

PROPOSTA DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS Versão 2

Serviço: Teste de Mucoadesão

Coordenação: Profa. Flávia Chiva Carvalho

Contratante: Laboratórios Ferring LTDA

Vigência: cinco meses após assinatura do contrato

1. INTRODUÇÃO

O Laboratórios Ferring LTDA é uma indústria farmacêutica multinacional que possui laboratório de pesquisa no Brasil focado no desenvolvimento de novos medicamentos. Possui um medicamento experimental inovador destinado à ação local no esôfago, que está em estudo clínico de fase 2 no Brasil. Neste ano, foi lançado um produto concorrente nos EUA. A fim de obter resultados de superioridade frente a tal concorrente, a empresa procurou a Profa. Flávia Chiva Carvalho, que possui experiência em estudos de mucoadesão (Carvalho, 2010; Naves, 2018), para executar testes de escoamento de fluidos in vitro no Laboratório de Sistema de Liberação de Fármacos da UNIFAL-MG (LSLF, D412), e realizar estudos reológicos para caracterizar a mucoadesão no laboratório de pesquisa da empresa.

2. OBJETIVO

Realizar testes para caracterizar a mucoadesão in vitro de um medicamento experimental semissólido, destinado à ação local no esôfago.

3. METODOLOGIA

3.1. TESTE DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS

Um aparato experimental é montado conforme indicado na Figura 1. O teste consiste em dispor uma mucosa modelo em tubo de PVC cortado longitudinalmente, que ficará inclinado e recebendo um fluxo constante de saliva artificial, gotejado por meio de uma bomba peristáltica. O gel a ser testado será marcado com fluoresceína, e de tempos em tempos a saliva que flui sobre a mucosa e formulação será coletada para quantificação da fluoresceína não aderida. De forma indireta, conseguimos calcular a fluoresceína aderida na mucosa.

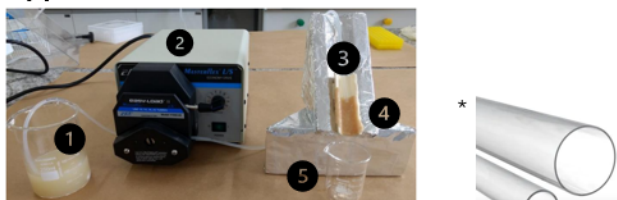
Como mucosa modelo, será testado esôfago bovino ou suíno proveniente de abatedouro, e ágar misturado com mucina, para avaliar possíveis interações com esta glicoproteína do muco.

Para completar o teste, o gel teste será corado com um corante hidrofílico e colocado num tubo de PVC transparente, para coleta de fotografias do seu escoamento.

Os grupos experimentais a serem testados estão na Tabela 1.

Figura 1: Sistema de escoamento de líquidos para teste de mucoadesão.

Apparatus



1. Artificial saliva
2. Peristaltic pump
3. 25x5 tube* inclined at 45°
4. Substrat: agar+mucin or gut from slaughterhouses
5. Collection flask for quantification of the non-retained fluorescein

Fonte: Naves (2018)

Tabela 1: Grupos experimentais do teste de escoamento de fluidos.

Experimental protocol

Group	Substrat	Treatment*	Replicates	Outcomes
1	Agar on 5x25cm half-open tube	Saline + fluorescein	3	% Retained fluorescein
2	Agar on 5x25cm half-open tube	DP Test + fluorescein	3	% Retained fluorescein
3	Agar on 5x25cm half-open tube	Reference DP + fluorescein	3	% Retained fluorescein
4	Agar on 5x25cm half-open tube	Carbomer + fluorescein	3	% Retained fluorescein
5	Gut on 5x25cm half-open tube	Saline + fluorescein	3	% Retained fluorescein
6	Gut on 5x25cm half-open tube	DP Test + fluorescein	3	% Retained fluorescein
7	Gut on 5x25cm half-open tube	Reference DP + fluorescein	3	% Retained fluorescein
8	Gut on 5x25cm half-open tube	Carbomer + fluorescein	3	% Retained fluorescein
9	Transparent 5x25cm acrylic tube	Saline + red dye	3	Pictures taken on 3 different times
10	Transparent 5x25cm acrylic tube	DP Test + red dye	3	Pictures taken on 3 different times
11	Transparent 5x25cm acrylic tube	Reference DP + red dye	3	Pictures taken on 3 different times
12	Transparent 5x25cm acrylic tube	Carbomer + red dye	3	Pictures taken on 3 different times

