

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES NANOESTRUTURADAS A BASE DE COPOLÍMEROS CONTENDO ÓLEO DE COPAÍBA PARA ADMINISTRAÇÃO DERMATOLÓGICA

Bruno Toschi Valeze (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Katieli da Silva Souza Campanholi (coorientadora), Wilker Caetano (Orientador), e-mail: wcaetano@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências exatas, PR.

Área de avaliação: Química, Físico-Química.

Palavras-chave: organogel, óleo de copaíba, medicamento tópico leishmanicida.

Resumo

O presente projeto teve como objeto de estudo a elaboração de organogel para uso tópico, a base de copolímeros coloidais de propriedades físico-químicas específicas e óleo de copaíba (OC). O sistema dermatológico desenvolvido visa contribuir para o tratamento de doenças parasitárias endêmicas do Brasil, em especial a leishmaniose cutânea, que tem apresentado elevados números de infectados no Brasil nos últimos anos. As propriedades mecânicas, reológicas, morfológicas e a estabilidade da plataforma biomédica antes e após a incorporação do óleo de copaíba foram avaliadas. Os aspectos importantes e que definem a boa aceitação dos pacientes foram considerados em todas as etapas. De uma forma geral, os organogéis foram obtidos por uma metodologia simples e rápida, apresentaram excelentes características mecânicas e reológicas, adequada adesividade e fácil espalhamento, mesmo com grandes concentrações de óleo de copaíba.

Introdução

Descrito por desigualdades sociais e atividades antrópicas que levam a desequilíbrios ambientais, o Brasil enfrenta a proliferação de doenças epidêmicas como efeito colateral do descompasso ecológico [1]. Dados de 2015 fornecidos pela fundação pública federal IPEA (Instituto de Pesquisas Econômica Aplicada), mostram que a cada 1% de floresta derrubada anualmente na Amazônia, ocorre um aumento na incidência de leishmaniose em cerca de 8%. Tais informações corroboram com os relatórios do DataSUS, que evidenciam 22 mil novos casos de leishmaniose confirmados em 2017, sendo 82% de leishmaniose tegumentar americana e 18% de leishmaniose visceral [2].

A leishmaniose, uma das principais doenças negligenciadas, é transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. A doença é de natureza parasitaria e causada por protozoários do gênero *leishmania*, família Trypanosomatidae. Uma das manifestações da leishmania envolve lesões cutâneas avermelhadas com bordas elevadas, deixando cicatrizes, úlceras e infecções, sendo esta forma de doença conhecida como leishmaniose cutânea. Cerca de 12 milhões de pessoas estão infectadas pelas várias formas de leishmaniose como a cutânea, visceral e mucocutânea, sendo registrados cerca de 700 mil a 1,2 milhões de novos casos anualmente, com aproximadamente 20 a 30 mil mortes por anos[3]. O presente projeto visa desenvolver um medicamento que alie o baixo custo a efetividade,

promovida pelo óleo resina de copaíba *Copaifera reticulata* Ducke, um leishmanicida e cicatrizante de uso popular consolidado. O óleo resina de copaíba é extraído de árvores do gênero *Copaifera*, encontradas comumente na América Latina e África Ocidental, e em várias partes do Brasil, como a região sudeste, centro-oeste e Amazônica [4]. Adequados perfis de adesividade, estabilidade e consistência das plataformas biomédicas contendo óleo de copaíba são conquistados com géis a base de copolímeros sintéticos de grau farmacêutico, cuja gelificação é dependente de condições adequadas de concentração e/ou pH [5].

Materiais e métodos

Óleo de copaíba, foi fornecido pela empresa “Copaíba Amazônia”/SP, Copolímero 1 e Trietanolamina (TEA) adquiridos da empresa Sigma Aldrich, Copolímero 2 adquirido da empresa Lubrizol Advanced Materials.

Preparo dos organogéis bioadesivos

Os organogéis foram preparados com diferentes concentrações de OC, conforme **Tabela 1**. Em cada formulação as massas de água e Copolímeros 1 e 2 foram pesadas e submetidas a ciclos de agitação seguido de repouso. Logo após, o OC foi adicionado lentamente no gel formado sob agitação vigorosa. Ajustes de pH foram realizados (pH 7) usando TEA. Os organogéis obtidos foram nomeados CF, que remetem a copolímeros farmacêuticos.

Tabela 1. Composição dos organogéis bioadesivos contendo Copolímero 1,

Formulação	Copolímero1 % (m/m)	Copolímero 2 % (m/m)	OC % (m/m)	Água % (m/m)
CF	2,4	1,2	0,0	96,4
CF-OC-S1	2,4	1,2	10,0	86,4
CF-OC-S2	2,4	1,2	15,0	81,4
CF-OC-S3	2,4	1,2	20,0	76,4

Copolímero 2, e óleo de Copaíba (OC).

Avaliação das propriedades mecânicas e reológicas

A análise mecânica foi realizada em texturômetro TAXTplus com probe de policarbonato de 10 mm de diâmetro (profundidade de 15 mm alcançada durante a análise, com taxa de 2 mm/s e intervalo de 15 s entre o final da primeira compressão e início da segunda). A análise reológica foi efetuada em reômetro MARS II (Haake Thermo Fisher Scientific Inc., Newington, Germany), com geometria cone placa de 60 mm, com separação de 0.052 mm). As análises foram realizadas a 25.0 e 37.0 °C e feitas triplicadas para cada formulação.

Analises estatística

Utilizou-se o programa RStudio, Versão 1.1.456 - © 2009-2018 RStudio, Inc., Stat-Ease, Inc., 2007, com nível de significância para rejeição de 5%. (p<0,05).

