

## DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE UMA FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA MOLÉCULA ALTAMENTE HIDROSSOLÚVEL

ALEXANDRE MARTINS DE LIMA<sup>1,2</sup>; ALEXANDRE FERREIRA BILHALVA<sup>1</sup>;  
CATIANE PRESTES DOS SANTOS<sup>1</sup>; RAFAEL DA FONSECA PRIETSCH<sup>1</sup>;  
RUBENS ALVES PEREIRA<sup>1</sup>; MARCIO NUNES CORRÊA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), Faculdade de Veterinária,  
Universidade Federal de Pelotas – UFPel

<sup>2</sup> aleeslima@gmail.com; <sup>3</sup> marcio.nunescorrea@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Tecnologias de sistemas de liberação controlada de substâncias resumem-se a formulações farmacêuticas com fornecimento regulado de uma determinada molécula, que tem como objetivo conduzir e propiciar sua liberação por um determinado período numa quantidade específica e contínua (JAIN, 2008). A busca de conhecimentos sobre essas plataformas de liberação vem ganhando espaço considerável em diversas áreas de estudo e no desenvolvimento de novos produtos. Uma dessas áreas é a medicina veterinária, na qual podemos citar as administrações de doses de fármacos que podem ser aprimoradas com a utilização de ferramentas de liberação sustentada.

A grande vantagem dessa plataforma é a manutenção dos níveis plasmáticos terapêuticos no animal, possibilitando intervalos de doses maiores, assim como a redução de efeitos adversos que os sistemas de liberação convencionais podem provocar (FORTUNATO et al. 2007). Além disso, há um menor risco de toxicidade, visto que a liberação contínua e gradativa minimiza reações inflamatórias locais (RODRIGUES, 2012).

As formulações utilizadas constituem-se comumente em polímeros atóxicos e biodegradáveis, que não apresentam necessidade de remoção após o seu uso, visto que os compostos oriundos de sua degradação são prontamente convertidos pelo organismo (WINZENBURG et al. 2004). Pode-se citar como classes desses polímeros os poloxâmeros, os polimetacrilatos e as quitosanas, entre outros que possuem a capacidade de termogeleificação, ou são responsivos a alterações de pH, alterando a viscosidade do gel (CARLFORS et al. 1998; VILLANOVA et al. 2010; LOPES et al. 2009). A formação desses hidrogéis caracteriza-se por redes tridimensionais poliméricas, parcial ou totalmente hidrofílicos, que aumentam seu volume quando hidratados. A molécula comumente está distribuída homogeneamente na matriz polimérica, dissolvida ou dispersa, no seu interior ou em sua superfície.

Portanto, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver e avaliar *in vitro* formulações de liberação sustentada, compostas por polímeros hidrofílicos, utilizando uma molécula altamente hidrossolúvel como fármaco modelo.

### 2. METODOLOGIA

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Inovação Farmacêutica pertencente ao Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), vinculado a Faculdade Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). As formulações foram desenvolvidas utilizando dois polímeros em concentrações diferentes, através do *cold method* (SCHMOLKA, 1972). Os polímeros foram

dispersos em 5 ml de água para injetáveis nas quantidades desejadas, a fim de atingirem as concentrações a serem testadas, e ficaram até completa dissolução. Após esse período a molécula hidrofílica foi dispersa na formulação.

Foram preparadas 9 formulações, sendo que todas elas apresentavam a mesma concentração do polímero "A", tendo variação de 0%, 10% e 15% do polímero "B" e de 0%, 10% e 15% da molécula hidrossolúvel.

Para a análise da temperatura de geleificação das formulações foram feitas alíquotas de 2 ml e alocadas em banho-maria e então realizado o processo de geleificação, que consiste em aumentar gradativamente a temperatura até que seja identificada a formação de um gel na respectiva formulação.

Após esse processo foram realizadas as análises de erosão do gel e liberação da molécula, para isso adicionava-se 15 ml de PBS (tampão fosfato-salino) em cada tubo para mimetizar os fluidos e pH (7,4) das condições fisiológicas. Posteriormente, as amostras foram levadas novamente a um banho-maria com agitação a 37 °C. A cada 24 horas foram realizadas pesagens dos tubos para verificação da erosão do gel, e também coletado todo o meio para análise (espectrometria UV, 254 nm) da liberação da molécula. Para o cálculo da concentração liberada, com base na absorbância gerada no espectrofotômetro, foi construída uma curva de calibração com concentrações conhecidas do fármaco modelo.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1 estão expressas todas as temperaturas de geleificação das formulações realizadas.

