

DESENVOLVIMENTO DE PLATAFORMA DERMATOLÓGICA DE LIBERAÇÃO CONTENDO ÓLEO DE COPAÍBA *COPAÍFERA RETICULATA* DUCKE, VISANDO O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Isabella Cazelatto da Silva¹ (PIBIC/CNPq/UEM), Wilker Caetano¹, Katieli da Silva Souza Campanholi¹ (Co-orientadora), Vagner Roberto Batistela² (Orientador)
e-mail: vrbatistela@uem.br

¹ Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Exatas/Departamento de Química/Maringá, PR

² Universidade Estadual de Maringá/ Centro de Tecnologia/Departamento de Tecnologia/Umuarama, PR

Área e subárea: química, físico-química.

Palavras-chave: formulações, copolímero, rosa de bengala.

Resumo

Neste trabalho, propôs-se o desenvolvimento de um sistema de liberação nanoestruturado contendo óleo de copaíba *Copaifera reticulata* Ducke em sistemas de formulação de organogel compostos por copolímeros micelares e carbômeros. A plataforma dermatológica nomeada F6, na ausência de princípio ativo, apresentou temperatura de gelificação ($T_{sol-gel}$) de 36,5 °C. A adição do fármaco RBB ocasionou diminuição na $T_{sol-gel}$ para 30,7 °C ocasionando melhor uso da propriedade termorresponsiva. Para o formulado F7 contendo OC, houve considerável diminuição dos valores de $T_{sol-gel}$, de 30,7 °C para 11,2 °C, indicando que o mesmo deve ser estocado em baixas temperaturas para que o estímulo termorresponsivo seja explorado. Além disso, os estudos de permeação *ex vivo* por espectroscopia fotoacústica mostraram que as plataformas dermatológicas apresentaram capacidade de transpor a barreira do estrato córneo e atingir a derme.

Introdução

A proliferação de diversas doenças endêmicas parasitárias no Brasil tem aumentado em incidência nos últimos anos, em especial a leishmaniose tegumentar americana. Para favorecer a ação terapêutica, reporta-se que o uso de plataformas dermatológicas de liberação controlada permite o aumento do tempo de permanência da formulação farmacêutica no local de ação, com maior disponibilidade do princípio ativo (CHIVA CARVALHO et al., 2014).

Pra finalidades tópicas, almeja-se que a temperatura de gelificação ($T_{sol-gel}$) seja entre 25-37°C, uma vez que formulados que mostram essa faixa de $T_{sol-gel}$ comportam-se como líquido na temperatura ambiente, permitindo fácil aplicação, e gel na temperatura corpórea, aumentando o tempo de permanência no local de atuação decorrente da baixa fluidez (CAMPANHOLI et al., 2018). Por isso, busca-se a obtenção de formulações de uso tópico estímulo-responsivas baseada em multifármacos visando otimizar efeitos terapêuticos, reduzindo a carga de microorganismos responsáveis por desenvolver infecções secundárias nos pacientes.

O objetivo deste trabalho foi estudar incorporar o óleo de copaíba (OC) em um excipiente farmacêutico polimérico a base de distintos copolímeros micelares Pluronic® (usaremos dois tipos de Pluronic®, que chamaremos de copolímeros Tipo 1 e Tipo 2) e carbômeros, preparado por uma metodologia rápida. Adicionalmente, buscou-se a incorporação de rosa de bengala (RBB), um fotossensibilizador com ação antimicrobiana e antibacteriana.

Materiais e métodos

Avaliação da capacidade de incorporação de óleo de copaíba: Inicialmente, dispersou-se o carbômero em água e o sistema foi mantido sob agitação magnética por 5 h, em temperatura ambiente. Posteriormente, dispersou-se os copolímeros micelares (em concentrações variadas que chegaram a 20,0 % m/m) e o sistema foi mantido em repouso por 12 h, a 5 °C. Em seguida, a mistura foi agitada vigorosamente e o pH ajustado para 7 com trietanolamina. Foram obtidos 7 formulados (F1-F7) com e sem RBB, incorporada a 0,50% m/m. No formulado F7, o OC foi adicionado lentamente, mantendo a agitação mecânica constante. A concentração explorada de OC foi determinada em estudos prévios.

