

PREPARO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS SEMISSÓLIDOS FORMADORES DE FILME *IN SITU* VISANDO APLICAÇÃO TÓPICA

Maria Eduarda Neves de Andrade (PIC/Uem), Marcela Lolis Favato (PIC/Uem),
Hélen Cássia Rosseto (Orientador), e-mail: helenrosseto@gmail.com.

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

Área de ciências da saúde/ subárea farmácia

Palavras-chave: Própolis, sistemas formadores de filmes, reologia.

Resumo:

A própolis (PRP) encontra-se constantemente em evidência devido à sua pluralidade de atividades biológicas. É utilizada na terapia medicamentosa principalmente na forma de extrato etanólico, e nesse sentido, para propiciar menores riscos de efeitos adversos, como alergias e ulcerações de contato, sobre tecidos ou mucosas não íntegras, o desenvolvimento sistemas de liberação modificada, são interessantes. Assim, o projeto em questão visou a obtenção de sistemas formadores de filmes *in situ* contendo PRP, a partir de dispersões poliméricas termorresponsivas, associadas a um plastificante. Para isso, as formulações foram preparadas pelo método a frio descrito por Schmolka, e caracterizadas quanto a reologia de cisalhamento contínuo e oscilatória, além do perfil de textura. As formulações apresentaram comportamento *shear-thinning*, com diferentes áreas de histerese e valores de cedência, bem como comportamento viscoelástico. Em relação a temperatura de 32 °C, estes sistemas evidenciaram boa estruturação mecânica, resultando em propriedades ideais para uma aplicabilidade terapêutica tópica.

Introdução

A própolis (PRP) é um material resinoso e balsâmico, sendo produzida pelas abelhas da espécie *Apis mellifera*, e apresenta uma diversidade de atividades terapêuticas, como: antimicrobiana, cicatrizante, anticancerígena, entre outras. Pensando em uma aplicação tópica, especialmente em tecido não íntegro, o extrato etanólico de PRP como forma farmacêutica final não é o ideal, visto que pode ocasionar reações adversas (HAY, GREIG, 1990). Nesse sentido, uma nova alternativa para a terapia medicamentosa tópica são os sistemas formadores de filme *in situ* (SFF), os quais garantem proteção física no local de ação, liberação controlada e prolongada do fármaco, efetivo direcionamento do ativo no local de tratamento, além de proporcionar maior conforto ao paciente (KATPHALIA, KATHE, 2017). Para o preparo de SFF, podem ser empregados vários tipos de polímeros, propiciando a formação de um sistema tridimensional em água. Dessa maneira, as blendas poliméricas empregadas neste estudo, foram formadas pela associação de polímeros bioadesivos e termorresponsivos, que resultam em sistemas com

propriedades sinérgicas, os quais garantem baixa viscosidade durante a manipulação em temperatura ambiente e gelificam-se ao entrar em contato com a temperatura corpórea, mantendo-se no local de ação (PEREIRA, 2011). Sendo assim, para que estes sistemas apresentem fácil aplicação no tecido lesionado, torna-se fundamental que denotem alta flexibilidade para se adaptar o movimento da pele, bioadesão e habilidade de ficar retido no substrato após aplicação. Neste contexto, a utilização de agentes plastificantes adicionados as blendas poliméricas permitem a formação de filmes com características apropriadas. Para isso, foi utilizada a vitamina E (VE) como agente plastificante, a qual possui um potencial antioxidante natural (GUINAZI et al., 2009). Para a avaliação das propriedades dos carreadores filmógenos obtidos foi realizado a caracterização reológica contínua e oscilatória bem como, a análise de perfil de textura. Todas essas análises são primordiais para entender as características mecânicas do filme pré-formado e ainda as propriedades de espalhabilidade e recobrimento da formulação sobre o local de ação.

Materiais e métodos

As formulações foram preparadas de acordo com o método a frio descrito por Schmolka (1972), as quais foram distribuídas em 14 formulações com variações nos seus constituintes, que são: Carbopol® (C971P ou C974P) ou Policarbofil e Polaxamer 407, combinados com VE (10 e 50%, m/m) e com ou sem a presença do extrato de própolis (EPRP) (4, 8 e 12%, m/m). Desse modo, foi realizada a análise reológica de cisalhamento contínuo e oscilatório, utilizando um reômetro MARS II, com geometria cone-placa paralelas com 60 mm de diâmetro, separadas por uma distância fixa de 0,052 mm, nas temperaturas 5, 25 e 32 °C (PEREIRA, 2011). Além disso, fez-se a avaliação do perfil de textura descrita por Bruschi (2006) com o TA-XTplus na temperatura de 32 °C.

