

CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS EMULSIVOS CONTENDO PRÓPOLIS E ÓLEO DE ANDIROBA

Caroline Vital (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Fernanda Belincanta Borghi Pangoni (Coorientadora), Marcos Luciano Bruschi (Orientador). E-mail: mlbruschi@uem.br

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

Farmácia/Farmacotecnica

Palavras-chave: sistema de liberação de fármacos, própolis, extrato glicólico.

RESUMO

O objetivo deste trabalho caracterizar sistemas emulsivos contendo extrato glicólico de própolis (EGPRP) e óleo de andiroba (AN), quanto as suas características de liberação dos agentes biologicamente ativos. A partir de estudos anteriores, foram selecionados três sistemas emulsivos físico-quimicamente estáveis, para a continuação do projeto. Estes foram denominados F1, F2 e F3 e avaliados quanto teor polifenóis totais. O perfil de liberação *in vitro* da própolis a partir dos sistemas foi rápido, liberando 100% dentro dos primeiros 60 minutos, para a F1 e F2, e em quatro horas para a F3. Esses sistemas também foram avaliados quanto a análise *ex vivo* da força bioadesiva, utilizando pele de orelha de suíno, onde as formulações apresentaram força bioadesiva com valores muito próximos. A avaliação *ex vivo* por espectroscopia fotoacústica do perfil de permeação demonstrou que o extrato permeou a epiderme e a derme. Assim, estes sistemas são candidatos à futuras avaliações biológicas *in vitro* e *in vivo* visando a obtenção de uma formulação final para administração tópica.

INTRODUÇÃO

A própolis (PRP) interage fortemente com os óleos e proteínas da pele humana. Nesse sentido, o extrato de PRP apresenta uma boa adesão com as membranas da pele, por ser rico em ceras, gomas e resinas. Estudos de formulações para a administração tópica têm sido muito realizados, onde o extrato é incorporado a sistemas farmacêuticos semissólidos, como os emulgéis, que permitem uma liberação modificada e/ou controlada do extrato permitindo um aumento da eficácia terapêutica, redução ou desaparecimento de efeitos colaterais e aumentando a adesão dos pacientes (Pereira *et al.*, 2013). O objetivo deste trabalho foi preparar e caracterizar sistemas emulsivos contendo EGPRP e AN, quanto as suas características de liberação dos agentes biologicamente ativos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação dos sistemas emulsivos

Os emulgéis foram preparados utilizando derivados do ácido acrílico [Carbopol 934P (C934P), Carbopol 974P (C974P) e policarbofil (PC)] à 1% (m/m), disperso sob agitação mecânica em água purificada. Após a dispersão, foi utilizado trietanolamina para correção do pH = 7,0 (Bruschi, 2006). Na sequência o extrato glicólico de PRP (EGPRP) foi adicionado, assim como o óleo de andiroba (AN), sob agitação mecânica constante. As formulações foram preparadas de acordo com um planejamento fatorial 3^2 , em concentrações fixas de 8% (m/m) de EGPRP e do AN. A pesquisa com o AN foi registrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SISGEN) sob o n°. A098049 e com esse tipo de PRP e seus extratos sob o n°. AC7A2F5.

Preparação das peles

As peles foram obtidas por dissecação de peles de orelhas de suínos, albinos e jovens. As peles foram lavadas com água purificada, os pelos cortados e, posteriormente, essas foram dissecadas a fim de extrair a epiderme (com estrato corneum) e a derme. Foram cortadas em tamanhos padronizados, sendo acondicionadas em filme plástico e papel alumínio e mantidas em congelador.

Determinação da força bioadesiva

Foi utilizado um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems, Surrey, Inglaterra) no modo de tensão. A força bioadesiva dos sistemas emulsivos foi avaliada *in vitro*, por meio da força necessária para remover a pele da superfície da formulação. Essa pele foi presa em um *vial*, o qual foi fixado na prova de deurma do equipamento. Na temperatura de 34 °C, a amostra da formulação, foi colocada sob a prova analítica, a qual foi abaixada até que a pele entrasse em contato com a superfície da amostra. Instantaneamente, uma força para baixa de 0,1 N foi aplicada por um tempo definido de 30 s. A prova foi levantada (velocidade constante de 1,0 mm/s) e a força necessária para remover a pele da superfície da formulação foi determinada como o valor resultante da curva força pelo tempo (Bruschi, 2006).

Determinação do teor de polifenóis totais

Para a determinação do teor de polifenóis totais contido nas formulações, foi utilizada a equação de uma curva de análise do ácido gálico, previamente validada, de acordo com o método de Folin-Ciocalteu (Brasil, 2019).

*Avaliação *in vitro* do perfil de liberação de PRP a partir dos sistemas*

O perfil de liberação *in vitro* da PRP a partir dos sistemas emulsivos foi avaliado em um equipamento de células de difusão vertical, baseadas no modelo de Franz, mas com modificações. O sistema foi mantido sob agitação magnética constante e a temperatura do meio de liberação foi mantida a 37 °C, por meio de um banho de água termostaticado. Nos intervalos de tempo determinados, foi coletado 1,0 mL do meio de dissolução, que imediatamente foi repostado com 1,0 mL de água purificada (Bruschi, 2006; Pereira *et al.*, 2013).

