OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS AUTOEMULSIONANTES CONTENDO ÓLEO DE *COPAIFERA RETICULATA* DUCKE

Giovana Okuda Fukase (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Prof. Dr. 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: óleo de copaíba, emulsão, poloxamer 188.

Resumo

A Copaíba é uma espécie vegetal que produz um composto óleo-resinoso (óleo de copaíba) utilizado no tratamento de pacientes com leishmaniose visceral. Porém, é um óleo que possui substâncias ativas insolúveis em água, comprometendo sua absorção e biodisponibilidade, quando administrado pela via oral. Assim, buscam-se tentativas para solucionar tal problema. O objetivo do projeto foi preparar sistemas autoemulsionantes contendo poloxamer 188 (P188) para liberação do óleo de copaíba. Foi possível a obtenção desses sistemas, mapeando e escolhendo as regiões e formulações com características de emulsões, além da seleção das melhores pelo teste de estabilidade física, que mostrou resultados finais com formulações estáveis e sem separação de fases. O pH das formulações selecionadas previamente foi de X a Y, assim como elevados valores de diâmetro médio e índice de polidispersão, justificando uma ampla distribuição das gotículas e heterogeneidade de tamanho das mesmas. Na análise do perfil de textura e reologia de cisalhamento de fluxo contínuo, apesar da F2 (50% de água purificada, 10% de óleo e 40% de P188) apresentar um melhor aspecto macroscópico, foi considerada muito rígida e de difícil análise. O sistema 1:1 (óleo:P188) foi o melhor e a F6 (40% de água purificada, 30% de óleo e 30% de P188) pode ser considerada a mais viável, pois apresentou melhores características mecânicas e reológicas, assim como perfil característico de um sistema emulsivo.

Introdução

A leishmaniose visceral é uma doença crônica grave e pode levar a letalidade ao homem, quando isento de tratamento adequado. Existem evidências de que as formas evolutivas são capazes de criar resistência aos medicamentos. Assim, buscam-se formas alternativas eficientes e mais seguras, como a utilização do óleo de copaíba, que apresenta atividade anti-Leishmania, já que atua no combate de ambas as formas evolutivas, amastigota e promastigota. Logo, as células apresentam-se de tamanho reduzido e com deformidades celulares quando submetidas à administração do óleo de copaíba (SINGH et al., 2016).

A Copaíba é uma espécie vegetal do gênero *Copaifera* e dentre as abundantes espécies responsáveis por compor esse gênero, encontra-se a *Copaifera reticulata* Ducke. Essa espécie é capaz de produzir um óleo-resina (óleo de copaíba), que apresenta importantes benefícios não só naturais como medicinais, incluindo a sua utilização no tratamento de pacientes com leishmaniose visceral. Todavia, é um

composto que apresenta inúmeras substâncias ativas que são insolúveis em água, reduzindo a sua absorção e, consequentemente, a biodisponibilidade quando administrada via oral (ROSA et al., 2009; LIMA et al., 2012).
O sistema autoemulsionante constitui uma estratégia para solucionar esse problema. São sistemas de liberação de fármacos que apresentam uma base lipídica, consistindo em uma mistura isotrópica de óleos, tensoativos e solventes. Funcionam como uma alternativa para melhorar a absorção e a biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos. Os poloxâmeros 188 (P188) e 407 (P407) são copolímeros de blocos formados por óxido de polietileno, óxido de polipropileno e óxido de polietileno (PEO-PPO-PEO). Assim como o Soluplus, eles possuem propriedades tensoativas e podem ser utilizados no desenvolvimento de sistemas emulsivos (TAPPIN et al., 2004).
Assim, o objetivo do presente projeto foi preparar e caracterizar físico-quimicamente sistemas autoemulsionantes para liberação do óleo de *Copaifera reticulata* Ducke.

Material e Métodos

1. Obtenção do óleo

O óleo de copaíba foi obtido por doação do laboratório de responsabilidade do professor Wilker Caetano, do Departamento de Química da UEM (Cadastro SISGEN nº AE28797). Foi mantido em frasco de vidro hermeticamente fechado, sob temperatura de -15 ºC.

2. Obtenção dos sistemas autoemulsionantes

Em estudos preliminares com P188, P407 e Soluplus, optou-se por utilizar P188. Assim, foram preparadas diferentes formulações compostas de P188 e óleo de copaíba. Além disso, as formulações foram adicionadas com diferentes quantidades de água purificada, construindo-se diagramas de fase, a fim de se identificar a formação de sistemas emulsivos estáveis.

3. Seleção das formulações pelo teste de estabilidade física

As formulações foram analisadas quanto à sua estabilidade física logo após o seu preparo, as quais foram centrifugadas sob uma velocidade de 3000 rpm por 30 min e as que não apresentaram separação de fases foram expostas à temperatura de 40 ºC por 12 h, como uma forma de verificar a sua estabilidade frente a condições de estresse térmico.

4. Determinação do pH, análise granulométrica e índice de polidispersão

As formulações foram avaliadas quanto ao pH utilizando equipamento medidor de pH previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0; 7,0 e 10,0. Posteriormente, foram submetidas à determinação do diâmetro médio das gotículas formadas, assim como do índice de polidispersão, utilizando microscópio de luz.

5. Análise do perfil de textura

Amostras de 15 g foram acondicionadas em frascos de vidro e as análises foram realizadas em triplicata, nas temperaturas de 25 e 37ºC. No modo de compressão, a ponteira de policarbonato penetrou na amostra e foi comprimida no interior da mesma.