Estudos de reologia: Os parâmetros viscoelásticos e a $T_{\text{sol-gel}}$ foi determinada em reômetro marca Thermo Scientific, mantendo-se a frequência fixa dentro da região viscoelástica linear. A $T_{\text{sol-gel}}$ foi determinada com rampa de temperatura entre 5 °C e 60 °C. As propriedades viscoelásticas foram determinadas a 5 °C (temperatura de geladeira) e 34 °C (temperatura da pele humana).

Estudos de interação da RBB com copolímeros micelares Tipo 1 e 2, na forma isolada e combinada (Kb): Realizou-se a titulação espectrofluorimétrica com volumes variáveis de alíquotas dos surfactantes poliméricos a 2,0% m/m em uma solução tampão de pH 7 contendo RBB a $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em cubeta de quartzo, a 30,0 °C.

Estudo de permeação ex vivo por espectroscopia fotoacústica: Uma porção dos formulados F5 a F7 foi espalhada no lado córneo do segmento da região cutânea do porco (peles tratadas de porcos brancos recém abatidos), em temperatura ambiente. Foram obtidos os espectros de fotoacústica em ambos os lados do segmento (córneo e derme). Após as análises, foram determinadas a espessura da pele com um micrômetro digital. O comprimento de difusão do fármaco na pele foi calculado pela Equação 1.

$$\mu = \sqrt{\left(\frac{D}{\pi \cdot f}\right)} \quad (1)$$

Em que μ é o comprimento de difusão, D é a difusividade térmica (3×10^{-8} m²/s para a pele humana) e f é a frequência do *chopper*.

Resultados e discussões

A mistura de distintos copolímeros micelares em diversas proporções buscou modular a $T_{\text{sol-gel}}$, tornando-a mais adequada para atuar como sistema estímulo-responsivo. Os

estudos de interação dos copolímeros micelares (na forma isolada ou combinada) com a RBB promoveu aumento da intensidade de emissão de fluorescência do fotossensibilizador com a titulação, indicando a monomerização do fármaco quando incorporado nos microdomínios micelares. O λ_{\max} de emissão manteve-se em 575 nm, independente da natureza química do copolímero explorado. A maior capacidade de monomerização foi obtida na presença do copolímero micelar Tipo 1, seguido da mistura de copolímeros Tipo 1 e 2 e por último o sistema descrito por somente o copolímero micelar Tipo 2. Nesse aspecto, tornou-se viável a obtenção de um sistema multicomponentes RBB e OC.

Reologia oscilatória: Os sistemas nanoestruturados com $T_{\text{sol-gel}}$ muito acima da temperatura de interesse (34 °C, temperatura da pele) foram desconsiderados (F1, F2 e F3). Os organogéis F4, F5 e F6 (diferentes proporções dos copolímeros micelares, sem OC) apresentaram-se uniformes enquanto que o F7, contendo o OC, apresentou separação de fase quando mantido em geladeira. No entanto, com agitação manual desse formulado F7 (logo após a remoção da geladeira), verificou-se que o mesmo recuperou a homogeneidade rapidamente.

Devido à necessidade de aumento da $T_{\text{sol-gel}}$, justificou-se a adição do copolímero micelar Tipo 2. Tais sistemas são chamados de sistemas poliméricos micelares mistos. Na Tabela 1 estão apresentados os valores de $T_{\text{sol-gel}}$ dos formulados, na presença e ausência de RBB e OC.

