República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0500175-7 A**

(22) Data de Depósito: 18/01/2005
(43) Data de Publicação: **05/09/2006**
(RPI 1861)

(51) Int. Cl^{7}.:
A61K 35/78

(54) Título: **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPONENTES ATIVOS DE PRÓPOLIS NO ESTADO SÓLIDO**

(71) Depositante(s): Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (BR/SP)

(72) Inventor(es): Maria Palmira Daflon Gremião, Marcos Luciano Bruschi, Selma Lucy Franco

(57) Resumo: "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPONENTES ATIVOS DE PRÓPOLIS NO ESTADO SÓLIDO". Realizado sem a utilização de etanol em seus extratos, possibilitando a obtenção destes elementos em seu estado sólido, facilitando assim seu manuseio, armazenamento, transporte e acondicionamento, sendo que para a obtenção de tais resultados, o presente processo utiliza-se de microencapsulação, que tem sido amplamente empregada com o objetivo de mascarar o sabor e o odor desagradáveis, de controlar a liberação, facilitando o cumprimento da posologia por parte do paciente e auxiliando na terapêutica, sendo que esta tecnologia também possui a propriedade de transformar formas farmacêuticas líquidas em sólidas, eliminando solventes indesejáveis e promovendo fácil manuseio.

PI0500175

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPONENTES ATIVOS DE PRÓPOLIS NO ESTADO SÓLIDO.

Campo de aplicação:

A presente invenção se refere a um processo de obtenção de componentes ativos a partir de extrato de própolis, para utilização como componente na indústria farmacêutica (produção de medicamentos), odontológica (medicamentos para tratamento de doenças peridontais e prevenção de cáries) alimentícia (conservantes), produção animal (suplementos alimentares e antibiótico natural) e veterinária (antibiótico natural).

Estado da técnica:

Como é do conhecimento geral, a própolis trata-se de um forte adesivo formado pela mistura de substâncias obtidas de plantas pelas abelhas, através da coleta de resina, principalmente, dos brotos e exsudatos.

A composição química da própolis é complexa, consistindo basicamente de graxas, resinas, água, compostos inorgânicos, compostos fenólicos e óleos essenciais.

A própolis possui inúmeras ações farmacológicas, as quais variam de acordo com a composição química que, por sua vez, é diversificada em função da flora existente ao redor do apiário. Dentre estas se destacam a ação antioxidante, antiviral, antiinfamatória, antimicrobiana, antitumoral e cicatrizante.

Atualmente o processamento da própolis baseia-se, principalmente, na dissolução extrativa do material com etanol (95%, V/V). Por este processo as substâncias ativas são extraídas, assim como uma certa quantidade de cera de abelhas e do material resinoso.

Normalmente, o extrato de própolis é administrado por via oral ou incorporado à fórmulas farmacêuticas de uso externo, geralmente na concentração de 4%.

Os inconvenientes das soluções extrativas etanólicas de própolis são o odor e o sabor desagradáveis, as dificuldades de manuseio, acondicionamento, armazenamento e transporte. Todas estas características inviabilizam, na maioria das vezes, a incorporação do extrato em produtos alimentícios e formas farmacêuticas ou veterinárias. Esses problemas conduzem, muitas vezes, à evaporação do extrato etanólico de própolis e incorporação, posteriormente, de um outro solvente, como o propilenoglicol.

Desta maneira, este processo pode ser desfavorável se for considerado o risco de degradação térmica de componentes (flavonóides, por exemplo) e dificuldades na dissolução de todos os compostos do extrato em um novo solvente.

Atualmente, a obtenção de um extrato seco de própolis é realizada por um processo que consiste na evaporação do extrato etanólico de própolis e incorporação, posteriormente, de um outro solvente como o propilenoglicol e, conforme já exposto, é um processo demorado que pode favorecer a degradação térmica dos componentes e apresenta dificuldades na dissolução de todos os compostos do extrato em um novo solvente, dificultando a preparação de formas farmacêuticas, seu manuseio, acondicionamento, armazenamento e transporte.