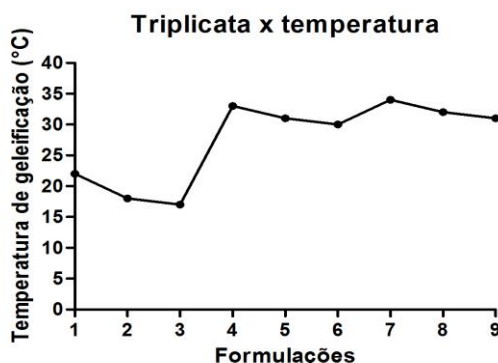


Figura 1: Temperaturas de geleificação das formulações poliméricas preparados contendo diferentes concentrações do fármaco modelo.

As amostras 7 e 4 são duas formulações sem o fármaco modelo hidrossolúvel (0%), demonstrando que na ausência da molécula há uma menor desestabilização da matriz micelar, o que possivelmente explica a diferença de pressão hidrostática que a molécula impõe sobre a matriz polimérica, alterando as características físico-químicas do gel. Segundo FLÓRIO e SOUSA (2011), a filtração é um processo da passagem de moléculas por membranas biológicas, onde substâncias hidrossolúveis atravessam a membrana por canais já existentes. A amostra 8 com 15% de polímero "B" e 10% do fármaco modelo hidrossolúvel apresentou uma temperatura de geleificação de 32°C, mostrando-se promissora ao se aproximar da temperatura desejada. A formulação 3 foi responsável pela menor temperatura de geleificação (17°C), sendo que na sua composição o polímero "B" estava ausente e continha 15% de fármaco modelo hidrossolúvel, isso confirma nossas expectativas em relação ao polímero "B", o qual contribui para aumentar a temperatura de

geleificação nas formulações, porém altera a estrutura micelar do gel, diminuindo o tempo de estabilidade e aumentando a erosão desse.

Na Figura 2 estão expressas as análises de erosão do gel.

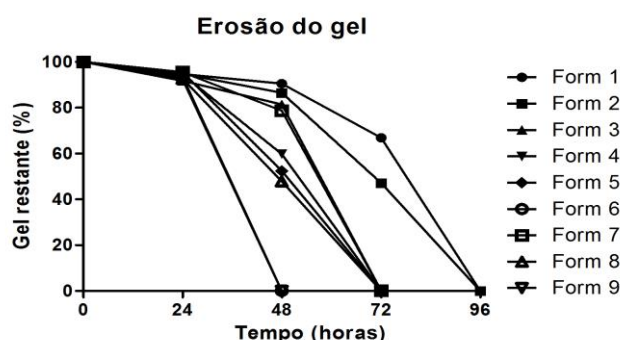


Figura 2: Perfil de erosão dos géis formados pelas matrizes poliméricas, incorporadas com fármaco modelo hidrossolúvel durante um período de 96 horas.

Nas formulações 1 e 2, o gel resistiu a erosão durante 96 horas, sendo que a primeira e a segunda não apresentavam o polímero “B”, porém a segunda continha 10% de fármaco hidrossolúvel. A diferença nas curvas das formulações 1 e 2 é resultado da presença do fármaco modelo hidrossolúvel na formulação 2. Segundo FLÓRIO e SOUSA (2011), como foi citado anteriormente, o processo de filtração é caracterizado pela passagem de substâncias hidrossolúveis através de membranas biológicas, isso talvez explique a razão da maior desestruturação do gel na presença da molécula hidrossolúvel, pois devido à alta hidrofiliabilidade da molécula, ela provavelmente atrai uma maior quantidade de água para a matriz do gel, favorecendo sua erosão.

Na Figura 3 está representada a liberação *in vitro* de todas as formulações, com exceção das amostras sem a molécula hidrossolúvel.

