

## DESENVOLVIMENTO DE UM VEÍCULO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA PARA FÁRMACOS UTILIZADOS EM BOVINOS: ESTUDO *IN VITRO*

RAIANE DE MOURA DA ROSA<sup>1</sup>; LUDGERO REHERMANN LOUREIRO DA SILVA<sup>2</sup>; MURYLLO BOTELHO MEDEIROS<sup>2</sup>; URIEL SECCO LONDERO<sup>2</sup>; JOSIANE DE OLIVEIRA FEIJÓ<sup>2</sup>; MARCIO NUNES CORRÊA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – raiannedmourasvp@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – ludgero.l@hotmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – mugmedeiros@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas; Igns Animal Science – uriel\_londero@hotmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas; Igns Animal Science – josianeofeijo@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de – marcio.nunescorrea@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

A bovino cultura é um dos seguimentos com maior destaque no agronegócio brasileiro, tendo um rebanho com mais 218 milhões de bovinos (IBGE 2020). Para manter a sanidade e o bem-estar do rebanho é necessário manter os animais livres de enfermidades, sendo assim, os medicamentos veterinários são utilizados para promover o controle de infecções e saúde dos animais (GIBBS, 2014).

Alguns dos princípios ativos utilizados atualmente para o tratamento de bovinos, possuem tempo de ação curto. Diante disso, são necessárias diversas administrações, com isso os animais precisam passar por muitos manejos, que podem estimular reações adversas dos animais, causando a diminuição do bem-estar animal, bem com aumentar as probabilidades de acidentes de trabalho (CHIQUITELLI et al., 2002). Assim, ao longo dos últimos anos, tem sido estudada uma grande variedade de formas farmacêuticas capazes de manterem longas durações com poucas administrações. Deste modo, a utilização de princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada tem permitido a criação de formulações com maior eficácia e facilidade de administração (RATHOBONE & GURNY, 2000).

Os fármacos de liberação modificada são criados para modularem a liberação do princípio ativo do fármaco, acelerando ou retardando a sua dissolução (LIN et al., 2004). A liberação prolongada é aplicada formas farmacêuticas que tem como objetivo liberar o princípio ativo do fármaco lentamente, mantendo a concentração plasmáticas em níveis terapêuticos, por tempo prolongado (LORDI, 2001). Essas formas farmacêuticas necessitam de administrações com menos frequência, quando comparadas as formas convencionais, portanto reduzem o número de manejo para as administrações e aplicações. Além do mais, diminuem oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis tóxicos ou subterapêuticos (VERNON, 2004). Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi desenvolver um veículo de liberação prolongada para fármacos utilizado em bovinos, capaz de aumentar o tempo de ação do princípio ativo, sem que seja necessária diversas administrações.

### 2. METODOLOGIA

Devido a propriedade intelectual, as concentrações e o nome dos polímeros não serão citados nesse trabalho, pois envolve termo de sigilo e confidencialidade.

Foi desenvolvida uma formulação termorreversível através de polímeros biodegradáveis. Para avaliação utilizou-se como padrão uma formulação com a mesma constituição, porém sem princípio ativo. A temperatura de transição de líquido para gel ou temperatura de gelificação foi determinada *in vitro*, através do método de inversão do tubo. Alíquotas de 20 mL da formulação foram transferidas para um Becker de vidro, que posteriormente foi colocado em um banho-maria com agitação e temperatura a 25°C. A cada dois minutos o Becker era retirado da água e inclinado a 90° para observar se solução havia gelificado, caso ainda não houvesse ocorrido a gelificação a temperatura era aumentada a 1°C até que houvesse a completa estabilização da formulação. Quando a mesma parava de fluir sob o Becker, era registrada a temperatura de gelificação.

Para determinar a taxa de erosão foi realizada previamente a pesagem de um tudo de ensaio, no qual posteriormente foi adicionado 10g do gel estabilizado 39°C e 15 mL de tampão tris base para servir como meio de liberação para o princípio ativo (PA). Em seguida o tudo foi colocado em um banho-maria a 39°C sob agitação constante e nas horas 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 24, 48, 72 e 96 foram realizadas as coletas e a remoção do meio de liberação, o tubo era pesado e a massa do gel erodido era calculada pela diferença do peso inicial do tubo e o peso em cada coleta.

O ensaio de liberação *in vitro* do princípio ativo (PA) era realizado paralelo ao teste de erosão, pois o meio de liberação retirado a cada pesagem era submetido a análise em emespectrofotômetro UV no comprimento de onda de 278 nm.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A temperatura de gelificação foi de 37°C, ou seja, abaixo da temperatura fisiológica dos bovinos, que varia entre de 37,5 °C e 39, 5°C. Corroborando com o estudo de BILHALVA (2017), que ao avaliar géis termorreversíveis compostos por polímeros biodegradáveis encontrou temperaturas de gelificação próximas a temperatura fisiológica. Sendo esta, uma característica desejada para permitir que a formulação se mantenha estável em temperatura ambiente, tornando-se gel apenas após administração (SVIRSKIS et al., 2016).

Na figura 1, observa-se que a erosão do gel se manteve de forma lenta e gradativa, durante as 96 horas.

