

## DESENVOLVIMENTO DE FILMES FARMACÊUTICOS A PARTIR DE BLENDA POLIMÉRICAS: IMPRESSÃO EM TRÊS DIMENSÕES

Hanauê do Nascimento Guimarães (PIC/UEM), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Hélen Cássia Rosseto (Orientadora), e-mail: ra115296@uem.br

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

**Área/Subárea:** Farmácia/Farmacotecnia

**Palavras-chave:** impressão tridimensional, filmes farmacêuticos, tecnologia.

### Resumo:

A impressão tridimensional (3D) no contexto farmacêutico permite uma terapia individualizada, que tem por consequência a efetividade terapêutica e adesão ao tratamento, por meio da obtenção de medicamentos personalizados. A técnica de impressão PAM (*Pressure-Assisted Microsyringe*), possibilita a obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada, como os filmes farmacêuticos (FF). Assim, o objetivo do trabalho foi desenvolver FF originados de diferentes blendas poliméricas, contendo poloxamer 188 (P188), poloxamer 407 (P407), Carbopol 934P<sup>®</sup> (C934P), poliacarbofil, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), álcool polivinílico (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP), bem como, a padronização da técnica de impressão. As formulações F1, F2 e F3 foram selecionadas a partir da avaliação da capacidade de formação de filme pela técnica de *solvent casting*. Essas foram analisadas quanto as propriedades de fluxo, demonstrando característica compatível para impressão por meio da seringa de extrusão, com comportamento *shear-thinning*, com diferentes valores de cedência, a depender da temperatura testada. Posteriormente, os FF foram avaliados quanto suas propriedades físico-químicas e mecânicas. Eles apresentaram-se homogêneos e íntegros, além de resistentes, flexíveis e viscoelásticos. Dessa forma, as análises apresentaram resultados satisfatórios, possibilitando a padronização do método de impressão e enfatizando a robustez da técnica, de forma a originar FF que podem auxiliar no tratamento personalizado e seguro.

### Introdução

A impressão 3D tem sido empregada em diversas áreas do conhecimento. Na produção de medicamentos, surgiu a possibilidade de preparar diversas formas farmacêuticas sólidas personalizadas, como filmes e dispositivos implantáveis, de acordo com a necessidade do paciente (AZAD et al., 2020). Os filmes farmacêuticos (FF) podem ser sistemas de liberação modificada de fármacos, os quais propiciam o direcionamento da liberação do ativo no local e tempo desejados. Pela administração tópica, pode promover uma barreira física no local lesionado, garantindo conforto, segurança e eficácia da preparação (HUTCHINSON; MC GUCKIN, 1990; FAJARDO et al., 2013). A técnica de impressão 3D denominada

*Pressure-Assisted Microsyringe* (PAM) é fundamentada na extrusão de um material semissólido através de uma microsiringa controlada por um pistão de ar pressurizado ou mecânico (VOZZI et al., 2002; EL AITA; BREITKREUTZ; QUODBACH, 2019). Quanto a escolha da blenda polimérica, há inúmeras possibilidades para o desenvolvimento de sistemas filmógenos. Nesse trabalho, o objetivo foi desenvolver FF compostos por diferentes blendas poliméricas originadas de polímeros sintéticos e semissintéticos, como P188, P407, C934P, PVA, PVP e HPMC, que foram utilizados para obter diferentes FF.

## Materiais e Métodos

Para seleção do material de impressão, blendas poliméricas foram testadas quanto sua capacidade de formar filme pela técnica de *solvent sasting*. Para o preparo dos materiais de impressão, foram testadas diferentes concentrações poliméricas (Quadro 1).

**Quadro 1** - Composição dos materiais de impressão, contendo os seguintes polímeros e/ou suas combinações: P188, P407, C934P<sup>®</sup>, HPMC, PVA e PVP

Materiais de Impressão	P188 (g)	P407 (g)	C934P (g)	HPMC (g)	PVA (g)	PVP (g)	Etilcelulose (g)
F1	-	0,175	-	-	0,825	0,1	-
F2	-	-	0,25	0,25	-	-	-
F3	0,11	-	0,165	0,22	-	-	-
F4	-	-	0,165	0,335	-	-	-
F5	0,165	-	0,165	0,165	-	-	-
F6	0,335	-	0,165	-	-	-	-
F7	-	-	-	-	-	-	0,5

A análise reológica de fluxo foi realizada nas formulações F1, F2 e F3, utilizando um reômetro MARS II (Haake Thermo Fisher Scientific Inc., Alemanha), nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C, com gradiente de cisalhamento partindo de 0 s<sup>-1</sup> até 2000 s<sup>-1</sup>, conforme a blenda polimérica utilizada. Os FF foram obtidos a partir das três formulações selecionadas, utilizando uma 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 três camadas, com 0,2 mm de altura e temperatura da mesa aquecida a 30 °C, aguardando um tempo de 90 min a temperatura ambiente para a secagem e posterior remoção a partir da mesa. Além disso, o modo de impressão foi concêntrico e preenchimento triangular. Após estabilização da umidade em estufa de ar circulante (40 °C) por 20 min, os FF foram avaliados macroscopicamente e quanto a espessura e densidade, com o auxílio de um espessímetro. Além disso, os mesmos foram dobrados manualmente em um mesmo ponto até a quebra ou alcançar 300 dobras e avaliados em relação a tensão e alongação, utilizando um analisador de textura TA-XTplus.

