

DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA TERMOSENSÍVEL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

JAQUELINE GEHLING FISCHER^{1,2}; GUSTAVO FELIPE DA SILVA SOUSA¹;
LAURA VALADÃO VIEIRA¹; THAIS CASARIN DA SILVA¹; JOSIANE DE
OLIVEIRA FEIJÓ¹; VIVIANE ROHRIG RABASSA^{1,3}

¹Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC)
Faculdade de Veterinária - Universidade Federal de Pelotas – UFPel
Campus Universitário – 96010 900 – Pelotas/RS – Brasil
nupeec@ufpel.edu.br – www.ufpel.edu.br/nupeec

² 44jaquelinefischer@gmail.com; ³ vivianerabassa@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o setor pecuário, está em constante desenvolvimento e otimização, com o intuito de maximizar a produção e, assim, atender à crescente demanda mundial por alimentos de origem animal (EMBRAPA, 2020). Contudo, do mesmo modo em que se busca uma maior eficiência de produção, também existe a necessidade de um sistema que preconize o bem-estar animal, o qual está intimamente relacionado a ganhos produtivos dos rebanhos (SILVA et al., 2022).

O bem-estar animal, além de tudo, é uma exigência do mercado consumidor, que está se tornando cada vez mais exigente e consciente em relação a esta temática (BRAGA et al., 2020). Fato que tem moldado a forma com que os animais são manejados, e impulsionado estudos de metodologias que possam substituir práticas mais invasivas. Manejos reprodutivos, por exemplo, geralmente implicam em protocolos hormonais de múltiplas doses, que podem gerar estresse aos animais, além do alto custo financeiro ao produtor (LI et al., 2023).

Dessa forma, o desenvolvimento de fármacos de liberação prolongada que requerem um menor número de aplicações, pode ser uma alternativa aos protocolos reprodutivos comumente utilizados. Baseado nessa premissa, já existem alguns medicamentos com liberação lenta sendo estudados, a partir de matriz formada por polímeros ou membranas capazes de promover essa liberação quando estimuladas por determinadas condições de temperatura, pH e pressão osmótica (BAJPAI et al, 2008).

Os polaxâmeros são polímeros termossensíveis, solúveis em água, que possuem a capacidade de formar hidrogéis termossensíveis, capazes de mudar seu estado de líquido para gel, de acordo com a temperatura que é exposto (DETERMAN et al, 2007). Além disso, são vastamente utilizados em pesquisas devido sua característica de formação de gel *in situ*, biodegradabilidade, atoxicidade e facilidade de aplicação (BROMBERG, 1998).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver duas formulações farmacêuticas contendo polaxâmeros, e posteriormente, avaliá-las *in vitro* quanto a termossensibilidade e capacidade de liberação prolongada.

2. METODOLOGIA

Foram desenvolvidas duas formulações farmacêuticas utilizando diferentes concentrações do polímero polaxâmero p407 (Farben Brasil®), através do *cold method* (SCHMOLKA, 1972). As formulações foram: formulação 1 com 10% de polaxâmero e formulação 2 com 15% de polaxâmero.

Para o preparo das diferentes formulações, os polaxâmeros foram mantidos em repouso, em água destilada com temperatura de 4°C, até a sua completa dissolução, o que ocorreu em aproximadamente 24 horas.

Os testes *in vitro* foram realizados em triplicata. Um destes testes é a geleificação, a qual foi realizada pelo método de inversão de tubo (KEMPWADE AND TARANALLI, 2014). Para isso, as formulações foram preparadas em tubos de ensaio de 13mm de diâmetro e colocadas em banho-maria com agitação, na temperatura inicial de 4°C. A temperatura foi aumentada em 2°C a cada 2 minutos, até o momento que a solução parou de fluir sob a inclinação do tubo em 90° e então se registrou a temperatura de geleificação.

