

## OBTENÇÃO DE FILME FARMACÊUTICO PELA TÉCNICA DE IMPRESSÃO 3D

Maria Eduarda Neves de Andrade (PIC /Uem), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Hélen Cássia Rosseto (Orientador), e-mail: hcrosseto2@uem.br.

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

**Área de ciências da saúde/ subárea farmácia:**

**Palavras-chave:** impressora 3D, filme farmacêutico, própolis

### Resumo:

A técnica de impressão tridimensional é uma nova alternativa que permite otimizar a terapia farmacológica tornando-a personalizada, segura e eficaz. Sendo assim, a técnica de impressão *Pressure-Assisted Microsyringe* permite o desenvolvimento de filmes farmacêuticos sem que ocorra degradação da matéria-prima. Desse modo, o projeto em questão objetivou realizar a impressão de um filme farmacêutico, a partir do desenvolvimento e padronização de um modelo tridimensional e do material de impressão. Dois tipos de filmes foram impressos, um contendo a associação dos polímeros álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407 e a própolis e o outro somente a mistura polimérica. Ademais, ambos os filmes foram caracterizados quanto suas propriedades físico-químicas e mecânicas. Verificou-se que esses filmes se mostraram resistentes, flexíveis e viscoelásticos. Além disso, a presença do ativo auxiliou na estruturação do filme impresso, fornecendo características desejáveis para uma aplicação farmacêutica tópica sendo demonstrado pelos valores do índice de intumescimento e a capacidade de oclusão.

### Introdução

A tecnologia de impressão tridimensional (3D), também conceituada como prototipagem rápida ou manufatura aditiva, surgiu com a finalidade de otimizar a terapia medicamentosa possibilitando a produção de medicamentos baseados nos parâmetros individuais de cada paciente. Ademais, é uma técnica versátil possibilitando a produção de medicamentos com formas, tamanhos, design e cores diferentes. Existem várias metodologias para esse tipo de impressão, porém uma que se apresenta muito satisfatória na área farmacêutica é a microsseringa assistida por pressão (*Pressure-Assisted Microsyringe - PAM*). A PAM caracteriza-se pela

extrusão de um material semissólido e viscoso através de uma microseringa controlada por um pistão de ar pressurizado, onde este é depositado camada por camada ou *layer by layer* na mesa de impressão para posterior solidificação (JONATHAN, KARIM, 2016). Esta técnica apresenta como vantagens a possibilidade de se trabalhar a temperatura ambiente, fluxo contínuo e também, engloba a produção de várias formas farmacêuticas, incluindo os filmes farmacêuticos (FF). Os FF são sistemas de liberação modificada que direcionam o ativo para o local desejado, por um tempo adequado, além de proporcionar proteção física no local de ação. Para a produção desses filmes, os polímeros mais viáveis e vantajosos foram a blenda polimérica composta de álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) e poloxamer (407) (VECCHI; SAID; BRUSCHI, 2020). Nesse sentido, a obtenção de um FF pela técnica 3D através desses três polímeros em associação com a própolis (PRP) possibilita agregar novas possibilidades às terapias já existentes, visto que a PRP é mais aplicada na terapêutica na forma de extrato etanólico sendo desaconselhável como forma farmacêutica final para o tratamento de tecidos lesionados (HAY; GREIG, 1990). Para a avaliação das propriedades dos FF obtidos realizou-se a caracterização mecânica, o índice de intumescimento e a transmissão do vapor da água. Sendo assim, a compreensão dessas características faz-se necessária para garantir a liberação do ativo de forma segura e eficaz no local de ação e ainda, propiciar uma barreira de modo a impedir uma infecção bacteriana.

## Materiais e métodos

Para a obtenção do material de impressão, foi preparado uma dispersão contendo 82,5% (m/m) de PVA, 10% (m/m) de PVP e 17,5% (m/m) de P407. Na formulação onde o extrato de própolis (PE) estava presente, este foi adicionado em uma concentração de 15% (m/m) após a determinação da densidade relativa e resíduo seco. Os sistemas foram obtidos utilizando uma impressora de código aberto montada em laboratório, cuja técnica baseou-se na extrusão a frio do material de impressão. Nesta etapa, todos os parâmetros de impressão foram estabelecidos e o modo *skirt* acionado. Os FF foram impressos em 3 camadas, aguardando um tempo de 45 min, a 30 °C para a secagem e a posterior remoção da base da impressora. Eles foram avaliados macroscopicamente e determinados quanto sua espessura e densidade com o auxílio de um micrômetro e estufa a 40°C/20 min, respectivamente. Quanto à avaliação mecânica, os mesmos foram dobrados manualmente em um mesmo ponto até a quebra ou alcançar 300 dobras e avaliados em relação a tensão e alongação no analisador de textura TA-XT<sub>2</sub>plus. Os FF foram analisados quanto ao índice de intumescimento por meio da secagem e imersão em um reservatório de água para posterior pesagem nos tempos de 15 e 60s. Por fim, a determinação da transmissão do vapor de água foi realizada utilizando um conjunto (frasco, água e filme), onde os mesmos foram pesados e avaliados nos tempos 0, 1, 2, 3, 4 e 5 dias.

