

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FORMULAÇÕES TERMORRESPONSIVAS BIOADESIVAS CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS OU SUBPRODUTO DA PRÓPOLIS

Bianka Carolina Welker (PIC/CNPq/UEM), Hélen Cássia Rosseto, Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: mlbruschi@uem.br.

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

Farmácia (4.03.00.00-5), subárea Farmacotecnia (4.03.01.00-1)

Palavras-chave: própolis, sistemas de liberação, polímeros.

Resumo:

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver sistemas filmógenos contendo extrato de própolis e subproduto da própolis e analisar a temperatura de gelificação, densidade, perfil de textura e suavidade (*softness*) das formulações, para serem utilizadas como agentes auxiliares na cicatrização e no tratamento de lesões tópicas. Foi possível constatar, por meio dos resultados obtidos, que alguns sistemas poliméricos se mostraram promissores para utilização como bioadesivos de ação tópica.

Introdução

Os géis poliméricos com propriedades termorresponsiva e bioadesiva apresentam-se como forma farmacêutica vantajosa por serem de fácil administração, apresentarem biocompatibilidade com a pele, serem confortáveis, apresentarem capacidade de carrear o fármaco e liberá-lo por tempo adequado/programado, aumentarem o tempo de retenção no local, além da capacidade de formar filmes *in situ*. Estes sistemas podem ser formados pela combinação de polímeros com diferentes graus de reticulação que se expandem em contato com solventes específicos, porém não se dissolvem, devido à presença de forças intermoleculares. Esses sistemas podem ser capazes de proteger o agente ativo e, ainda, de promover sua permeação (CARVALHO *et al.* 2010). A própolis (PRP) é um composto natural de aspecto resinoso produzido por abelhas da espécie *Apis mellifera* L. a partir de exsudatos vegetais de diversas fontes botânicas, com composição química dependente da biodiversidade da região visitada pelas abelhas. Devido a atividade terapêutica variada da própolis (anticancerígena, anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana, antioxidante e anestésica), torna-se interessante estudar sua ação na recuperação de lesões superficiais (SANTOS; VIANNA; GAMBÁ, 2007). Estudos demonstraram que o resíduo produzido durante o processo de extração da própolis, também

possui propriedades a serem aproveitadas, já que ativos como os polifenóis, grandes responsáveis pelas atividades terapêuticas, podem estar presentes (BRUSCHI *et al.*, 2007). Tendo em vista as vantagens destes sistemas, o objetivo desse trabalho foi desenvolver sistemas filmógenos contendo ou não extrato de própolis ou de subproduto da própolis e analisar a temperatura de gelificação, densidade, perfil de textura e suavidade (*softness*) das formulações para serem utilizadas futuramente como possíveis agentes auxiliares na cicatrização e no tratamento de lesões tópicas.

Material e métodos

Obtenção do extrato de própolis e do extrato de subproduto da própolis

A partir de PRP obtida da região noroeste do Paraná (Fazenda Experimental de Iguatemi – FEI/UEM) previamente caracterizada, o seu extrato (EPRP) foi preparado a 30% (m/m) em etanol 96 °GL, pela técnica de turbo extração. No copo do turbo extrator, foi colocada a quantidade de PRP juntamente ao álcool e foi mantido em geladeira. Após 24 h, foi completado o peso evaporado de álcool e a submeteu-se a mistura a turbo extração durante 15 min com dois intervalos de 5 min. Em seguida, o extrato foi refrigerado (8 °C) por 1 h, filtrado a vácuo e acondicionado em frasco de vidro âmbar. O material retido na membrana filtrante é considerado o subproduto da própolis (SP) e a partir deste, foi produzido um novo extrato (ESP) a 50% (m/m) em etanol 96 °GL, também pela técnica de turbo extração.

Preparação dos sistemas poliméricos binários

As formulações foram preparadas por combinações poliméricas contendo poloxamer 407 (P407) e Carbopol 971P, Carbopol 974P ou Policarbofil pelo método a frio. Foi incorporado o extrato EPRP ou o ESP nas concentrações de 4, 8 e 12% (m/m). Inicialmente, o carbômero ou o policarbofil foi disperso em água purificada. Na sequência, o P407 foi adicionado e a mistura foi deixada em repouso na geladeira por 12 - 24 horas e submetida a agitação durante 10 min, para a completa homogeneização. O pH de cada formulação foi ajustado para 7,0 com trietanolamina. Quando necessários, os ativos foram incorporados nessa etapa, por gotejamento e as preparações foram armazenadas em geladeira por pelo menos 24 h antes das análises.

Determinação da densidade relativa

Foi utilizado um picnômetro com capacidade de 7,0 mL previamente calibrado à 20 °C. A amostra foi transferida para o picnômetro, ajustada a temperatura para 20 °C removeu-se o excesso de gel, se necessário, e pesou-se. O peso da amostra foi obtido pela diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa foi determinada pela razão entre a massa da amostra e a massa da água, ambas a 20 °C.