A fim de identificar o perfil de erosão, método pelo qual é possível observar a capacidade de liberação prolongada das formulações farmacêuticas, tubos de ensaio foram pesados vazios e após, adicionou-se 10mL de hidrogel de cada formulação nos tubos, os quais foram pesados novamente. A partir disso, os mesmos foram colocados em banho-maria à 39°C para completa geleificação das formulações. Posteriormente, foram adicionados 15ml de tampão PBS (tampão fosfato-salino) com pH 7,4, sendo mantidos em banho-maria à 39°C para mimetizar os fluidos corporais. A cada 24 horas retirava-se o PBS e realizava-se a pesagem do tubo para verificar o quanto do hidrogel havia se desintegrado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante as análises *in vitro* das formulações farmacêuticas foi possível constatar que as temperaturas de geleificação das formulações 1 e 2 foram respectivamente de 37 e 23°C (Figura 1). Logo, a maior temperatura de geleificação ocorreu na presença de uma menor concentração do polímero 407 (10%). Os resultados do presente estudo se assemelham com trabalhos publicados anteriormente por BERCEA et al. (2022) e CHEN et al. (2022), nestes a temperatura de transição do gel aumenta quando a concentração do Polaxâmero 407 diminui.

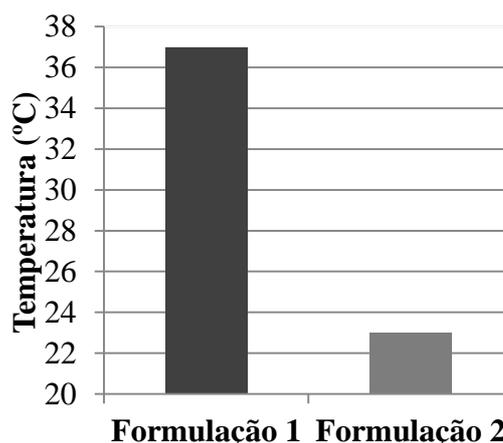


Figura 1 – Temperatura de geleificação de duas plataformas farmacêuticas termosensíveis de liberação prolongada (Formulação 1: 10% de Polaxâmero 407; Formulação 2: 15% de Polaxâmero 407).

A temperatura de geleificação de 23°C da formulação 2 não é considerada ideal, visto que, a solução deveria geleificar após a aplicação no animal, ou seja, em uma temperatura de 38 a 39,3°C, considerada a temperatura corporal fisiológica de bovinos (SILVA et al., 2009).

Em relação ao teste de erosão dos hidrogéis (Figura 2), as formulações apresentaram perfil de erosão muito semelhante. Ambas permaneceram com hidrogel até as 72 horas após início do teste e 96 horas após, já não havia mais hidrogel nos tubos. O estudo de CHOI et al., (2019), também obteve achados semelhantes com diferentes proporções de polímero, onde 27% do Poloxamero 407 apresentou dissolução significativamente mais lenta em comparação com a formulação de 20%.

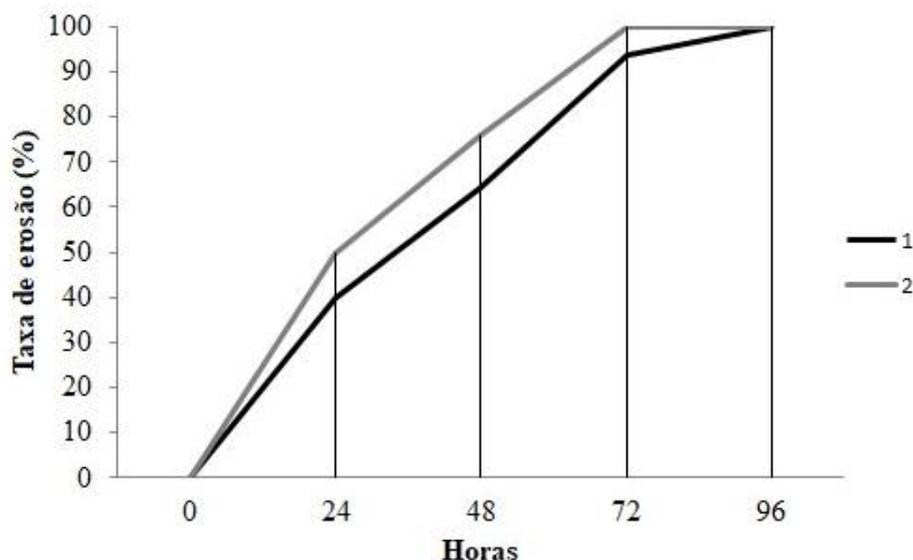


Figura 2 – Perfil de erosão de duas plataformas farmacêuticas termossensíveis de liberação prolongada (Formulação 1: 10% de Polaxâmero 407; Formulação 2: 15% de Polaxâmero 407).

