

## OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS EMULSIVOS CONTENDO EXTRATO GLICÓLICO DE PRÓPOLIS UTILIZANDO DIFERENTES ÓLEOS DE ORIGEM VEGETAL

Caroline Vital (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Fernanda Belincanta Borghi Pangoni (Coorientador), Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: ra112527@uem.br.

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

### Farmácia (40300005) e Farmacotecnia (40301001)

**Palavras-chave:** própolis, emulgel, óleos de origem vegetal.

### Resumo:

O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas emulsivos semissólidos contendo extrato glicólico de própolis (EGPRP) e diferentes óleos de origem vegetal. O controle de qualidade da própolis (PRP) e do EGPRP foram realizados, resultando em características adequadas para eles serem utilizados no projeto. Foram preparados nove emulgéis, utilizando planejamento fatorial  $3^2$ , os quais foram submetidos a avaliação da estabilidade físico-química preliminar, morfologia e granulometria das gotículas de fase interna, índice de polidispersão (IPD), teor de polifenóis totais e densidade relativa. Após o estudo de estabilidade, apenas três formulações apresentaram-se estáveis (F7, F8 e F9) e com pequeno aumento do tamanho das gotículas e do IDP. Não houve alteração significativa no teor de polifenóis totais, após o estudo de estabilidade para as formulações F7 e F9. No entanto, a F8 apresentou diminuição significativa no teor de polifenóis totais. A densidade relativa das formulações F7, F8 e F9 foi de  $0,9689 \pm 0,0465\text{g/mL}$ ,  $0,9652 \pm 0,0010\text{g/mL}$  e  $0,99652 \pm 0,0007\text{g/mL}$ , respectivamente. Os sistemas F7, F8 e F9 foram avaliados quanto ao perfil de textura, *softness* e reologia de fluxo contínuo e oscilatório. Os sistemas apresentaram boas propriedades mecânicas texturais, com comportamento de fluxo pseudoplástico e viscoelasticidade, características desejáveis para os emulgéis. Assim, foi possível obter três formulações emulsivas estáveis físico-quimicamente (F7, F8 e F9) que são passíveis de futuros estudos quanto ao desenvolvimento do sistema farmacêutico final.

### Introdução

Em contato com a pele humana, a PRP interage fortemente com os óleos e proteínas desse órgão, sendo de difícil remoção. Sendo assim, na pele, o extrato por ser rico em ceras e resinas, efetua uma boa adesão com as membranas. 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 gradual do extrato permitindo um aumento da eficácia

terapêutica, redução ou desaparecimento de efeitos colaterais e aumentando a adesão dos pacientes (PEREIRA, 2013).

## Materiais e Métodos

### *Controle de qualidade da própolis e do extrato glicólico*

A amostra da PRP foi submetida à triagem para remoção de impurezas, triturada, acondicionada em saco plástico e armazenada em freezer (-18 °C). Para o controle de qualidade da PRP, foram realizados os testes para determinação da perda por dessecação, teor de ceras, teor de cinzas, teor de extrativos e fração extraível em propilenoglicol. O EGPRP foi preparado por turbo-extração contendo 30% de PRP (m/m) em solvente contendo propilenoglicol e água. Para a análise do controle de qualidade do EGPRP foram realizadas as análises de determinação do pH, densidade relativa, determinação do resíduo seco e polifenóis totais.

### *Preparação dos emulgéis*

Os emulgéis foram preparados utilizando Carbopol (C934P, C974P e PC) na concentração de 1% (m/m), disperso sob agitação mecânica em água purificada. Após a dispersão, foi utilizado trietanolamina para neutralização do pH (BRUSCHI, 2006). Na sequência o EGPRP foi adicionado, assim como o óleo de origem vegetal sob agitação. As formulações foram preparadas de acordo com o planejamento fatorial 3<sup>2</sup>, em concentrações fixas de 8% (m/m) de EGPRP e do óleo (óleo de maracujá, óleo de amêndoas doce ou óleo de andiroba).

### *Estudo de estabilidade físico-química preliminar*

As nove formulações obtidas foram avaliadas por meio do estudo de estabilidade físico-química preliminar, em ciclos de congelamento e descongelamento (ANVISA, 2004). O estudo contemplou ciclos de 24 horas a 5 ± 2 °C e 24 horas a 40 ± 2 °C, durante 12 dias. No tempo zero e no dia 12, as formulações foram avaliadas quanto às características organolépticas, morfológicas, granulométrica (diâmetro médio e índice de polidispersão das gotículas de óleo) e centrifugação (índice de instabilidade). No tempo zero e no tempo 12, as formulações foram submetidas ao ensaio de centrifugação a 3600 rpm por 30 minutos e a 12.000 rpm por 30 minutos, respectivamente.