Objetivos da Invenção:

De acordo com o acima descrito, os objetivos do presente invento são bastante claros, ou seja, apresentar um processo para a obtenção dos componentes ativos da própolis sem a utilização de etanol em seus extratos, possibilitando a obtenção destes elementos em seu estado

sólido, facilitando assim seu manuseio, armazenamento, transporte e acondicionamento.

Outro ponto a ser destacado é que a ausência de etanol nos extratos, facilita sobremaneira, a incorporação dos ditos componentes ativos em diversas preparações e formas farmacêuticas e/ou alimentícias, bem como evita a degradação térmica de seus componentes, como os flavonóides.

Para a obtenção de tais resultados, o presente processo utiliza-se de microencapsulação, que tem sido amplamente empregada com o objetivo de mascarar o sabor e o odor desagradáveis, de controlar a liberação, facilitando o cumprimento da posologia por parte do paciente e auxiliando na terapêutica. Esta tecnologia também possui a propriedade de transformar formas farmacêuticas líquidas em sólidas, eliminando solventes indesejáveis e promovendo fácil manuseio.

Sistemas micro/nanoestruturados têm sido amplamente estudados como veiculadores de fármacos, principalmente devido ao grande avanço da nanotecnologia. Esses sistemas tem sido empregados na área farmacêutica com o objetivo de aumentar a eficiência dos fármacos, diminuir a dose e a freqüência, mascarar o sabor desagradável, etc.

A principal característica desses sistemas é o tamanho reduzido das partículas e a compartimentalização de fármacos em ambientes restritos, podendo, com isso, direcionar o fármaco para regiões específicas, favorecendo a interação com sistemas biológicos.

Própolis e seus extratos apresentam odor e sabor desagradáveis e característicos, além da alta probabilidade de causar irritação na mucosa bucal, sendo estas características intensificadas pela presença de etanol nos extratos. Esta presença impossibilita, na maioria das vezes, a incorporação dos componentes ativos em forma farmacêuticas finais,

como emulsões e géis, bem como sua administração à pacientes que não podem fazer uso de álcool.

Outro inconvenientes das soluções extrativas etanólicas de própolis são as dificuldades de manuseio, de acondicionamento, armazenamento e de transporte.

Assim sendo, o presente processo emprega a micro/nanotecnologia a fim de obter os componentes ativos da própolis em estado sólido.

Descrição Detalhada do Invento:

O presente processo pe realizado por meio de *spray drying* de micro partículas de gelatina contendo própolis, sendo realizada a partir da coleta de própolis em colméias de abelhas sendo submetida a refrigeração por 24 horas. Após este período, foi triturada em liquidificador industrial, acondicionada em saco plástico e armazenada em *freezer* em temperatura aproximada de –18°C.

Deste material é preparado um extrato contendo 30% (p/p), em etanol 96°GL, tendo sido pesado 300,0g de própolis e completados para 1000,0g com o álcool, no copo do tuboextrator, permanecendo em repouso por 24 horas, sob refrigeração. Após seu peso ter sido completado com álcool, o material foi submetido a tuboextração durante 15 minutos, com dois intervalos de repouso de 5 minutos.

O extrato foi submetido a refrigeração à 8°C por 1 hora sendo, em seguida, filtrado em papel de filtro, sob vácuo, e acondicionado em frasco de vidro âmbar com batoque interno de vedação e tampa de rosca.

A etapa final trata-se do preparo das micropartículas e, para tanto, o extrato etanólico de própolis 30% (p/p) foi disperso por gotejamento, através de uma seringa de 10ml com agulha, em solução de gelatina, sob agitação magnética por 30 min. a 25°C.

A quantidade de gelatina utilizada foi determinada em função do valor do RS do extrato. Para tal valor utilizou-se 12g de gelatina (descontada a umidade residual) para 2g de resíduoseco do extrato e mais 3,5g de manitol, todos dispersos em um máximo de 200g de água destilada.

Primeiramente foram dispersos os 12g de gelatina em 175g de água com aquecimento até o máximo de 50°C e agitação magnética constante. Após a completa homogeneização da dispersão de gelatina e resfriamento a temperatura ambiente (25°C), incorporou-se os 3,5g de manitol dissolvido a frio em 25g de água destilada. Após a dispersão completa de gelatina com manitol, incorporou-se a o extrato de própolis por gotejamento e agitação magnética constante.

