

Farmacotécnica

DESENVOLVIMENTO DE CÁPSULAS DE MICROENCAPSULADOS DA PRÓPOLIS VERMELHA OBTIDOS POR SECAGEM EM SPRAY DRYING

Laisa C. G. de Bulhões^{1*}, Valdemir da C. Silva², Lucas A. T. Santos¹, Jacqueline A. D. Basílio³,
Ticiano G. do Nascimento⁴, Irinaldo D. Basílio Júnior⁵

1. Estudante de IC da Escola de Enfermagem e Farmácia, ESENFAR UFAL
2. Discente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Escola de Enfermagem e Farmácia, ESENFAR UFAL
3. Discente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia UFAL
4. Professor Pesquisador da Escola de Enfermagem e Farmácia, ESENFAR UFAL
5. Professor Pesquisador da Escola de Enfermagem e Farmácia, ESENFAR UFAL / Orientador

Resumo:

A própolis vermelha é uma substância de composição química complexa e tem sido utilizada em diversas preparações medicamentosas. O controle de qualidade do extrato e cápsulas de propolis foi o objetivo deste trabalho. O extrato etanólico da propolis vermelha a 30% (p/v) foi microencapsulado através da técnica de *spray-drying* e utilizado na obtenção de cápsulas, seguido de avaliações do peso médio e doseamento. Foram determinados os teores de fenóis e flavonoides totais pelo método de Folin-Ciocalteu e cloreto de alumínio. O microencapsulado revelou coloração e aroma característico. Foram encontrados respectivamente no extrato e no microencapsulado, teores totais de 12,3% e 12,0% de compostos fenólicos, 2,83% e 2,81% de flavonoides. O doseamento e o peso médio estavam conforme aos padrões mínimos exigidos pela ANVISA e MAPA. Assim, não foi observado alterações significativas dos teores de fenóis e flavonoides e o processo de obtenção de cápsulas contendo própolis vermelha teve êxito.

Palavras-chave: Controle de qualidade; compostos fenólicos; MAPA

Apoio financeiro: Universidade Federal de Alagoas

Introdução

A própolis é uma substância complexa de resinosas, gomosa e balsâmicas, de consistência, textura e coloração variada. Ela é coletada por abelhas de diversas partes das plantas. As abelhas acrescentam ainda secreções salivares, cera e pólen, conferindo variação nos aspectos organolépticos (FUNARI CS E FERRO VO, 2006).

Já foram identificadas mais de 200 substâncias em própolis de diferentes localidades, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos, lignanas, aldeídos aromáticos, álcoois, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais. Isso justifica a gama de propriedades biológicas obtidas, como antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomodulatória, hipotensiva, cicatrizante, anestésica, anticâncer, anti-HIV, anticariogênica, dentre outras. Seu uso como anti-inflamatório e cicatrizante com sucesso é atribuído ao alto teor de flavonoides. (BARBOSA. M.H, 2009).

Nos dias atuais, o uso da própolis vermelha como remédio popular tem sido bastante relevante, visto que existem preparações comerciais a base de própolis. No entanto, a baixa solubilidade da própolis em água limita o seu uso nas preparações de formas farmacêuticas principalmente líquidas. No mercado, a maioria dos extratos e tinturas disponíveis são produzidas a base de álcool, que pode provocar reações adversas e contraindicações para grupos de paciente como crianças, gestantes e idosos (KONISHI S. ET AL. 2004). Além disso, a própolis não possui um sabor agradável, dificultando a adesão terapêutica. Assim, produtos que são apresentados na forma farmacêutica sólida, como cápsulas de gelatina dura apresentam maior aceitação (CAPASSO, CASTALDO, 2002).