## Resultados e Discussão

A impressora 3D foi montada para a funcionalidade de extrusão a frio, na qual a impressão dos FF foi realizada através da técnica PAM que garante a integridade físico-química do material de impressão. Além disso, essa impressora é bem flexível pelo fato de se basear no método de código aberto, permitindo assim, a modificação de acordo com as necessidades de ensino/pesquisa. Na obtenção do material de impressão, a combinação da blenda polimérica PVA/PVP/P407 com ou sem o PE apresentou uma viscosidade ideal para impressão, impedindo a obstrução do bico da impressora. Na análise macroscópica, observou-se que tanto os filmes brancos (FB) quanto os filmes com o extrato de própolis (FPE) apresentaram-se homogêneos, íntegros, translúcidos, sem presença de rachaduras mesmo em diversos tamanhos e formatos, demonstrando a robustez da técnica utilizada. Já na determinação da densidade, espessura e massa, os parâmetros de espessura de linha e velocidade de impressão fez com que todos os filmes apresentassem uma mesma espessura ( $0,05 \pm 0,00$ ) demonstrando que a padronização e a técnica de impressão se aplicam bem tanto para mistura polimérica quanto para o ativo. No entanto, a massa foi diferente, fazendo com que a densidade do FPE ( $1,067 \pm 0,022$ ) fosse maior do que o branco ( $0,922 \pm 0,009$ ). Em relação ao índice de intumescimento, ambos os filmes se desintegram em menos de 60s e ainda, os filmes contendo o ativo apresentou uma menor capacidade de absorver água devido ao teor significativo de ceras no PE. Ademais, esse parâmetro foi desejável para a aplicação do filme em um tecido não-íntegro, visto que apresentou um valor superior a 150% demonstrando assim, que o filme tem a capacidade de absorver o excesso de exsudato e ainda, auxiliar no processo de cicatrização (CHEN et al., 2019; ROSSETO, 2020). A análise de transmissão de vapor da água é essencial para avaliar a aplicação do filme como barreira física no local lesionado, os resultados evidenciaram que a passagem de água através do FPE foi menor do que o FB, justificado pelo alto teor de substâncias hidrofóbicas. De acordo com a análise de resistência a dobra, não houve diferença entre o FB e o FPE, demonstrando que a presença do ativo não interferiu na estruturação da blenda polimérica. Na avaliação mecânica de tensão e alongação, verificou-se que a presença do PE reduziu a resistência do sistema que refletiu no valor de alongação. Entretanto, ambos os filmes apresentaram boas propriedades viscoelásticas. Ademais, os valores de tensão e de fratura foram muito semelhantes, evidenciando que a maior tensão que o filme suporta é a mesma para que ocorra o seu rompimento.

## Conclusões

Todos os objetivos propostos no trabalho foram atendidos, sendo possível realizar a impressão de filmes farmacêuticos pela técnica de impressão tridimensional por meio do desenvolvimento e padronização da tinta

farmacêutica. A dispersão polimérica utilizada como material de impressão incorporou bem o ativo permitindo assim, a impressão de filmes com características físico-químicas e mecânicas potenciais para uma aplicação tópica em um tecido lesionado. Por fim, esse tipo de impressão é muito versátil e possibilita aumentar a adesão terapêutica do paciente e disponibilizar um tratamento personalizado.

## Agradecimentos

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

## Referências

CHEN, Z. et al. A feasible biocompatible hydrogel film embedding Periplaneta americana extract for acute wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 571:118707, 2019.

HAY, K. D.; GREIG, D. E. Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 70, n. 5, p. 584 – 586, 1990.

JONATHAN, G.; KARIM, A. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 499, p. 376 - 394, 2016.

ROSSETO, H. C. **Capítulo V: Montagem da impressora 3D Pressure-Assisted Microsyringe e obtenção de filmes farmacêuticos contendo própolis**. 2020. 21f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2020.

VECCHI, C. F.; SAID, R.; BRUSCHI, M. L. Technological development of mucoadhesive film containing poloxamer 407, polyvinyl alcohol and

polyvinylpyrrolidone for buccal metronidazole delivery. **Therapeutic Delivery**, v. 11, n. 7, p. 431-446, 2020.