Estudos de estabilidade acelerada

Foram conduzidos seguindo o Guia ANVISA, 2004. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 30 minutos, em temperatura ambiente. Posteriormente, as amostras foram sujeitas a ciclos térmicos de 5 e 45 °C, com duração de 24 horas cada, durante 15 dias.

Resultados e Discussão

Organogéis são sistemas semi-sólidos termodinamicamente estáveis para liberação controlada de uma fase apolar bioativa, incorporados em espaços da rede tridimensional dos polímeros. O organogel desenvolvido é composto por concentrações surpreendentemente baixas de copolímeros em água, com altas concentrações de copaíba, como mostrados na **Tabela 1**.

Das avaliações das propriedades mecânicas (perfil de textura) obteve-se a coesividade, elasticidade, compreensibilidade e adesividade **Tabela 2** e **Tabela 3**.

Tabela 2. Propriedades mecânicas dos organogéis.

Formulação	Dureza (N)		Compressibilidade (N.mm)		Adesividade (N.mm)	
	25,0 °C	37,0 °C	25,0 °C	37,0 °C	25,0 °C	37,0 °C
CF	0,48±0,01	0,47±0,00	2,23±0,05	2,26±0,00	1,64±0,06	1,67±0,01
CF-OC-S1	0,41±0,00	0,41±0,03	1,84±0,12	1,90±0,13	1,50±0,12	1,51±0,31
CF-OC-S2	0,35±0,01	0,37±0,01	1,67±0,18	1,77±0,10	1,33±0,15	1,36±0,07
CF-OC-S3	0,37±0,01	0,40±0,01	1,80±0,01	1,89±0,05	1,43±0,01	1,52±0,06

Tabela 3. Propriedades mecânicas dos organogéis.

Formulação	Elasticidade (mm)		Coesividade (Adimensional)	
	25,0 °C	37,0 °C	25,0 °C	37,0 °C
CF	0,99±0,00	0,99±0,00	0,89±0,00	0,89±0,01
CF-OC-S1	0,99±0,00	1,00±0,00	0,94±0,04	0,92±0,08
CF-OC-S2	0,99±0,00	0,99±0,00	0,91±0,00	0,88±0,01
CF-OC-S3	1,00±0,00	0,99±0,00	0,93±0,00	0,91±0,01

Os dados da **Tabela 2** e **Tabela 3** mostraram variações sem importância estatística ($p > 0,05$) para a maior parte das propriedades texturais. Com isso foi possível constatar que a presença do fármaco em grandes concentrações não ocasionou importantes mudanças nas propriedades mecânicas. Essa é uma propriedade vantajosa, visto que sistemas com maiores quantidades de fármaco são os mais promissores para aplicações *in vivo*.

Amparados na adequabilidade dos sistemas com maiores teores de OC, verificados previamente nos ensaios de textura, somente os organogéis CF-OC-S2, CF-OC-S3 e a referência CF foram considerados para avaliações reológicas. De uma forma geral, os reogramas de fluxo mostraram comportamento não newtoniano, ocorrência do fenômeno de histerese, além de comportamento pseudoplástico e viscoelástico a

25.0 e 37.0 °C (não mostrado). De uma forma geral, os parâmetros reológicos e texturais mostraram características que garantem uma boa aceitação do paciente. A título de exemplo, foi verificada uma redução da viscosidade com a aplicação de força externa, o que garante fácil remoção e aplicação do medicamento no local da lesão (sem ocasionar desconfortos ao paciente). Após a administração, o aumento da viscosidade verificado permite maior permanência do organogel no local de aplicação, levando a benefícios terapêuticos.

Além da resposta interna dos organogéis, relacionada a deformação com a aplicação de diferentes forças (propriedades texturais e reológicas), os estudos de estabilidade também precisam ser considerados no desenvolvimento de formulações com potencial de mercado. A avaliação minuciosa, realizada considerando ciclagem térmica em condições extremas, mostrou acentuada estabilidade dos organogéis desenvolvidos. Estabilidade de sistemas tópicos é uma propriedade vantajosa e que garante benefícios e economia ao usuário.

Conclusões

Os organogéis mostraram boa capacidade de estabilizar altas concentrações do óleo de copaíba, além de propriedades adequadas e que garantem fácil espalhabilidade, retenção no local de aplicação e elevada estabilidade temporal.

Agradecimentos

Ministério da Saúde (Decit)/CNPq, Fundação Araucária (SETI-UGF), CAPES, UEM.

Referências

- [1] A.O.D. Temponi, M.G. de Brito, M.L. Ferraz, S. de A. Diniz, T.N. da Cunha, M.X. Silva, Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011, *Cad. Saude Publica*. 34 (2018) 1–14. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00165716>.
- [2] DataSUS, Departamento de informática do SUS, Informações Saúde (TABNET); Epidemiológicas e Morbidade. (2019). <http://datasus.saude.gov.br/>.
- [3] J. Alvar, I.D. Vélez, C. Bern, M. Herrero, P. Desjeux, J. Cano, J. Jannin, M. den Boer, Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence, *PLoS One*. 7 (2012) e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.
- [4] F.A. Pieri, M.C. Mussi, M.A.S. Moreira, Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais, *Rev. Bras. Plantas Med.* 11 (2009) 465–472. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722009000400016>.
- [5] Y. Wu, Y. Liu, X. Li, D. Kebebe, B. Zhang, J. Ren, J. Lu, J. Li, S. Du, Z. Liu, Research progress of in-situ gelling ophthalmic drug delivery system, *Asian J. Pharm. Sci.* 14 (2019) 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.04.008>.