

Desenvolvimento de micropartículas mucoadesivas contendo extrato de *Maytenus ilicifolia* para tratamento de infecção por *Helicobacter pylori*

Gustavo Angeoletto Scramim (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Daniela Cristina de Medeiros, João Carlos Palazzo de Mello (Orientador), e-mail: mello@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

Área: Ciências da Saúde

Subárea: Farmácia

Palavras-chave: Micropartículas, espinheira-santa, mucoadesiva.

Resumo:

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek (Celastraceae), é conhecida popularmente como espinheira-santa. No Brasil é muito utilizada por suas propriedades analgésica, antiulcerogênica, diurética e cicatrizante. Recentemente trabalhos realizados por nosso grupo de pesquisa comprovaram a atividade desta planta contra infecções por *Helicobacter pylori*, bactéria gram-negativa com elevada prevalência mundial e responsável pelo desenvolvimento de patologias como úlceras gástricas ou duodenais, gastrite e neoplasias. Considerando os desafios da terapêutica antimicrobiana atual, como a baixa taxa de erradicação pós tratamento e a necessidade de associação farmacológica, bem como a baixa adesão ao tratamento pelo paciente, o objetivo deste trabalho foi desenvolver micropartículas mucoadesivas contendo a fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto de *M. ilicifolia*. Estas micropartículas promovem proteção das substâncias ativas à degradação ácida, reduzindo doses e atuando diretamente sobre a bactéria localizada no estômago. Ainda, foram realizados testes de caracterização físico-químicos e morfológicos, como análise de tamanho das partículas por espalhamento de luz, avaliação do teor de umidade em balança de infravermelho e análises por microscopia eletrônica de varredura, que permitiram inferir sobre a(s) melhor(es) formulação para futuros testes biológicos.

Introdução

Estudos utilizando extratos vegetais têm sido uma prática frequente na ampliação de possibilidades terapêuticas, em virtude das ações farmacológicas de substâncias produzidas a partir do metabolismo secundário.

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek (Celastraceae) é uma planta nativa da floresta tropical atlântica encontrada, predominantemente, na região sul do Brasil. Conhecida como “espinheira-santa” é utilizada popularmente como analgésica, antiulcerogênica, diurética, cicatrizante, antiespasmódica e afrodisíaca. Estudos anteriores comprovaram a presença de diversas

classes de metabólitos na planta, dentre eles destacam-se triterpenos, esteroides, flavonoides e taninos condensados, os quais acredita-se estarem relacionados com a atividade farmacológica anti-inflamatória e antiulcerogênica (JORGE et al., 2004). Sabe-se, por trabalhos anteriores, que o extrato de espinheira-santa apresenta atividade inibitória contra *Helicobacter pylori*, bacilo gram-negativo e altamente prevalente na população mundial, responsável pelo desenvolvimento de diversas patologias, como úlcera gástrica e duodenal, gastrite e neoplasias do trato gastrointestinal, em virtude de sua associação e adaptação ao epitélio gástrico. Tal dado é importante considerando que o tratamento antimicrobiano atual possui baixa taxa de cura e erradicação, além de consistir na associação de fármacos, o que acarreta em baixa adesão farmacoterapêutica pelo paciente.

No intuito de propor alternativas e melhorar a eficácia da atividade do extrato frente à bactéria buscou-se através desse trabalho o desenvolvimento de micropartículas adesivas à mucosa gástrica, as quais possuem capacidade de liberar as substâncias ativas de forma modificada, contribuindo para uma liberação localizada no estômago bem como para a proteção do extrato à degradação em meio ácido, além de contribuir para a redução de dose e frequência de administração, proporcionando maior adesão, pelo paciente, ao tratamento.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver micropartículas mucoadesivas contendo extrato de *Maytenus ilicifolia* e caracterização destas por testes físico-químicos e morfológicos.

Materiais e métodos

Preparo do extrato bruto

As folhas foram submetidas à maceração dinâmica com *n*-hexano 10% (p/v) por 10 dias para desengorduramento, filtradas e secas em capela de exaustão após o processo. Sequencialmente, foi realizada extração por turbólise utilizando-se etanol:água 50:50 (v/v), na proporção de 10% (p/v), durante 20 min sob controle de temperatura. O extrato foi filtrado e submetido à evaporação do solvente orgânico, reservado em freezer para decantação da clorofila e filtrado, congelado em nitrogênio líquido e liofilizado (PESSUTO, 2006).

Preparação da fração acetato de etila

O extrato bruto foi ressuspenso em água (1:10, p/v) e particionado com o mesmo volume de acetato de etila (8 vezes). As frações obtidas (acetato de etila e aquosa) foram separadas, concentradas em evaporador rotatório sob pressão reduzida, congeladas em nitrogênio líquido e liofilizadas (PESSUTO, 2006).

Preparação das micropartículas

A fração acetato de etila foi dispersa em surelease[®] (mistura de etilcelulose, amônia e tensoativo) e polímero policarbofil[®] e preparadas pela técnica de spray drying, seguindo o fatorial 2³ com um ponto central (tabela 1).

Tabela 1 – Fatorial 2³ com ponto central para avaliação dos parâmetros da formulação sobre as características das partículas.