A tecnologia de secagem por *spray-drying* apresenta facilidade de operação e boa relação custo-benefício é muito utilizada em diversos segmentos industriais, incluindo o alimentício e o farmacêutico. Neste último, visa a produção de drogas ou excipientes por processo de microencapsulação, com diferentes sistemas de entrega do fármaco ou alimento funcional, solucionando problemas tecnológicos, protegendo a substância ativa contra agentes extrínsecos, prolongando a validade e perdas do teor das substâncias e mascarando sabores indesejáveis. (BILLON et al., 2000; MURUGESAN E ORSAT, 2012).

Neste cenário, torna-se importante avaliar a qualidade de cápsulas de microencapsulado de própolis vermelha, com testes de controle de qualidade contribuindo para a disponibilização de formas farmacêuticas mais seguras e eficazes.

Metodologia

Obtenção do extrato etanólico de própolis vermelha – (EEPV)

Preparou-se extrato etanólico de própolis à 30% (p/v) à um processo de maceração com álcool etílico 99°GL (1,67L) a temperatura ambiente, com troca do solvente de 48 em 48 horas. O extrato foi filtrado, acondicionado em frasco de vidro âmbar e identificado para conservação.

Preparo da formulação e condição de secagem

Preparou-se a formulação com gelatina e amido, tendo estes a função diluente e principalmente a de revestimento formando as microcápsulas. Solubilizou-se 37 g de gelatina, 7g de amido em água destilada aquecida (40°C). Aos poucos foi incorporado no sistema emulsivo (gelatina + amido) o EEPV (45g de resíduo seco). Após a uniformização, adicionou-se o dióxido de silício coloidal com agitação magnética a 1700 rpm. A obtenção do microencapsulado da própolis vermelha (MPV) foi realizada em Spray Dryer (Labmaq MSD 1,0), usando uma corrente de ar comprimido à pressão de 2,4 bar. A alimentação da solução a secar foi efetuada usando uma bomba peristáltica (10,7 mL/min) e as temperaturas de entrada e saída foram 180°C e 105°C, respectivamente.

Processo de enchimento das cápsulas de gelatina dura

Após a obtenção do MPV, misturou-se o mesmo com 10% de amido glicolato de sódio (explosol) pelo método de diluição geométrica durante 25 minutos. A encapsulação foi realizada por instrumento manual (encapsuladora manual, tamanho 00) para cápsulas 00.

Determinação de Fenóis Totais

Conteúdo total de fenóis foram determinados de acordo com o método colorimétrico Folin-Ciocalteu (Marcucci, 2000), usando ácido gálico como referência. O as análises foram realizadas em triplicatas.

Determinação do peso médio

Pesaram-se individualmente 20 cápsulas em uma balança analítica Shimadzu. Em seguida, foi removido o conteúdo de cada uma, foram limpas e pesadas novamente. A determinação do peso do conteúdo foi realizada pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Determinou-se o peso médio do conteúdo de acordo com Farmacopeia Brasileira (2010).

Doseamento

Para o doseamento, foram feitas triplicatas dos teores de flavonoides totais. Removeu-se e misturou-se o conteúdo de 10 cápsulas. Pesou-se exatamente a quantidade equivalente à 81mg de MPV, em balão volumétrico de 10 mL. Adicionaram-se 8 mL de metanol e solubilizou a amostra com ultrassom durante 30 minutos, manteve-se em repouso por 15min, completou-se o volume com metanol, filtrou-se e transferiu-se alíquota de 0,185 mL do filtrado para balão volumétrico âmbar de 5 mL contendo 4 mL de metanol. Em seguida adicionou 0,1 mL de cloreto de alumínio a 5%, completando-se o volume com o diluente. Obteve-se solução com concentração final de 300µg/mL. Transcorrido 30 minutos (reação no escuro) a solução foi quantificada em espectrofotômetro Shimadzu, modelo 1240, em 425nm. Para o branco, foram acrescentados 0,1 mL de cloreto de alumínio e completado com metanol em um balão de 5mL. Os valores de absorvância foram comparados ao valor da absorvância do EEPV.

