AVALIAÇÃO DA BIOADESIVIDADE E DAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE MUCOADESIVOS FITOTERÁPICOS DE *MATRICARIA CHAMOMILLA* L.

Elaine Warmling Botelho (BIC/Fundação Araucária/UEPG), Fernanda Maria Cesto Alves, Benjamim de Melo Carvalho, Marina Tolentino Marinho, Jane Manfron Budel, Paulo Vitor Farago, Vanessa Migliorini Urban (Orientador), e-mail: vanurban@yahoo.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia

Odontologia/Clínica Odontológica

Palavras-chave: camomila, polímeros, reologia

Resumo

A proposta do presente estudo foi avaliar a bioadesividade e as características reológicas de formulações mucoadesivas contendo Camomila com a finalidade de aplicação local durante o processo de erupção dentária. Foram preparadas formulações de orabase e gel termossensível contendo óleo essencial a 2% e extrato fluido a 10% extraídos da Camomila. Os grupos experimentais foram: orabase (OB-controle1), orabase com óleo essencial a 2% (OBO), orabase com extrato fluido a 10% (OBE), gel termossensível (GT-controle2), gel termossensível com óleo essencial a 2% (GTO), gel termossensível com extrato fluido a 10% (GTE) e Ad-muc® (controle3). O comportamento reológico dos grupos foi analisado em Reômetro DHR-2 com intervalo de temperatura de 15-60°C. A propriedade mucoadesiva foi avaliada em Analisador de textura, obtendo os valores de Fmax (N) e trabalho de adesão (N.s). Os resultados foram analisados por ANOVA de fator único seguida pelo teste de Tukey HSD (α=0,05). A partir dos resultados obtidos, a orabase com óleo essencial de Camomila a 2% foi o grupo experimental que reuniu características mais adequadas para a finalidade proposta neste estudo.

Introdução

Durante a erupção, o dente migra da sua posição intra óssea na maxila e mandíbula até sua posição funcional, ou seja, até entrar em oclusão. Esse processo é acompanhado de uma série de sintomas, tais como, aumento da salivação, coceira gengival, irritabilidade, perda de apetite e aumento da temperatura corporal (MACKNIN et al., 2000). Algumas opções de tratamento mais utilizadas pelos pais são o uso de analgésicos, tratamentos paliativos como uso de mordedores e colares de âmbar, além de medicamentos naturais preparados a partir plantas medicinais. (MEMARPOUR et al., 2015).

A Camomila é utilizada há séculos na medicina tradicional como sedativo, espasmolítico, anti-inflamatório, hepatoprotetor e cicatrizante. É comumente usada na forma de chá, para o alívio de mal-estar no estômago, má-digestão e nervosismo. Pode ser usada externamente no tratamento de feridas na mucosa bucal e cicatrizes na pele (BARBENKO, SHAKHOVA, 2005). Algumas substâncias extraídas a partir da Camomila que possuem propriedades medicinais são o α-bisabolol, bisabolol óxidos A e B e flavonoides, como a apigenina-7-glucosídeo e o camazuleno, sendo esse último o responsável pela coloração azul do óleo essencial. Os terpenos,

bisabolol e camazuleno apresentam atividade anti-inflamatória, antialérgica, antiespasmótica, antibacteriana, antiulcerogênica e antifúngica.

Um desafio no desenvolvimento de formulações farmacêuticas para aplicação tópica intra-oral é o tempo de retenção local do fármaco, uma vez que a maioria tem retenção limitada devido a ação dos movimentos mecânicos da língua, da bochecha, deglutição e limpeza pela saliva, necessitando de administrações repetidas para obter os níveis eficazes do fármaco (SUDHAKAR et al., 2006). Por sua vez, sistemas mucoadesivos permanecem em contato com as mucosas durante mais tempo, liberando o fármaco no local de ação, com o consequente aumento da sua biodisponibilidade e promovendo os efeitos locais e sistêmicos pretendidos.

Dessa forma, este estudo teve a proposição de avaliar a bioadesividade e as características reológicas de formulações mucoadesivas contendo Camomila com a finalidade de aplicação local durante o processo de erupção dentária.

