

## DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES TERMOSENSÍVEIS DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA PARA REDUZIR O BALANÇO ENERGÉTICO NEGATIVO DE VACAS LEITEIRAS

JULIANO PERES PRIETSCH<sup>1,2</sup>; CRISTIAN CAIO COFFERRI<sup>1</sup>; MARCIO NUNES  
CORRÊA<sup>1</sup>; RUBENS ALVES PEREIRA<sup>1</sup>; THAÍS CASARIN DA SILVA<sup>1</sup>; JOSIANE  
DE OLIVEIRA FEIJÓ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Núcleo 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](mailto:nupeec@ufpel.edu.br) – [www.ufpel.edu.br/nupeec](http://www.ufpel.edu.br/nupeec)  
[julianoprie@gmail.com](mailto:julianoprie@gmail.com)?; [josianeofeijo@gmail.com](mailto:josianeofeijo@gmail.com)<sup>3</sup>

### 1. INTRODUÇÃO

O período de transição ocorre dos 21 dias pré-parto até 21 dias pós-parto, quando a vaca leiteira passa de gestante não lactante para lactante não gestante, e passa por diversas alterações fisiológicas, metabólicas, endócrinas e nutricionais. Esses desafios resultam em um balanço energético negativo (BEN), no qual o animal ingere menos alimento do que necessita para suas atividades metabólicas como: manutenção, desenvolvimento fetal e síntese de colostro e leite, tornando-se suscetível a enfermidades (CORRÊA et al., 2010).

Várias formas de suplementação vêm sendo desenvolvidas e implantadas com o intuito de minimizar os efeitos do BEN. Dentre elas pode-se citar a utilização de suplementação mineral e enzimática, gordura protegida e ionóforos (ARTUNDUAGA et al., 2018; GRUMMER, 1995). Além disso, a utilização de compostos como hidrogéis é outra ferramenta oportuna frente ao BEN, tendo em vista que são compostos com características de liberação sustentada por um período de tempo.

Esses géis podem responder a diferentes estímulos, como de temperatura, pH ou luz e sofrer alterações reversíveis em seu estado. Os géis termos sensíveis passam de um estado de solução para gel, conforme a temperatura no qual estão expostos. Devido a essas características, esse material é conhecido comumente como “hidrogel inteligente”, permitindo a liberação controlada de substâncias conforme a variação de temperatura (SOPPIMATH et al., 2002; QIU et al., 2001). Tal sistema é utilizado para superar os problemas enfrentados com as formulações tradicionais, como alta dose medicamentosa, necessidade de múltiplas aplicações, efeitos colaterais, entre outros. Com isso, o objetivo deste trabalho foi desenvolver e avaliar *in vitro*, compostos de géis termossensíveis de liberação sustentada que possam amenizar o balanço energético negativo dos animais, sem a necessidade de múltiplas aplicações.

### 2. METODOLOGIA

Devido à propriedade intelectual envolvida no projeto, os nomes do polímero e do mineral, não serão mencionados por questão de sigilo. Para este estudo, foram desenvolvidas duas formulações biodegradáveis, atóxicas, através do *cold method* (SCHMOLKA, 1972), cuja matriz foi formada por um polímero termossensível em concentração de 28%. Além disso, essas formulações contavam ainda com a presença de um mineral, sendo que a formulação I e a formulação II possuíam 500mg e 750mg do mineral, respectivamente.

Tendo em vista essas formulações, primeiramente, diluiu-se o polímero na água para injetáveis e deixou-se em repouso a uma temperatura de 4°C até a completa dissolução, em torno de 24 horas. Após isso, foi adicionado o mineral na solução para avaliar as temperaturas de geleificação e análise de erosão do gel.

A avaliação das temperaturas de geleificação foi realizada através da imersão parcial dos tubos de ensaio contendo as formulações em banho-maria, com temperatura inicial de 4°C. A cada 2 minutos, aumentava-se 2°C, até as soluções atingirem uma determinada temperatura que alterasse o estado semissólido de solução para gel, configurando o hidrogel e sua respectiva temperatura de geleificação.