Resultados e Discussão:

Microencapsulado do EEPV

O microencapsulado obtido demonstrou características organolépticas condizente com o extrato etanólico, apresentando coloração avermelhada ou “coral”, aroma peculiar da própolis vermelha e aspecto leve e “solto”. O rendimento do pó foi aproximadamente 60%, percentual esperado, considerando a perda natural ocasionada pelo equipamento. Com isso, foram obtidas 120 cápsulas da própolis vermelha, tamanho 00.

Determinação de Fenóis e Flavonoides Totais

A tabela 1 apresenta os teores de fenóis totais e flavonoides totais quantificados nas amostras do EEPV e do MPV. Foram encontrados no extrato e no microencapsulado, teores de 12,32% e 12,01 % para compostos fenólicos, 2,83 % e 2,81% para flavonoides totais, respectivamente. Righi (2008), quantificou no extrato etanólico os teores de compostos fenólicos totais (%) e flavonoides totais (%) da própolis vermelha encontrando teores em maior quantidade para fenóis totais (41,63%) e para flavonoides totais o terceiro maior (3,29%). Por outro lado, Silva (2009) apresenta valores que variam entre 8,51 e 10,11 %m/m, o que indica uma menor concentração de fenólicos quando comparada com a obtida neste trabalho. Com isso, observa-se enorme variabilidade do teor de fenólicos totais, assim como flavonoides totais registrados na literatura, correlacionando com a complexa composição química da própolis, sendo está dependente principalmente da flora e da sazonalidade.

Com base nos resultados, sugere-se que não houve diferença significativa entre os teores de fenóis totais quantificados no EEPV e no MPV, bem como para os teores de flavonoides totais. Podemos inferir que, o processo de secagem *por spray-drying* não alterou a integridade do extrato etanólico da própolis, mantendo as características químicas e físico-químicas.

De acordo com o Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento, os extratos etanólicos de própolis devem conter, no mínimo, 0,25% (m/m) de flavonoides e 0,50% (m/m) de fenólicos (Brasil, 2001). As amostras avaliadas estão dentro dos padrões estabelecidos pela legislação quanto a esses dois parâmetros.

Tabela 1: Conteúdos totais de flavonoides e fenóis em amostras de (EEPV) e em (MPV).

Substâncias Dosadas	Amostras	
	EEPV (%) CV*	MPV (%) CV*
¹ Fénóis Totais	12,32 ± 0,12	12,01± 0,82
² Flavonoides Totais	2,83 ± 1,78	2,81 ± 4,33

Média ±, CV = Coeficiente de Variação;

1 - Expressos como equivalente de ácido gálico sobre extrato de própolis (m/m);

2 - Expressos como equivalente de quercetina, sobre extrato de própolis (m/m).

Determinação do peso médio

Os resultados obtidos no teste de peso médio das cápsulas avaliadas estão representados na Tabela 2. As cápsulas da própolis vermelhas encontraram-se em conformidade com as especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010).

Tabela 2: Peso médio das cápsulas da própolis vermelha.

Requisitos	Cap. PV
Peso médio (g)	0,162
Variação permitida (%)	10
Peso máximo permitido (g)	0,178
Peso mínimo permitido (g)	0,146
Desvio padrão	0,004
Resultado	Cumpre os requisitos

Doseamento

Os resultados obtidos no teste de doseamento das cápsulas avaliadas estão representados na Tabela 3. Uma vez que a faixa permitida para o doseamento é de 90,0 a 110,0 % do valor rotulado. As cápsulas da própolis vermelhas encontraram-se em conformidade com as especificações da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010).

Tabela 3: Doseamento das cápsulas da própolis vermelha

Requisitos	Cap. PV
Concentração Teórica	2,83
Concentração Experimental	2,97
Teor Percentual	105
DPR	1,63
Resultado	Cumpre os requisitos

DRP = Desvio padrão relativo

Conclusões:

A própolis vermelha se apresenta como um importante produto natural rico em compostos fenólicos. No presente trabalho, foi possível encapsular o extrato etanólico da própolis vermelha com gelatina e amido pelo processo de secagem spray dryer. A partir do pó observou-se que não houve alterações significativas na qualidade e quantidade dos teores fenólicos e flavonoides totais, mantendo-se as propriedades físico-químicas do extrato etanólico da própolis. O desenvolvimento de cápsulas da própolis vermelha obteve êxito, apresentando conformidade quanto ao peso médio e doseamento.

