



Desenvolvimento de um sistema de liberação de drogas mucoadesivas a base de amido para aplicação em medicina veterinária



Fernanda Kegles
Biotecnologista
Mestranda em Bioquímica e Bioprospecção

Rafael da Fonseca Prietsch
Farmacêutico
Doutorando em Medicina Veterinária

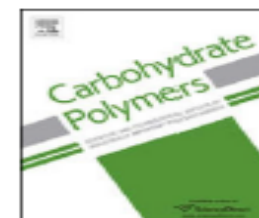
Orientadores: Prof. Dr. Francisco Augusto Burkert Del Pino
e Prof. Dr. Marcio Nunes Corrêa



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Carbohydrate Polymers

journal homepage: www.elsevier.com/locate/carbpol



Development of starch based mucoadhesive vaginal drug delivery systems for application in veterinary medicine

Mehmet Koray Gök^{a,*}, Saadet Özgümüş^a, Kamber Demir^b, Ümüt Cirit^c, Serhat Pabuccuoğlu^b, Erdal Cevher^d, Yıldız Özsoy^d, Süleyman Bacinoğlu^e

^a Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Istanbul University, 34320 Avcılar, Istanbul, Turkey

^b Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University, 34320 Avcılar, Istanbul, Turkey

^c Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Dicle University, 21280 Campus/Diyarbakır, Turkey

^d Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Istanbul, Turkey

^e Biopharm Aşı İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Dolayoba cad. Tolga Sok. No: 3, 34896 Pendik, Istanbul, Turkey

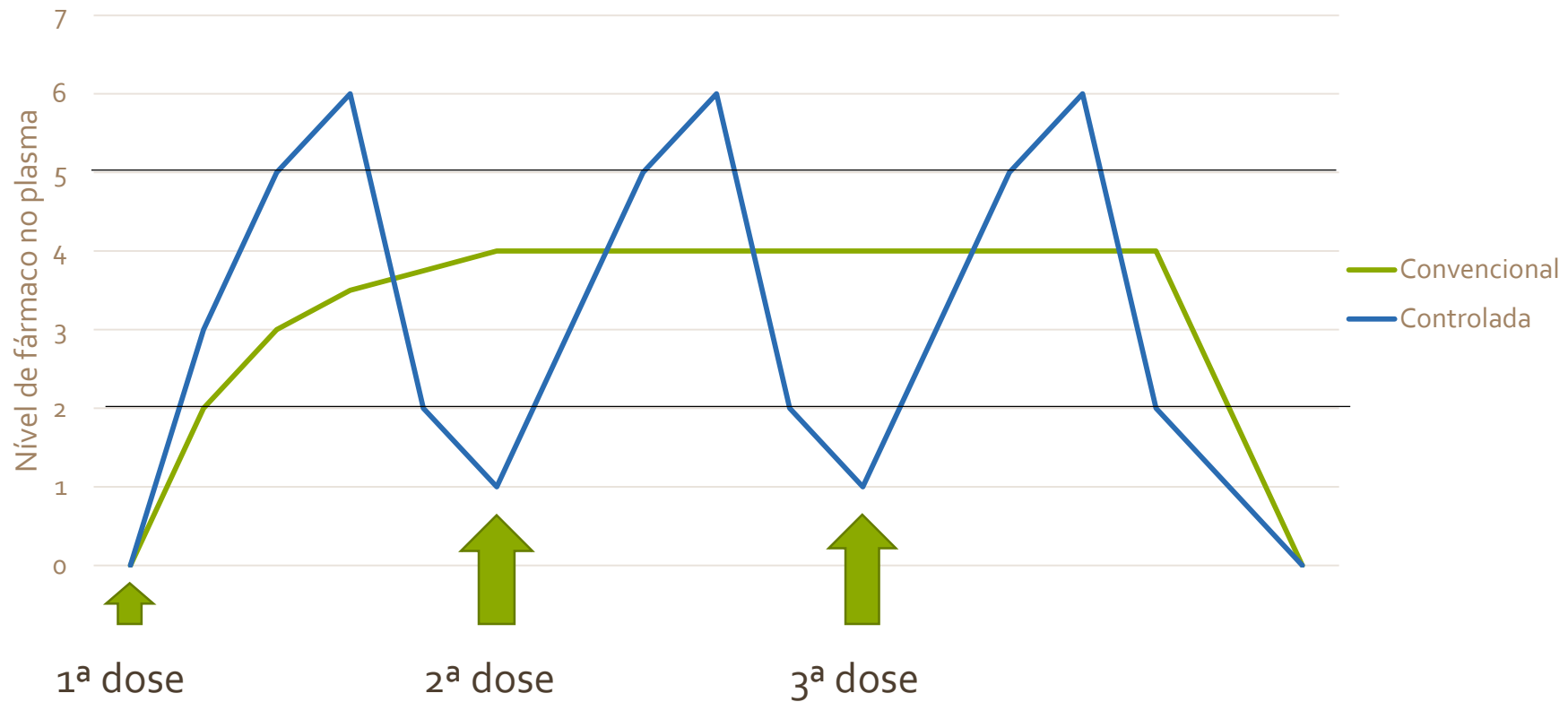
Fator de Impacto
4.074

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0144-8617	Carbohydrate Polymers	BIOTECNOLOGIA	A2
0144-8617	Carbohydrate Polymers	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II	A2
0144-8617	Carbohydrate Polymers	FARMÁCIA	A2
0144-8617	Carbohydrate Polymers	MEDICINA VETERINÁRIA	A1
0144-8617	Carbohydrate Polymers	ZOOTECNIA / RECURSOS PESQUEIROS	A1

A
A
R
R
A
A
K
V
M
S
A
P
E

Introdução

○ Liberação Convencional ✕ Liberação Modificada.



Liberação Controlada

- Administração de uma quantidade menor de fármaco para produzir o mesmo efeito terapêutico;
- Menor variação do fármaco em níveis plasmáticos;
- Administração menos frequente do medicamento;
- Redução dos efeitos colaterais;
- Redução do custo do tratamento;
- Boa margem de segurança.



Liberação Controlada

- Fatores fisiológicos variáveis: pH, atividades enzimáticas;
- Alojamento em locais inadequados;
- Fármacos com tempo curto de meia vida;
- Superdosagem: fármacos muito potentes;
- Custos.



Introdução

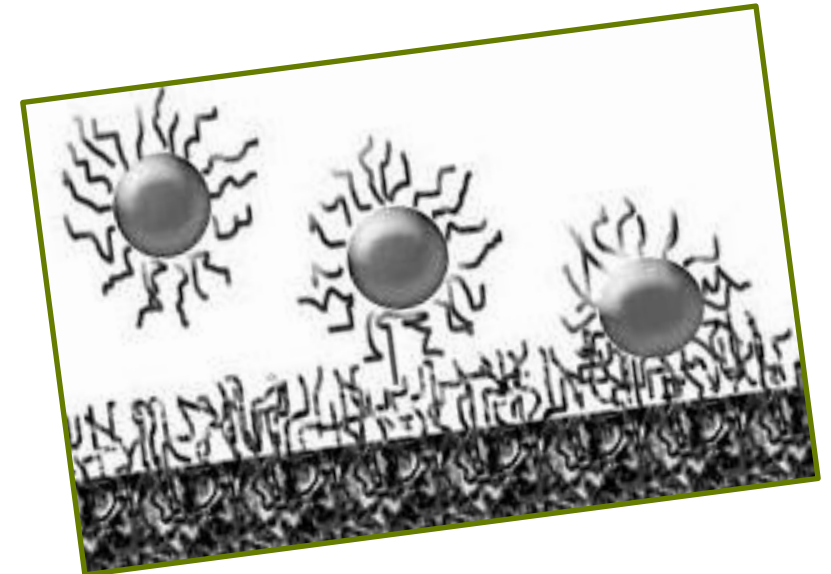
- Mucoadesão

Processo pelo qual macromoléculas sintéticas e/ou naturais aderem a superfícies mucosas no corpo.

