

## OBTENÇÃO DE FILMES MUCOADESIVOS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO SUBPRODUTO OU EXTRATO ETANÓLICO DE PRÓPOLIS

Larissa Meireles Navarro Miranda (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: ra105234@uem.br.

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

### Ciências da saúde / Farmácia

**Palavras-chave:** PVA, PVP, poloxamer 407.

### Resumo:

O objetivo deste projeto foi a preparação de filmes mucoadesivos compostos por PVA e PVP, com ou sem a presença de P407, e avaliar as características físico-químicas dos mesmos na presença de extrato de própolis ou de seu subproduto, objetivando a administração bucal. Os extratos foram obtidos e avaliados em relação a suas características físico-químicas que se encontraram na faixa de aceitação pelo controle de qualidade. Foram obtidos seis filmes e esses passaram pelos testes de avaliação macroscópica, microscópica, espessura e massa, índice de intumescimento, tensão e alongação e transmissão de vapor de água. Os resultados foram dependentes da composição de cada um. Todos os filmes se apresentaram flexíveis, íntegros, homogêneos, adesivos ao tato e com alta resistência mecânica. Todas as formulações apresentaram desintegração rápida e boa transmissão de vapor de água. A presença de P407, EPRP e/ou ESP influenciou diretamente nas características de todas as formulações.

### Introdução

O termo bioadesão foi utilizado pela primeira vez em 1988 para determinar a ligação de macromoléculas sintéticas ou naturais a um determinado substrato biológico. Porém, quando o substrato em questão é uma membrana mucosa, o fenômeno é denominado “mucoadesão”. Esta propriedade permite manter o fármaco em uma região específica, assim, melhorando a sua disponibilidade. Também faz com que haja o aumento do contato entre o sistema bioadesivo e o tecido biológico e, ainda, oferece a possibilidade de administração do fármaco evitando o efeito de primeira passagem (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007).

Os filmes poliméricos biodegradáveis geralmente apresentam desintegração e dissolução rápidas, quando administrados pelas vias bucal, sublingual, oftálmica, vaginal ou tópica. A biodegradabilidade dos polímeros é um atributo muito requisitado quando se pensa na modulação da liberação de fármacos (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Os polímeros bioadesivos podem constituir materiais capazes de se ligarem a substratos biológicos aderindo à camada mucosa (mucoadesivos) ou à membrana celular (citoadesivos) (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). O álcool polivinílico

(PVA), o polivinilpirrolidona (PVP) e o poloxamer (P407) são exemplos de polímeros utilizados para a preparação desses filmes farmacêuticos.

A própolis (PRP) possui uma composição química complexa, sendo constituída de gomas, resinas, cera, substâncias voláteis, substâncias fenólicas e impurezas (BURDOCK, 1998). Durante a preparação do extrato etanólico de própolis, o solvente carrega/extrai uma menor quantidade de substâncias da PRP e uma parte maior não é dissolvida, constituindo o resíduo ou subproduto (SP), que normalmente não é utilizado, sendo descartado. No entanto, este SP é composto por várias substâncias como cera, resinas, polifenóis e gomas, que também são muito importantes no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos (BRUSCHI; FRANCO; GREMIAO, 2003).

Em razão das inúmeras propriedades da PRP, tanto esta, quanto seu subproduto são normalmente utilizados na forma de extrato hidroalcoólico (EPRP e ESP, respectivamente) na terapêutica (BURDOCK, 1998; BRUSCHI; PANZERI; LARA, 2005). No entanto, há algumas desvantagens com relação ao EPRP ou ao ESP, tais como o sabor forte, desagradável e o odor aromático. Além disso, a presença de álcool faz com que a administração cause ardência, seja desconfortável e pode dificultar a cicatrização. As propriedades reológicas do extrato também dificultam a sua aplicação, bem como a sua manutenção no local, dificultando a disponibilidade do mesmo. Essas desvantagens também são refletidas na adesão do paciente ao tratamento. Assim, o desenvolvimento de tecnologia para a obtenção de filmes farmacêuticos bioadesivos termorresponsivos contendo PVP, PVA e P407 para liberação rápida de EPRP ou ESP é justificado. Em um estudo prévio, várias formulações foram desenvolvidas utilizando diferentes proporções desses três polímeros. Isso permitiu chegar o delineamento de algumas formulações otimizadas. Neste trabalho, essas formulações foram preparadas novamente contendo extrato de própolis ou de seu subproduto e avaliadas quanto suas características físico-químicas.

## Materiais e Métodos

### 1. Preparação e controle de qualidade dos extratos 30% (m/m)

A partir da amostra de PRP (Resgistro SISGEN nº AC7A2F5), previamente triturada e avaliada quanto à sua qualidade, foi preparado extrato (EPRP) a 30% (m/m) em etanol 96 °GL pela técnica de turbo extração. O resíduo obtido (subproduto) foi utilizado para a preparação do extrato do subproduto (ESP). Ambos os extratos foram avaliados quanto as seguintes características: pH, densidade relativa, resíduo seco, teor alcoólico e teor de polifenóis totais.

