

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS SISTEMAS MUCOADESIVOS CONTENDO MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS PARA USO BUCAL

Giovana Okuda Fukase (PIC/UEM), Sabrina Barbosa de Souza Ferreira (Colaborador), Raquel Guttierres Gomes (Coorientador), Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: gifukase@hotmail.com.

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

Área: Ciências da Saúde. Subárea: Farmácia

Palavras-chave: blendas poliméricas, probióticos, mucoadesão.

Resumo

Blendas poliméricas formadas pela associação de polímeros bioadesivos e termorresponsivos somada à incorporação de microrganismos probióticos possibilitou o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de agentes biologicamente ativos. Preparou-se uma dispersão contendo as blendas poliméricas, submetidas à incorporação do *Bifidobacterium bifidum* (BB12) e liofilização. Na análise do perfil de textura, observou-se que o aumento da temperatura resultou no aumento significativo dos parâmetros dureza, compressibilidade, adesividade e coesividade. No parâmetro elasticidade, o aumento da temperatura não resultou em aumento significativo do mesmo. Na incorporação do BB12 nas proporções 1:2 e 1:10 (probiótico:gel), a formulação com a menor proporção de probiótico apresentou uma melhor secagem e a menor quantidade de probiótico interferiu menos na estruturação do gel. As formulações após serem submetidas à análises morfológicas, mostraram que a formulação branca apresentou uma estrutura semelhante a um cerne hidrofóbico rodeado por uma rede hidrofílica. Já a formulação com a maior concentração de probiótico apresentou-se menos granulosa e a com menor concentração de probiótico apresentou-se mais granulosa. A característica mucoadesiva foi mais eficaz para a formulação contendo probiótico, pois apresentou uma estrutura mais coesa o teste da dureza mostrou que a formulação manteve-se intacta após esse procedimento.

Introdução

Os sistemas de liberação modificada são responsáveis por aumentar a eficácia terapêutica. O sistema responsável por liberar o agente ativo é denominado de sistema bioadesivo, já que se adere em um substrato biológico e quando se adere em mucosas é denominado de mucoadesivo (BRUSCHI et al, 2005).

Blendas poliméricas consistem na associação de, no mínimo, dois polímeros com interações. Por exemplo, polímeros mucoadesivos e termorresponsivos, como o Carbopol 974P® (C974P) e o poloxamer 407 (P407), respectivamente. Desse modo, possibilita o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos com

capacidade de contato superior, melhor adesividade, tempo de residência prolongados e, assim, absorção assegurada no sítio de administração e controle da liberação de fármacos (NEP et al., 2011). Dentre as várias classes de carbômeros, destaca-se o C974P, o qual tem a capacidade de formar gel altamente viscoso e assim menor capacidade de deformação (BRUSCHI et al., 2006). Já o P407 apresenta característica de termorreversibilidade. Assim, quando em dispersões aquosas, e acima da concentração micelar crítica, as moléculas individuais dos blocos de copolímeros de P407 podem se auto-organizar em micelas (VARUM et al., 2011).

Os microrganismos probióticos apresentam-se como medidas preventivas a fim de promover o crescimento de microrganismos associados à saúde ou a aplicação de microrganismos probióticos com características benéficas para a prevenção de doenças bucais. Nesse contexto, vê-se uma proposta inovadora, com grande potencial de mercado, visando a obtenção de um produto a ser utilizado na terapia e prevenção de doenças bucais, tais como o câncer (SALAMAT-MILLER et al., 2005).

Materiais e métodos

Preparo dos sistemas poliméricos

Preparou-se uma dispersão contendo 0,25% (m/m) de C974P e 15% (m/m) de P407. Levou-se para o agitador mecânico para a homogeneização total em banho de gelo. Adicionou-se trietanolamina para neutralização do pH (7,0). Levou-se à geladeira.

Análise do perfil de textura

Amostras de dez gramas foram acondicionadas em frascos de vidro e realizou-se as análises em, no mínimo, três replicatas, nas temperaturas de 5, 25 e 37°C. No modo de compressão, a ponteira de policarbonato penetrou na amostra e foi comprimida no interior da mesma.

Preparo das formulações contendo probiótico

Preparou-se o gel. Incorporou-se o probiótico *Bifidobacterium* (BB12) em leite e congelou-se por 24 horas. Realizaram-se dois testes nas proporções 1:2 e 1:10 (probiótico:gel). As amostras foram congeladas, liofilizadas e mantidas em dessecador com sílica.

Análise morfológica

Foi realizada em micrografias que foram obtidas em microscópio eletrônico de varredura. As formulações foram colocadas sobre uma fita dupla-face aderida a um suporte de metal, com subsequente revestimento, sob atmosfera de argônio, com ouro coloidal para a posterior análise.

Avaliação ex vivo da força mucoadesiva

Avaliou-se em analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems), no modo de tensão. A medida *ex vivo* foi proveniente do resultado da força necessária para remover a formulação a partir da mucosa oral suína. Uma amostra da formulação contendo probiótico seca, foi umedecida com água destilada por cerca de dez segundos e posicionadas abaixo da probe analítica que continha a mucosa oral de

suíno encaixada. A força necessária para remover a mucosa oral da superfície da formulação foi determinada através do valor resultante da curva força pelo tempo. As medidas foram realizadas em, no mínimo, seis replicatas para todas as formulações.