A análise de gavimetria foi utilizada para determinar o perfil de erosão dos géis. Os tubos de ensaio com as formulações foram pesadas previamente, contendo o volume conhecido do gel, que foi equilibrado a 37°C e recebeu uma solução tampão PBS (tampão fosfato-salino) com pH 7,4 na condição de saturação do meio (*Sink condition*). A cada 24 horas, o meio de liberação era removido, o frasco pesado e o peso do gel erodido calculado a partir da diferença do peso do frasco inicial.

O meio de liberação retirado dos frascos a cada intervalo de pesagem foi submetido ao doseamento do mineral, em um espectrofotômetro (Fento 700 Plus), com comprimento de onda na região do visível (254nm), para que fosse traçado o perfil de liberação, levando em consideração as concentrações do princípio ativo ao longo do tempo.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formulações I e II alcançaram a temperatura de geleificação de 19°C e 17°C, respectivamente (Tabela 1). Ambas apresentando temperaturas inferiores a 37,8°C, temperatura corporal fisiológica dos bovinos (FEITOSA, 2014). Como a solução só deve se tornar sólida após aplicação no animal, essas temperaturas antecipam a geleificação e dificultam a administração e conservação a campo, tornando-se um dos entraves da pesquisa.

Os hidrogéis mais interessantes para esses estudos são formados pelos monômeros N-isopropilacrilamida (NIPAm) e N-vinilcaprolactama (VCL), os quais apresentam temperaturas de transição de 32°C, próximas à corporea, e não apresentam citotoxicidade. A variação dessa temperatura pode variar devido a composição do hidrogel, composição do meio e grau de reticulação (SEEFELDT, 2014).

A utilização de comonomeros hidrofílicos acarreta em aumento na temperatura de transição enquanto hidrofóbicos diminuem essa temperatura. É citado pela literatura a copolimerização do NIPAm com o DMAAm, o que resulta em um aumento da temperatura de transição para 40°C (SEEFELDT, 2014). Demonstrando que há métodos aplicáveis em formulações que contribuem para o alcance da temperatura necessária, tornado viável a aplicação dos compostos.

Tabela 1. Temperatura de geleificação (°C) da primeira (I = 28% do polímero + 500mg do mineral) e segunda (II = 28% do polímero + 750mg do mineral) formulação.

Formulações	Temperatura de Geleificação (°C)
I	19
II	17

Em relação à erosão do gel, obteve-se que a segunda formulação foi a que teve menor tempo de duração, com 72 horas, enquanto que a primeira durou até 92 horas, ou seja, 24 horas a mais que a segunda com 250mg a menos de mineral na sua composição (Figura 1A).

Já relacionado com a liberação do mineral, ambas formulações apresentaram o mesmo padrão de gráfico. O que as diferencia é a quantidade de mineral liberados por elas, sendo que na segunda formulação essa liberação foi de 1,5mg no período de 24 e 48 horas, enquanto que na primeira formulação essa liberação foi de 1mg, no mesmo período. Ambas as formulações tiveram seu esgotamento na hora 72 (Figura 1B).