Avaliação ex vivo da permeação cutânea por espectroscopia fotoacústica

Para este ensaio foi utilizada a pele de orelha de suíno, preparada como previamente descrito. A formulação foi aplicada na pele e, após 30 min, procedeu-se com a leitura. Os espectros foram obtidos nas regiões do ultravioleta e do visível, com variação de comprimento de onda (λ) de 300 – 550 nm. A potência da fonte foi de 800 W e a frequência de modulação da luz foi de 13 Hz.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o preparo, as formulações foram avaliadas conforme as suas propriedades organolépticas, foi possível observar uma coloração amarelada devido ao extrato glicólico de própolis, com odor e aspectos normais. Os sistemas F1, F2 e F3 apresentaram força bioadesiva de $0,083 \pm 0,001N$; $0,067 \pm 0,006N$; $0,081 \pm 0,001N$ respectivamente. Os sistemas foram compostos por diferentes polímeros (C934P, C974P e PC), porém com a mesma concentração (1,0%) e com a mesma concentração de EGPRP e de AN (8%). Assim as propriedades bioadesivas das formulações mesmo com diferentes polímeros se mantiveram próximas e não tiveram diferença estatisticamente significativas ($p > 0,05$). As formulações que se apresentaram mais bioadesivas foram F1 (C934P) e F3 (PC). Por serem considerados parte dos princípios ativos e marcadores da PRP, foi realizado o teor de polifenóis totais das formulações. O EGPRP foi adicionado aos sistemas na concentração de 8% (m/m), ou seja, o valor teórico de polifenóis totais que as formulações com EGPRP teriam que conter é de 0,0348% (m/m). A determinação do teor de polifenóis totais da F1 foi de $0,92 \pm 0,01\%$ (m/m), da F2 de $0,97 \pm 0,02\%$ (m/m) e da F3 de $0,80 \pm 0,05\%$ (m/m). Os valores encontrados de polifenóis totais se mostraram maiores que o valor teórico. Esse aumento pode ser explicado pela presença e interferência do AN contido nos sistemas, além da interferência do polímero e do propilenoglicol, aumentando o teor de polifenóis dos mesmos. O teste de liberação foi realizado para os sistemas F1, F2 e F3. O perfil de liberação dos três sistemas apresentou uma liberação rápida. Já nos primeiros 60 minutos, as formulações F1 e F2 apresentaram liberação de 100%. A formulação F3 apresentou a liberação total de própolis após 4 h. Os valores um pouco acima de 100% durante a liberação pode ser explicada devido as interferências (polímero, AN e propilenoglicol) na quantificação do teor de polifenóis totais, pois o método de quantificação não é um método seletivo e específico para os polifenóis totais do extrato. Os extratos como as formulações apresentaram absorção óptica nas regiões espectrais do ultravioleta (100 - 400nm) e do visível (400 - 760nm), com variação de comprimento de onda de 230 – 500 nm. Os G1, G2 e G3, apresentaram uma banda larga de absorção óptica abaixo de 250 nm. As formulações base (B1, B2 E B3) apresentaram banda de absorção óptica abaixo de 350 nm, sendo, portanto, essa banda associada ao AN. As formulações F1, F2 e F3 apresentaram banda de absorção óptica abaixo de 450 nm, sendo, portanto, a região de 350 – 450 nm, associada ao EGPRP. Os espectros de absorção óptica da superfície epidérmica e dérmica após 30 min da aplicação das formulações, nota-se a presença do AN pelo

aumento de intensidade na região característica de absorção (230 – 350 nm), em comparação a pele controle. A presença do EGPRP é evidenciada pelo aumento de intensidade na região 350 – 450 nm, em comparação a pele controle e pele mais óleo de andiroba (B1, B2 e B3). A formulação que mais permeou a epiderme foi a F2, seguida pela F3 e F1. Na derme as formulações brancas foram encontradas em maior quantidade do que os sistemas, por estarem livres e em maior quantidade, enquanto as formulações aparecem juntas na derme. Mas, todas alcançaram este estrato da pele.

CONCLUSÕES

Foram preparados três emulgéis, denominados F1, F2 e F3, totalizando três experimentos para determinar a influência do tipo de polímero, aos quais foram avaliados quanto ao teor de polifenóis totais. Os sistemas foram bioadesivos com intensidade semelhante, pelo ensaio *ex vivo*. O perfil de liberação *in vitro* da própolis a partir dos sistemas foi rápido e novos estudos podem ser realizados com uma liberação de um tempo mais curto, para conseguir aplicar a cinética da liberação, para avaliar os processos de liberação e de transporte dos marcadores. A análise de permeação *ex vivo* por espectroscopia fotoacústica demonstrou que os sistemas permearam a epiderme, chegando à derme.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos a Fundação Araucária pela concessão da bolsa, ao laboratório LabSLiF (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos) e ao meu orientador e coorientadora.

REFERÊNCIAS

PEREIRA, R. R. A.; RIBEIRO GODOY, J. S.; ESTIVALET SVIDZINSKI, T. I.; BRUSCHI, M. L. Preparation and characterization of mucoadhesive thermoresponsive systems containing propolis for the treatment of vulvovaginal candidiasis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, V. 102; p. 4215–4227, 2013.

BEUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal**. 318f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª ed., Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/VOLUME1FB6at2Erratappdfcomcapa.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2023.