- Polímeros mucoadesivos

- Hidrogéis à base de amido

Capacidade de intumescimento com a água, biocompatibilidade e biodegradabilidade.



ISSN: 2318-356X

SCIENCEANDANIMALHEALTH
Faculdade de Veterinária e Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas

V.2 N.1 JAN/JUN 2014 P. 03-26

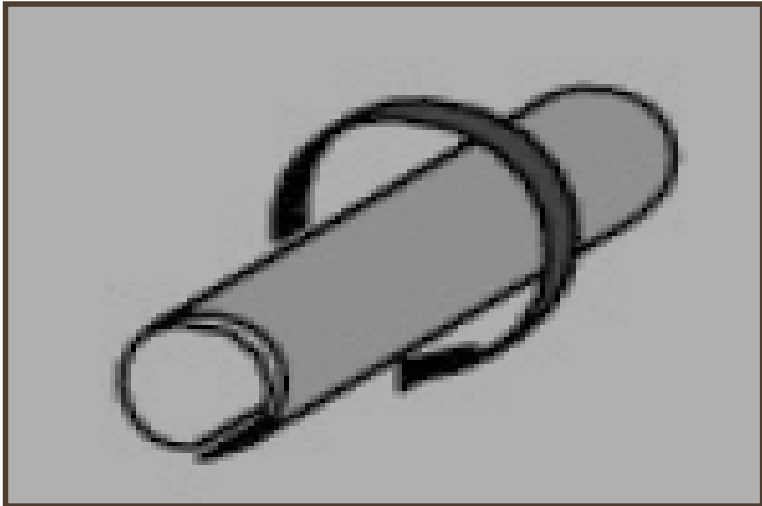
FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA UTILIZADAS EM RUMINANTES: UMA REVISÃO

PRIETSCH, Rafael da Fonseca¹;
PEREIRA, Rubens Alves¹;
BRAUNER, Cássio Cassal¹;
RABASSA, Viviane Rohrig¹;
CORRÊA, Marcio Nunes¹;
DEL PINO, Francisco Burkert¹.

¹Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC - www.ufpel.edu.br/nupeec), Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Veterinária, Campus Universitário, CEP 96010-900, Pelotas, RS, Brasil.

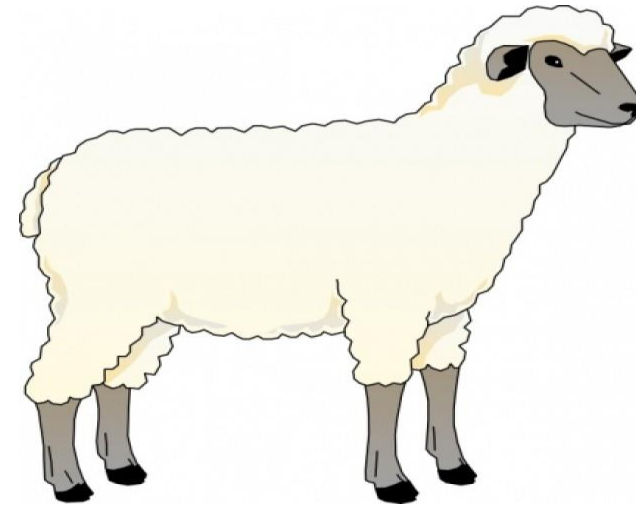
Desenvolvimento e avaliação de uma nova forma farmacêutica intravaginal de liberação controlada para ruminantes







Intravaginal



DDS de 72 hrs → Dose única

Objetivo

- Preparar comprimidos vaginais a base de copolímeros de amido contendo progesterona, e avaliar sua mucoadesão, biocompatibilidade e biodegradabilidade em ovelhas e a eficácia na sincronização do estro.

Materiais e Métodos

- Quatro diferentes tipos de amido.



Síntese dos copolímeros

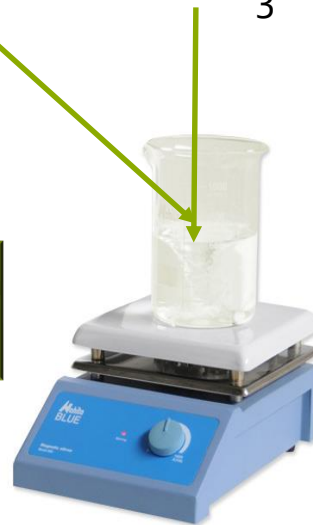
- Enxerto de amido-poli (ácido acrílico) não-gelatinizado
- Enxerto de amido-poli (ácido acrílico) não-gelatinizado e com ligações cruzadas

Amido + H₂O destilada + CAN + HNO₃ + AA + NMBA

35°C
30 min



35°C
10 min



35°C
3 horas



Síntese dos copolímeros

- Enxerto de amido-poli (ácido acrílico) gelatinizado
- Enxerto de amido-poli (ácido acrílico) gelatinizado e com ligações cruzadas

Amido + H₂O destilada → Temperatura de auto-gelatinização

M: 62 – 72°C

R: 50 – 64°C

W: 50 – 64°C

P: 59 – 68°C

↓ 35°C

CAN + HNO₃ + AA + NMBA

1 hora



Síntese dos copolímeros

- Enxertos de amido-poli (ácido acrílico) → purificados → caracterizados pela técnica de espectroscopia de FTIR – Infravermelho por Transformada de Fourier.



Digilab FTS-Excalibur 3000MX

Vantagens

Rápido e barato

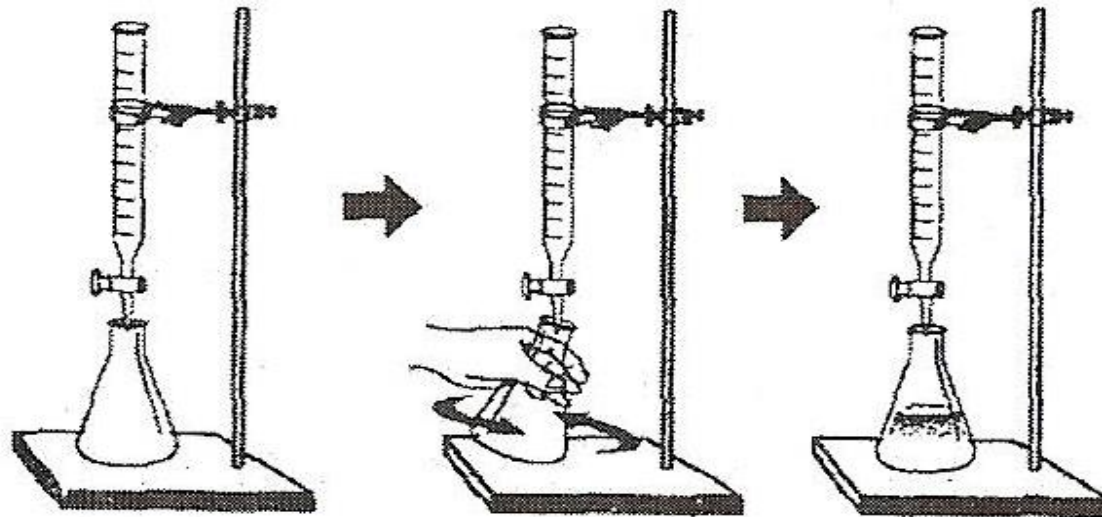
Alta sensibilidade

Alta velocidade de análise

Excelente precisão e exatidão em relação ao comprimento de onda

Determinação da porcentagem de enxerto

- Técnica de Titulação.