### 2. Preparação de filmes farmacêuticos

Os filmes foram preparados pela dispersão de determinada quantidade de material polimérico (PVA, PVP e/ou P407) em solvente. Posteriormente, foi adicionado o extrato EPRP ou SP, na concentração de 8 ou 12% (V/V), sob agitação magnética constante (Quadro 1). A dispersão foi vertida em placa circular para secagem a 40 °C durante 4 h. As estruturas obtidas foram retiradas dos moldes, acondicionadas em papel impermeável, mantidas em dessecador, sob temperatura ambiente e ao abrigo da luz, até as análises posteriores.

### Quadro 1 – Composição das formulações dos filmes farmacêuticos

Formulação	Composição %(m/m)			Composição (% m/m)*	
	PVA	PVP	P407	EPRP	ESP
F1	80	7,5	12,5	-	-
F1EPRP	80	7,5	12,5	8	-
F1ESP	80	7,5	12,5	-	8
F1BEPRP	91,43	8,57	-	8	-
F1BESP	91,43	8,57	-	-	8
F1BB	91,43	8,57	-	-	-

EPRP = extrao de própolis; ESP = extrato de subproduto

### 3. Caracterização dos filmes farmacêuticos

Os filmes foram avaliados macroscopicamente quanto a flexibilidade, integridade, homogeneidade, presença de bolhas e adesividade ao tato. Além disso, foram submetidos à microscopia de luz. Foi feito também a determinação da espessura e massa, a determinação da resistência a dobra, determinação do índice de intumescimento, determinação da tensão e alongação e transmissão de vapor de água de cada amostra.

### Resultados e Discussão

Os filmes obtidos estão apresentados na Figura 1. Todos se apresentaram flexíveis, íntegros, homogêneos e adesivos ao tato, porém em diferentes níveis, pois cada um deles possui uma diferente composição, em termos de polímeros, EPRP ou ESP. Além disso, foi possível observar a presença de bolhas em algumas formulações (F1BEPRP, F1BESP e F1BB), ou seja, todas as formulações que não possuíam P407. Portanto, a presença destas características pode estar diretamente relacionada à ausência de P407 que possui propriedade tensoativa e pode reduzir a formação de bolhas.



**Figura 1.** Fotografias dos filmes obtidos considerando a presença (F1) ou ausência (F1B) de P407 (poloxamer 407), de ESP (extrato do subproduto da própolis) ou de EPRP (extrato de própolis).

Além disso, todos os filmes foram resistentes à dobra, apresentaram uma alta resistência mecânica e uma boa transmissão de vapor de água. O tempo de intumescimento para os filmes F1, F1BEPRP e F1BB foi de dois minutos, enquanto que para os filmes F1EPRP, F1ESP e F1BESP foi de um minuto (Tabela 1). A composição destes últimos permitiu uma entrada de água mais rápida fazendo com que essas formulações se dispersassem também mais rapidamente.

**Tabela 1 - Índice de intumescimento das formulações**

Formulações	Índice de intumescimento em	Índice de intumescimento em
	1 min (%m/m)	2 min (%m/m)
F1	140,04	292,32
F1EPRP	245,75	-----
F1ESP	250,74	-----
F1BEPRP	123,54	215,14
F1BESP	224,42	-----
F1BB	115,71	163,64

Os filmes que obtiveram um intumescimento maior e mais rápido (1 min) foram o F1ESP e o F1EPRP respectivamente. Isso pode ser explicado pela composição dos mesmos. Observando a composição de cada formulação (Quadro 1), verifica-se que essas duas formulações possuem tanto PVA, PVP, quanto P407, além de ESP ou EPRP. Assim, pode-se dizer que essas formulações se intumesceram mais rapidamente, tanto pela presença do P407 que possui propriedades tensoativas, quanto pela presença de ESP ou EPRP que fizeram uma interação com a água, assim, permitindo com que esta entrasse no filme mais rapidamente.

### Conclusões

Os filmes obtidos contendo PVA, PVP e/ou P407 incorporados de EPRP ou ESP (F1EPRP e F1ESP) apresentaram boas características físico-químicas e representam uma ótima estratégia para liberação de EPRP ou ESP. Assim, estes filmes podem ser uma alternativa promissora para o futuro desenvolvimento de uma forma farmacêutica final para administração bucal de própolis e seu subproduto.

### Agradecimentos

A Fundação Araucária e a Universidade Estadual de Maringá.

### Referências

- BRUSCHI, M. L.; FRANCO, S. L.; GREMIAO, M. P. D. Application of an HPLC method for analysis of propolis extract. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 26, n. 14, p. 2399-2409, 2003.
- BRUSCHI, M, L.; PANZERI, H; LARA, E, H, G. Progressos recentes na pesquisa da utilização de própolis em Periodontia. **Revista ABO Nacional**, v. 13, n. 2, p. 86-91, 2005.
- BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, n. 4, p. 347-363, 1998.
- FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, v.4, n.2, p.216-233, 2007.
- VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, 2010.