

ENSAIO DE DESINTEGRAÇÃO DE DISPOSITIVOS POLIMÉRICOS INTRAVAGINAIS DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA PARA APLICAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

OLIVEIRA, Aline Marangon; FENSTERSEIFER, Samanta Regine; MARTINS, Kauê Rodriguez; FEIJO, Josiane de Oliveira; PEREIRA, Rubens Alves; DEL PINO, Francisco Augusto Burkert; SCHMITT, Eduardo; CORRÊA, Marcio Nunes.

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

www.ufpel.edu.br/nupeec

1 INTRODUÇÃO

A necessidade de inovação tecnológica para a promoção da saúde e bem estar animal, é impulsionada por vários fatores dentre eles o de assegurar a saúde e fornecer segurança alimentar na produção animal (AHMED & KASRAIN, 2002). Estratégias inovadoras, como a utilização de sistemas de liberação controlada de fármacos, têm surgido como possibilidades promissoras. Além disso, a via intravaginal tem sido uma das mais utilizadas para administração de fármacos, principalmente em ruminantes, pela facilidade de aplicação de fármacos em grandes rebanhos. Estes sistemas de liberação têm por finalidade manter as concentrações farmacêuticas dentro dos níveis terapêuticos por um período mais prolongado, reduzindo o estresse animal, os custos com terapias, os riscos com a manipulação e a administração de fármacos e ainda podendo diminuir a presença de resíduos em organismos animais produtores de alimentos (ROTHEN-WEINHOLD et al., 2000).

Para a produção destes sistemas de administração de fármacos, vários polímeros biodegradáveis de diferentes pesos moleculares (PM) têm sido utilizados como matriz de liberação sustentada por serem compostos facilmente assimiláveis pelo organismo do animal, além de aperfeiçoar os efeitos terapêuticos pela compatibilidade que possuem com as mais diversas classes farmacêuticas (DORNELAS et al, 2008).

O conhecimento e o controle das variáveis que podem influenciar a liberação de fármacos bem como a padronização de procedimentos de validação fortalecem a importância de estudos *in vitro* de desintegração e dissolução de formas farmacêuticas (MANADAS et al., 2002). Estes ensaios são fundamentais para prevermos de forma eficaz o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, possibilitando assim a redução de custos e trabalhos necessários ao desenvolvimento, ao controle de qualidade, bem como o número e o tamanho dos estudos clínicos requeridos (MANADAS et al., 2002).

Diante disso, nosso objetivo foi avaliar o tempo de desintegração matricial de três formulações compostas por polímeros biodegradáveis de diferentes PM submetidos ao ensaio de desintegração *in vitro*.

2 METODOLOGIA

Todas as etapas de manipulação e avaliação das formulações foram realizadas no Laboratório de Bioquímica Clínica Aplicada da Universidade Federal de Pelotas. Primeiramente foram realizados testes preliminares das matérias primas, com polímeros de diferentes PM, com o objetivo de encontrar os adjuvantes compatíveis para a formulação desejada.

A partir dos testes preliminares, foram preparadas três diferentes formulações: F-01 com polímeros de médio-médio PM (MM); F-02 com polímeros de alto-médio PM (AM); e F-05 com polímeros de alto-alto PM (AA), respeitando as características de cada substância, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV. As formulações foram submetidas ao teste de desintegração, em que foram introduzidos três cilindros de acrílico em 3 cubas de água à temperatura de 37°C e pH neutro. Estes cilindros possuíam suas extremidades perfuradas, de modo a permitir a passagem constante de água em seu interior, onde estavam depositadas as amostras dos dispositivos que estavam sendo avaliados. Estes cilindros foram mantidos em agitação lenta e invertidos a cada 10 minutos para permitir a circulação interna de água. A cada 10 minutos os dispositivos eram pesados para determinar o nível de desintegração através da massa perdida. Este procedimento foi realizado até que pudesse ser observada a total desintegração dos dispositivos poliméricos.