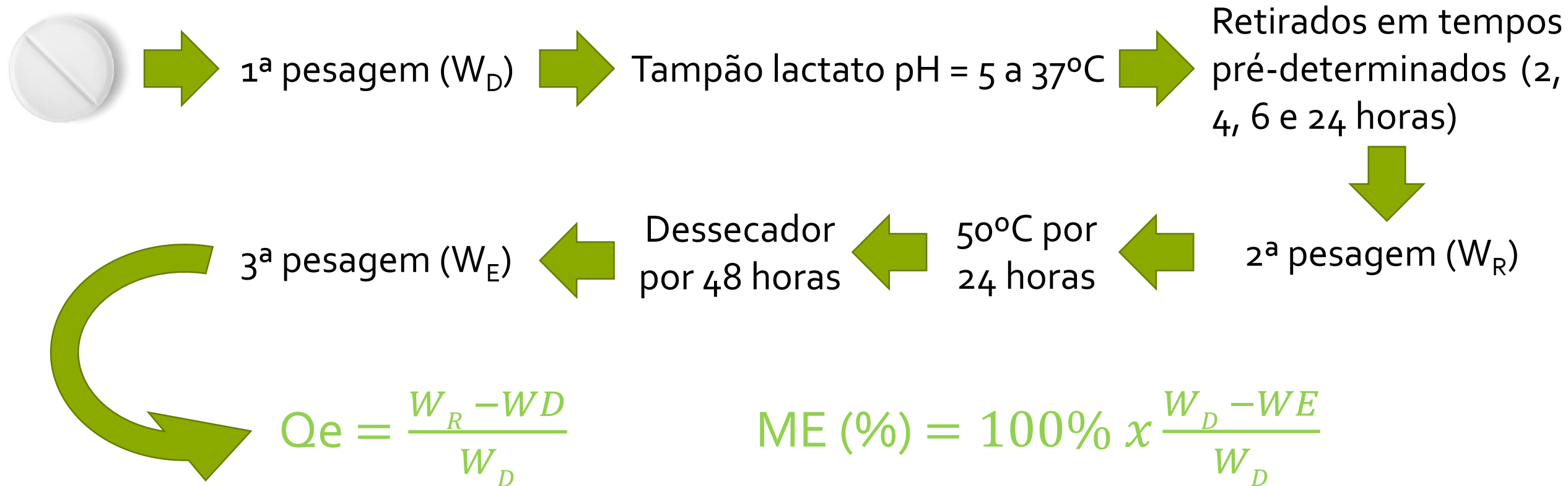


Desintegração, inchaço e propriedades de mucoadesão

- Determinação a partir das formulações dos comprimidos.

Desintegração e estudos de intumescimento

- Simulação do fluido vaginal para determinação da absorção de água.



Estudos de mucoadesão



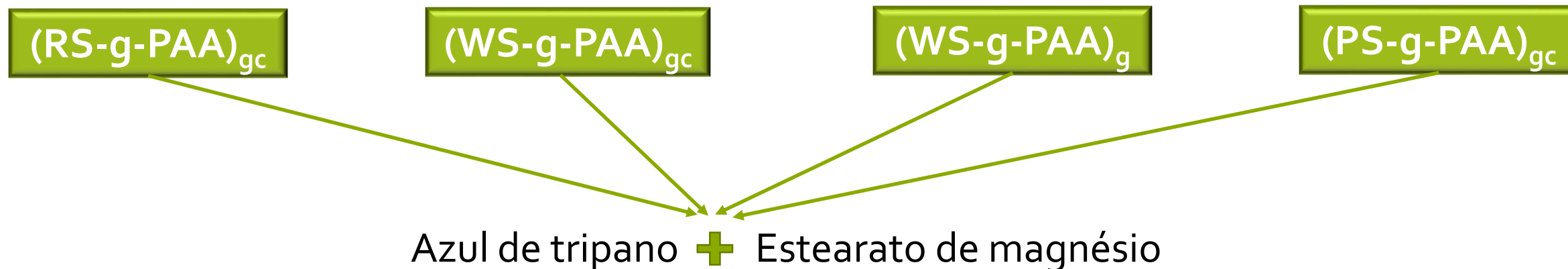
Texture Analyzer TA-XTPlus

- Avaliação da força de adesão.

Adaptação de uma prova analítica na qual uma membrana modelo possa ser fixada e colocada em contato com a amostra a ser testada durante um tempo pré-determinado.

- Mucosa vaginal de ovelha excisada → congelada a -30°C → Porção de 2 mm → Reidratação do tecido

Preparação de formulações de comprimidos



Estudos Farmacocinéticos



Estudos de liberação *in vitro*



- Alíquota retirada em determinados intervalos de tempo – de 0 a 72 horas

➔ Análises espectrofotométricas

➔ HPLC

Estudos *in vivo*

- *Ovis aries* → 3 a 4 anos de idade → Red Karaman, Gokceada e Kivircik → 35 – 45 kg.

Tempo de permanência

(RS-g-PAA)_{gc}



(WS-g-PAA)_{gc}



(WS-g-PAA)_g

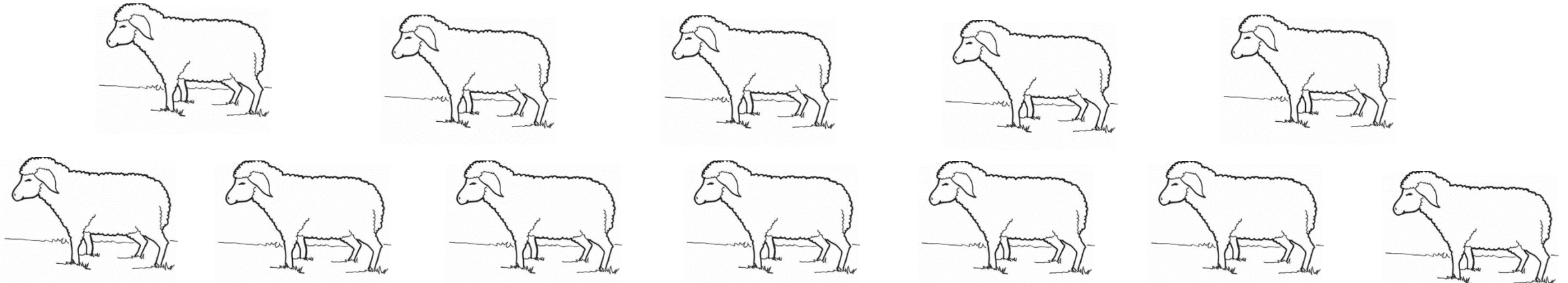


(PS-g-PAA)_{gc}



Estudos farmacocinéticos *in vivo*

- Duas formulações de comprimidos, esponja e CIDR foram inseridas na vagina de diferentes espécies de ovelha.
- Grupo controle → ovelhas ovariectomizadas.



Estudos citotóxicos

- Células embrionárias humanas do rim (HEK 293T).

