

PESQUISA E OBTENÇÃO DE MICROAGULHAS PARA LIBERAÇÃO DE EXTRATO DE PRÓPOLIS

Camila Patrício Rissi (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Camila Félix Vecchi (Coorientadora),
Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: ra115797@uem.br.

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

Ciência da Saúde / Farmácia / Farmacotecnia

Palavras-chave: própolis, poloxamer 407, álcool polivinílico.

Resumo:

O extrato de própolis (EPRP) possui algumas desvantagens, como sabor, textura, odor e administração oral desagradável. Assim, a incorporação do EPRP nas microagulhas (MA) é uma nova tecnologia para a liberação dos princípios ativos, evitando as desvantagens citadas. Além disso, por se tratar de administração por via intradérmica, as MA podem evitar o efeito de primeira passagem. O presente trabalho teve como objetivo pesquisar e obter microagulhas contendo EPRP. As MA foram preparadas a partir do álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) e poloxamer 407 (P407). Foi realizada a obtenção e controle de qualidade da própolis, preparação e avaliação do EPRP, o qual foi preparado o extrato contendo 30% (m/m) de própolis em etanol 96 °GL. O EPRP foi avaliado quanto a determinação do pH ($4,74 \pm 0,0436$), a densidade relativa ($0,8632\text{g/mL}$), resíduo seco ($16,4521\%$, m/m), teor alcoólico ($40,53\%$, V/V) e teor de polifenóis totais ($0,72\%$, m/V). Os moldes de silicone foram preparados e apresentaram-se de cor branca a transparente, flexível, proporcionando fácil remoção das MA. As estruturas foram caracterizadas quanto a morfologia macro e microscopicamente (se mostraram rígidas, homogêneas, íntegras, com padrões de coloração e com presença de bolhas), teor de polifenóis totais ($0,44 \pm 0,0137$, $0,89 \pm 0,0276$, $1,14 \pm 0,0159$ (m/m), para as formulações E3, E6 e E9, respectivamente), análise mecânica ($0,086\text{ N}$; $0,087\text{ N}$ e $0,098\text{ N}$, para E3, E6 e E9, respectivamente) e avaliação *in vitro* do perfil de liberação (as MA proporcionaram liberação rápida, todas liberaram mais de 60%).

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, capaz de realizar funções muito importantes como termorregulação, defesa imunológica, sensibilidade, barreira mecânica contra agressões exógenas e atua evitando a perda de água e proteínas para o meio externo. Este órgão é constituído por três camadas, estrato córneo, derme e epiderme. (KASHIWABARA, 2016; BERNARDO, et. al., 2019)

As microagulhas (MA) são estruturas minimamente invasivas que rompem o estrato córneo formando microcanais para a distribuição de fármacos. Elas podem liberar o

agente biologicamente ativo, que é difundido até as camadas mais internas, atingindo os capilares sanguíneos (CENTENO, 2016)

A própolis (PRP) possui propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, anticancerígenas, antioxidantes, antissépticas, anestésicas, entre outras. E, por geralmente ser usada em forma de extrato alcóolico, a administração pode ser dolorida, desconfortável, devido ao efeito irritante que o etanol produz no tecido da mucosa, dificultando a cicatrização (BURDOCK, 1998; BRUSCHI, 2006). Dessa forma, o desenvolvimento de tecnologia para a obtenção de MA contendo o EPRP, utilizando PVP, PVA e P407, pode ser uma estratégia inovadora e viável devido às características não invasivas, justificando assim, a pesquisa e desenvolvimento. Assim, o objetivo do presente trabalho foi pesquisar e obter microagulhas contendo EPRP.

Materiais e Métodos

1. Obtenção e controle de qualidade da própolis

Amostra de PRP verde foi obtida em um apiário localizado na região noroeste do Estado do Paraná, próximo a Maringá. O projeto foi cadastrado no SISGEN sob o nº AC7A2F5. Foi realizada a preparação e avaliação dos EPRP contendo 30% (m/m) de própolis em etanol 96 °GL. Foi determinado o pH, a densidade relativa, resíduo seco, teor alcoólico e o teor de polifenóis totais utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu (BRUSCHI et al., 2002; BRUSCHI, 2006; FARMACOPEIA, 2010).

2. Produção dos moldes de silicone

A estrutura-mestre consistiu em um cartucho de microagulhas da marca DermaPen[®], com 36 microagulhas de 2 mm de comprimento. Os moldes desenvolvidos foram réplicas inversas dessa estrutura-mestre. O molde foi feito a partir do polidimetilsiloxano (PDMS), misturando uma porção do agente catalisador e da base de silicone, na proporção de 1:6.

3. Preparo da matriz polimérica

As formulações foram preparadas a partir de uma matriz polimérica, constituída de PVA, PVP e P407. Foram utilizadas três concentrações diferentes de P407 e o EPRP na mistura polimérica binária fixa de PVA:PVP (1:1). Foi utilizado um planejamento fatorial 3², totalizando nove formulações.

