

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE DIFUSÃO E PERMEAÇÃO CUTÂNEA IN VITRO DAS PREPARAÇÕES GALÊNICAS A BASE DE PROGESTERONA BIOIDÊNTICA.

Talyta Dolores do Bonfim César (Iniciação Científica Voluntária), André Luis Menezes Carvalho (Orientador, Departamento Bioquímica e Farmacologia/UFPI)

Introdução

Segundo Rodrigues *et al*, 2004, o climatério é o período da vida da mulher compreendido entre o final da vida reprodutiva e o início da senilidade, marcado pela última menstruação e pela menopausa. Fase esta, caracterizada pelo decréscimo dos níveis de hormônios sexuais femininos. É considerado um período de transição associado a um aumento nos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, hiperlipidemia e intolerância a glicose, dentre outros. A terapia de reposição hormonal (TRH) surge como tratamento dos sintomas e agravos do climatério.

Dentre as inúmeras indicações desta terapia, destacam-se a prevenção e tratamento da atrofia urogenital e prevenção das principais conseqüências do hipoestrogenismo característico desse período etário da mulher. Contudo, poucas, porém, existentes são as contra-indicações dessa modalidade terapêutica. Entre estas se incluem antecedentes pessoais de câncer de mama, insuficiência hepática ou renal graves e o tromboembolismo relacionado ao tratamento hormonal (FERNANDES *et al*, 2008).

As microemulsões são definidas como dispersões termodinamicamente estáveis, formadas por duas fases líquidas, nas quais uma geralmente consiste de uma solução aquosa contendo uma mistura de surfactantes e eletrólitos e a outra, uma fase orgânica (MARTINIANO, 2009).

O estudo teve como objetivo, realizar o estudo da solubilidade da progesterona em diferentes meios, quantificar sua liberação da preparação em diferentes tempos usando modelo de cinética de liberação *in vitro* com membrana sintética e permeação em biomembrana.

Metodologia

Obtenção das formulações:

Foram obtidas duas preparações: inicialmente o gel alcoólico que foi obtido à base de carbopol, com posterior levigação da progesterona a 6% em propilenoglicol q.s para incorporação no mesmo e, posteriormente a microemulsão sem e com progesterona bioidêntica como substância ativa a 1%.

Estudo da solubilidade

O teste foi realizado utilizando três ampolas de vidro com 3 ml de solução hidroalcoólica de etanol a 20% e 0,2g de progesterona. O sistema permaneceu sob agitação por 24 horas para posterior centrifugação a 3000 rpm por 30 minutos. Em seguida, foram coletados 2 ml do sobrenadante para diluições e quantificações no espectrofotômetro.

O segundo teste de solubilidade foi realizado utilizando cinco tubos de vidro. Quatro tubos de vidro com 3ml de solução hidroalcoólica de metanol a 10%, 20%, 30% e 50% com 0,2g de

progesterona e, um tubo com 3ml de solução tampão de fosfato com 0,2g de progesterona. Os tubos permaneceram sob agitação por 72 horas. Em seguida, foram levados para centrifugação por 30 minutos a 3000 rpm, para posterior coleta de 200µl do sobrenadante.

Cinética de liberação *in vitro* e permeação

Para o estudo da cinética de liberação *in vitro* foi utilizando células de difusão tipo Franz com área difusional de 1,766 cm². Membranas artificiais de acetato de celulosas (0,45µm) foram dispostas entre o compartimento doador e o compartimento receptor. Utilizou-se como fase receptora solução hidroalcolica de etanol a 20%, preenchendo o volume de 12 mL do interior da célula mantida sob agitação e aquecimento constante na temperatura de 37°C± 0,5°C, utilizando-se um banho termostaticado.

O gel alcoólico contendo 6% de progesterona (0,400g) foi aplicado na superfície da membrana sintética (acetato de celulose) do compartimento doador. Alíquotas de 3 mL foram coletadas do compartimento receptor nos intervalos de tempo pré-determinados (0,5; 1,5, 2, 3, 4, e 6 h) e devolvida igual volume da solução hidroalcolica de etanol a 20%. As concentrações de progesterona presente nas amostras coletadas foram determinadas por espectrofotometria. As leituras foram realizadas no comprimento de onda de 240nm, a temperatura ambiente. Para quantificar o fármaco diretamente na fase receptora realizou-se uma nova curva analítica de calibração.