Fração acetato de etila (FAE) 1 g (-) ou 2 g (+)	Quantidade de surelease 25% (-) ou 50% (+)				Polímero policarbofil 0,25% (-) ou 0,5% (+)
	Amostra 1 -/-/-	Amostra 2 -/+/-	Amostra 3 +/-/-	Amostra 4 +/-/-	
	Amostra 5 -/-/+	Amostra 6 -/+/+	Amostra 7 +/-/+	Amostra 8 +/-/+	
Amostra 9 - Ponto Central (0/0/0) 1,5 g FAE + 37,5% de surelease + 0,375% de policarbofil					

Caracterização das micropartículas

A avaliação da morfologia das partículas foi realizada em microscópio eletrônico de varredura FEI Quanta 200 (FEI Company, Holanda) e o tamanho médio foi determinado pela técnica de espalhamento dinâmico de luz em equipamento Light Scattering (Nanoplus). A determinação do teor de umidade presente nas amostras foi feita em balança de infravermelho MB 35 (Ohaus) a uma temperatura de 110 °C por 45 min.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos da análise granulométrica e morfológica evidenciaram heterogeneidade no tamanho das partículas (tabela 2 e figura 1). Quanto ao aspecto morfológico observou-se em todas amostras predominância do formato esférico das partículas e aspecto “murcho”, característico da técnica de preparação empregada. Ainda, observou-se presença significativa de partículas agregadas, com exceção da formulação 3, o que pode ter influenciado na variação dos resultados da análise granulométrica.

O teor de umidade variou de 2,98 a 4,38% (tabela 3), o que indica baixa quantidade de água nas amostras demonstrando eficiência no preparo e secagem das micropartículas.

Tabela 2 – Tamanho médio das micropartículas obtido por espalhamento dinâmico de luz.

Amostra	1	2	3	4	5
Tamanho médio (µm)	9,56±4,06 (42,5%)	2,73±1,57 (57,5%)	6,86±0,5 (7,3%)	2,46±0,54 (22%)	8,5±4,24 (50%)
Amostra	6	7	8	9	
Tamanho médio (µm)	9,43±0,71 (7,53%)	9,14±1,3 (14,2%)	4,62±1,53 (33%)	2,2±0,9 (41%)	

Valores expressos pela média de 3 determinações ± o desvio padrão e coeficiente de variação.

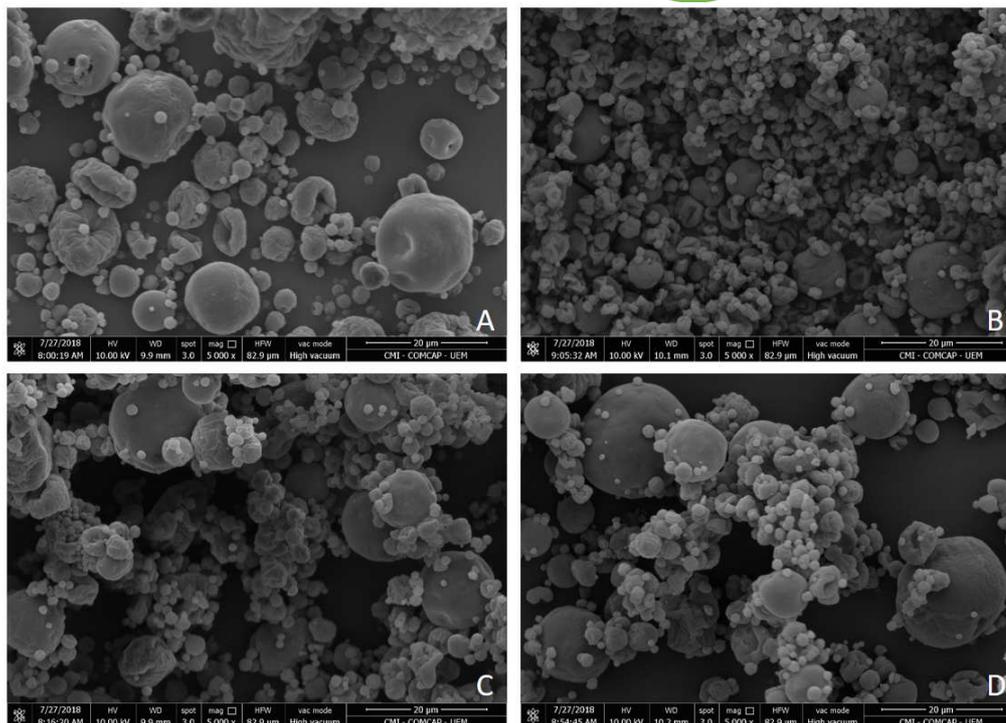


Figura 1 – Micropartículas em microscopia eletrônica de varredura (aumento de 5000x).
A: Amostra 3 B: Amostra 8 C: Amostra 6 D: Amostra 7.

Tabela 3 – Teor de umidade das formulações expresso em porcentagem

Amostra	1	2	3	4	5	6	7	8	9
%	4,38	3,17	3,4	3,76	3,98	4,38	3,58	2,98	4,37

Conclusões

O desenvolvimento de micropartículas mucoadesivas contendo extrato de espinheira-santa foi possível e satisfatório, atendendo ao objetivo proposto. Além disso, os resultados de caracterização unidos a experimentos futuros contribuirão para a escolha da melhor formulação a ser empregada para testes biológicos.

Agradecimentos

CNPq, CMI/COMCAP-UEM e Laboratórios NEPRON/UEM e NUPESF/UEM.

Referências

- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira** 5ª Edição, v. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
- JORGE, R.M.; LEITE, J.P.V.; OLIVEIRA, A.B.; TAGLIATI, C.A. **Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia***. Journal of Ethnopharmacology, v.94, p. 93–100, 2004
- PESSUTO, M.B., **Análise fitoquímica de extrato de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex. Reiss. e avaliação do potencial antioxidante**. 2006. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.