A dispersão obtida, mantida sob agitação constante foi nebulizada em *Mini-Spray Dryer*.

As condições experimentais de secagem estão descritas no quadro abaixo, sendo que as micropartículas de gelatina contendo própolis foram coletadas na base do ciclone (coletor) e acondicionadas em frascos âmbar, hermeticamente fechados e mantidos em dessecador provido de sílica.

Quadro 1 – Condições experimentais de secagem.

Parâmetros	**Condições**
Temperatura de entrada (°C)	160
Temperatura de saída (°C)	108
Proporção de Gelatina/RS (p/p)	6/1
Taxa de alimentação (%)	6
Aspiração (%)	80
Pressão do ar (bar)	3
Manitol (%, p/p)	20

PI0500175

REIVINDICAÇÃO

1ª) - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPONENTES ATIVOS DE PRÓPOLIS NO ESTADO SÓLIDO, caracterizado por ser realizado por meio de *spray drying* de micro partículas de gelatina contendo próPolis, a partir da coleta de própolis em colméias de abelhas sendo submetida a refrigeração por 24 horas e após este período, triturada em liquidificador industrial, acondicionada em saco plástico e armazenada em *freezer* em temperatura de –18°C sendo deste material preparado um extrato contendo 30% (p/p), em etanol 96°GL, pesando 300,0g de própolis e completados para 1000,0g com álcool, no copo do tuboextrator, permanecendo em repouso por 24 horas, sob refrigeração, sendo o material submetido a tuboextração durante 15 minutos, com dois intervalos de repouso de 5 minutos e, posteriormente submetido a refrigeração à 8°C por 1 hora sendo, em seguida, filtrado em papel de filtro, sob vácuo, e acondicionado em frasco de vidro âmbar com batoque interno de vedação e tampa de rosca, sendo preparadas as micropartículas sendo o extrato etanólico de própolis 30% (p/p) disperso por gotejamento, através de uma seringa de 10ml com agulha, em solução de gelatina, sob agitação magnética por 30 min. a 25°C, sendo que a quantidade de gelatina utilizada foi determinada em função do valor do RS do extrato e, para tal valor utiliza-se 12g de gelatina (descontada a umidade residual) para 2g de resíduoseco do extrato e mais 3,5g de manitol, todos dispersos em um máximo de 200g de água destilada; primeiramente foram dispersos os 12g de gelatina em 175g de água com aquecimento até o máximo de 50°C e agitação magnética constante e, após a completa homogeneização da dispersão de gelatina e resfriamento a temperatura ambiente (25°C), incorpora-se os 3,5g de manitol dissolvido a frio em 25g de água destilada e, após a dispersão completa de gelatina com manitol, incorpora-se a o extrato de própolis

por gotejamento e agitação magnética constante, de modo que a dispersão obtida, mantida sob agitação constante é nebulizada em *Mini-Spray Dryer*, cujas condições experimentais de secagem estão descritas no quadro abaixo, sendo que as micropartículas de gelatina contendo própolis são coletadas na base do ciclone (coletor) e acondicionadas em frascos âmbar, hermeticamente fechados e mantidos em dessecador provido de sílica.

Parâmetros	**Condições**
Temperatura de entrada (°C)	160
Temperatura de saída (°C)	108
Proporção de Gelatina/RS (p/p)	6/1
Taxa de alimentação (%)	6
Aspiração (%)	80
Pressão do ar (bar)	3
Manitol (%, p/p)	20

PI0500175

RESUMO

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPONENTES ATIVOS DE PRÓPOLIS NO ESTADO SÓLIDO, realizado sem a utilização de etanol em seus extratos, possibilitando a obtenção destes elementos em seu estado sólido, facilitando assim seu manuseio, armazenamento, transporte e acondicionamento, sendo que para a obtenção de tais resultados, o presente processo utiliza-se de microencapsulação, que tem sido amplamente empregada com o objetivo de mascarar o sabor e o odor desagradáveis, de controlar a liberação, facilitando o cumprimento da posologia por parte do paciente e auxiliando na terapêutica, sendo que esta tecnologia também possui a propriedade de transformar formas farmacêuticas líquidas em sólidas, eliminando solventes indesejáveis e promovendo fácil manuseio.