

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *in vitro* DE GÉIS TERMOSENSÍVEIS PARA LIBERAÇÃO SUSTENTADA DO MINERAL X

GIULIANA DE AVILA FERRONATO¹; JOAO ALVEIRO ALVARADO RINCÓN²;
ALEXANDRE FERREIRA BILHALVA²; THAÍS CASARIN DA SILVA²; JOSIANE
DE OLIVEIRA FEIJÓ²; EDUARDO SCHMITT³

¹Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), UFPEL–
giulianaferronato@hotmail.com

²Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), UFPEL

³Faculdade de Veterinária, UFPEL – schmitt.edu@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os bovinos podem passar por fases críticas durante sua vida produtiva.. Uma Dessas fases é o período de transição, onde a vaca passa do estado gestante não lactante para lactante não gestante. Nesse período a capacidade de ingestão de alimentos diminui e as necessidades nutricionais aumentam, devido ao crescimento do feto e síntese do leite, fazendo com que o animal entre em balanço energético negativo (BEN) (NEWMAN et al, 2016). Consequentemente, os animais ficam mais suscetíveis a diversos transtornos metabólicos, além de doenças infecciosas, por esse fator diminuir a imunidade dos animais (FURKEN et al., 2015).

Na medicina veterinária, buscam-se estratégias que minimizem os déficits energéticos durante as fases críticas, uma alternativa utilizada é a suplementação mineral, na tentativa de elevar níveis de importantes macrominerais, como fósforo, cálcio, entre outros. Contudo, estas suplementações são bastante complexas por serem necessárias diversas administrações ao longo de vários dias, se tornando muito difícil no manejo de um grande número de animais. Com isso, tornou-se necessário o desenvolvimento de formulações de liberação lenta e contínua.

Muitos dos sistemas de liberação sustentada existentes são construídos com matriz formada por polímeros ou membranas capazes de conter essa liberação, o qual, pode ser ativado por estímulos como temperatura, pH e pressão osmótica (BAJPAI et al, 2008). Como o caso do hidrogel, formado por polímeros solúveis em água, capazes de mudar seu estado de líquido para gel, de acordo com a temperatura que é exposto (DETERMAN et al, 2007). Existe um grande número de polímeros que podem ser utilizados na formação dos hidrogéis, entre eles, os polaxâmeros, que muito utilizados em pesquisas e produtos devido a sua característica de formação de gel *in situ*, biodegradabilidade, atoxicidade e facilidade de aplicação (BROMBERG; RON, 1998). Com base nisso, o objetivo do trabalho foi desenvolver e avaliar *in vitro* geis termosensíveis de liberação sustentada de mineral X, o composto não será revelado neste resumo por conta da proteção da propriedade intelectual envolvida no projeto.

2. METODOLOGIA

Com intuito de preservar os direitos de propriedade intelectual dos inventores da fórmula, o nome comercial do mineral utilizado neste trabalho, não será mencionado, atribuindo um nome fantasia, como mineral X. Foram desenvolvidas três formulações utilizando o polímero polaxâmero p407 (Farben Brasil®) a uma concentração de 24%, através do *cold method* (SCHMOLKA,

1972). A formulação 1 com apenas o polaxâmero, a formulação 2 polaxâmero com 500 mg do mineral X e a formulação 3 polaxâmero com 750 mg do mineral X.

Primeiramente, o polaxâmero foi adicionado à água para injetáveis e permaneceu em repouso a uma temperatura de 4°C até sua completa dissolução, que leva em média de 24 horas, e depois foi adicionado o mineral X, conforme as formulações. Após a realização das formulações foram observadas as temperaturas de geleificação e feitas análises de erosão do gel.

Para realização das análises foi feito o processo de geleificação, primeiro foram separadas alíquotas de 5 mL das formulações e elas foram colocadas em tubos de ensaio e levadas ao banho-maria sob aquecimento. A temperatura inicial foi de 4 °C e foi aumentado 2 °C a cada 2 minutos até as formulações alcançarem uma determinada temperatura que mudassem de estado semissólido para estado sólido, ou seja formando o hidrogel. Essa temperatura determinada foi considerada como temperatura de geleificação.

Posteriormente, em cada tubo contendo o hidrogel, foram adicionados 15 mL de tampão PBS (tampão fosfato-salino) com pH 7,4, para mimetizar os fluidos corporais, a fim de identificar a velocidade de erosão do gel. Os tubos foram levados a um banho-maria sob agitação a 37 °C e cada 24 horas era retirado a parte que já estava líquida e realizado a pesagem do gel para verificar o quanto ele havia se desintegrado. A partir do peso dos géis foi possível fazer uma simulação de quanto a formulação teria permanecido no organismo do animal e a velocidade que teria se desmanchado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante as análises *in vitro* das formulações foi possível constatar que as temperaturas de geleificação das formulações 1, 2 e 3 foram respectivamente de 26, 29 e 28 °C (figura 1-A). Sendo possível observar que as temperaturas foram mais altas com a presença do mineral X, porém 29 °C ainda não é uma temperatura considerada ideal, visto que a formulação só deve se geleificar depois de aplicada no animal, levando em consideração que a temperatura corporal fisiológica é de 37,5 °C em bovinos. Sendo assim, quanto mais baixa a temperatura de geleificação, mais difícil a aplicação e conservação das formulações à campo.