Neste cenário, os resultados inferem a possibilidade de utilizar o microencapsulado da própolis vermelha como elemento ativo de preparações farmacêuticas para prevenção e tratamento de doenças.

Referências bibliográficas

- E. L. CARMO¹, R. V. B. FERNANDES¹, S. V. BORGES¹, **MICROENCAPSULAÇÃO POR SPRAY DRYING, NOVOS BIOPOLÍMEROS E APLICAÇÕES NA TECNOLOGIA DE ALIMENTOS**, Journal of Chemical Engineering and Chemistry, vol 01 N. 02 (2015) .
- FUNARI CS, FERRO VO. **Análise de própolis**. Cienc Tecnol Aliment. 2006;26(1):171- 178.
- BREYER EU. **Abelhas e saúde**. 2ª ed. Porto União: Uniporto Gráfica e Editora Ltda; 1982.
- PINTO, L. M. A. DO PRADO, N. R. T. DE CARVALHO, L. B. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (3), 76 - 100, 2011
- BRASIL - Farmacopéia Brasileira**. 5 ed. Brasília, 2010
- COSTA, ALINE SILVA et al. **Levantamento dos estudos realizados com a própolis produzida no estado da Bahia**. Sitientibus Série Ciências Biológicas, v. 13, p.1-7, 18 jul. 2013. Universidade Estadual de Feira de Santana.
- DAIUTO ER, CEREDA MP. **Amido como suporte na desidratação por atomização e em microencapsulamento**. In: Cereda MP, Vilpoux OF. (Coord). Tecnologia, usos e potencialidades de tuberosas amiláceas sul americanas. São Paulo: Fundação Cargill; 2003. p.449-75
- NORI, M. P.; FAVARO-TRINDADE, C. S.; ALENCAR, S. M.; THOMAZINI, M.; BALIEIRO, J. C. C.; CASTILLO, C. J. C. Microencapsulation of propolis extract by complex coacervation. **Food Science and Technology: LWT**; v. 44, n. 2, p. 429-435, 2011.
- BARBOSA MH, ZUFFI FB, MARUXO HB, JORGE LLR. **Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas**. Acta Paulista de Enfermagem. 2009;22(3):318-22.
- KONISHI S. ET AL. **Análise da influência de agentes solubilizantes na atividade antimicrobiana de extratos de própolis e de uma formulação de spray hidroalcoólico**. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde USF. Naturalabor-Análise e Pesquisa LTDA, 2004
- CAPASSO F, CASTALDO S 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia** v.73, S1-6. 2002
- BILLON, A, BATAILLE, B., CASSANAS, G., JACOB, M., 2000. Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs. **Int. J. Pharm.** 203, 159–168, 2016
- MARCUCCI, M. C.; FERRERES, F.; GARCÍA- VIGUERA, C.; BANKOVA, V. S.; DE CASTRO, S. L.; DANTAS, A. P.; VALENTE, P. H. M.; PAULINO, N. Phenolic compounds from brazilian propolis with pharmacological activities. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 74, p. 105-112, 2001
- RIGHI, A. A. **Perfil químico de amostras de própolis brasileira**. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2008.
- SILVA, A.F.D. (2009). **Própolis: Caracterização Físico-Química, Atividade Antimicrobiana e Antioxidante**. Tese de Pós-Graduação em Tecnologia e Ciência dos Alimentos para obtenção do título de *Doctor Scientiae*. Universidade Federal de Viçosa, Brasil. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 971 de 03/05/2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 04 mai. 2006.