

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILME FARMACÊUTICO CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS E EXTRATO DE SUBPRODUTO DE PRÓPOLIS

Letícia Bitencourt Linz (PIC/UEM), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Hélien Cássia Rosseto (Orientador), e-mail: hcrosseto2@uem.br.

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

Área/subárea: Ciências da Saúde/farmácia.

Palavras-chave: filmes farmacêuticos; impressão 3D; própolis

RESUMO

A própolis, composto complexo produzido pelas abelhas da espécie *Apis mellifera* L., com diversas atividades terapêuticas, é de grande interesse como insumo ativo farmacêutico. Sua associação a dispersões poliméricas para a obtenção de filmes farmacêuticos configura uma opção terapêutica viável. A técnica de impressão 3D, *syringe pump* permite a obtenção desses filmes sem a degradação do ativo e de forma muito flexível e personalizada. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar impressões de filmes farmacêuticos e comparar as características físicas e físico-químicas entre os filmes contendo extratos de própolis. Três tipos de filmes foram impressos, um contendo a associação dos polímeros álcool polivinílico, polivinilpirrolidina e poloxamer 407 e os outros dois contendo dois tipos diferentes de extratos de própolis adicionados à mistura polimérica. Os filmes foram caracterizados quanto suas propriedades físico-químicas e mecânicas e especialmente a formulação F2 apresentou-se resistente, flexível e viscoelástica. Ademais, a presença do extrato de própolis conferiu maior resistência dos sistemas, corroborando para a obtenção de filmes farmacêuticos com potencial para aplicação terapêutica tópica.

INTRODUÇÃO

A busca por novos medicamentos e a preferência por produtos naturais, fez com que a própolis (PRP) se destacasse, pois contém propriedades biológicas diversas relacionadas a cicatrização, além de ser antioxidante, anestésica e antimicrobiana. A PRP é um material resinoso produzido pelas abelhas da espécie *Apis mellifera* L., sendo utilizada para proteção das colmeias (BRUSCHI et al., 2002). A sobra de um resíduo após o preparo do extrato de PRP, gera o que chamamos de subproduto da PRP, sendo utilizado como insumo biologicamente ativo, sendo uma alternativa sustentável (ROSSETO et al., 2020). A incorporação desses extratos em sistemas filmógenos é de grande interesse especialmente para aplicações tópicas (ROSSETO et al., 2020; TOLEDO, 2015). Para a obtenção desses filmes farmacêuticos uma técnica bastante inovadora foi a impressão em três dimensões (3D), pois permite personalização dos filmes e dosagens específicas e alta precisão, além de

possibilitar combinações de fármacos (TOLEDO, 2015; VECCHI, 2019). Na impressão pode-se utilizar a técnica de extrusão de semissólidos, por meio de uma seringa controlada por um motor de passo, conhecida como *syringe pump*. Desta forma, o trabalho propôs a impressão e caracterização de filmes farmacêuticos contendo PRP e subproduto da PRP por meio da técnica de impressão 3D syringe pump, visando uma aplicação tópica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção do primeiro extrato de própolis (EP1) foi utilizado PRP da região de União da Vitória-Pr, fornecido pelo Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABISLiF-UEM), sendo preparado o extrato a 30% (m/m) em etanol 96 °GL. O material que ficou retido na membrana filtrante foi o subproduto, a partir do qual obteve-se um novo extrato a 50% (m/m) em etanol 96 ° (ESP1). O segundo extrato (EP2) e o extrato de subproduto (ESP2) utilizados foram fornecidos pelo laboratório LABISLiF-UEM, a partir da PRP da Fazenda Experimental de Iguatemi da Universidade Estadual de Maringá (FEI-UEM). Os testes de teor de resíduo seco, densidade relativa e teor de polifenóis em espectrofotômetro ($\lambda = 760 \text{ nm}$), previamente validado em laboratório (ROSSETO, 2020) foram realizados para controle de qualidade dos extratos. Seguidamente, as formulações para a impressão foram preparadas para o total de 1 g de polímeros secos. Os polímeros polivinilpirrolidona (PVP), e poloxamer 407 (P407), foram dispersos em etanol nas quantidades de 0,1 e 0,175 g (VECCHI, 2019). O polímero álcool polivinílico (PVA), na quantidade de 0,825 foi disperso em água aquecida. Quando presentes, os extratos foram adicionados na dispersão etanólica de PVP, em uma concentração de 15% (m/m), em relação a seus resíduos secos. Os filmes foram obtidos por meio de impressora de código aberto montada em laboratório, a partir da técnica de extrusão a frio do material de impressão. Nesta etapa, todos os parâmetros de impressão foram estabelecidos e o modo skirt de 7 mm acionado. Os FF foram impressos em 2 e 3 camadas, com 0,2 mm de altura e temperatura da mesa de 30 °C, para posterior remoção da base da impressora. Além disso, o modo de impressão foi concêntrico. Realizou avaliação macroscópica dos filmes, determinação da espessura, utilizando um espessímetro e densidade relativa. Também foram avaliados mecanicamente pelo teste de resistência à dobra e avaliação da tensão e elongação utilizando um analisador de textura modelo TA-XTplus (TA Instruments, Surrey, UK).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar testes de controle de qualidade da PRP, observou-se que a mesma apresentou coloração marrom esverdeada, com odor característico de eucalipto. O EP1 apresentou coloração mais clara que o EP2. EP1 teve uma densidade relativa média de 0,8763 g/mL. O EP2 obteve resultados parecidos sendo; 0,8816 g/mL de densidade relativa; 19,71% m/m de resíduo seco (RS) e 3,16% m/v de teor de polifenóis (TP). Sendo assim, ambos apresentaram valores dentro os parâmetros

