farmacológicas da terapêutica**. McGraw-hill Interamericana do Brasil, Rio de Janeiro, 2005.
- [2] DAGDONE, A. S.; MORAIS, H. S. A.; VIDOTTO, M. C. Erliquiose nos animais e no homem. **Ciências Agrárias**, v.22, n.2, p.191-201, 2001.
- [3] LITTLE, S. E, **The cat: clinical medicine and management**, Elsevier, Ottawa, 2012.