4. CONCLUSÕES

As formulações farmacêuticas termossensíveis de liberação prolongada desenvolvidas e testadas neste estudo possuem diferentes temperaturas de geleificação, onde a formulação 1 se aproxima da temperatura corporal de bovinos, enquanto o tempo de erosão se mostrou semelhante. São necessários estudos futuros, com outros polímeros, para encontrar temperatura e perfil de liberação adequado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAJPAI, A. et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 11, p. 1088-1118, 2008.
- BERCEA, M.; CONSTANTIN, M.; PLUGARIU, I. A.; DARABA, M. O.; ICHIM, D. L. Thermosensitive gels of pullulan and poloxamer 407 as potential injectable biomaterials, **Journal of Molecular Liquids**, v. 362, 2022.
- BRAGA J. S.; MACITELLI, F.; DE LIMA, V. A.; DIESEL, T. O modelo dos “Cinco Domínios” do bem-estar animal aplicado em sistemas intensivos de produção de bovinos, suínos e aves. **Revista Brasileira de Zootecias**, v. 19, n. 2, 2018.
- BROMBERG, L. E.; RON, E. S. Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 31, n. 3, p. 197-221, 1998.

CHEN, I. C.; SU, C. Y.; CHEN, P.Y. et al. Investigation and Characterization of Factors Affecting Rheological Properties of Poloxamer-Based Thermo-Sensitive Hydrogel. **Polymers**. v. 4, n. 24, p. 5353, 2022.

CHOI, J. E.; LEE, J. H.; CHANG, S. Y.; LEE, M. Y.; JUNG, J. Y. Clinical Implications of Poloxamer 407 as Packing Material in an Animal Model. **Audiol Neurotology**, v. 24, n. 2, p. 100–108, 2019.

DETERMAN, M. D.; COX, J. P.; MALLAPRAGADA, S. K. Drug release from pH-responsive thermogelling pentablock copolymers. **Journal of biomedical materials research Part A**, v. 81, n. 2, p. 326-333, 2007.

EMBRAPA GADO DE CORTE. **O futuro da cadeia produtiva da carne bovina brasileira: uma visão para 2040**. Centro de Inteligência da Carne Bovina, Embrapa Gado de Corte, Centro Nacional de Pesquisa de Gado de Corte, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Campo Grande, 2020.

KEMPSWADE, A. & TARANALLI, A. Formulation and evaluation of thermoreversible, mucoadhesive in situ intranasal gel of rizatriptan benzoate. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, 2014.

LI, M.; REED, K. F.; LAUBER, M. R.; FRICKE, P. M.; CABRERA, V.E. A stochastic animal life cycle simulation model for a whole dairy farm system model: Assessing the value of combined heifer and lactating dairy cow reproductive management programs, **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 5, p. 3246-3267, 2023.

SCHMOLKA, I. R. Artificial skin. I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. **J Biomed Mater Res**, v. 6, n. 6, p. 571-82, 1972.

SILVA, E. C. L.; MODESTO, E. C.; AZEVEDO, M. et al. Efeitos da disponibilidade de sombra sobre o desempenho, atividades comportamentais e parâmetros fisiológicos de vacas da raça Pitangueiras. **Revista Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 31, n. 3, p. 295-302, 2009.

SILVA, S.R.; SACARRÃO-BIRRENTTO, L.; ALMEIDA, M.; RIBEIRO, D.M.; GUEDES, C.; GONZÁLEZ MONTAÑA, J.R.; PEREIRA, A.F.; ZARALIS, K.; GERALDO, A.; TZAMALOUKAS, O.; et al. Extensive Sheep and Goat Production: The Role of Novel Technologies towards Sustainability and Animal Welfare. **Animals**, n. 12, p. 885, 2022.