Avaliação mecânica da temperatura de gelificação

Sobre uma placa termostatzada, foi colocado um béquer de 50 mL, contendo 10,0 g de preparação líquida a baixa temperatura e uma barra magnética. Um termômetro foi imerso na preparação o qual manteve-se em aquecimento contínuo e agitação constante. Quando a barra magnética parou de movimentar, devido à gelificação, a temperatura observada foi determinada como $T_{sol/gel}$. O aquecimento máximo foi de 55 °C. Para cada preparação realizou-se três determinações.

Análise do perfil de textura

A análise foi realizada em analisador de textura TA-XT_{plus} (BRUSCHI, 2006). Uma quantidade de 16 g da formulação foi colocada em frascos de vidro cilíndrico. No modo de compressão, uma prova analítica de policarbonato (10 mm de diâmetro) foi comprimida duas vezes no interior da amostra, com velocidade de 2 mm/s, profundidade de 15 mm e tempo de 15 s entre o final da primeira e o início da segunda compressão. Foram realizadas, no mínimo, três análises para cada amostra, na temperatura de 32 °C. A partir do gráfico resultante de força versus distância e força versus tempo, compressibilidade, adesividade, dureza, coesividade e a elasticidade foram calculadas.

Determinação de suavidade (softness)

Utilizando um analisador de textura TA-XT_{plus} com prova P/45C, no modo de medida da força de compressão, foi realizada a medida de *softness* (suavidade) dos sistemas, utilizando como parâmetro a força máxima necessária para a prova penetrar uma profundidade de 10 mm da amostra. A quantidade de 22,5 g de amostra foi colocada em béquer de vidro de 50 mL, evitando a formação de bolhas de ar. Na temperatura de 32 °C, uma prova analítica cônica de perspex (ângulo de 45°) foi comprimida uma vez no interior da amostra, com velocidade de 1,0 mm/s, profundidade de 10 mm e tempo de 25 s. A análise foi realizada em, no mínimo, três repetições. A partir do gráfico resultante de força versus tempo, a suavidade (força máxima necessária para que a prova penetre 10 mm da amostra) foi calculada.

Resultados e Discussão

Os valores de densidade obtidos se apresentaram próximos aos valores de densidade da água, devido à grande quantidade da mesma contida nos sistemas, no mínimo 80% (m/m). Verificou-se que o aumento na concentração de EPRP nas formulações contendo P407 e Carbopol 971 diminuiu a $T_{sol/gel}$ das formulações. Além disso, a adição de EPRP diminuiu a $T_{sol/gel}$ nas formulações contendo P407 e policarbofil. Em contrapartida, foi possível observar que o aumento da concentração de EPRP na preparação aumentou a $T_{sol/gel}$ nas formulações contendo P407 e Carbopol 974. São consideradas adequadas as formulações cujas temperaturas de gelificação se apresentam na faixa de 28 a 32 °C. Tendo em vista as características

desejadas para os sistemas, as formulações com as temperaturas de gelificação mais adequadas para administração tópica, foram: F11 (P407/Carbopol971P/EPRP, 15:0,25:12% m/m); F13 (P407/Carbopol971P/ESP, 15:0,25:8% m/m); F15 (P407/Policarbofil, 15:0,25% m/m) e F18 (P407/Policarbofil/EPRP, 15:0,25:12% m/m). No entanto, os sistemas contendo ESP apresentaram sedimentação de resinas e ceras no fundo do recipiente, o que pode ser justificado devido ao elevado teor de ceras presente nesse tipo de extrato. Dessa maneira, prosseguiram-se as análises com as formulações F11, F15 e F18. Observou-se, por meio na análise do perfil de textura, que os sistemas contendo EPRP apresentaram maior dureza, compressibilidade, coesividade, o que indica a formação de sistemas mais consistentes e conseqüentemente, mais duros, mais difíceis de comprimir. Quanto à adesividade o sistema polimérico P407/Policarbofil/EPRP apresentou capacidade de se distender e retornar ao seu estado inicial em menor tempo que os outros sistemas. Em relação à suavidade os sistemas contendo extrato de própolis apresentaram maior suavidade.

Conclusões

A determinação de temperatura de transição sol-gel permitiu identificar quais sistemas são administrados na forma líquida e gelificam na temperatura corpórea periférica (pele). Os sistemas poliméricos F11, F13, F15 e F18 apresentaram valores de $T_{sol/gel}$ adequados para administração tópica. Os sistemas F11 e F18, mostraram-se potencialmente úteis para pesquisas clínicas por possuírem propriedades mecânicas de textura e de suavidade desejáveis, sendo mais dura, adesiva, coesa e mais difícil de comprimir, de maneira semelhante.

Agradecimentos

PPG-UEM

Referências

BRUSCHI, M. L. *et al.* Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 2074 – 2089, 2007.

CARVALHO, F. C.; BRUSCHI, M.L.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.46, p.1-17, 2010.

SANTOS, M.J.; VIANNA, L. A. C.; GAMBIA, M. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n.2, p. 199 – 204, 2007.