

OTIMIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MICROAGULHAS CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS

Camila Patrício Rissi (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi
(Orientador). E-mail: ra115797@uem.br.
Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Ciência da Saúde / Farmácia

Palavras-chave: própolis; álcool polivinílico; polivinilpirrolidona.

RESUMO

O extrato de própolis (EPRP) possui características desagradáveis, como sabor, textura, odor e administração oral. Com isso, a incorporação do EPRP nas microagulhas (MA) constitui uma nova tecnologia para a liberação do princípio ativo, evitando as desvantagens citadas, além de que, por se tratar da administração das MA por via intradérmica, não ocorre o efeito de primeira passagem, contribuindo para a biodisponibilidade. O presente trabalho teve como objetivo preparar e caracterizar físico-quimicamente e avaliar as propriedades mecânicas de MA poliméricas, compostas por álcool polivinílico (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP), para a liberação de extrato de própolis. Foram realizadas as etapas de obtenção e controle de qualidade da própolis, preparação e avaliação dos extratos alcoólicos de própolis, determinação do pH ($4,74 \pm 0,04$), determinação da densidade relativa ($0,8632 \pm 0,0012$ g/mL), determinação do resíduo seco ($16,45 \pm 0,70$ %, m/m), determinação do teor alcoólico ($40,53 \pm 0,92$ %, V/V), determinação do teor de polifenóis totais ($3,95 \pm 0,19$ %, m/V), produção dos moldes de silicone e da matriz polimérica, caracterização morfológica das microagulhas (rígidas, homogêneas, íntegras, com padrões de coloração e com presença de bolhas), determinação do teor de polifenóis totais nas microagulhas ($1,54 \pm 0,04$ (%), m/m); $2,54 \pm 0,04$ (%), m/m) e $1,57 \pm 0,20$ (%), m/m), para as formulações MA8, MA9 e MA10, respectivamente), análise mecânica em substrato de gelatina 5% ($0,053 \pm 0,006$ N; $0,051 \pm 0,0035$ N e $0,049 \pm 0,0029$ N, para MA8, MA9 e MA10, respectivamente), em placa de Petri ($1,077 \pm 0,3613$ N; $0,9188 \pm 0,1992$ N e $1,2446 \pm 0,2287$ N, para MA8, MA9 e MA10, respectivamente) e em plástico filme ($0,1965 \pm 0,0085$ N; $0,1729 \pm 0,0072$ N e $0,2508 \pm 0,0091$ N, para MA8, MA9 e MA10, respectivamente) e o perfil de liberação *in vitro* da própolis foi lenta a partir das MA.

INTRODUÇÃO

A pele é maior órgão do corpo humano, sendo responsável pela termorregulação, defesa imunológica, sensibilidade, barreira mecânica contra agressões exógenas e atua evitando a perda de água e proteínas para o meio externo. Ela é constituída por três camadas, estrato córneo, derme e epiderme, sendo a primeira a mais interna e a última mais externa. A pele pode ser afetada tanto por fatores físicos como clima e fricção, como por fatores químicos e biológicos (Bernardo et. al., 2019) e pode servir como uma via de administração de medicamentos.

Microagulhas (MA) são estruturas minimamente invasivas que rompem o estrato córneo formando microcanais para a distribuição de drogas, liberam o agente biologicamente ativo que será difundido até as camadas mais internas, atingindo os capilares sanguíneos. A aplicação das MA é considerada um método de fácil adesão devido a possibilidade de autoadministração, diminuir dor e risco de infecção, transmitindo maior segurança ao paciente. Os tipos de MA incluem as sólidas, as revestidas com fármacos, as solúveis e as ocas (Lima; Costa, 2023).

A própolis (PRP) apresenta propriedade anti-inflamatória, antimicrobiana, anticancerígena, antioxidante, antisséptica, anestésicas, entre outras. Geralmente, a PRP é usada na forma de extrato alcoólico, podendo a administração ser repugnante, dolorida e desconfortável, devido às propriedades organolépticas desfavoráveis e ao efeito irritante que o etanol do extrato produz no tecido da mucosa (Gomes, 2019).

Dessa forma, o desenvolvimento de tecnologia para a obtenção de MA contendo o EPRP, utilizando PVP e PVA, pode ser uma estratégia inovadora e viável para a administração de própolis, devido as características não invasivas, e podendo alcançar a circulação sistêmica.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi preparar e avaliar as características físico-químicas de MA poliméricas, compostas por álcool polivinílico (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP), para a liberação de extrato de própolis.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Obtenção e controle de qualidade da PRP

Amostra de PRP verde foi obtida de 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 do extrato de PRP (EPRP) contendo 30% (m/m) de própolis em etanol 96 °GL e avaliados pH densidade relativa determinação do resíduo seco, determinação do teor alcoólico e a determinação do teor de polifenóis totais, neste último usando o reagente fosfomolibdotúngstico R (Folin-Ciocalteu).

2. Produção dos moldes de silicone

A estrutura-mestre, utilizada para produção dos moldes, consistiu em um cartucho de microagulhas da marca DermaPen®, contendo 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 uma porção 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 e PVP. O EPRP foi adicionado às misturas poliméricas binárias de PVA:PVP em diferentes proporções.

4. Caracterização morfológica das MA

Após a obtenção das MA, foram feitas as análises macroscópicas, avaliadas quanto à flexibilidade, integridade, homogeneidade, cor e presença de bolhas e microscópica, para a visualização das morfologias obtidas.