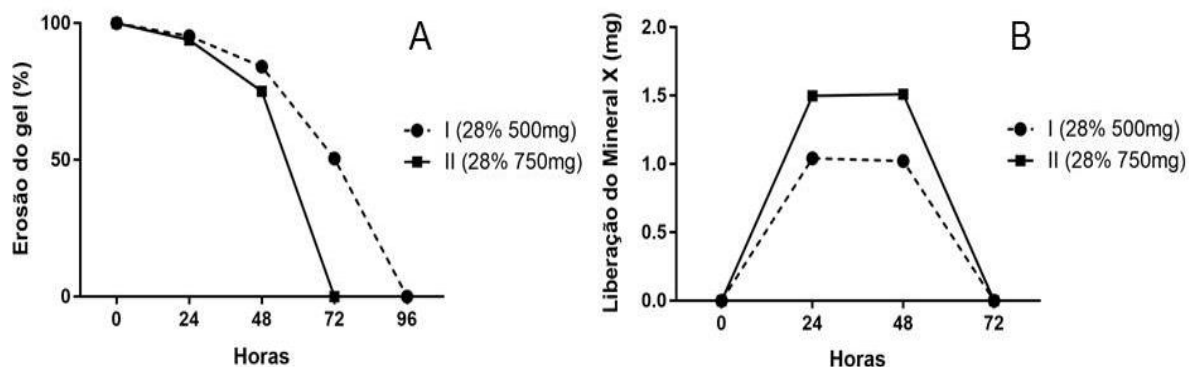


Figura 1. A) Taxa de erosão do gel (%) da primeira (I = 28% do polímero + 500mg do mineral) e da segunda (II = 28% do polímero + 750mg do mineral) formulação.

B) Taxa de liberação do mineral (mg) em relação ao tempo da primeira (I = 28% do polímero + 500mg do mineral) e da segunda (II = 28% do polímero + 750mg do mineral) formulação.

Segundo BHATTARAI (2010), pode ocorrer um *burst release* na liberação de fármacos através de hidrogéis. Esse evento pode ser definido como uma liberação rápida e não controlada de uma quantidade significativa do fármaco nos tempos iniciais dos testes. Fato que, a princípio, não ocorreu em nenhuma das formulações analisadas, por apresentarem erosões constantes e por ter mantido a liberação com a mesma concentração entre 24h e 48 horas.

Vale salientar que os resultados das formulações I e II são razoáveis, pois apresentaram liberação e erosão mais longa, passando de 24 horas. Soluções aquosas com a mesma concentração do mineral possuem liberação instantânea e *in vivo*, o mineral é absorvido em poucos minutos. Entretanto, o balanço energético negativo pode durar vários dias e é altamente desejável que o composto se degrade após cumprir sua função no organismo, sem que haja a necessidade de intervenção.

#### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se que as formulações tiveram tempo de liberação do mineral e erosão do gel razoáveis, porém baixa temperatura de geleificação. Com isso, necessita-se, mais estudos *in vitro* para ajustar as formulações para que possamos realizar testes em animais e garantir a eficácia de um produto passível de transferência tecnológica afim de levar um mercado uma alternativa para redução do BEN em vacas leiteiras.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTUNDUAGA, M. A. T.; LIMA, J. A. M.; AZEVEDO, R. A.; LANA, Â. M. Q.; FORTES, R. V.; FARIA, B. N.; COELHO, S. G.; Diferentes fontes energéticas durante o período de transição de vacas primíparas e os seus efeitos sobre metabólitos sanguíneos e hormônios. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v.38, n.8, p.1691-1695, 2018.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M.; Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v.62, n.1, p.83-99, 2010.

CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C.; **Transtornos Metabólicos nos Animais Domésticos**. Ed. 1. Pelotas: Editora e Gráfica Universitária, 2010, p. 522.

FEITOSA, F. L.; **Semiologia Veterinária: a arte do diagnostic**. 3º edição. São Paulo: Editora Roca, p.54, 2014.

GRUMMER, R. R; Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. **Journal of animal science**, Oxford, v. 73, n. 9, p. 2820-2833, 1995.

QIU, Y.; PARK, K., Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.53, n.3, p.321-339, 2001.

SEEFELDT, A. T.; **Síntese e caracterização de hidrogéis híbridos termo e pH sensíveis, baseados em acrilamida, apma e nipam**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Curso de Pós Graduação em Ciência dos Materiais – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; DAVE, A. M.; KUMBAR, S. G.; RUDZINSKI, W. E.; Stimulus-responsive "smart" hydrogels as novel drug delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Abingdon, v.28, n.8, p.957-974, 2002.

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.