4. Caracterização morfológica das MA

Após a obtenção das MA, foram realizadas as análises macroscópicas (flexibilidade, integridade, homogeneidade, cor e presença de bolhas) e microscópicas (microscópio de luz). Foram observados os formatos, dimensões e aspectos visuais, sendo comparados à estrutura-mestre.

5. Determinação do teor de polifenóis totais nas MA

O teor de polifenóis totais nas MA, foi avaliado a partir de 10 mL de água, que foram colocados um conjunto de MA e disperso com bastão e 2 minutos de ultrassom. Após, a solução foi vertida para o balão volumétrico de 25,0 mL, foi adicionado 1 mL do reagente de Folin-Ciocalteu e completado com solução de carbonato de cálcio a 14,06% (m/V).

6. Análise mecânica

Análise foi realizada pela força de compressão. Foi realizado em um texturômetro TA-XT plus em gelatina a 0,1mm/s e placa de Petri a 0,05 mm/s. As matrizes das MA também foram avaliadas por microscopia de luz antes e após a aplicação da carga de compressão.

7. Avaliação *in vitro* do perfil de liberação de PRP a partir das MA

O perfil de liberação da PRP a partir das MA foi determinado utilizando um aparato baseado no modelo de células de difusão vertical baseado no modelo de Franz com modificações. Foram utilizados 12,5 mL como meio de dissolução, as amostras de MA foram colocadas na célula e, em determinados intervalos de tempo (5, 15, 30 e 60 minutos), foi coletado 1,0mL da amostra para análise, com reposição do volume de meio.

Resultados e Discussão

O EPRP apresentou resultados compatíveis com a qualidade (Tabela 1) e pôde ser utilizado nos experimentos seguintes.

Tabela 1- Resultados das análises físico-químicas realizadas com a amostra do extrato de própolis 30% m/m (n= 3)

Análises	Média ± s	CV (%)
Resíduo seco (% m/m)	16,4521 ± 0,6955	4,2272
Densidade relativa (g/mL)	0,8632 ± 0,0012	0,14
Teor alcoólico (% V/V)	40,53 ± 0,9238	2,28
pH	4,74 ± 0,0436	0,92
Polifenóis totais (% m/V)	0,72 ± 0,0318	4,43

s = Desvio padrão; CV = Coeficiente de variação

Na preparação dos moldes de silicone, foram desenvolvidas réplicas inversas da estrutura-mestre. Eles apresentaram-se em cor branca a transparente, flexível, de proporcionaram fácil remoção das MA. Na avaliação macroscópica das MA, as estruturas obtidas mostraram em sua maioria rígida, homogêneas, íntegras, com padrões de coloração e com presença de bolhas. Na avaliação microscópica, realizada por microscopia de luz, foi observada as bases e pontas (Figura 1).



Figura 1. Micrografias obtidas por microscopia de luz apresentando as características morfológicas das microagulhas (MA) das formulações E3, E6 e E9 respectivamente. Todas as imagens foram tiradas no aumento de 40X.

Para o teor de polifenóis totais nas MA, as formulações E3, E6 e E9 apresentaram os valores de $0,44 \pm 0,0137\%$, $0,89 \pm 0,0276\%$ e $1,14 \pm 0,0159\%$ (m/m), respectivamente. No teste mecânico, na gelatina foram obtidos os valores médios de 0,086 N; 0,087N e 0,098N, para as formulações E3, E6 e E9, respectivamente. Já na placa, foram encontrados os valores de 1,29N; 1,99N e 2,17N, para E3, E6 e E9, respectivamente. Na liberação, foram encontrados perfis de liberação semelhantes, sendo que em cinco minutos, todas as MA liberaram mais de 60%, sendo uma liberação rápida.

Conclusões

Foi possível obter as MA para a liberação do EPRP utilizando um desenho fatorial. As preparações obtidas mostraram boa aparência, estrutura e composição uniforme. O teor de polifenóis totais das MA estava em concordância com a quantidade de EPRP adicionada às estruturas. As MA selecionadas proporcionaram liberação rápida da PRP *in vitro*.

Agradecimentos

Ao CNPq, Universidade Estadual de Maringá e LABSLIF (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos).

Referências

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**, 2019.

BRUSCHI, M.L.; KLEIN, T.; LOPES, R.S.; FRANCO, S.L.; GREMIÃO, M.P.D. Contribuição ao protocolo de controle de qualidade da própolis e de seus extratos. *Revista de Ciência Farmacêuticas*, v.23 (2): 289-306, 2002.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. Universidade de São Paulo, 2006

BURDOCK, G. A. Revisão das propriedades biológicas e toxicidade da própolis de abelha. **Toxicologia Alimentar e Química**, v. 36, n. 4, p. 347-363, 1998.

CENTENO, A. R. M. **As microagulhas na vacinação**. Universidade de Coimbra, 2016.

31º Encontro Anual de Iniciação Científica
11º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de novembro de
2022

Farmacopeia brasileira, 5ª Ed. Brasília, 2010. Agência nacional de vigilância sanitária.

KASHIWABARA, T. B. et al. Medicina Ambulatorial IV com ênfase em dermatologia. 4ª edição. Montes Claros (MG): **Dejan gráfica e editora**, 2016.