Fonte: do autor

4. METAS, PLANO DE TRABALHO E RESPONSABILIDADES

Meta	Etapas	Responsáveis
1: Construção de curva de calibração para quantificação de fluoresceína em saliva artificial.	Elaboração do protocolo experimental	Pesquisador doutor
	Revisão com empresa	Coordenação
	Execução experimental	Pesquisador doutor; Aluno de graduação
	Relatório	Pesquisador doutor
	Apresentação dos dados para empresa	Coordenação
2: Teste de escoamento de fluidos utilizando mucosa de esôfago suína ou bovina proveniente de abatedouro.	Elaboração do protocolo experimental	Pesquisador doutor
	Revisão com empresa	Coordenação
	Execução experimental	Pesquisador doutor; Aluno de graduação

	Relatório	Pesquisador doutor
	Apresentação dos dados para empresa	Coordenação
3: Teste de escoamento de fluidos utilizando ágar misturado com mucina como substrato.	Elaboração do protocolo experimental	Pesquisador doutor
	Revisão com empresa	Coordenação
	Execução experimental	Pesquisador doutor; Aluno de graduação
	Relatório	Pesquisador doutor
	Apresentação dos dados para empresa	Coordenação
4: Teste de escoamento do gel corado em tubo transparente, para coleta de fotografias.	Elaboração do protocolo experimental	Pesquisador doutor
	Revisão com empresa	Coordenação
	Execução experimental	Pesquisador doutor; Aluno de graduação
	Relatório	Pesquisador doutor
	Apresentação dos dados para empresa	Coordenação
5: Compilar relatório final em língua inglesa	Elaboração	Pesquisador doutor
	Revisão com empresa	Coordenação

5. CRONOGRAMA

As metas de 1 a 5 estão previstas para serem executadas 5 meses após a assinatura do contrato.

6. REFERÊNCIAS

CARVALHO, F. C. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 46, n. 1, p. 1-17, 2010.

McInnes F, Baillie AJ, Stevens HN. The use of simple dynamic mucosal models and confocal microscopy for the evaluation of lyophilised nasal formulations. *J Pharm Pharmacol*. 2007 Jun;59(6):759-67. doi: 10.1211/jpp.59.6.0002. PMID: 17637168.

Naves, V. M. L. Desenvolvimento de nanopartículas de quitosana e ftalato de hidroxipropilmetil celulose contendo metotrexato para potencial tratamento de glioblastoma. Tese de doutorado. UNIFAL-MG, 2018.

Pecora, T.M.G.; Ragazzo, B.; Bertin, W.; Ragonese, A.; Mascagni, M.; Maffei, P.; Pignatello, R. Rheological Behavior of a New Mucoadhesive Oral Formulation Based on Sodium Chondroitin Sulfate, Xyloglucan and Glycerol. *J. Funct. Biomater*. **2021**, *12*, 28.

<https://doi.org/10.3390/jfb12020028>

Quoc Dat Pham, Sofi Nöjd, Martin Edman, Katarina Lindell, Daniel Topgaard, Marie Wahlgren, Mucoadhesion: mucin-polymer molecular interactions, International Journal of Pharmaceutics, Volume 610, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121245>.

Umihiko Nakamura, Ryoko Ohta, Yoshiharu Machida, Tsuneji Nagai, In vitro and in vivo nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers, International Journal of Pharmaceutics, Volume 134, Issues 1–2, 1996, Pages 173-181, [doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04416-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04416-7).