Tabela 1 - Valores de $T_{\text{sol-gel}}$ por análise reológica

Formulado	Branco $T_{\text{sol-gel}}$ (°C)	Com RBB $T_{\text{sol-gel}}$ (°C)
F4	45,5 ± 7,6	39,2 ± 0,0
F5	25,9 ± 0,3	25,2 ± 0,4
F6	36,5 ± 0,0	30,7 ± 0,6
F7 (F6 RBB + OC)	--	11,2 ± 0,0

O aumento das concentrações do copolímero Tipo 1 nos sistemas permitiu menores valores de $T_{\text{sol-gel}}$. A adição do copolímero Tipo 2 contribuiu para maiores valores de temperatura de gelificação. O formulado F4 mostrou temperatura de gelificação maior do que a temperatura da pele (34°C). Portanto, esse sistema não foi classificado como vantajoso, uma vez que a propriedade termorresponsiva não seria aproveitada. A $T_{\text{sol-gel}}$ observada nos formulados F5, F6 e F7 é de interesse, já que quando administrados na pele serão capazes de gelificar. O F6 pode ser estocado em temperatura ambiente não havendo necessidade de refrigeração. Os F5 e F7 deverão ser mantidos em geladeira para se manter em seu estado fluido. No formulado F7, observou-se que a presença do OC promoveu considerável diminuição dos valores de $T_{\text{sol-gel}}$, de 30,7 °C para 11,2 °C. Contudo não houve prejuízos de aproveitamento das propriedades responsivas do formulado, uma vez que se encontram abaixo da temperatura da pele.

Estudo de permeação ex vivo: As medidas fotoacústicas mostraram maior sinal para o formulado F6, seguida pela formulação F5 e F7, seja para as medidas diretas do formulado ou em estudos de capacidade de permeação. Essas variações foram

vinculadas ao ambiente químico e coeficiente de absorvidade molar aparente da RBB. Todos os formulados foram capazes de transpor a barreira do estrato córneo, com comprimento de difusão de 27 μm a 13 Hz, uma vez que o estrato córneo apresenta espessura de 15-20 μm (COMISSÃO DA INDÚSTRIA COSMÉTICA) / CRF-PR). Considerando que a espessura média do segmento de pele estudado foi de 987 μm , pode-se afirmar que o fármaco foi capaz de atingir a derme, uma vez que mostrou profundidade de permeação de 960 μm (NOVIDERM). Tais constatações foram corroboradas pela presença de sinal fotoacústico tanto no lado da epiderme quanto na derme.

Conclusões

Por uma metodologia simples foram obtidas plataformas dermatológicas termorresponsivas multifármacos para RBB e OC. A adição da RBB e OC mostrou a redução das $T_{\text{sol-gel}}$. Os sistemas F4 a F7 mostraram propriedades termorresponsivas e capacidade de permeação do fármaco aplicáveis a tratamentos dermatológicos, podendo ser promissores candidatos para o tratamento de doenças infecciosas e parasitárias.

Agradecimentos

Ao programa PIBIC / CNPq pela bolsa concedida, FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), Ministério da Saúde e ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP).

Referências

CAMPANHOLI, K. S. S.; BRAGA, G.; SILVA, J. B.; ROCHA, N. L.; FRANCISCO, L. M. B.; OLIVEIRA, E. L.; BRUSCHI, M. L.; CASTRO-HOSHINO, L. V.; SATO, F.; HIOKA, N.; CAETANO, W. Biomedical Platform Development of a Chlorophyll-Based Extract for Topical Photodynamic Therapy: Mechanical and Spectroscopic Properties. *Langmuir*, v. 34, n. 43, p. 13077-13077, 2018.

CHIVA CARVALHO, F.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas Bio(Muco) Adesivas Poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlada de Fármacos - Propriedades, Metodologias e Aplicações. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

COMISSÃO DA INDÚSTRIA COSMÉTICA. Eficácia de produtos cosméticos: importância da penetração de ativos na pele. 3p. Disponível em <https://www.crf-pr.org.br/uploads/comissao/6301/eficacia_de_produto_cosmeticos_importancia_da_penetracao_de_ativos_na_pele.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2020.

NOVIDERM. Disponível em <<https://www.noviderm.com/pt-pt/information/640/estrutura-de-pele>>. Acesso em: 15 ago. 2020.