DESENVOLVIMENTO DE EMULGEIS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO DIFERENTES ÓLEOS VEGETAIS PARA LIBERAÇÃO DE QUERCETINA

Vinícius Bilesk Soares (PIBIC/FA), Gabrielli Furlan (Coorientadora), Marcos Luciano Bruschi (Orientador). E-mail: mlbruschi@uem.br

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

Ciências da Saúde, Farmácia/ Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica

Palavras-chave: Liberação modificada; Polímeros; Flavonoide.

RESUMO

O emulgel é uma forma farmacêutica inovadora, que pode ser utilizado como sistemas de liberação modificada de fármacos. O objetivo desse trabalho foi desenvolver emulgeis termorresponsivos bioadesivos composto por poloxamer 407 (P407) e carboximetilcelulose de sódio (NaCMC), e avaliar diferentes óleos vegetais para incorporação da quercetina: óleo de amêndoas doces (OAD), óleo de maracujá (OM) e óleo de andiroba (OA). Verificou-se que o OAD não foi promissor para dissolver a quercetina. Com isso, foi proposto um planejamento fatorial 2^3, avaliando diferentes tipos e concentrações de OM, de OA, e de quercetina. No estudo de estabilidade físico-química preliminar, selecionou-se emulgeis compostos por OM apenas, que foram caracterizadas quanto as propriedades físico-química, mecânica e bioadesivas. As análises da temperatura de transição solução-gel e das propriedades mecânicas texturais mostraram resultado muito próximos e interessantes ao tipo de formulação, no entanto, não foi possível selecionar um emulgel a partir destes testes e as formulações com OM (F1, F2, F3 e F4) seguirão para testes futuros.

INTRODUÇÃO

Os emulgeis são sistemas semissólidos empregados principalmente para administração tópica, sendo compostos por emulsão gelificada pela mistura com um agente gelificante (Khullar, 2011). O uso de emulgéis como sistemas de liberação modificada e/ou controlada se torna interessante por permite integrar propriedades como termorresponsividade, bioadesão e a utilização de óleos de origem vegetal. Esse sistema forma uma rede reticulada e o controle da liberação se dá a partir da passagem do fármaco da fase interna para a externa e posteriormente para a pele (Alexander *et al.*, 2013).

Anteriormente, emulgeis mucoadesivos foram preparados por Ferreira (2019), combinando polímero bioadesivo e P407, combinação que pode melhorar a eficácia terapêutica ao permitir uma administração facilitada. A fase oleosa na emulsão é

responsável por carrear o fármaco, dar viscosidade, permeabilidade e estabilidade ao sistema (Malavi *et al*., 2022).

Nas últimas décadas, a quercetina, assim como outros flavonoides, vem sendo estuda pelos efeitos terapêuticos, possuindo entre outras propriedades, efeito antioxidante, anticarcinogênico e efeitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático (Behling *et al*., 2008). Portanto, este trabalho teve como objetivo desenvolver emulgeis termorresponsivos contendo óleo vegetal, visando a liberação da quercetina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Avaliação da solubilidade da quercetina em diferentes óleos

Foram colocados em béqueres diferentes óleos de origem vegetal (OA, OM, OAD) como meio de dissolução e diferentes concentrações de quercetina (2 e 5%, m/m), mantidas em agitação magnética por 24 horas em temperatura ambiente para avaliar a solubilidade.

Preparação dos emulgéis

Foi utilizado o planejamento fatorial 2^3, utilizando dois tipos de óleo (OM ou OA), níveis de concentrações variadas de óleo (4 ou 8%, m/m) e de quercetina (0,3 ou 0,5%, m/m). Além disso, foi utilizada concentração fixa de 17,5% (m/m) de P407 e 0,6% (m/m) de NaCMC, de acordo com estudos anteriores (Soares; Furlan; Bruschi, 2025).

Caracterização dos emulgéis

Após o preparo dos emulgeis, realizou-se a avaliação macroscópica e organoléptica, com base nas características visuais da amostra. O estudo de estabilidade físico-químico preliminar, foi realizado com centrifugação e ciclo de gelo e degelo por 12 dias, com análise morfológica e granulométrica das formulações antes e após o estudo, sendo avaliado no DLS o diâmetro hidrodinâmico (Dh), índice de polidispersão (IPD) e potencial Zeta (PZ) das gotículas de óleo dos emulgéis pertencentes ao planejamento fatorial.