preconizados. A EP1 teve valores maiores de resíduo seco, e macroscopicamente apresentou mais sedimentos, como ceras e resinas. Os valores de polifenóis do EP2 foram maiores, se mostrando mais interessante para aplicações terapêuticas. Os valores de todos os parâmetros do controle de qualidade para o ESP foram menores, o que já era esperado, já que esse extrato é advindo de uma segunda extração da PRP. Mesmo assim, apresentaram valores significativos de teor de polifenóis, 1,00 e 0,65% (m/V), respectivamente para o ESP2 e ESP1. Para continuidade do trabalho, os filmes foram preparados em um primeiro momento com o EP1 e o EP2, devido ao seu melhor desempenho em relação ao controle de qualidade. Três formulações foram obtidas, a F1 (branca), a F2, contendo o EP2, e a F3, com o EP1. apresentando maior turbidez em relação a F2. Ambas tiveram características ideais para a impressão, avaliadas em trabalho concomitante. Essas formulações foram então utilizadas como material de impressão e obteve-se filmes com 2 e 3 camadas nas dimensões de 100 e 500 mm², dependendo do teste que seria submetido em sequência. Todos os filmes apresentaram homogeneidade e sem presença de grumos, bolhas, marcas de impressão ou rachaduras nas avaliações macroscópicas, sendo que os filmes com a presença de PRP apresentaram mais adesividade ao tato em relação ao branco. Foi observado que apesar dos filmes apresentarem composição diferente em relação a presença e o tipo de extrato de PRP, a espessura, massa e densidade foram muito próximas, corroborando com a robustez da técnica de obtenção dos filmes. As análises mecânicas dos filmes demonstraram que eles resistiram às 300 dobras no mesmo local. Além disso, os filmes com PRP apresentaram maiores valores de tensão e alongação e consequentemente maior resistência. Quanto à alongação, o filme F2 (EP2) apresentou maior elasticidade quando comparados aos filmes branco (F1) e com o F3 (EP1). Em relação à tensão na fratura e módulo de Young o F2 novamente se mostrou mais resistente que os demais. A análise desses parâmetros demonstra a melhor estruturação apresentada pelo filme adicionado do EP2.

CONCLUSÕES

Todos os objetivos propostos no trabalho foram alcançados, possibilitando a produção e caracterização dos extratos de PRP e subproduto. Sendo o de extrato de PRP com maior interesse terapêutico. A dispersão polimérica utilizada como material de impressão permitiu a impressão de filmes farmacêuticos com características físico-químicas e mecânicas potenciais para uma aplicação terapêutica tópica, especialmente o F2. O EP2 apresentou características de controle de qualidade melhores e consequentemente o filme obtido a partir dele apresentou-se mais elástico e mais resistente. Além disso, a presença da PRP aumentou a resistência dos sistemas e macroscopicamente conferiu maior adesividade ao tato em relação ao filme branco. Dessa forma, foi possível caracterizar e comparar os filmes obtidos. Por fim, a técnica *syringe pump* apresenta-se muito flexível e possibilita a impressão de formas farmacêuticas personalizadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq, CAPES, Fundação Araucária, UEM, aos orientadores e ao Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABSLiF-UEM).

REFERÊNCIAS

BRUSCHI, M. L.; KLEIN, T.; LOPES, R. S.; FRANCO, S. L.; GREMIÃO, M. P. D. Contribuição ao protocolo de controle de qualidade da própolis e de seus extratos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 23, n. 2, p. 289 – 306, 2002.

ROSSETO, H. C. **Desenvolvimento de carreadores filmógenos contendo própolis visando o tratamento auxiliar do câncer de pele**. 2020. 277f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2020.

TOLEDO, L. A. S. et al. Pharmaceutical films made from the waste material from the preparation of propolis extracts: Development and characterization. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 4, p. 847–859, 2015. Disponível em: scielo.br/j/bjps/a/FzFpK9SpLLPwFVw66GTB8xn/?format=pdf. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

VECCHI, C. F. **Desenvolvimento de filmes bioadesivos compostos por álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407 a serem utilizados para liberação modificada de fármacos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas- Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Maringá; Maringá, 2019.