A análise estatística dos dados foi realizada através do programa SAS (1998), utilizando para dados paramétricos a análise de medidas repetidas e a comparação das médias foi realizada pelo teste de Tukey-Kramer ($P < 0,05$).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observada diferença entre as três formulações quanto ao tempo total de desintegração, mesmo que elas tenham mostrado comportamentos semelhantes ao longo das observações parciais, sem diferença estatística. A desintegração total da formulação F-01 (MM) ocorreu em 7 horas, aproximadamente, a formulação F-03 (MM) ocorreu em 8 horas, enquanto a formulação F-05 (AA) desintegrou-se completamente em 10 horas, conforme mostrado na Fig. 1. Isso pode ser justificado pela diferença de PM dos adjuvantes utilizados, pois quanto maior ele for mais lento é seu processo de hidratação, desintegração e dissolução no meio em que está inserido. Além disso, os polímeros com baixo PM apresentam maior afinidade pelas moléculas de água, quando comparadas com polímeros de alto PM, os quais possuem uma rede matricial polimérica mais densa que dificulta sua hidratação (PILAI & PANCHAGNULA, 2001), o que pode proporcionar a liberação retardada requerida para os sistemas de liberação controlada (OLIVEIRA & LIMA, 2006).

Além de poderem ser utilizados em sistemas de liberação lenta, a combinação de polímeros biodegradáveis de elevados pesos moleculares possuem características farmacotécnicas particulares que sustentam a concentração farmacêutica plasmática e controlam a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio de aplicações de princípios biológicos e químicos (VILLANOVA et al., 2010), sendo por isso uma alternativa tecnológica farmacêutica promissora para a aplicação farmacêutica veterinária. Além disso, a escolha destes polímeros biodegradáveis de alto PM é fortalecida pela versatilidade dos mesmos quanto ao comportamento frente aos diferentes valores de pH a que a formulação é submetida, tanto durante o processo de desenvolvimento quanto no ato de sua administração no organismo.

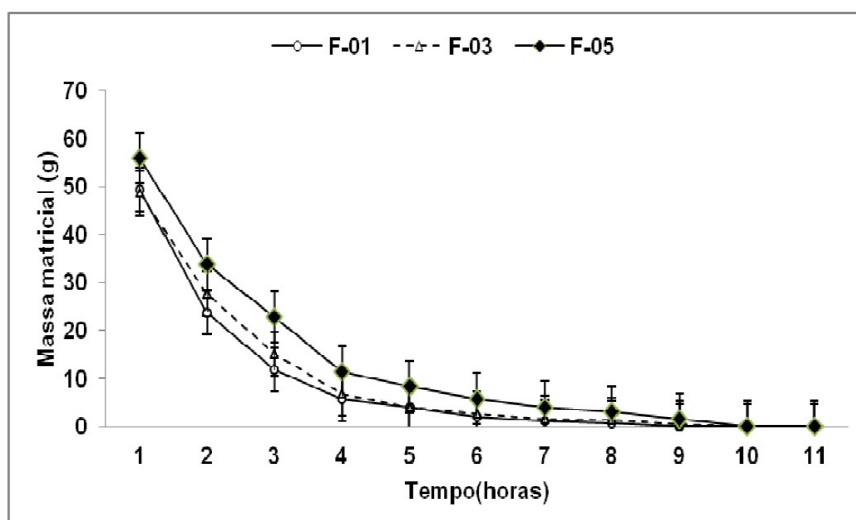


Figura 1: Ensaio de desintegração *in vitro* de 3 diferentes formulações compostas por polímeros biodegradáveis de: médio-médio (F-01), alto-médio (F-03) e alto-alto (F-05) pesos moleculares, realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV.

4 CONCLUSÃO

A combinação de polímeros biodegradáveis de elevados pesos moleculares avaliados neste estudo apresentaram desintegração e dissolução mais lenta, mostrando serem boas alternativas para a composição de sistemas de liberação sustentada de fármacos.

5 REFERÊNCIAS

- AHMED, I; KASRAIAN, K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. **Advanced Drug Delivery Reviews** v. 54, n. 6, p. 871-882, 2002.
- DORNELAS, C. B; RESENDE, D. K; ROCHA, H. V; GOMES, A. S.;TAVARES, M. I.;COUTINHO, S. S.; CABRAL, L. M. Avaliação de derivados poliméricos intercalados em montmorilonita organofílica na preparação de novos materiais de uso farmacêutico. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 18, n. 3, p. 222-229, 2008.
- MANADAS, R; PINA, M. E; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** v. 38, n. 4, p. 375-400, 2002.
- OLIVEIRA, R.B; LIMA, E. M; Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n.1, p. 29-35, 2006.
- PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 5, p. 447-451, 2001.

ROTHEN-WEINHOLD, A.; DAHN, M.; GURNY, R.; Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 7, p. 222-231 2000.

VILLANOVA, J. C. O.; OREFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.