

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DE EMULGEL CONTENDO CARBOPOL 934P, POLOXÂMERO 407 E ÓLEO DE MARACUJÁ PARA LIBERAÇÃO TÓPICA DE EXTRATO DE PRÓPOLIS

Ana Carolina Devico (PIC/CNPq/FA/UEM), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Fernanda Belincanta Borghi Pangoni (Orientadora). E-mail: fbbpangoni2@uem.br
Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Farmácia e Farmacotecnia

Palavras-chave: sistema de liberação de fármacos; óleo de maracujá; extrato glicólico de própolis.

RESUMO

Foram preparadas três formulações (F1, F2 e F3) contendo de extrato glicólico de própolis (EGPRP) 30% (m/m), óleo de maracujá (OM) e concentrações fixas de polímeros, 0,15% (m/m) de carbômero (C934P) e 20% (m/m) de poloxâmero 407 (P407). Com objetivo de analisá-las, quanto à permeação cutânea dos agentes biologicamente ativos visando a administração tópica, as formulações foram avaliadas quanto à densidade, determinação de teor de polifenóis, análise reológica, determinação de força bioadesiva e avaliação ex vivo de perfil de permeação. A densidade das formulações apresentou valores próximos aos encontrados na literatura. Os 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. Esses sistemas também foram avaliados quanto a características reológicas, onde apresentou comportamento tixotrópico, pseudoplástico e viscoelástico. Assim, estes sistemas são candidatos a futuras avaliações biológicas *in vitro* e *in vivo* visando a obtenção de uma formulação final para administração tópica.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e avaliação de formulações com extrato de própolis, visando a administração tópica têm sido muito realizados, onde o extrato é incorporado a sistemas farmacêuticos semissólidos, como os emulgéis, que permitem uma liberação de maneira modificada e/ou controlada de liberação dos compostos ativos permitindo uma melhora da eficácia terapêutica, redução ou desaparecimento de efeitos colaterais, e assim, aumentando a adesão dos pacientes (Pereira, 2013). O óleo de maracujá (OM) é um excelente emoliente. Assim, a incorporação de OM e EGPRP em emulgéis torna-se uma formulação interessante para ser estudada para uso tópico. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi preparar e avaliar sistema emulsivo composto por Carbopol C934P, poloxâmero P407, óleo de maracujá e extrato glicólico de própolis visando a administração tópica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação dos sistemas emulsivos

Os emulgéis foram preparados utilizando polímeros em concentração fixa, sendo Carbopol 934P (C934P) a 0,15% (m/m) e poloxâmero (P407) a 20% (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 própolis (EGPRP) foi adicionado, assim como o óleo de maracujá (OM), sob agitação mecânica constante. As formulações foram preparadas baseadas em estudos anteriores, em concentrações variadas de 8% e 12% (m/m) de EGPRP e de OM, sendo F1 (8% EGPRP; 8% OM), F2 (8% EGPRP; 12% OM) e F3 (12% EGPRP; 8% OM). Os sistemas foram avaliados quanto às características organolépticas (cor, odor e aspecto).

Determinação da densidade relativa das formulações

Para este ensaio utilizou-se picnômetro calibrado a 20 °C, em ambiente com a temperatura controlada (20 ± 1 °C). A densidade foi determinada de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019) em, pelo menos, seis replicatas de cada formulação.

Reologia

As amostras foram aplicadas à placa inferior do reômetro de gradiente e tensão de cisalhamento controlados modelo MARS II (Thermo Haake®), assegurando o mínimo cisalhamento da formulação e permitindo um tempo de repouso de um minuto (relaxamento da tensão introduzida antes da análise), tanto para a análise de fluxo e oscilatória. As curvas ascendentes e descendentes de fluxo foram obtidas com um gradiente de cisalhamento partindo de 0 a 1000 s^{-1} . Além disso, para as análises de viscoelasticidade, foi realizada varredura de frequência (0,01 a 10,0 Hz) com tensão dentro da região viscoelástica linear. As análises foram realizadas em triplicata.