O procedimento foi repetido para realização da permeação cutânea. Contudo, a formulação utilizada foi alterada para uma microemulsão contendo 1% de progesterona (0,400g) disposta na superfície da biomembrana de pele de cobra (*Bothrops Jararaca*) do compartimento doador. As alíquotas de 3ml foram coletadas do compartimento doador em intervalos pré-estabelecidos (1; 2; 4; 8; 12; 24 h). A fase receptora foi uma solução tampão de fosfato.

Resultados e Discussão

Apos os testes de solubilidade para cinética de liberação *in vitro* e permeação, pôde-se obter os melhores meios para fase receptora que atendessem as “condições sink” na qual a quantidade de fármaco solubilizado no interior da célula, considerando teoricamente que toda a progesterona seja liberada da formulação, deva ser 10 vezes menor que o coeficiente de solubilidade do fármaco (PRAÇA, 2010). Além disso, deveria ser de baixo custo e de fácil manuseio. Assim sendo, foram escolhidos como meio receptor a solução hidroalcolica de etanol a 20% para a cinética de liberação *in vitro* e a solução tampão de fosfato para a permeação.

Gráfico 1.0. Concentração de progesterona durante cinética de liberação *in vitro* de seis horas. Teresina 2012.

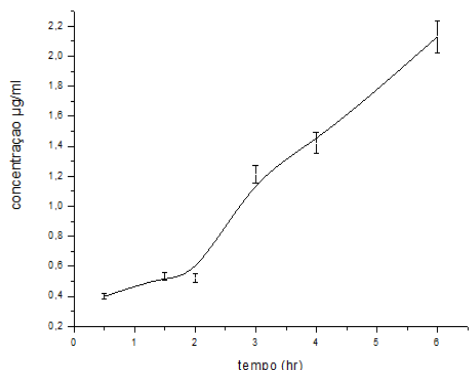
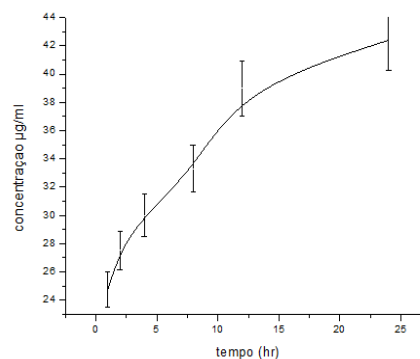


Gráfico 2.0. Concentração de progesterona durante permeação com pele de cobra de 24 horas. Teresina 2012.



Após realização da cinética de liberação *in vitro* e permeação, observou-se o comportamento da formulação nos dois testes ao longo do tempo de 6 horas para cinética e de 24 horas para permeação, verificando a aplicação das duas bases galênicas na incorporação da progesterona, pois as mesmas liberaram o fármaco ou, aprisionam pouco mostrando-se úteis na veiculação da progesterona.

Conclusão

Diante do exposto, pôde-se optar pela fase receptora mais adequada mediante os testes de solubilidade da progesterona em diferentes meios e, realização da cinética de liberação *in vitro* e permeação para verificação da quantidade de fármaco liberado da formulação verificando a viabilidade das formulações gel alcoólico e microemulsão como formas farmacêuticas para veiculação da progesterona.

Apoio: Farmácia Escola- UFPI; LIMAV/ CCN- UFPI; Bloco de Farmácia- UFPI; NTF- UFPI

Referências

FERNANDES, César Eduardo *et al.* | Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arq Bras Cardiol.**2008;91(1 supl.1):1-23.

MARTINIANO, Lorena de Carvalho. **Validação de um método para determinação de metais em microemulsões de combustíveis por voltametria de redissolução.** João Pessoa, 2009, 135p. (Trabalho de conclusão de pós-graduação apresentado ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutora em Química (Analítica)).

PATRIK OENING, Rodrigues *et al.* Investigación del conocimiento relacionado al climaterio, menopausia y terapia hormonal sustitutiva en mujeres pertenecientes a clubes de madres del municipio de Tubarão – SC (Brasil). **Seguim Farmacoter** 2004; 2(3): 172-180.

PRAÇA, Fabiola Silva Garcia, **Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais.** Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto Tese de doutorado Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2010.

Palavras-chave: Progesterona bioidêntica. Microemulsão. Cinética.