Determinação da dureza

Utilizando-se o texturômetro TA-XT plus (Stable Micro Systems), avaliou-se a dureza das formulações. As amostras foram liofilizadas de modo a ter formato cilíndrico. Foi adotado o procedimento de compressão, no qual foi determinada a dureza correspondente à força necessária para produzir deformação no produto.

Resultados e Discussão

Na análise do perfil de textura, observou-se que o aumento da temperatura resultou no aumento significativo dos parâmetros dureza, compressibilidade, adesividade e coesividade. No parâmetro elasticidade, o aumento da temperatura não resultou em aumento significativo do mesmo, de acordo com os dados expressos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores obtidos para dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade, nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C, para os sistemas compostos de poloxamer 407 (P407) e Carbopol 974P® (C974P)*

P407/C974P (%, p/p)	Temperatura (°C)	15/0,25	
<i>Dureza (N)</i>	5	0,0968	± 0,0025
	25	0,1070	± 0,0033
	37	0,6529	± 0,0048
<i>Compressibilidade (N.mm)</i>	5	0,3320	± 0,0165
	25	0,3897	± 0,0051
	37	3,0437	± 0,0522
<i>Adesividade (N.mm)</i>	5	0,0800	± 0,0000
	25	0,1700	± 0,0000
	37	2,4710	± 0,0325
<i>Elasticidade (mm)</i>	5	0,9578	± 0,0024
	25	1,0088	± 0,0394
	37	1,0067	± 0,0186
<i>Coesividade (adimensional)</i>	5	0,8970	± 0,0255
	25	0,9087	± 0,0234
	37	0,9046	± 0,0096

*cada valor representa a média (±desvio padrão) (n=3).

Na incorporação do BB12 nas proporções 1:2 e 1:10 (probióticos:gel), a formulação com a menor proporção de probiótico apresentou uma melhor taxa de secagem e a menor quantidade de probiótico interferiu menos na estruturação do gel, já que a menor quantidade de probiótico e leite levou a uma menor alteração da estrutura composta pela mistura de blendas poliméricas.

Em relação às análises morfológicas, obtidas em microscópio eletrônico de varredura (MEV), os resultados mostraram que a formulação branca apresentou uma estrutura semelhante a um cerne hidrofóbico rodeado por uma rede hidrofílica (Figura 1). Já a contendo maior concentração de probiótico apresentou-se menos granulosa e a com menor concentração apresentou-se mais granulosa (Figura 2).

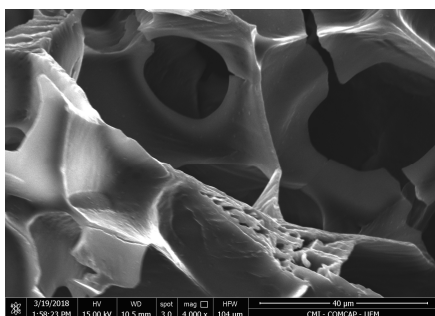


Figura 1. Micrografia obtida por MEV mostrando a estrutura interna dos sistemas bioadesivos termorresponsivos (x4000).

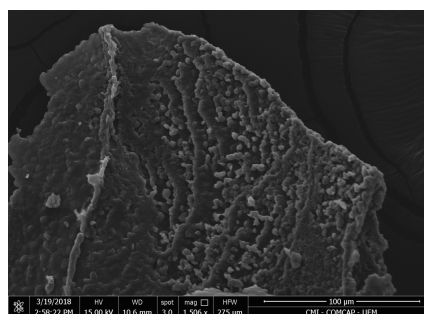


Figura 2. Micrografia obtida por MEV mostrando a estrutura interna dos sistemas bioadesivos termorresponsivos contendo cultura bacteriana (x1506).

Para o teste de mucoadesão foi mais eficaz para a formulação contendo probiótico ($0,1179 \pm 0,0051$) quando comparada com a formulação branca ($0,0821 \pm 0,004$), à medida que apresentou uma estrutura menos quebradiça devido ao fato da dispersão dos mesmos em leite interferir na estruturação final da formulação. Por fim, após o teste da dureza, a formulação manteve-se intacta.

Conclusões

Foi possível a obtenção de novos sistemas mucoadesivos para a liberação do microrganismo probiótico BB12 a ser utilizado na administração bucal.

Agradecimentos

Agradecimentos à UEM pela possibilidade de realização deste trabalho.

Referências

- BRUSCHI, M. L.; FREITAS, O. Oral bioadhesive drug delivery systems. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 31, n. 3, p. 293-310, 2005.
- BRUSCHI, M. L.; PANZERI, H.; FREITAS, O.; LARA, E. H. G.; GREMIÃO, M. P. D. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, p. 29-47, 2006.
- NEP, E. I.; CONWAY, B. R. G. 2: mucoadhesive properties of compacts and gels. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 4, p. 393-401, 2011.
- SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 11, p. 1666-1691, 2005.
- VARUM, F. J. O.; VEIGA, F.; SOUSA, J. S.; BASIT, A. W.. Mucoadhesive platforms for targeted delivery to the colon. **International journal of pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 11-19, 2011.