Preparação da pele de orelha de suíno

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 e mantidas em congelador até posteriores análises.

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 a partir da formulação. A pele de orelha de suíno foi presa em um *vial*, o qual foi fixado na prova de deformação 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

A determinação do teor de polifenóis totais foi realizada de acordo com o método previamente validado. Em um balão volumétrico de 25 mL, foi adicionado 10 mL de água purificada e 0,05 g de formulação. Em seguida, foram adicionados 1mL do reagente fosfomolibdo-túngstico R (Folin-Ciocalteu) e o restante do volume foi completado com solução aquosa de carbonato de sódio a 14,06% (m/V). Para obtenção das soluções compensatórias, foi utilizada uma solução contendo água, após, as soluções foram deixadas em repouso em abrigo de luz, e após 15 min, foram avaliadas em espectrofotometria em $\lambda = 760\text{nm}$ (Brasil, 2019).

Avaliação ex vivo da permeação cutânea por espectroscopia fotoacústica

Para este ensaio foi utilizada a pele de orelha de suíno, preparada como descrito anteriormente. A formulação foi aplicada na pele e 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 (Baesso *et al.*, 1994).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formulações foram avaliadas quanto às propriedades organolépticas, e apresentaram coloração amarelada (devido ao extrato glicólico), com odor característico e aspecto viscoso. O teor de polifenóis totais foi avaliado para as formulações, e apresentou como resultado para F1 o teor de $2,55 \pm 0,20\%$ (m/m), da F2 de $1,81 \pm 0,30\%$ (m/m) e da F3 de $2,35 \pm 0,60\%$ (m/m). A densidade de F1, F2 e F3 foi $0,9850 \pm 0,0020$ (g/mL); $0,9742 \pm 0,0160$ (g/mL); $0,9664 \pm 0,0150$ (g/mL), respectivamente. A análise reológica de cisalhamento contínuo foi avaliada e as formulações F1; F2 e F3 em ambas temperaturas (24 °C e 34 °C) apresentaram comportamento tixotrópico, porém, pelo índice de consistência e pelo gráfico de tensão por gradiente, a F2 apresentou maior viscosidade aparente em relação às demais formulações. Em ambas as temperaturas, apresentou-se como pseudoplástico (índice de comportamento de fluxo < 1,0). As análises reológicas de cisalhamento oscilatório realizadas demonstraram comportamento viscoelástico para todas formulações em ambas temperaturas, assim como valor de cedência em F1, F2 e F3. A análise da permeação em fotoacústica foi realizada, e as formulações F1, F2 e F3 apresentaram permeação tanto na epiderme como na derme, sendo que a formulação F3 apresentou maior absorção óptica na epiderme e a F1 apresentou maior absorção óptica na derme. Após análise dos resultados apresentados pela reologia, fenólicos totais e permeação, foram selecionadas as melhores formulações

(F1 e F3). Estas foram submetidas a avaliação da força bioadesiva, em que F1 e F3 apresentaram força de $0,1559 \pm 0,0720$ N e $0,1871 \pm 0,0090$ N, respectivamente. A força bioadesiva também foi realizada nas formulações sem ativo (EGPRP), as quais apresentaram valores de $0,1219 \pm 0,0180$ (N) e $0,1394 \pm 0,0370$ (N), respectivamente.

CONCLUSÕES

Foram preparados três emulgéis, denominados F1, F2 e F3, totalizando quatro 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. O perfil reológico das formulações se apresentou como tixotrópico, pseudoplástico e viscoelástico sem haver aparente interferência da mudança das temperaturas analisadas. A análise de permeação *ex vivo* por espectroscopia fotoacústica demonstrou que os sistemas permearam a epiderme, chegando à derme.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao laboratório LabSLiF (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos), a minha orientadora e coorientador.

REFERÊNCIAS

Baesso, M.L. Shen, J.; Snook, R.D. Laser induced photoacoustic signal phase study of stratum-corneum and epidermis. **Analyst**, 119,561-562. 1994. .

Brasil. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, 6. ed, v. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

Bruschi, 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.

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**, 4215–4227, 2013.