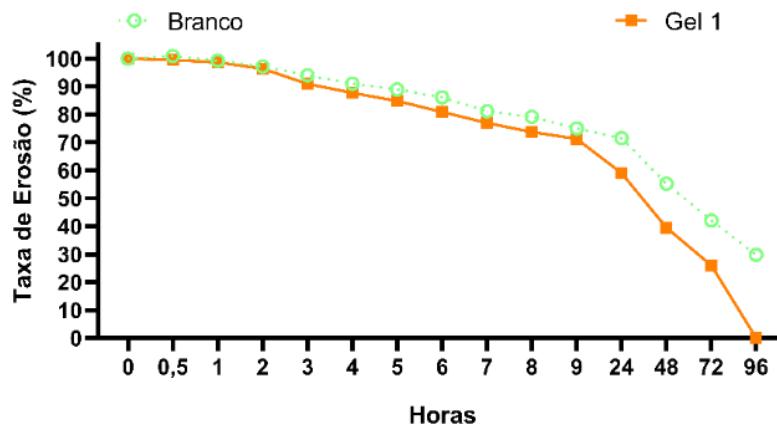


Figura 1: Taxa de erosão do gel ao longo de 96 horas.

Segundo PEPPAS & SAHLIN (1989), quanto maior erosão, maior será a fração de princípio ativo liberado. Diante disso, nossos resultados mostram-se positivos, visto que, a taxa de erosão do gel reduziu lentamente, prolongando a liberação do PA. Corroborando com RICCI et al. (2005) no qual desenvolveram uma formulação de liberação prolongada contendo, um anestésico local, em combinação com um polímero biodegradável, que foi capaz de manter a liberação do PA por um período maior que 6 horas.

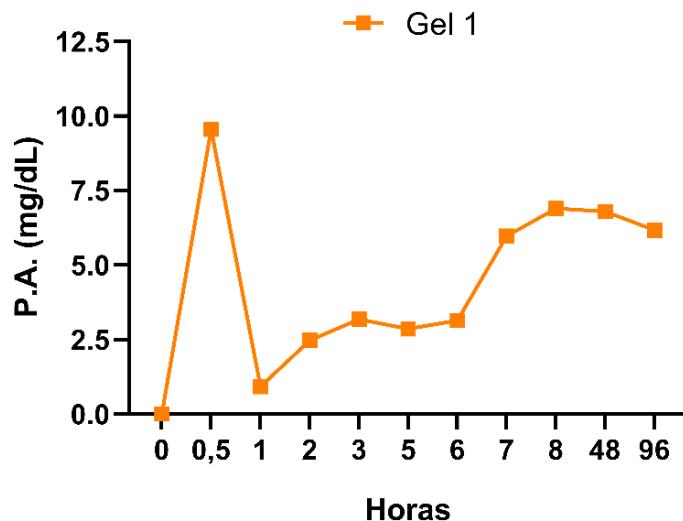


Figura 1: Liberação do princípio ativo ao longo de 96 horas.

Na primeira hora, observamos um pico inicial de liberação (Figura 2), esse fato pode ser devido a liberação inicial logo após a administração da formulação e o tempo necessário para que ocorra a gelificação na temperatura de 37º C (BILHALVA, 2017). Porém, nas horas seguintes houve o prolongamento da liberação do PA, sendo todo o princípio ativo liberado até às 96 horas, sem grandes oscilações, mostrando-se um resultado positivo, visto que esse é o padrão de liberação que se espera de um fármaco de liberação controlada. A ausência de grandes oscilações possibilita a manutenção de uma dose terapêutica, e a permanência do fármaco na corrente sanguínea (FRASER et al. 1996).

#### 4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que foi possível desenvolver e avaliar *in vitro*, um veículo de liberação prolongada utilizando polímeros biodegradáveis. A formulação se mostrou efetiva em manter a liberação do PA por um período de 96 horas, aumentando o tempo de ação do PA, porém, mais estudos *in vitro* devem ser realizados e os testes replicados para posterior ser realizados estudos *in vivo*.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BILHALVA, A.F. Desenvolvimento e avaliação farmacocinética de géis termossensíveis para administração sustentada de molécula hidrofílica. 2017.65f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Pelotas.

CHIQUITELI NETO, M. Paranhos da Costa MJR, Páscoa AG, Wolf V. Manejo racional na vacinação de bovinos Nelore: uma avaliação preliminar da eficiência e qualidade do trabalho. In: **5º Congresso das Raças Zebuínas, Anais. ABCZ: Uberaba-MG. 2002.** p. 361-362.

FRASER, P. M.; BURMEISTER, P. H.; PETERSON, D. A. Stent delivery apparatus and method: **Google Patents** 1996.

GIBBS, E. P. J. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. **Veterinary Record**, v. 174, n. 4, p. 85-91, 2014.

LIN, S.; LIN, K.; LI, M. Formulation design of double-layer in the outer shell of dry-coated tablet to modulate lag time and time-controlled dissolution function: studies on micronized ethylcellulose for dosage form design (VII). **AAPS Journal, Arlington**, v.6, n. 3, 2004.

LORDI, N. G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. (Eds.). Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: **Fundação Calouste Gulbenkian**, 2001. cap.14, p.737-781.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International journal of pharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 169-172, 1989.

RICCI, E. et al. Sustained release of lidocaine from Polymer x gels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 288, n. 2, p. 235-244, 2005.

RATHBONE, M.J.; GURNY, R. Controlled release veterinary drug delivery: biological and pharmaceutical considerations. **Elsevier**, 2000.

SVIRSKIS, D. et al. Injectable thermosensitive gelling delivery system for the sustained release of lidocaine. **Therapeutic Delivery**, v. 7, n. 6, p. 359–368, jun. 2016.

VERNON, B.; WEGNER, M. Controlled Release. In: WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L., eds. Encyclopedia of Biomaterials and biomedical engineering. New York: **Marcel Dekker**, 2004. p.384-391.