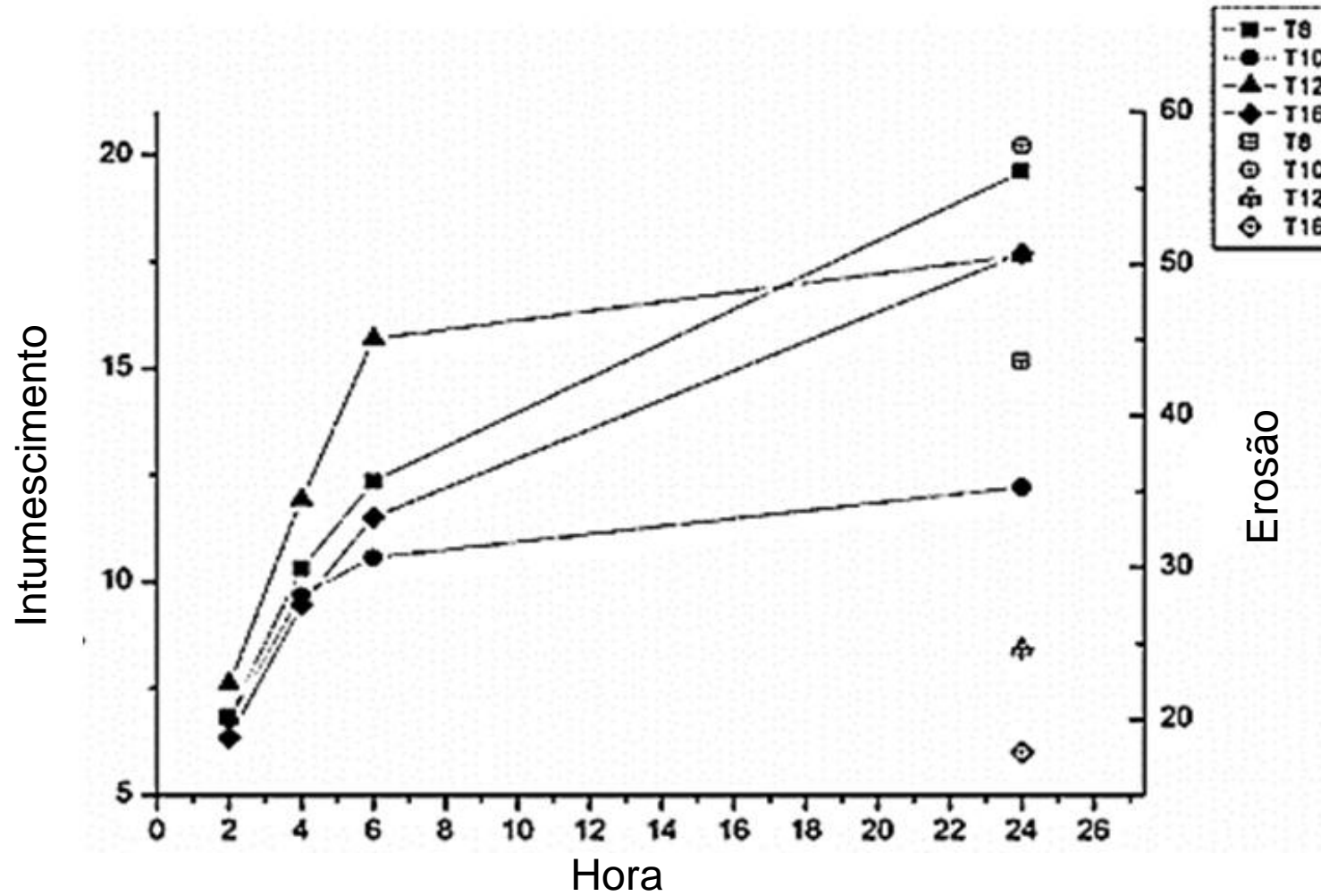
Análises estatísticas

- Análise de variância one-way (ANOVA) seguido pelo teste de comparações múltiplas Newman-Keuls.

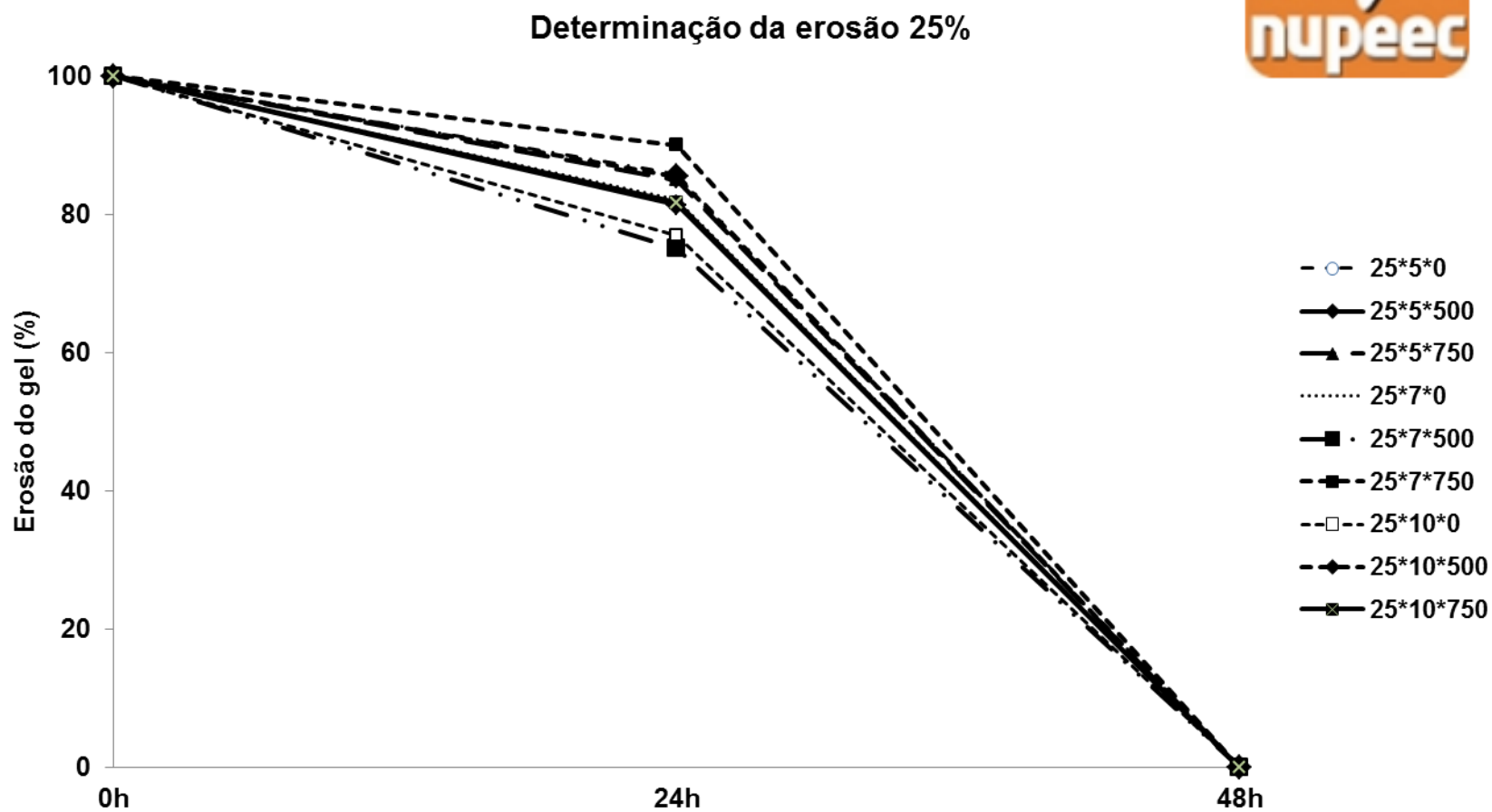
Tabela 1: Desintegração de comprimidos de enxerto de amido-poli (ácido acrílico) em solução de tampão lactato