## Resultados e Discussão

Inicialmente foram testados diferentes tipos de formulações e concentrações pela técnica de *solvent casting*. As formulações F1, F2 e F3 originaram filmes com características ideais, tal como viscosidade aparente adequada para secagem e distribuição homogênea, bom fluxo e fácil remoção do molde, sendo escolhidas para continuidade dos testes. Essas formulações apresentaram índice de comportamento de fluxo ( $n$ )  $< 1$ , demonstrando comportamento pseudoplástico/*shear-thinning*. O valor de cedência ( $\sigma_y$ ) foi inversamente proporcional a temperatura para F1 e F3. Assim, o aumento da temperatura levou a diminuição do valor de cedência, não sendo observado o mesmo para a F2. O índice de consistência ( $K$ ), para F1 e F3, também foi dependente da temperatura, diminuindo com o aumento da mesma. Com relação a F2, o aumento de temperatura foi proporcional a elevação do  $K$ . Após caracterização da formulação e obtenção dos filmes, constatou-se que em todas as impressões eles apresentaram-se homogêneos, íntegros, sem falhas e rachaduras, sendo pouco vistas marcas de impressão, comprovando a robustez da técnica. Tal fato foi constatado com os valores de espessura e densidade, ao passo que a espessura foi medida em cinco pontos diferentes e apresentou pouca variação nos valores obtidos. A F2 apresentou menor espessura, demonstrando seu caráter mais rígido e aspecto transparente, em relação às demais. As análises mecânicas mostraram que F1 e F3 chegaram até 300 dobras, apresentando bastante elasticidade e resistência. Na F2, ocorreu rompimento nas três replicatas, caracterizando sua rigidez. Com relação a análise de tensão e alongação, o valor de alongação da F1 apresentou-se mais elevado do que das demais formulações, representando sua viscoelasticidade e maior capacidade de estiramento. A tensão de ruptura ou fratura demonstra informações sobre a resistência ao rompimento e considerando as formulações estudadas, a F2 apresentou maior valor para fratura, necessitando de maior força para ser rompido. Também foi possível analisar o módulo de Young que apresenta foco sobre a rigidez do filme. F2 demonstrou maior valor, caracterizando uma maior rigidez. Por outro lado, a F1 demonstrou o menor valor de módulo de Young, confirmando sua resistência e viscoelasticidade.

## Conclusões

Foi possível a obtenção de FF pela técnica de impressão 3D, assim como a padronização dos parâmetros para essa tecnologia. As dispersões poliméricas utilizadas como tinta farmacêutica apresentaram resultados satisfatórios nas análises, sendo possível escolher a formulação ideal, de acordo com a aplicabilidade. Os filmes obtidos pelos mesmos parâmetros apresentaram-se homogêneos e íntegros. Por fim, esse tipo de impressão é versátil, possibilitando a obtenção de filmes poliméricos que podem contribuir para o tratamento personalizado, adesão do paciente e sucesso da terapia.

## Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES, Fundação Araucária, UEM, a orientadora Hélen Cássia Rosseto, ao coorientador Marcos Luciano Bruschi e ao Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABSLiF)

## Referências

BRUSCHI, M. L.; JONES, D. S.; PANZERII, H.; GREMIÃO M. P. D.; DE FREITAS, O.; LARA, E. H. G. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **J. Pharm. Sci.**, v. 96, p. 2074 – 2089, 2007.

FAJARDO, A. R.; LOPES, L. C.; CALEARE, A. O.; BRITTA, E. A.; NAKAMURA, C. V.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Silver sulfadiazine loaded chitosan/chondroitin sulfate films for a potential wound dressing application. **Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.**, v. 33, n. 2, p. 588 – 595, 2013.

HUTCHINSON, J. J.; MCGUCKIN, M. Occlusive dressing: A microbiologic and clinical review. **Am. J. Infection. Control.** v.18, n.4, 1990.

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. **Desenvolvimento de filmes bioadesivos compostos por álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407 a serem utilizados para liberação modificada de fármacos.** 2019. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.

VECCHI, C. F.; SAID, R.; BRUSCHI, M. L. Technological development of mucoadhesive film containing poloxamer 407, polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone for buccal metronidazole delivery. **Ther. Deliv.**, v. 11, n. 7, 2020.

VOZZI, G. et al. Microfabricated PLGA scaffolds: A comparative study for application to tissue engineering. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 20, n. 1–2, p. 43–47, 2002.