Além disso, foi avaliado a temperatura de transição solução-gel ($T_{sol/gel}$), que analisa as propriedades termorresponsivas da formulação. A análise mecânica de perfil de textura (APT) foi realizada utilizando um texturômetro, sendo avaliados os parâmetros de dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade das formulações, nas temperaturas de 5, 25 e 34 °C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação da solubilidade da quercetina em diferentes óleos

Após a dispersão da quercetina nos diferentes óleos vegetais, foi visto que o OAD não foi promissor como meio para solubilização da quercetina comparado aos

demais óleos, pois o princípio ativo não se dispersou de forma homogênea, ocorrendo sedimentação após um tempo em repouso.

Preparação dos emulgéis

Após o preparo foram obtidas oito formulações com diferentes concentrações de variáveis independentes.

Avaliação macroscópica e organoléptica

Todas as formulações apresentaram aspecto homogêneo e opaco, coloração amarelada, além de aspecto viscoso e elástico e com odor característico.

Estudo de estabilidade físico-químico preliminar

Todas as formulações mantiveram aspecto homogêneo durante a primeira centrifugação e o ciclo de gelo e degelo. No entanto, com a centrifugação forçada, as formulações com maior concentração de OA apresentaram instabilidade. As formulações foram levadas ao DLS antes e, após esse estudo, e foi visto um índice de polidispersão abaixo ou próximo de 30%, sendo que valores menores indicam homogeneidade entre as gotículas de óleo no sistema. No tempo zero, o Dh variou de 1,29 a 3,55 µm e no dia 12, variou de 1,29 a 4,49 µm, ocorrendo aumento na maioria das formulações. Além disso, o potencial zeta de todas as formulações no tempo 0 e 12 foi próximo ou superior a ± 30 mV indicando serem altamente estáveis. Foi visto que o tipo de óleo utilizado pode influenciar para o aumento ou diminuição desses parâmetros. As formulações F1, F2, F3 e F4 foram selecionadas para seguir para as próximas análises por possuírem valores mais próximos ao desejado nos parâmetros avaliados.

Determinação da temperatura de transição sol-gel

A $T_{sol/gel}$ das formulações variou de 25,27 a 26,26 °C, o aumento de 4% para 8% do OM influenciou para diminuir o valor da temperatura de gelificação ($p < 0,05$). A partir desse teste não foi possível selecionar ou excluir formulações por terem apresentado valores muito próximos de $T_{sol/gel}$, no entanto, os valores encontrados são interessantes ao garantir que o gel não seja formado em temperatura ambiente.

Análise do perfil de textura (APT)

Para dureza, compressibilidade e adesividade, a temperatura e a concentração de OM possuem efeito significativo ($p < 0,05$), de modo que o aumento dessas variáveis leva ao aumento dos parâmetros. No entanto, isso não ocorreu na temperatura de 5°C, em que o aumento na concentração de OM não foi significativo ($p>0,05$), já que em baixas temperaturas a formulação é menos viscosa. Para coesividade, a variação de OM e quercetina não foi significativa ($p > 0,05$). No entanto, a temperatura influenciou significativamente ($p < 0,05$), causando diminuição desse parâmetro com aumento da temperatura. Não houve variação significativa em relação a composição da formulação e temperatura no parâmetro da elasticidade.

CONCLUSÕES

O OAD não foi promissor para a solubilização da quercetina, não sendo selecionado para a incorporação no sistema. Emulgeis com maiores concentrações de OA foram instáveis. As formulações contendo OM (F1, F2, F3 e F4) foram selecionadas para os próximos estudos, por possuírem valores mais adequados de Dh, IPD e PZ. Os valores de $T_{sol/gel}$ encontrados foram adequados para a aplicação tópica e muito próximo entre os emulgeis. Com APT não foi possível selecionar apenas uma formulação.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Araucária, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq), à Universidade Estadual de Maringá (PIBIC), ao LabSLiF, ao meu orientador e a minha coorientadora por todo o apoio.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, A. et al. Expansões recentes em uma nova tecnologia emergente de administração de fármacos: Emulgel. **Journal of Controlled Release.** v. 171, n. 2, p. 122-132, 2013.

BEHLING, E. V. et al. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2008.

FERREIRA, S. B. de S. **Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos contendo curcumina ou probióticos visando a terapia do câncer bucal**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.

KHULLAR, R. et al. Emulgels: a surrogate approach for topically used hydrophobic drugs. **International Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 117-28, 2011.

MALAVI S. et al. Topical emulgel: basic considerations in development and advanced research. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, n. 5, p.1105-1114, 2022.

SOARES, V. B.; FURLAN, G.; BRUSCHI, M. L. **Obtenção e caracterização de emulgeis termorresponsivos contendo derivado de celulose e óleo de maracujá**. 34º Encontro Anual de Iniciação Científica e 14º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior. Resumo. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Estadual de Maringá, 2025, 4f.