Materiais e Métodos

Foram utilizados os capítulos florais secos da *Matricaria recutita* (L.) Rauschert (Camomila) (Lote 406; CHAMEL Ind. Com. Prod. Naturais, Campo Largo, PR). A concentração de extrato fluido a 10% foi selecionada segundo a concentração de extrato de *Chamomilla recutita* L. encontrada na formulação comercial Ad-muc® (AVERT Laboratórios Ltda., Araras, SP). O óleo essencial foi incorporado nas formulações a 2%, conforme a concentração usual para aplicações tópicas.

Sete grupos foram avaliados: orabase pura (OB-controle1), orabase com óleo essencial de Camomila a 2% (OBO), orabase com extrato fluido de Camomila a 10% (OBE), gel termossensível puro (GT-controle2), gel termossensível com óleo essencial de Camomila a 2% (GTO), gel termossensível com extrato fluido de Camomila a 10% (GTE) e Ad-muc® (controle3), preparação comercial na forma de pomada de extrato fluido de *Chamomilla recutita* a 10% (100 mg).

As análises oscilatórias das formulações (n=4) foram feitas em reômetro DRH-2 (TA Instruments). A geometria de eleição foi a cone-placa com as configurações de 40 mm de diâmetro, ângulo de inclinação do cone de 2° e *gap* de 57 µm. Os procedimentos foram calibrados através do *software* TRIOS® utilizando a faixa de temperatura de 15-60°C com taxa de aquecimento de 5°C/min, conduzidos a uma taxa de estresse/tensão constante de 1% e varredura de frequência de 0,1-20 Hz. Os valores do módulo elástico ou de armazenamento (G' em Pa), viscoso ou de perda (G" em Pa), viscosidade dinâmica (Ƞ' em Pa.s) e tangente de defasagem (δ) foram obtidos.

Os testes de mucoadesividade foram realizados em Analisador de textura (TA-XT Plus), com célula de carga de 5 Kg, utilizando uma *probe* cilíndrica de alumínio de 32 mm. As velocidades de pré-teste, de teste e de pós-teste foram configuradas a 1, 0,5 e 0,5 mm/s, respectivamente, com taxa de aquisição de 50 pontos. Os experimentos foram mantidos em temperatura de 37°C, através da adaptação de um agitador magnético mantendo a taxa de aquecimento de 5%. A mucosa de ratos Wistar (CEUA 048/2016) foi aderida com cola cianocrilato e, então, umedecida com 0,1 mL de saliva artificial. Após o preparo inicial, foram aplicadas sobre as mucosas as formulações mucoadesivas. Uma força constante de contato de 0,5 N foi mantida por 120 s sobre o sistema mucosa/mucoadesivo. Através de um gráfico força-distância, a força máxima de separação, expressa em Newton (N), foi mensurada. Também foi calculado o trabalho de adesão, determinado pela área abaixo da curva, em (N.s).

Os resultados foram analisados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) de fator único seguida pelo teste de Tukey HSD (IBM SPSS 19) (α=0,05).

Resultados e Discussão

A Tabela 1 apresenta os resultados das análises das propriedades reológicas das formulações à temperatura de 35°C.

Tabela 1 – Resultados médios ± DP e de significância estatística das propriedades viscoelásticas das formulações avaliadas

	G' (Pa)	**G"** (Pa)	**η** (Pa.s)	**tan δ**
OBE	3033,4 ± 454,7 **b**	1024,8 ± 133,0 **cd**	128,0 ± 18,9 **c**	0,3 ± 0,0 **bcd**
OB	3203,6 ± 283,9 **b**	1333,6 ± 67,6 **cd**	138,8 ± 9,8 **c**	0,4 ± 0,1 **abc**
OBO	1034,4 ± 144,0 **b**	593,9 ± 102,9 **cd**	195,5 ± 53,1 **c**	0,6 ± 0,1 **ab**
Ad-muc®	359,2 ± 108,2 **b**	75,9 ± 20,3 **d**	58,4 ± 17,5 **c**	0,2 ± 0,0 **cd**
GTO	54034,7 ± 29140,7 **a**	2993,7 ± 2815,3 **bc**	2562,3 ± 372,8 **b**	0,2 ± 0,3 **cd**
GTE	59124,2 ± 2462,3 **a**	4476,2 ± 646,9 **ab**	4823,1 ± 1105,1 **a**	0,1 ± 0,0 **d**
GT	9522,4 ± 2352,0 **b**	6473,2 ± 1011,4 **a**	3653,6 ± 872,0 **ab**	0,7 ± 0,1 **a**