Resultados e Discussão

Os SFF foram analisados de acordo com os seus aspectos visuais, reológicos e de textura. Em relação ao aspecto visual, foi perceptível que as formulações que contém maior concentração de vitamina E se apresentaram mais opacas do que as que contém uma menor concentração (Figura 1), e ainda permaneceram homogêneas, mesmo contendo um composto de característica oleosa, o agente plastificante. Na análise reológica de cisalhamento contínuo foi realizada a caracterização quanto ao índice de fluxo (n), índice de consistência (k) e área de histerese. No primeiro, observou-se que todas as formulações apresentaram comportamento *shear-thinning*, ou seja, com o aumento da taxa de cisalhamento houve uma diminuição da viscosidade. Porém, somente a 25 °C e 32 °C constatou-se valor de cedência significativo, e ainda observou-se que este valor é dependente da temperatura e da presença do ativo. Essas características facilitam a administração terapêutica no tecido alvo, evitando que o sistema escorra, especialmente a 32 °C, atendendo as necessidades de uma aplicação tópica. Já quanto ao k, inferiu-se que a concentração de agente plastificante, a temperatura e a presença do ativo, interferiram no k. Identificando assim, que a combinação da menor concentração de

VE com o aumento gradativo do EPRP, aumentou o k , devido ao seu grau de estruturação e interação dos constituintes do ativo com a cadeia polimérica. Já a maior concentração de VE com o aumento gradativo do ativo, diminuiu o k , pois provavelmente a alta concentração de plastificante, não permitiu interações remanescentes entre o ativo e a blenda polimérica, e dessa maneira o EPRP não estava totalmente incorporado no sistema. Por último, na determinação da área de histerese, verificou-se que esse parâmetro aumenta conforme eleva-se a temperatura, pois a 32 °C há uma maior organização do sistema, já que ocorre a transição sol-gel, o que é de extrema importância quando se pensa na administração pelo paciente. Porém, nesta temperatura não houve alterações das áreas de histerese quando compara-se as formulações contendo ou não o ativo, ou aquelas com menor e maior porcentagem de agente plastificante. Isso significa que, a estrutura polimérica suportou a adição de ativo e de plastificante, independente das suas concentrações. Ademais, os SFF contendo C971P mostraram comportamento tixotrópico e os com C974P ou Policarbofil, um comportamento reopético, e essas diferenças são explicadas pelas características de cada polímero. Posteriormente, a análise reológica de cisalhamento oscilatório possibilitou informações sobre o comportamento viscoelástico das formulações, visto que, a 5 °C estas apresentaram características de um gel não verdadeiro e a 25 °C, já demonstraram um G' maior que o G'' , indicando uma maior estruturação do sistema, devido a sua termorresponsividade. Quanto a análise de perfil de textura, esta avaliou alguns parâmetros, como: compressibilidade, dureza, adesividade, coesividade e elasticidade. Desse modo, os SFF apresentaram valores relativamente altos de coesividade e elasticidade, resultando em uma capacidade de reestruturação do sistema quando submetido a uma tensão. Também, foi observado que as formulações F1 e F2 evidenciaram melhores características de dureza, compressibilidade e adesividade, sendo preferíveis nas etapas de acondicionamento e retirada, bem como na aplicação e sua permanência no sítio de ação.



Figura 1- Aspecto visual das formulações F1 a F16.

Conclusões

Conclui-se que as formulações desenvolvidas nesse trabalho, apresentaram-se homogêneas, estáveis, com boa estruturação filmógena, evidenciando características promissoras que permitem uma aplicação tópica. Ademais, esses sistemas exibiram alta compatibilidade e estabilidade após a adição do ativo,

ressaltando seu potencial em veicular ativos com alto grau de complexidade em sua composição, como o EPRP. Corroborando com o equilíbrio das formulações, durante o tempo de trabalho com as mesmas, não foi notado a presença de contaminação.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq, CAPES, Fundação Araucária, UEM e ao Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABSLiF).

Referências

BRUSCHI, M.L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. 2006. 318f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

GUINAZI, M.; MILAGRES, R. C. R. M.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M.; CHAVES, J. B. P. Tocoferóis e tocotrienóis em óleos vegetais e ovos, **Química Nova**, 32 (8): 2098, 2009.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian J. Pharm. Sci.**, Índia, v. 12, p.487 - 497, 2017.

HAY, K. D.; GREIG, D. E. Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 70, n. 5, p. 584 – 586, 1990.

PEREIRA, R.R.A. **Desenvolvimento e caracterização de sistema mucoadesivo termossensível contendo micropartículas de própolis para potencial tratamento de candidíase vulvovaginal**. 2011. 172 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá, Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, 2011.