Copolímero	Comprimido	Gelatinização	Ligação cruzada	Tempo de desintegração
(MS-g-PAA) _{ng}	T1	-	-	Desintegração rápida
(MS-g-PAA) _g	T2	+	-	2 horas
(MS-g-PAA) _{ngc}	T3	-	+	Desintegração rápida
(MS-g-PAA) _{gc}	T4	+	+	Desintegração rápida
(PS-g-PAA) _{ng}	T5	-	-	Desintegração rápida
(PS-g-PAA) _g	T6	+	-	2 horas
(PS-g-PAA) _{ngc}	T7	-	+	Desintegração rápida
(PS-g-PAA) _{gc}	T8	+	+	Não desintegrou após 24 horas
(WS-g-PAA) _{ng}	T9	-	-	Desintegração rápida
(WS-g-PAA) _g	T10	+	-	Não desintegrou após 24 horas
(WS-g-PAA) _{ngc}	T11	-	+	Desintegração rápida
(WS-g-PAA) _{gc}	T12	+	+	Não desintegrou após 24 horas
(RS-g-PAA) _{ng}	T13	-	-	Desintegração rápida
(RS-g-PAA) _g	T14	+	-	2 horas
(RS-g-PAA) _{ngc}	T15	-	+	Desintegração rápida
(RS-g-PAA) _{gc}	T16	+	+	Não desintegrou após 24 horas