Em relação à erosão dos géis (figura 1-B), podemos observar que as formulações 2 e 3 possuíram aproximadamente 20% da sua erosão em 24 horas e 100% em 48 horas, porém a formulação 1 contendo apenas a substância polimérica possuiu uma melhor taxa de erosão, que foi de 20% em 48 horas e 100% em 96 horas. Demonstrando que ao inserir o mineral X, a formulação possuiu liberação mais rápida, tendo duração de dois dias, ao invés de três, como na formulação 1. O que enfatiza, que mais estudos são necessários para aprimorar as quantidades dos polímeros em combinação ao mineral X, buscando uma liberação mais duradoura.

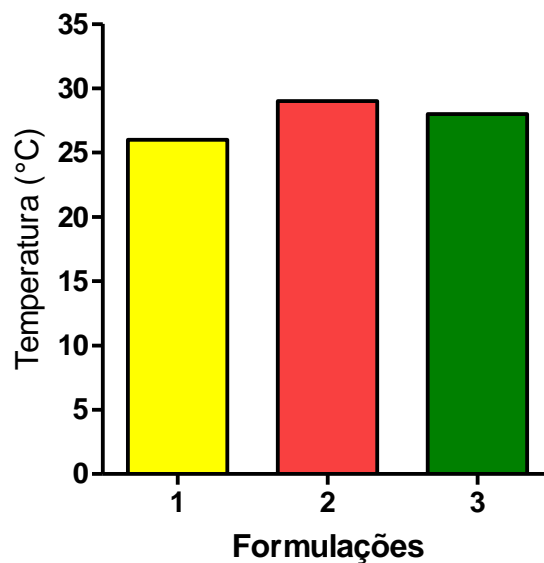


Figura 1 – Temperatura de geleificação das formulações 1, 2 e 3.

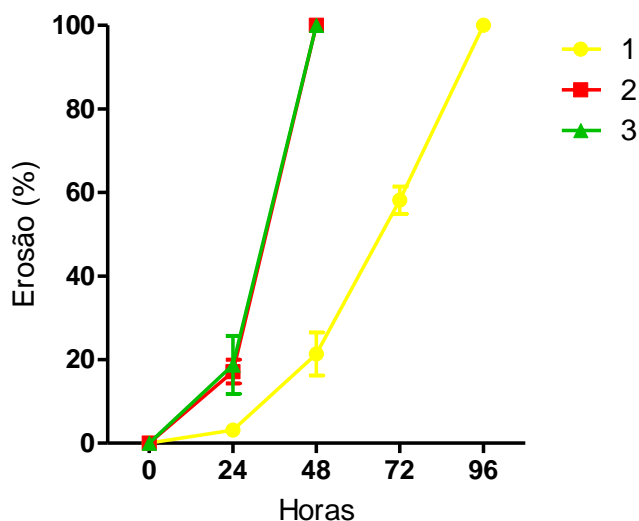


Figura 2 – Perfil de erosão dos géis das formulações 1, 2 e 3, ao longo de 96 horas.

O aumento de temperatura e a rápida erosão das formulações com a adição do mineral X, provavelmente, seja devido à molécula ter a propriedade de ser altamente hidrofílica. Isso faz com que ocorra um aumento de entrada de água na matriz do gel, podendo dificultar a geleificação, e da mesma forma, a entrada mais fácil de água, faz com que o gel se desfaça mais rapidamente. Cabe mencionar, que os resultados aqui apresentados são resultados iniciais, dessa forma, mais formulações e compostos estão sendo testados a fim de tornar a temperatura de geleificação mais alta e a erosão do gel mais lenta, para que o perfil de liberação desse mineral seja adequado e consiga ser utilizado na medicina veterinária..

4. CONCLUSÕES

As formulações utilizadas neste experimento para géis termosensíveis possuem baixa temperatura de geleificação e rápido tempo de erosão, o que não

é conveniente para ser aplicado nos animais. Com isso, estão sendo conduzidos mais estudos utilizando outros polímeros para encontrar uma formulação adequada para a liberação sustentada deste mineral.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRIDIS, P.; HATTON, T. A. Poly (ethylene oxide) poly (propylene oxide) poly (ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 96, n. 1, p. 1-46, 1995.

BAJPAI, A. et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 11, p. 1088-1118, 2008.

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.

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.

FURKEN, C.; NAKAO, T.; HOEDEMAEKER, M. Energy balance in transition cows and its association with health, reproduction and milk production. **Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere**, v. 43, n. 6, p. 341-9, 2015.

NEWMAN, A. , MANN, S. , NYDAM, D. V., OVERTON, T. R. AND BEHLING-KELLY, E., Impact of dietary plane of energy during the dry period on lipoprotein parameters in the transition period in dairy cattle. **J Anim Physiol Anim Nutr**, v. 100, p. 118-126, 2016.