# CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAL DE IMPRESSÃO PARA OBTENÇÃO DE FILMES FARMACÊUTICOS EM 3D

Maria Eduarda Brun (PIC-UEM), Marcos Luciano Bruschi (co-orientador), Lucas de Alcântara Sica de Toledo (Orientador). E-mail: mlbruschi@uem.br

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

**Área e subárea do conhecimento: Ciências da Saúde; Farmacotecnia.**

**Palavras-chave:** Própolis; Reologia; Avaliação do perfil de textura.

## RESUMO

Uma forma de inovar buscando melhorar a terapêutica e eficácia dos tratamentos oferecidos aos pacientes é adequar a forma farmacêutica visando administrações inteligentes. Uma dessas formas são os filmes farmacêuticos obtidos por impressão em 3 dimensões (3D). Esses filmes podem ser confeccionados para aprisionar o princípio ativo em sistemas poliméricos e permitir a liberação controlada do mesmo de acordo com a necessidade do tratamento, além de possibilitar a personalização do tratamento. A própolis (PRP) vem sendo amplamente pesquisada devido a suas propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e antimicrobianas, se caracterizando como um ativo bastante versátil. Para se obter um bom filme farmacêutico, é necessário, primeiramente, entender como excipientes e ativo combinados se comportam. Desta forma, o presente trabalho teve o objetivo caracterizar o material de impressão composto pelos polímeros álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e Poloxamer 407, e extrato de PRP para a obtenção de filmes utilizando impressão 3D. Foram analisados os perfis de textura e reológico do material, bem como tempo de secagem e densidade das formulações. Os materiais de impressão denotaram coesividade e elasticidade adequadas para estruturação de filmes, especialmente com a presença da PRP. Todas as formulações demostraram comportamento newtoniano e viscoelasticidade, apresentando perfil reológico aplicável para utilização na impressão de filmes em 3D. Os resultados obtidos também evidenciaram homogeneidade de dados entre a utilização de extratos diferentes, permitindo a reprodutibilidade no uso da própolis como ativo farmacológico.

## INTRODUÇÃO

A tecnologia de impressão em três dimensões (3D) pode ser utilizada para obtenção de filmes farmacêuticos, favorecendo a personalização do tratamento terapêutico. A técnica de extrusão de semissólidos precisa de um material de impressão viscoso o suficiente para ser depositado em camadas na mesa de impressão e ao mesmo tempo capaz de sofrer extrusão (Quodbach, 2019).
Alguns estudos já avaliaram propriedades da combinação de polímeros como o álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) e Poloxamer 407 (P407) para a

elaboração de filmes (Vecchi, 2019). O PVA é solúvel em água, mas com hidrofilicidade limitada e estrutura rígida, o PVP, por sua vez, é um bom receptor de prótons. Ao serem combinados, apresentam capacidade de absorver água e fluidos biológicos, como também uma boa estruturação da rede polimérica formada (Teodorescu, M. et al, 2019; Vecchi, 2019).
O Poloxamer 407 (P407) é um copolímero, e em sinergismo com o PVA pode favorecer o aumento da viscosidade e aumentar a força de estruturação dos sistemas fimógenos (Abou-Shamat et al., 2019; Vecchi, 2019).
Assim, o objetivo deste trabalho consistiu em investigar as propriedades físicas e físico-químicas de materiais de impressão compostos pelos polímeros PVA, PVP e P407 e extrato de própolis como ativo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram preparados dois extratos alcoólicos de PRP a 30% (m/m), o primeiro (PE1) com PRP advinda do apiário da Fazenda Experimental de Iguatemi da Universidade Estadual de Maringá (FEI-UEM) e o segundo (PE2) a partir de um *pool* de PRP orgânica da região da União da Vitória. As PRP foram cedidas pelo LABSLif-UEM
O material de impressão foi desenvolvido dispersando os polímeros em solventes adequados (Vecchi, 2019). Foram utilizadas as massas de 0,825; 0,1 e 0,175 g dos polímeros PVA, PVP e P407 respectivamente, sendo os dois últimos dispersos em etanol e o primeiro em água quente. Após a dispersão ocorreu a mistura e agitação magnética da formulação. Quando o extrato estava presente, era adicionado à dispersão etanólica de PVP, na concentração de 15% (m/m), considerando seu resíduo seco em relação ao total de sólidos da formulação. Foram preparadas três formulações diferentes: F1 (branco) sem extrato, F2 com o PE1 e F3 com o PE2.
A densidade relativa das formulações foi determinada pelo método da Farmacopeia 6° Edição. Para o teste de secagem, alíquotas das formulações foram colocadas em lâminas de vidro e seu tempo de secagem foi controlado por meio de fotos e diferença de massa, entre 0 e 105 minutos.
Para a análise de perfil de textura (APT) foi utilizado um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®). nas temperaturas de 25 e 37 ºC.
A análise reológica foi realizada com auxílio de um reômetro - MARS II (Haake®), com geometria cone-placa de 60 mm, na temperatura de 25°C. Para a análise de fluxo contínuo, foi utilizado um gradiente de cisalhamento partindo de 0 $s^{-1}$ até 2000 $s^{-1}$, conforme o material de impressão em análise. Para a análise oscilatória a Região Viscoelástica Linear (RVL) foi encontrada e o teste foi realizado entre o intervalo de frequência 0,1 a 10,0 Hz,utilizando o programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As três formulações diferentes foram submetidas a todos os testes, e os resultados obtidos foram semelhantes. Para todas as análises foi calculado o desvio padrão e

coeficiente de variação. Todas as formulações apresentaram densidade relativa próxima de 0,93 g/mL.