Médias ± DP seguidas por letras minúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significante (p<0,05) – ANOVA fator único/Tukey HSD

O valor de G' foi maior que o de G" em todos os grupos experimentais, sendo as formulações classificadas como elásticas. O aumento do comportamento elástico é sugerido para aumentar a retenção no local da aplicação e contribuir para a liberação prolongada do princípio ativo (BALOGLU et al., 2011). Nos grupos da orabase, observou-se um comportamento reológico característico de pomada. A redução da viscosidade é um comportamento importante para as formulações, uma vez que facilita sua capacidade de espalhamento e aderência (SANZ et al., 2017).

A Tabela 2 apresenta os resultados de mucoadesividade das formulações.

Tabela 2 – Resultados médios ± DP e de significância estatística das propriedades mucoadesivas das formulações avaliadas

	Trabalho de adesão (N.s)	$\mathbf{F}_{max}$ (N)
GTO	1,217 ± 0,661 **a**	0,471 ± 0,154 **a**
GTE	1,101 ± 0,585 **ab**	0,427 ± 0,130 **a**
GT	0,993 ± 0,633 **abc**	0,399 ± 0,139 **a**
OB	0,490 ± 0,124 **bcd**	0,389 ± 0,158 **ab**
OBO	0,462 ± 0,270 **cd**	0,417 ± 0,255 **a**
OBE	0,437 ± 0,305 **cd**	0,446 ± 0,204 **a**
Ad-muc®	0,238 ± 0,120 **d**	0,141 ± 0,063 **b**

Médias ± DP seguidas por letras minúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significante (p<0,05) – ANOVA fator único/Tukey HSD

O gel termossensível com óleo (GTO) apresentou valores de trabalho de adesão superiores aos demais grupos (p<0,05), valores intermediários foram observados para as demais formulações experimentais e a pomada comercial

Admuc® apresentou o valor mais baixo de trabalho de adesão (p=0,000). Para força máxima, a formulação comercial Admuc® também apresentou os valores mais baixos (p<0,05) e as formulações experimentais apresentaram valores superiores à comercial e sem diferença significativa entre si (p>0,05). Os géis de orabase apresentaram valores semelhantes de força máxima à tração em relação aos termossensíveis (p>0,05), entretanto, a adição da Camomila nos géis de orabase resultou em valores inferiores (p<0,05) de trabalho de adesão em relação aos géis termossensíveis acrescidos de extrato ou de óleo. Segundo Sanz et al. (2017), a formulação orabase apresenta propriedade bioadesiva ideal que permite a sua aplicação na mucosa bucal, sendo praticamente insolúvel em saliva e permanecendo aderida à mucosa por 2 a 5 h, formando uma película isolante aos fluidos orais.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos, a orabase com óleo essencial a 2% foi o grupo que reuniu as características mais próximas aos objetivos deste estudo e esperadas para a adequada aplicação com propriedades mucoadesivas intermediárias e comportamento reológico característicos com contribuição relativa da componente elástica, sendo favorável à retenção mais prolongada.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a minha orientadora e a minha co-orientadora por toda ajuda e auxílio sempre. Ao Programa Fundação Araucária/BIC pela concessão da bolsa de Iniciação Científica possibilitando a realização do projeto de pesquisa.

Referências

BALOGLU, E. et al. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. **Pharm Dev Technol**, v. 16, n. 6, p. 627-636, 2011.
BARBENKO, N. A.; SHAKHOVA, E. G. Effects of Chamomilla recutita flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats. **Exp Gerontol**, v. 41, n. 1, p. 32-39, 2006.
MACKNIN, M. L. et al. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. **Pediatrics**, v. 105, n. 4 Pt 1, p. 747-752, 2000.
MEMARPOUR, M. et al. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies. **BMC Oral Health**, v. 15, n. 88, p. 1-8, 2015.
SANZ, R. et al. Development of a buccal doxepin platform for pain in oral mucositis derived from head and neck cancer treatment. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 117, p. 203-211, 2017.
SUDHAKAR, Y. et al. Buccal bioadhesive drug delivery--a promising option for orally less efficient drugs. **J Control Release**, v. 114, n. 1, p. 15-40, 2006.