5. Determinação do teor de polifenóis totais nas MA

A determinação do teor de polifenóis totais nas MA, foi feito a partir de 10 mL de água, que foram colocados um conjunto de microagulha (36 MA) e disperso sob agitação e ultrassom. Após, vertidos para o balão volumétrico, foi adicionado 1 mL do reagente de Folin-Ciocalteu e completado com solução aquosa de carbonato de cálcio 14,06% (m/V).

6. Análise mecânica

Análise foi realizada pela força de compressão, por meio de um texturômetro TA-XTplus, em gelatina a 0,1mm/s, placa de Petri a 0,05 mm/s e plástico filme a 0,05mm/s.

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

Os perfis de liberação do EPRP a partir das MA foram determinados utilizando um aparato baseado em células de Franz com modificações (Ferreira et al., 2014). O aparelho consiste em uma célula de vidro, com formato circular, com capacidade total de 50 mL e controle de temperatura, por meio de banho termostático. Foi utilizado um volume de 12,5 mL de água purificada como solução receptora para garantir uma condição *sink* e temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C sob agitação constante com auxílio de barra magnética, utilizando-se membrana de acetato de celulose com poros de 0,45 µm como suporte. O tempo de ensaio foi de 2 h, com coleta (1,0 mL) nos tempos de 5 min, 15 min, 30 min e 1 h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O EPRP apresentou características físico-químicas dentro dos parâmetros preconizados e pôde ser utilizado no desenvolvimento das MA (Tabela 1).

Tabela 1- Características físico-químicas do extrato de própolis 30% (m/m)

Análises	Média $\pm$ s	CV (%)
Resíduo seco (% m/m)	16,45 $\pm$ 0,70	4,23
Densidade relativa (g/mL)	0,8632 $\pm$ 0,0012	0,14
Teor alcóolico (% V/V)	40,53 $\pm$ 0,92	2,28
pH	4,74 $\pm$ 0,04	0,92
Polifenóis totais (% m/V)	3,95 $\pm$ 0,19	4,90

Na produção dos moldes de silicone, os moldes desenvolvidos foram réplicas inversas dessa estrutura-mestre, eles apresentaram-se em cor branca a transparente, flexível, de fácil remoção das MA. Após o preparo da matriz polimérica, as MA foram retiradas dos moldes, com ajuda de uma pinça e foram guardadas no dessecador até futuras análises.

As estruturas obtidas mostraram-se em sua maioria rígida, homogêneas, íntegras, com padrões de coloração e com presença de bolhas. Na avaliação microscópica em microscópio óptico, foram observadas as bases e pontas das MA.

O valor médio do teor de polifenóis totais para MA8 foi de $1,54 \pm 0,041$ g de PFT em 100 g de MA, já a formulação MA9, apresentou valor médio de $2,54 \pm 0,044$ g em 100 g de MA e a formulação MA10, valor médio de $1,57 \pm 0,196$ g de PFT em 100 g de MA. Além disso, foram encontrados os valores de recuperação do teor de polifenóis: $51,64 \pm 1,39$ (% m/m); $84,41 \pm 1,49$ (% m/m) e $52,81 \pm 6,58$ (% m/m), para MA8, MA9 e MA10, respectivamente. Em relação ao teste mecânico, na

gelatina foram obtidos os valores médios de $0,0531 \pm 0,006$ N; $0,0517 \pm 0,0035$ N e $0,0491 \pm 0,0029$ N, para as formulações MA8, MA9 e MA10, respectivamente. Na placa, foram encontrados os valores de $1,0775 \pm 0,3613$ N; $0,9188 \pm 0,1992$ N e $1,2446 \pm 0,2287$ N, para MA8, MA9 e MA10, respectivamente. Já no plástico filme foram obtidos os valores médios de $0,1965 \pm 0,0085$ N; $0,1729 \pm 0,0072$ N e $0,2508 \pm 0,0091$ N, para MA8, MA9 e MA10, respectivamente.

Foi observado um perfil de liberação lento, já que na última coleta (1 h), as MA não se desfizeram completamente, demorando mais para dispersar.

CONCLUSÃO

Foi possível obter MA para a liberação lenta do EPRP, as quais se mostraram de boa aparência, estrutura e composição uniforme, além de teor de polifenóis totais em concordância com a quantidade de EPRP adicionada às estruturas. As MA selecionadas (MA8, MA9 e MA10) proporcionaram liberação lenta da PRP *in vitro*.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à Universidade Estadual de Maringá.

REFERÊNCIAS

Bernardo, A. F. C.; Santos, K.; Silva, D. P. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**, 6ª ed. 2019. Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2023.

Ferreira, S. B. S. et al. Micropartículas contendo própolis e metronidazol: caracterização *in vitro*, estudo de liberação e atividade antimicrobiana contra patógenos periodontais. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, n. 2, p. 173–180. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23356908/>. Acesso em: 15/06/2023.

Gomes, A.J.P. Avaliação e caracterização de propriedades antifúngicas e antioxidantes de própolis português. **Universidade do Minho**. 2019. Disponível em: <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/80266>. Acesso em: 15 jun. 2023.

Lima, G.A.; Costa, H.S. Plataformas de Microagulhas para liberação transdérmica de fármacos: uma revisão de literatura. **Universidade Federal de Goiás**. 2023. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/22642>. Acesso em: 14 jun. 2023.

SILVA, M. F. B.; SANTANA, J. S. Erros na administração de medicamentos pelos profissionais de enfermagem. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47(4):146-154. 2018. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/359>. Acesso em: 12 jun. 2023.