No teste de secagem F1, F2 e F3 secaram entre 90 e 105 minutos, a perda de solvente foi calculada e cada formulação perdeu aproximadamente, 0,1 g de solvente através da evaporação. Essa homogeneidade de dados auxilia no momento da impressão possibilitando a padronização do tempo e da temperatura para secagem na mesa de impressão da impressora 3D.

Para a APT os resultados obtidos foram analisados e notou-se que a dureza diminuiu em função da adição dos extratos. Por meio desta técnica não foi possível calcular valor de adesividade para as formulações. Além disso, todas apresentaram valor de compressibilidade semelhantes.

A adição do extrato de PRP aumentou a coesividade das formulações, provavelmente devido a composição resinosa e cerosa do extrato. A elasticidade manteve um padrão próximo a 0,96 mm para todas as amostras. Esses resultados demonstram novamente a possibilidade de padronização da impressão uma vez que as formulações não necessitam de adequações distintas.

Por sua vez, com a avaliação do comportamento reológico de cisalhamento contínuo do material permitiu analisar a viscosidade, índice de consistência, tensão de cisalhamento e área de histerese. Foi possível classificar todas as formulações em newtonianas (n=1), com tendência a *shear-thinning*, ou seja, há uma diminuição da viscosidade inversamente proporcional a tensão.

O parâmetro que se apresentou divergente entre as formulações foi o índice de consistência, sendo o da F3 menor, podendo estar diretamente relacionada à composição do extrato de própolis utilizado e sua interação com o sistema polimérico. Quanto ao valor de cedência, os mesmos não foram significativos, ou seja, nessa temperatura as formulações fluem prontamente.

Com a análise da reologia oscilatória foi possível prever o comportamento das amostras frente a movimentos durante o preparo dos filmes farmacêuticos. Foram avaliados os parâmetros G', G'' e η'. Foi possível notar em todas as amostras, no intervalo de frequência 0,1 a 10 Hz, a relação G'' > G' evidenciando que à 25 °C as formulações perdem mais energia do que armazenam perante a força aplicada, isso caracteriza uma menor elasticidade. A variação entre as formulações não foi significativa e todas seguem um mesmo padrão. As formulações apresentaram tan δ > 1 caracterizando-se viscoelásticas com predomínio do módulo viscoso, porém ao aumentar a frequência a elasticidade aumentou, modificando o comportamento da formulação.

Já a viscosidade dinâmica variou entre as formulações, mas não entre as frequências. De 0,1 a 10 Hz não houve mudanças no comportamento de fluxo, porém a F3 resistiu bem mais ao fluxo do que a F1 (branco). O aumento da viscosidade se apresentou intimamente ligado com a utilização do extrato de própolis, uma vez que as duas formulações contendo extrato obtiveram valores elevados. Assim sendo, a reologia oscilatória demonstrou que as amostras possuem características de um líquido viscoso e de dispersão polimérica, podendo ser utilizada com êxito na impressão de filmes farmacêuticos para uso terapêutico.

## CONCLUSÕES

A caracterização proposta teve seu objetivo concluído e revelou a reprodutibilidade da utilização de diferentes extratos de PRP como insumo farmacêutico ativo devido aos perfis reológicos e textura semelhantes entre as formulações, bem como a homogeneidade dos dados de densidade e tempo de secagem. O comportamento newtoniano obtido pela reologia de cisalhamento contínuo, bem como o módulo viscoso superior ao elástico apresentado pela reologia oscilatória, permite a utilização das formulações como material de impressão na impressora 3D.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq, CAPES, Fundação Araucária, UEM, ao orientador Lucas de Alcântara Sica de Toledo, ao coorientador Marcos Luciano Bruschi e ao Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos (LABSiF).

## REFERÊNCIAS

ABOU-SHAMAT, M. A.; CALVO-CASTRO, J.; STAIR, J.L.; COOK, M.T. Modifying the Properties of Thermogelling Poloxamer 407 Solutions through Covalent Modification and the Use of Polymer Additives. **Macromol. Chem. Phys.**, v. 220, n.16, p.1-19, jul. 2019. Disponível em: https://onlinelibrary-wiley.ez79.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1002/macp.201900173. Acesso em: 14 ago. 2023.

AITA, I. E.; BREITKREUTZ, J.; QUODBACH, J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted micro syringe printing. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Dusseldorf, Alemanha, v. 134, p. 29–36, jan. 2019. Disponível em: https://www-sciencedirect.ez79.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0939641118309044?via%3Dihub. Acesso em: 30 ago. 2023.

SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development**. eCAM,** v. 2015, p. 1-29, fev/maio 2015. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/206439/. Acesso em: 15 jul. 2023.

TEODORESCU, M.; BERCEA, M.; MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. **Biotechnol. Adv.**, v. 37, n. 1, p. 109-131, jan/fev. 2019. Disponível em: https://www-sciencedirect.ez79.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0734975018301927?via%3Dihub. Acesso em: 30 ago. 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) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2019.