

# PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

## **\*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS**

### **RESUMO**

As infecções de pele em animais causadas por *Staphylococcus intermedius* dão origem a piodermites, importantes patologias em veterinária. As piodermites podem ser tratadas com o uso de antibióticos tópicos e sistêmicos. No entanto, o uso indiscriminado destes ativos fez com que surgissem cepas multirresistentes com frequentes recidivas nos animais. Nesta perspectiva, os bacteriófagos (ou fagos) desempenham um papel importante na luta contra a resistência bacteriana. Contudo, para ultrapassar a barreira da pele é necessário o uso de facilitadores de permeação. Os líquidos iônicos, como o geranato de colina, surgiram como substâncias potenciais promotoras de permeação cutânea. O objetivo do trabalho de pesquisa foi isolar e caracterizar fagos líticos para *Staphylococcus intermedius*, visando o tratamento tópico de piodermites em animais, utilizando uma formulação para aplicação tópica contendo geranato de colina e fagos. Na primeira etapa do trabalho, foi realizado o isolamento e a identificação da bactéria *Staphylococcus intermedius* a partir de amostras de feridas de cães e cavalos. Na sequência, foram isolados dois fagos líticos a partir de águas residuais, os quais foram caracterizados por avaliação da gama de hospedeiros, eficiência de plaqueamento, curvas de crescimento em um só ciclo síncrono (OSGC) e adsorção no hospedeiro, atividade antimicrobiana e análise do tamanho de proteínas estruturais por eletroforese em gel de poliacrilamida. Determinou-se a morfologia dos fagos por microscopia eletrônica de transmissão e a sua cristalinidade por difração de raios-X. Foram sintetizados os líquidos iônicos geranato de colina 1:1 e 1:2, e preparou-se um gel de hidroxietilcelulose incorporando os fagos e o geranato de colina 1:2. O gel foi avaliado por análises físico-químicas (pH, viscosidade e espalhabilidade), citotoxicidade e permeação transdérmica das partículas fágicas em células de Franz. O gel desenvolvido apresentou composição homogênea, adequada viscosidade e espalhabilidade. A formulação permitiu a estabilização estrutural e funcional das partículas bacteriofágicas e favoreceu a sua permeação transdérmica. Pelos resultados obtidos, o produto desenvolvido apresenta potencial para o tratamento de animais com piodermite.

Palavras-chave: Geranato de colina. Piodermite. *Staphylococcus intermedius*. Bacteriófagos. Permeação transdérmica.

### **ABSTRACT**

Skin infections in animals caused by *Staphylococcus intermedius* give rise to pyodermites, important pathologies in veterinary science. Pyodermites can be treated using either topical or systemic antibiotics. However, the indiscriminate use of these compounds led to the emergence of multiresistant bacterial strains with frequent recurrences in the animals. In this perspective, bacteriophages (or phages) play an important role in the fight against bacterial resistance. However, to surpass the skin barrier it is necessary to use facilitators of permeation. Ionic liquids, such as choline geranate, emerged as potential substances that promote cutaneous permeation. The objective of this research work was to isolate and characterize lytic phages for *Staphylococcus intermedius* aiming at the topical treatment of pyodermites in animals, using a formulation for topical application containing choline geranate and phages. In

the first stage of the work, isolation and identification of the pathogen bacteria *Staphylococcus intermedius* from samples of wounds of dogs and horses was pursued. Subsequently, two lytic phages were isolated from effluent waters, which were characterized by evaluation of their host range, efficiency of plating, one step growth (OSGC) and adsorption curves onto their host, antimicrobial activity and analysis of the size of structural proteins by polyacrylamide gel electrophoresis. The morphology of the phage particles was determined by transmission electron microscopy and their crystallinity by X-ray diffraction. The ionic liquids choline geranate 1:1 and 1:2 were synthesized, and an hydroxyethylcellulose gel was formulated integrating phage particles and choline geranate 1:2. The gel was evaluated by physicochemical analyses (pH, viscosity and spreadability), cytotoxicity and transdermal permeation of the phage particles using Franz cells. The gel developed presented homogeneous composition, adequate viscosity and spreadability. The formulation allowed the structural and functional stabilization of the phage particles and favored their transdermal permeation. Through the results obtained, the product developed presented potential for the treatment of animals with pyoderma.

Key-words: Choline geranate. Pyoderma. *Staphylococcus intermedius*. Bacteriophages. Transdermal permeation.