### *Análise morfológica e granulométrica*

Os emulgéis foram avaliados quanto à morfologia por meio de microscopia de luz e diâmetro médio (DM), utilizando programa Image Pro-Plus 4.5.0.29 (Media Cybernetics Inc., Rockville, MD, EUA). O índice de polidispersão (IDP) foi calculado de acordo com a equação 1:

$$IPD = \frac{(D90 - D10)}{D50} \quad (1)$$

Onde o diâmetro médio acumulado de 90%, 10% e 50% das gotículas de fase oleosa foram representadas por D90, D10 e D50, respectivamente.

#### *Determinação do teor de polifenóis totais e Determinação da densidade relativa*

O teor de polifenóis totais foi analisado em dois momentos, no tempo zero e no 12º dia. A densidade relativa dos emulgéis foi determinada utilizando picnômetro e alumínio previamente calibrado (20°C) e em ambiente com temperatura a 20 °C (BRASIL, 2019).

#### *Análise de perfil de textura (APT) e de softness*

Para as análises de APT, o equipamento analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems, Surrey, Inglaterra) foi programado no modo de compressão e as amostras foram submetidas à compressão de uma sonda analítica por duas vezes. As análises foram realizadas nas temperaturas de 5, 25 e 34 °C. Os parâmetros avaliados foram dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade. Para a análise de suavidade (*softness*), o equipamento foi programado no modo compressão e equipado com uma sonda de perspex cônica. A sonda foi comprimida na amostra em temperatura de 34 °C. A suavidade, força máxima requerida à sonda para penetrar em cada formulação, foi calculada a partir da relação entre força e distância.

#### *Análise reológicas*

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<sup>-1</sup>. 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. Todas as análises foram realizadas e, no mínimo, três replicatas.

## **Resultados e Discussão**

A amostra de PRP apresentou qualidade com: perda por dessecação de 6,95 ± 0,15% (m/m); teor de ceras de 64,10 ± 2,75% (m/m); teor de cinzas totais de 2,51 ± 0,10% (m/m); teor de extrativos em água de 13,34 ± 0,41% (m/m) e teor de extrativos em água:propilenoglicol foi de 19,82 ± 1,16% (m/m). O EGPRP apresentou pH 5,18 ± 0,16, densidade relativa 1,05 ± 0,001 g/mL, determinação do resíduo seco 4,23 ± 0,53% (m/m) e teor de polifenóis totais de 0,46 ± 0,28% (m/m). Nenhuma das formulações após o estudo de estabilidade apresentou instabilidade, porém todas apresentaram alteração de cor tornando-se mais escuras. Ainda no tempo zero, as formulações passaram pelo ensaio de centrifugação, sendo

observados a instabilidade de algumas formulações, as demais permaneceram estáveis. Após encerrar o ciclo de gelo e degelo, as formulações foram novamente submetidas ao ensaio de centrifugação e as formulações F7, F8 e F9 continuaram estáveis. O diâmetro médio das gotículas de cada formulação e o IPD foram calculados, e as três formulações apresentaram leve aumento de tamanho das suas gotículas da fase interna, indicando coalescência. O IDP das três formulações aumentou, mas continuaram estáveis. A determinação do teor de polifenóis totais da F7 variou de  $0,66 \pm 0,01\%$  a  $0,61 \pm 0,03\%$  (m/m), da F8 de  $0,68 \pm 0,02\%$  a  $0,54 \pm 0,06\%$  (m/m) e da F9 de  $0,60 \pm 0,00$  a  $0,57 \pm 0,11\%$  (m/m). As formulações F7, F8 e F9 apresentaram densidade relativa de  $0,9686 \pm 0,0465$  g/mL,  $0,9652 \pm 0,0010$  g/mL e  $0,9652 \pm 0,0007$  g/mL, respectivamente. Os sistemas apresentaram boas propriedades mecânicas como: dureza adequada, compressibilidade e elasticidade, além de alta adesividade, coesividade e suavidade. As formulações F7, F8 e F9 apresentaram suavidade de  $0,10 \pm 0,00$ ;  $0,06 \pm 0,00$  e  $0,09 \pm 0,00$  N, respectivamente, sendo que a formulação F8 apresentou o maior valor, sendo a de menor suavidade. Ambas as formulações apresentaram comportamento de fluxo pseudoplástico e viscoelasticidade.

## Conclusões

Foram obtidas três formulações otimizadas (F7, F8 e F9) que apresentaram características físico-químicas adequadas para serem submetidas a futuros estudos *in vitro* e *in vivo*, visando uma formulação final de um sistema semissólido emulsivo contendo extrato glicólico de própolis e óleo vegetal, para administração tópica.

## 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

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**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, n. 318, 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.