6. Reologia de cisalhamento contínuo (fluxo)

Utilizando-se um reômetro de gradiente e tensão de cisalhamento controlado MARS II (Haake®), foi possível obter reogramas da formulação, no modo de fluxo, na temperatura de 25 °C. Além disso, foi obtida a área de tixotropia por meio do programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®).

Resultados e Discussão

Para a obtenção dos sistemas autoemulsionantes, foram preparadas três séries de titulações (aquosa, oleosa e com tensoativo). Cada qual rendeu nove formulações, totalizando 27. Após as titulações, foi possível a obtenção do sistema ternário de fases (Figura 1), que foi mapeado de acordo com as regiões semelhantes entre si.

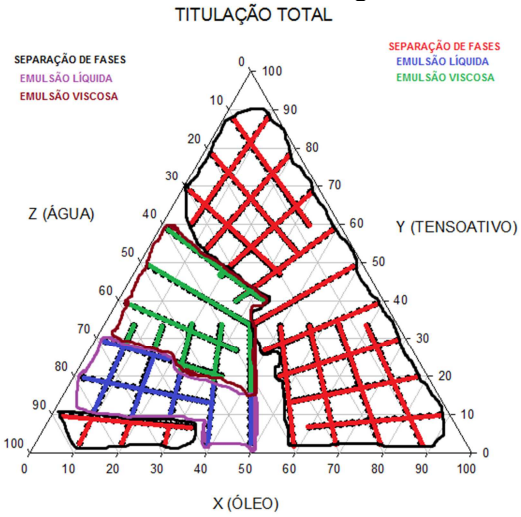

Figura 1. Sistema ternário de fases com as regiões delimitadas.

A seleção das formulações pelo teste preliminar de estabilidade física foi realizada a partir das nove melhores formulações escolhidas previamente, as quais foram repetidas e submetidas ao processo de ciclo gelo-degelo, como indicado na Tabela 1.

Tabela 1 - Formulações selecionadas submetidas ao processo de estudo preliminar de estabilidade em ciclo gelo-degelo

Formulação	Centrifugação	Estufa (40 °C)	Geladeira (5 °C)
1	NSF	NSF	NSF
2	NSF	NSF	NSF
3	SF	-	-
4	NSF	NSF	SF
5	NSF	NSF	SF
6	NSF	NSF	NSF
7	SF	-	-
8	SF	-	-
9	SF	-	-

SF = Separação de fase; NSF = Não separou fase; - = Não avaliado, pois separou fase na etapa/tempo anterior.

O pH das formulações F2 e F6 foi de 5,30 ± 0,14 e 4,12 ± 0,10, respectivamente. Estas formulações, posteriormente, foram submetidas à determinação do diâmetro médio das gotículas e índice de polidispersão, sendo possível apenas para a F6, com valores de 32,71 µm para diâmetro médio e 1,17 para índice de polispersão. Na análise do perfil de textura, o aumento temperatura influenciou de fato nas diferenças das propriedades de perfil de textura, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Valores obtidos para dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade, nas temperaturas de 25 e 37°C para as formulações F2 e F6*

Formulação	Dureza (N)	Compressibilidade (N.mm)	Adesividade (N.mm)	Elasticidade (adimensional)	Coesividade (adimensional)
F2 (25 °C)	5,3203 ± 0,1315	25,4240 ± 0,2593	17,9537 ± 1,8593	0,9963 ± 0,0058	0,5642 ± 0,0492
F6 (25 °C)	3,2511 ± 0,1367	19,5887 ± 0,6478	12,07 ± 0,97	0,9940 ± 0,0014	0,2685 ± 0,0580
F2 (37 °C)	9,0428 ± 0,4625	38,6403 ± 1,3868	21,4810 ± 9,8272	0,9990 ± 0,0009	0,4855 ± 0,0184
F6 (37 °C)	3,1981 ± 0,0917	17,1540 ± 0,6360	13,75 ± 0,17	0,9981 ± 0,0000	0,3545 ± 0,0715

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

O sistema F6 foi pseudoplástico a 25 ºC e com área de histerese (tixotropia). Além disso, a área de tixotropia foi de 71,1080 ± 91,0943 mPa/s, o sistema não apresentou valor de cedência. Além disso, não foi possível determinar um valor de índice de consistência, pelo fato das análises variarem bastante.

Conclusões

Foi possível obter uma formulação com características emulsivas (F6), que foi preparada com 40% de água. Como o sistema contém água, não pode ser considerado autoemulsionante. Porém, o sistema original de F6 (sem água) contendo a proporção 1:1 de óleo:P188 apresentou propriedades adequadas para o desenvolvimento de um sistema autoemulsionante.

Agradecimentos

Agradecimentos à UEM e AP CNPq pelo financiamento e possibilidade de realização deste trabalho.

Referências

LIMA, A. F. Utilização medicinal do óleo de copaíba: aspectos históricos e estudos atuais. **Pós em Revista**, v. 5, n. 1, p. 332-6, 2012.

ROSA, J. C.; DA SILVA GOMES, A. M. Os aspectos etnobotânicos da copaíba. **Revista Geografar**, v. 4, n. 1, 2009.

SINGH, O. P.; HASKER, E.; BOELAERT, M.; SUNDAR, S. Elimination of visceral leishmaniasis on the Indian subcontinent. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 12, p. e304-e309, 2016.

TAPPIN, M. R. R.; PEREIRA, J. F. G.; LIMA, L. A.; SIANI, A. C.; MAZZEI, J. L.; RAMOS, M. F. S. Análise química quantitativa para a padronização do óleo de copaíba por cromatografia em fase gasosa de alta resolução. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 236-240, 2004.