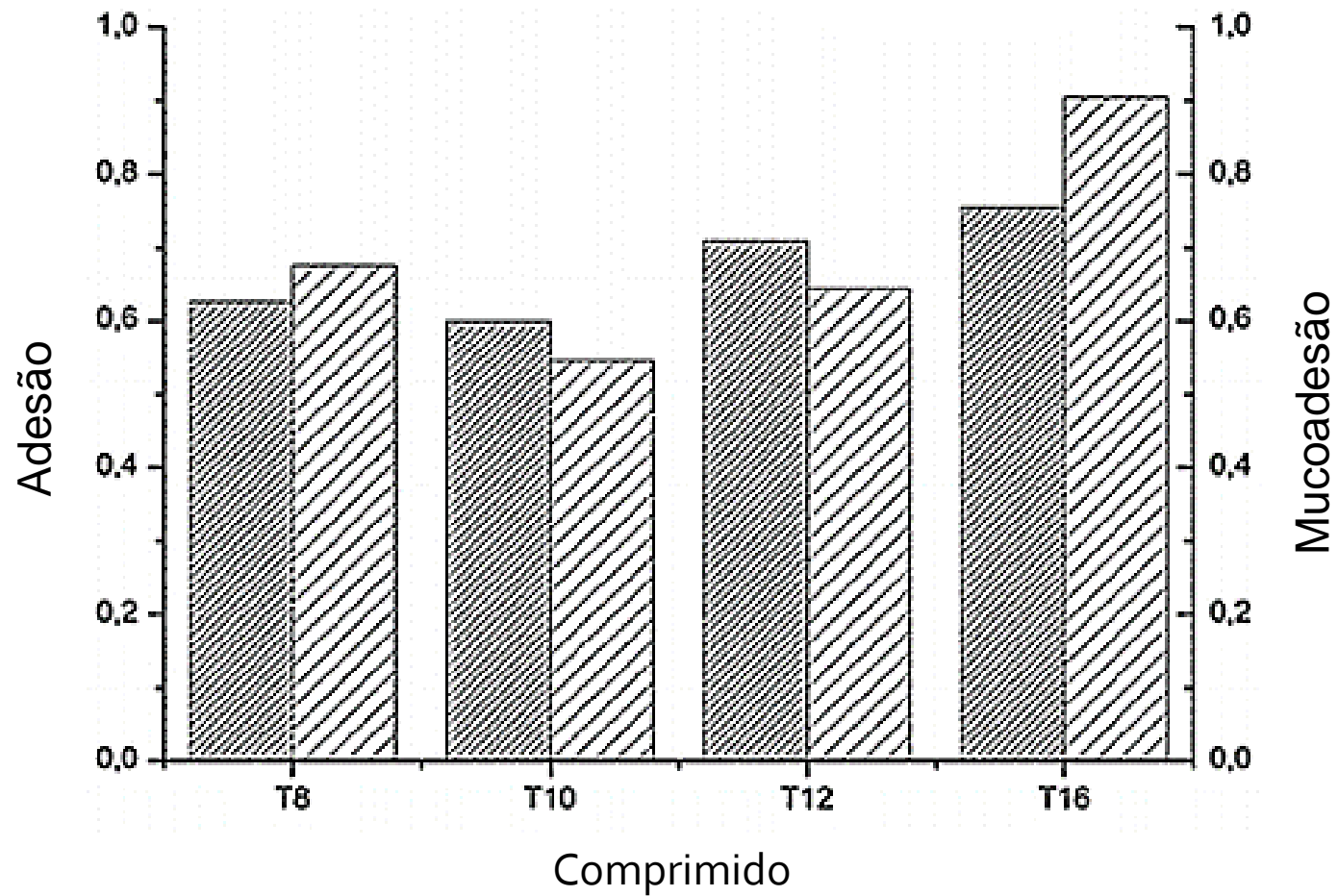
Estudos de intumescimento e erosão



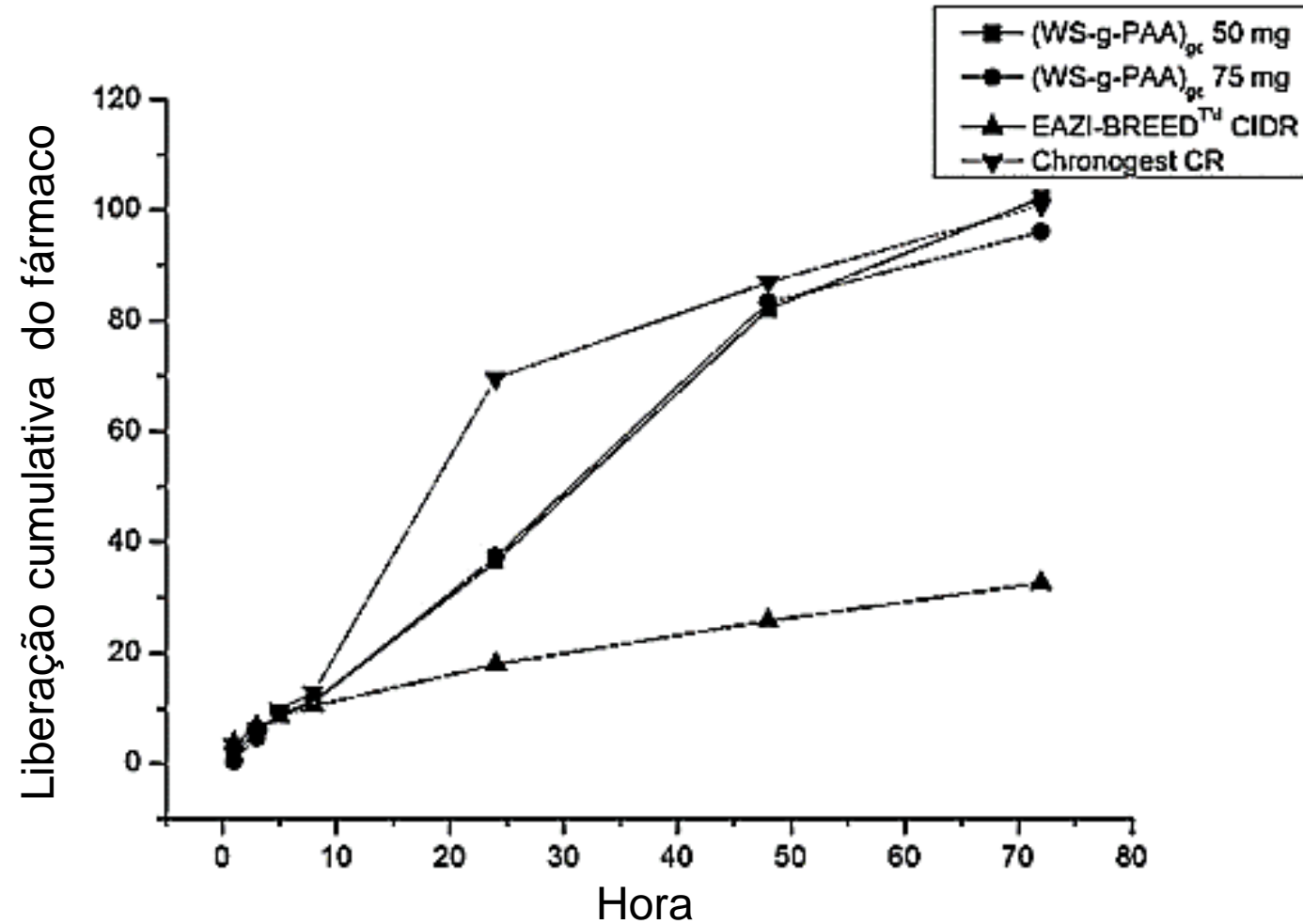
* Trabalho do grupo



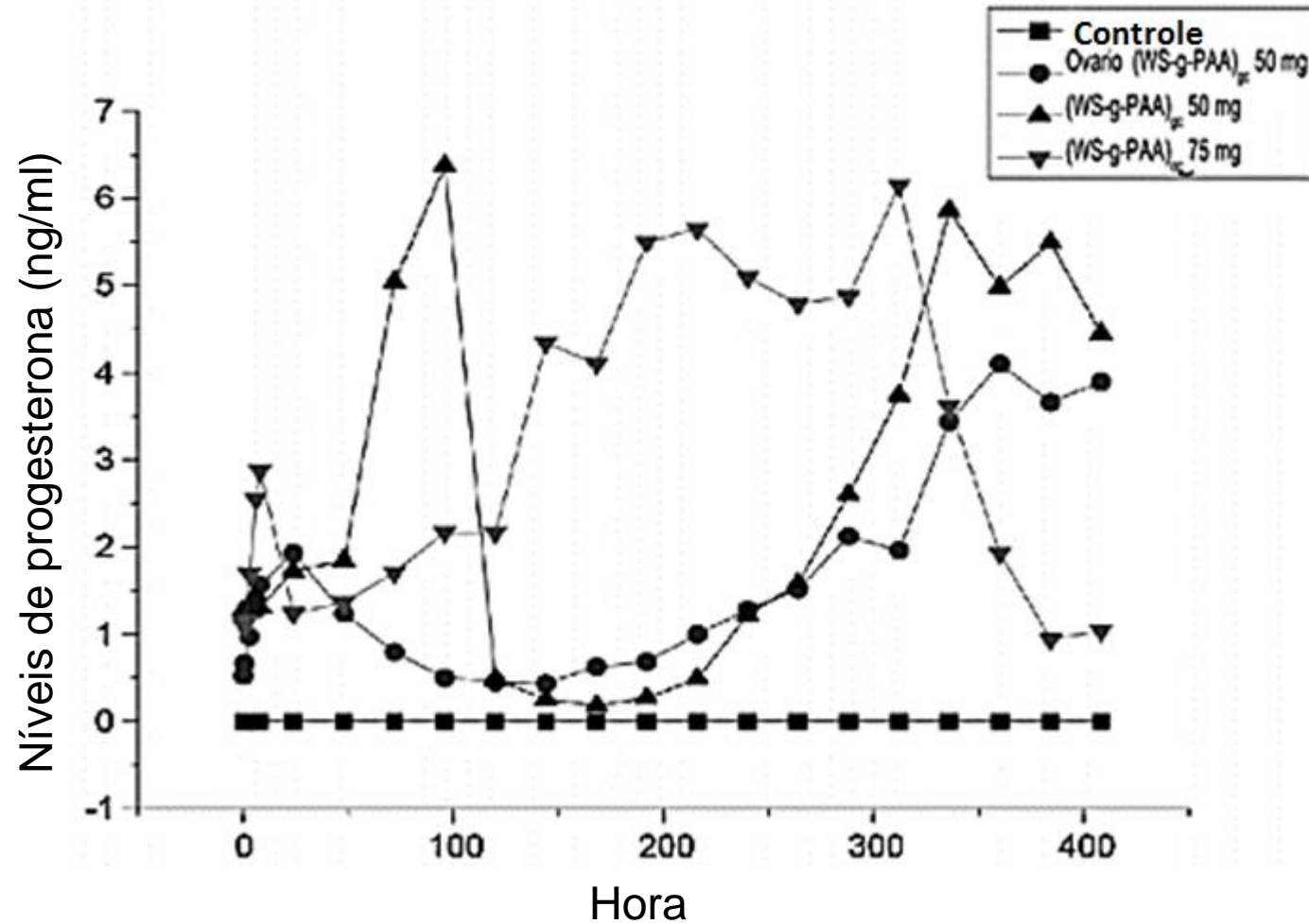
Estudos mucoadesivos *in vitro*



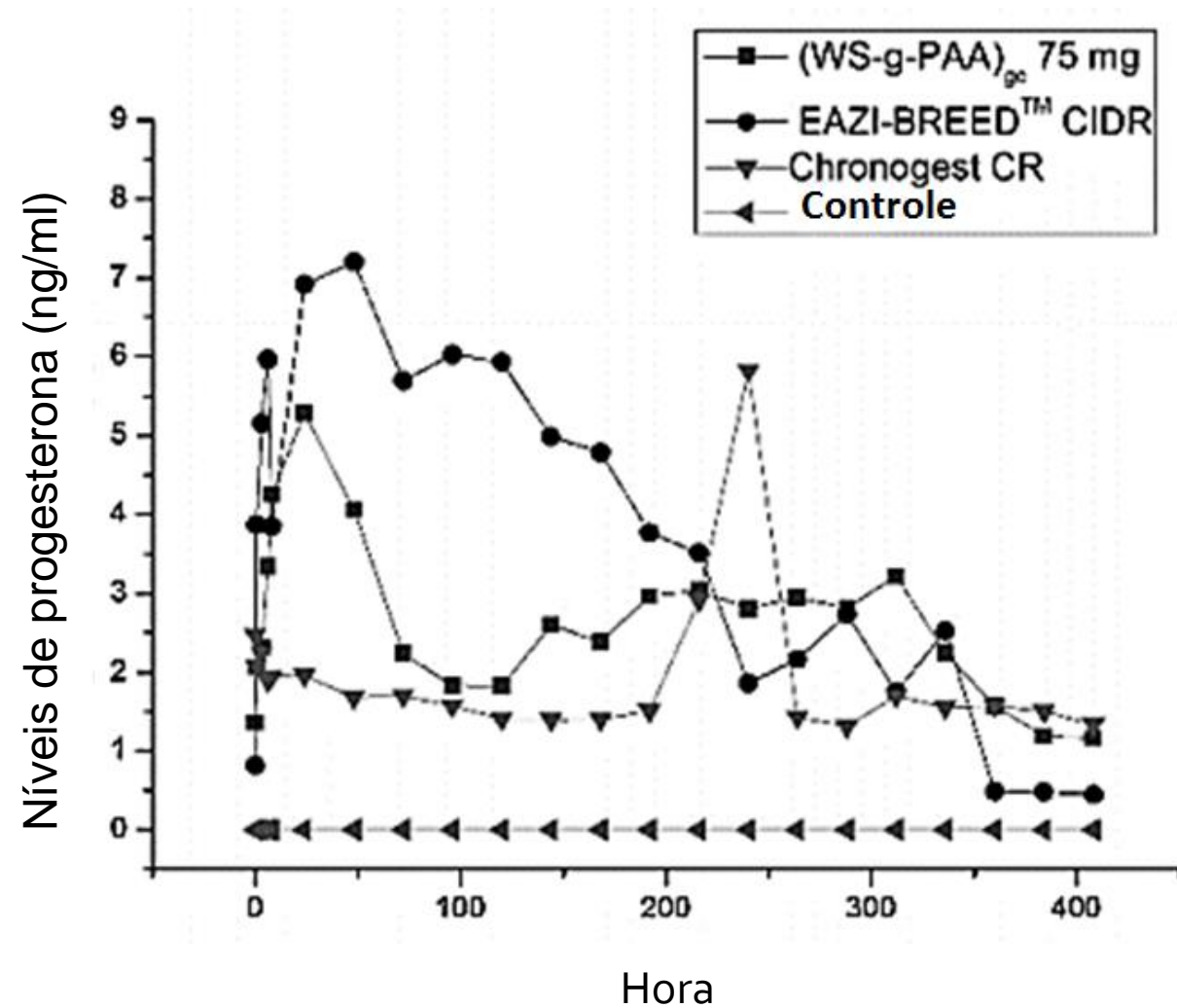
Estudos de liberação *in vitro*



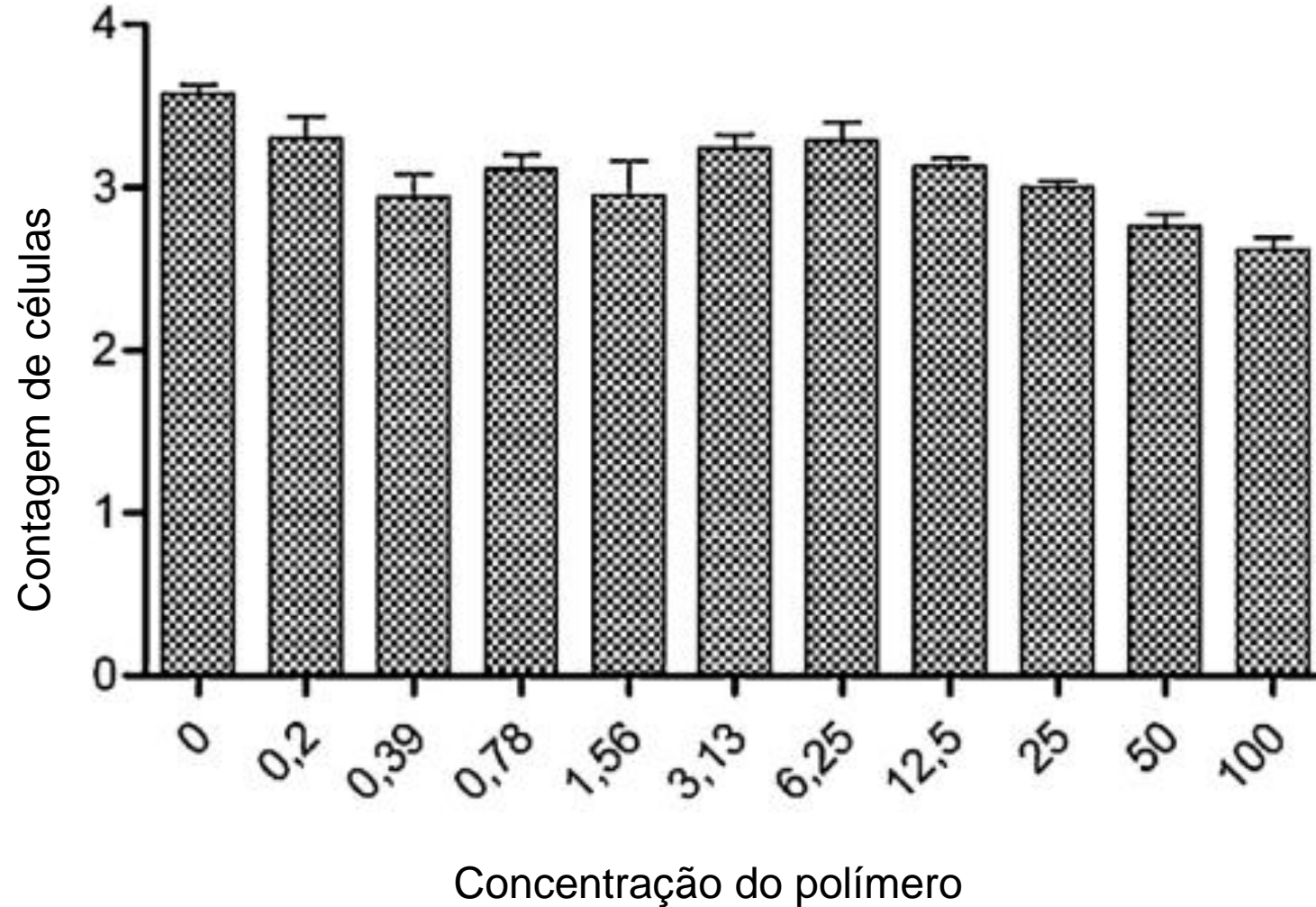
Estudos farmacocinéticos *in vivo*



Estudos farmacocinéticos *in vivo*



Ensaio de citotoxicidade

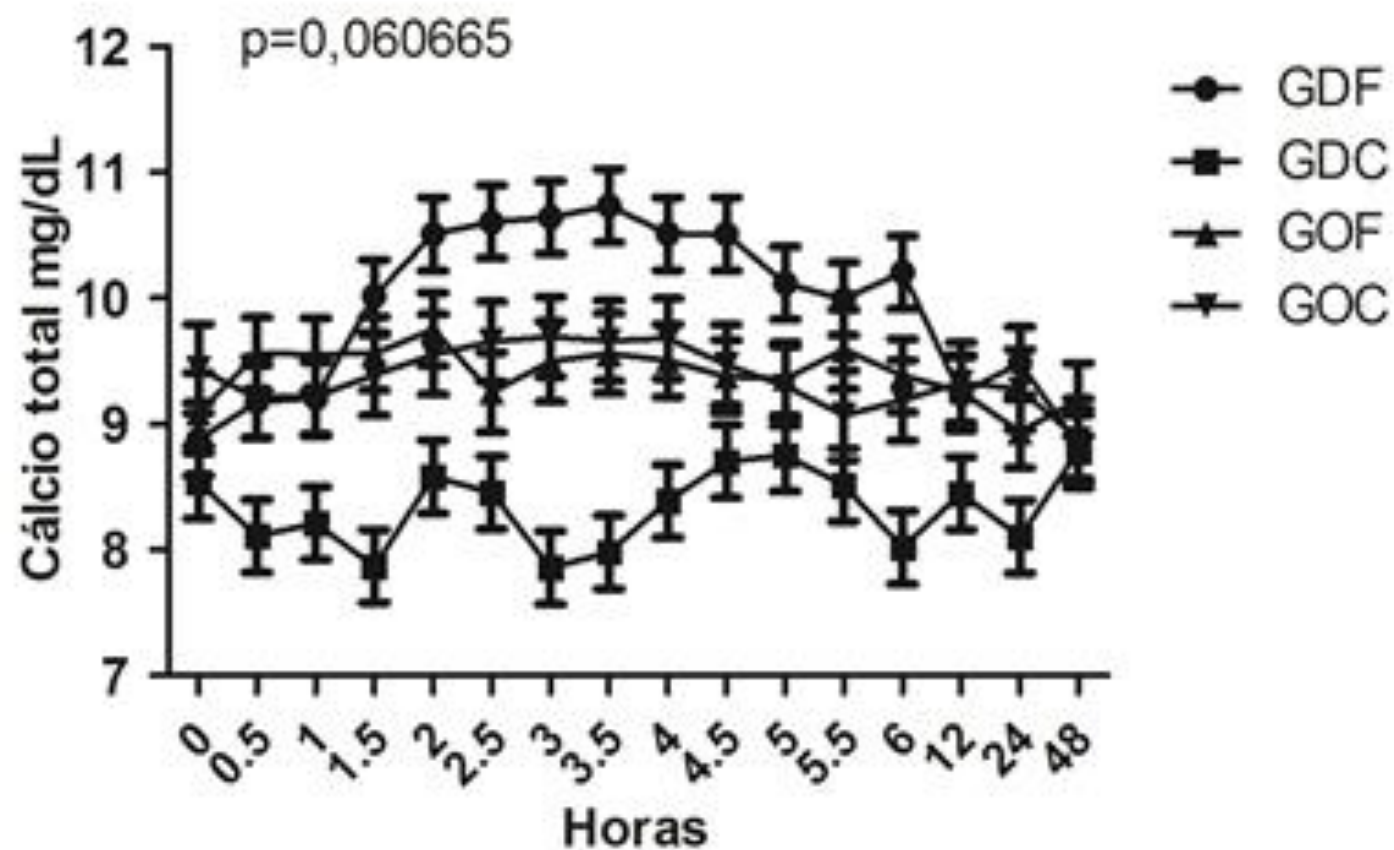


HEK 293T
(WS-g-PAA) GC

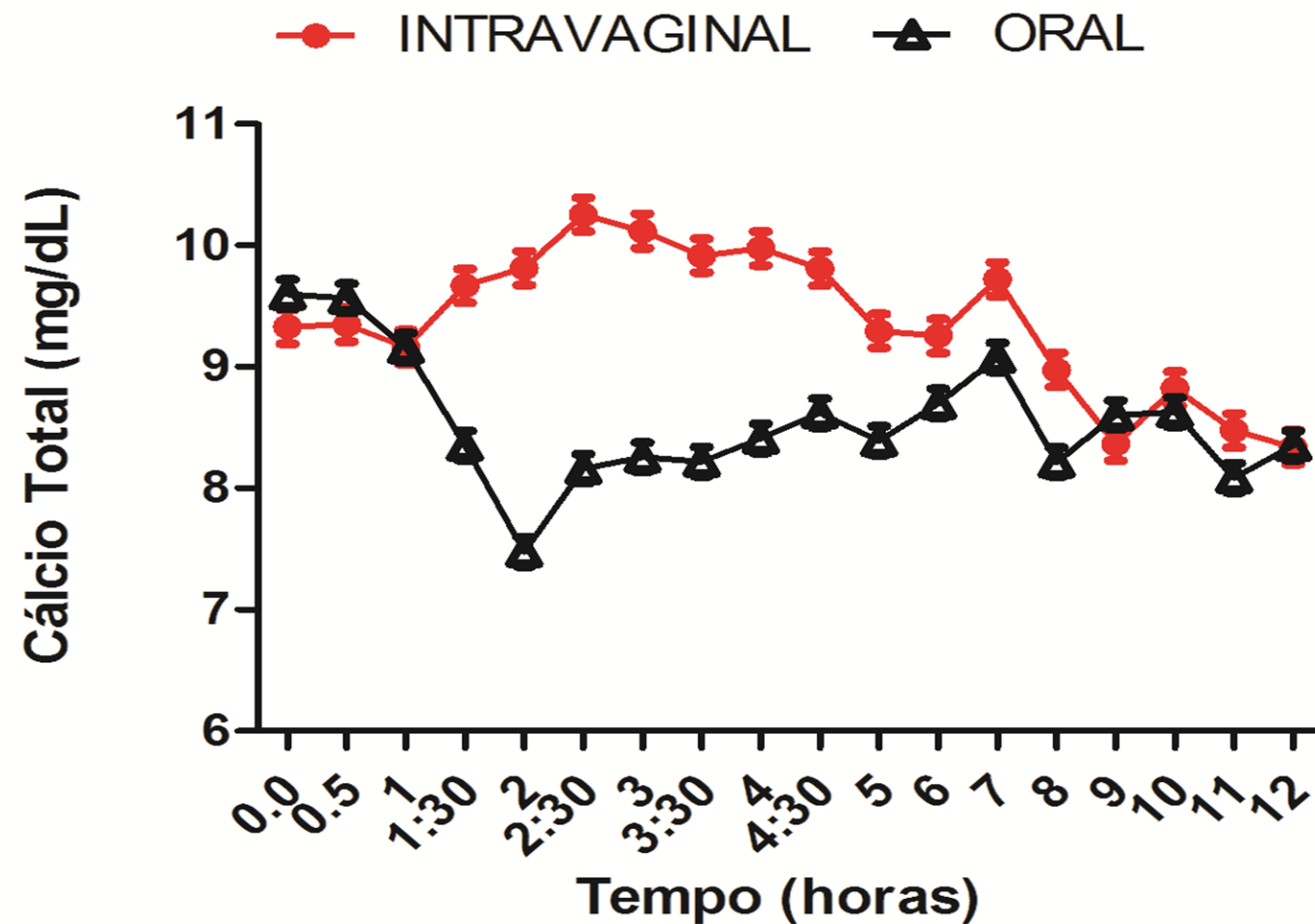
Conclusão

- A formulação de comprimido vaginal mucoadesivo contendo 75 mg de progesterona preparado com amido de trigo biocompatível (WS-gPAA) pode ser uma alternativa a