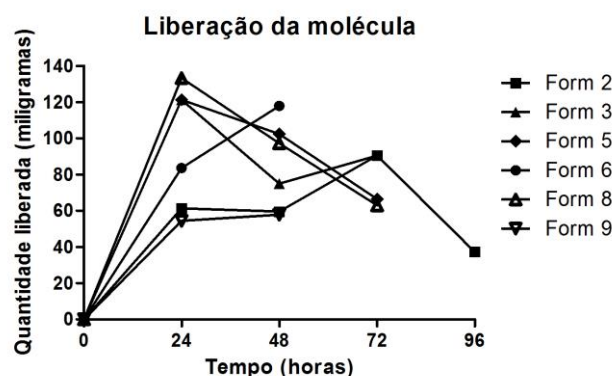


Figura 3: Perfil de liberação da molécula hidrossolúvel contida nas matrizes poliméricas durante o período de 96 horas.

Na amostra 2, houve a liberação por um período de 96 horas sem grandes oscilações, mostrando-se um resultado promissor, visto que esse é o padrão de liberação que se espera de uma plataforma de liberação controlada. A ausência de grandes oscilações possibilita a manutenção de uma dose terapêutica sem riscos de toxicidade e que se mantenha por um determinado período (FRASER et al. 1996). Esse tipo de situação é importante na Medicina Veterinária e ultimamente vem sendo empregada em tratamentos para ectoparasitas, endoparasitas, suportes

minerais e energéticos, assim como tratamentos hormonais de regulação estral (MATSCHKE et al. 2002).

#### 4. CONCLUSÕES

O desenvolvimento e avaliação *in vitro* da plataforma de liberação sustentada, utilizando como fármaco modelo uma molécula altamente hidrossolúvel, mostrou-se satisfatório, visto que foi possível alcançar uma liberação gradativa da molécula por um período relativamente longo, de maneira que a mesma apresentasse uma temperatura de geleificação próxima ao fisiológico de um animal.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARLFORS, J.; Edsman, K., Petersson, R., & Jörnving, K Rheological evaluation of Gelrite® in situ gels for ophthalmic use. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 6, n. 2, p. 113-119, 1998.
- FLÓRIO, J. C.; SOUSA, A. B. Farmacocinética. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 5ª edição**. GUANABARA KOOGAN, 2011. Cap. 4, p. 27-45.
- FORTUNATO, K. A.; DOILE, M. M.; SCHUMÜCKER, I. C.; SCHUCKO, S. K.; SILVA, M. A. S.; RODRIGUES, P. O. Influência da Complexação com  $\beta$ -ciclodextrina sobre a Liberação do Acetato de Dexametasona a partir de Matrizes Hidrofílicas de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e Polioxetileno (PEO). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n.4, p. 513 - 521, 2007.
- FRASER, C. M.; BERGERON, J. A.; MAYS, A.; AIELLO, S. E. **Manual Merck de Veterinária**. São Paulo: Roca, 1996.
- JAIN, K.K. Drug delivery systems: an overview. *Methods in Molecular Biology*. **Humana Press**, v. 437, p. 1 - 50, 2008.
- LOPES, L. C.; PIAI, J. F.; FAJARDO, A. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Propriedades de hidrogéis constituídos de quitosana e sulfato de condroitina na presença de teofilina intumescidos em diferentes pHs. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS**, Foz do Iguaçu, 2009. Anais do 10º Congresso Brasileiro de Polímeros – Foz do Iguaçu, PR. p. 1 - 9.
- LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n.5, p. 784 - 793, 2007.
- MATSCHKE, C.; ISELE, U.; HOOGEVEST, P. V.; FAHR, A. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. **ELSEVIR. Journal of Controlled Release**, v. 85, p. 1 - 15, 2002.
- RODRIGUES, N. O. L. **Estudo da liberação controlada de fármacos por hidrogéis de PVA**. 2012. Monografia. Curso de Engenharia de Materiais, UFRJ.
- SCHMOLKA, I R. Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. **Journal of biomedical materials research**, v. 6, n. 6, p. 571-582, 1972.
- VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.
- WINZENBURG, G.; SCHIMIDT, C.; FUCHS, S.; KISSEL, T. Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 10, p. 1453-1466, 2004.