Chronogest CR contendo 20 mg de acetato de fluorogestona e EAZI-BREED_{TM} CIDR contendo 330 mg de progesterona, que são produtos comerciais de liberação prolongada utilizados na sincronização do estro.

Trabalhos do grupo



Trabalhos do grupo



- O dispositivo intravaginal possui boa biodisponibilidade para ovinos, podendo ser extrapolado para vacas leiteiras, tornando-se uma alternativa potencial para garantir uma boa biodisponibilidade, servindo de maneira eficiente e segura para a prevenção e/ou tratamento de algumas doenças em ruminantes.

A scenic landscape featuring rolling green hills under a clear sky. In the foreground, a lush green field is filled with numerous sheep grazing. A stone wall runs across the middle ground, with a large, leafy tree on the left and a stone house with a chimney on the right. The background shows more hills and a valley. The word "Obrigado" is overlaid in large, green, sans-serif font in the center of the image.

Obrigado

fkegles@hotmail.com

rafaelprietsch@hotmail.com



Desenvolvimento de um sistema de liberação de drogas mucoadesivas a base de amido para aplicação em medicina veterinária



Fernanda Kegles
Biotecnologista
Mestranda em Bioquímica e Bioprospecção

Rafael da Fonseca Prietsch
Farmacêutico
Doutorando em Medicina Veterinária

Orientadores: Prof. Dr. Francisco Augusto Burkert Del Pino
e Prof. Dr. Marcio Nunes Corrêa

fkegles@hotmail.com
rafaelprietsch@hotmail.com