

CARACTERIZAÇÃO DA IMPRESSÃO DE FILMES FARMACÊUTICOS CONTENDO PRÓPOLIS

Letícia Bitencourt Linz (PIC/UEM), Bianca Emanoeli Souza (PIC/UEM), Marcos Luciano Bruschi (Orientador). Hélen de Cássia Rosseto (Co-Orientadora). E-mail: mlbruschi@uem.br

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

Área e subárea: Ciências da Saúde/Farmácia

Palavras-chave: Impressão 3D; medicamento personalizado; liberação modificada.

RESUMO

A terapia medicamentosa individualizada é um desafio na indústria farmacêutica, destacando a necessidade de doses específicas para cada paciente. A impressão 3D surge como uma alternativa promissora para personalizar, garantir a segurança e eficácia dos tratamentos. Neste contexto, a impressão por *Pressure-Assisted Microsyringe* (PAM) se destaca por permitir o desenvolvimento de filmes farmacêuticos (FF) com liberação modificada. O objetivo deste trabalho foi realizar a caracterização de uma formulação farmacêutica contendo álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407, utilizando a impressão por PAM. Para tanto, dois tipos de filmes foram impressos, um contendo a mistura polimérica e outro, com igual composição, acrescido de extrato de própolis. Os filmes foram submetidos a testes físicos e físico-químicos. Os resultados indicaram que os filmes impressos apresentaram características físico-químicas apropriadas e que a própolis interagiu com o sistema, melhorando a adesividade ao tato e homogeneidade da forma farmacêutica final. Além disso, a partir do teor de polifenóis e do teste de espessura foi possível visualizar a robustez da técnica de impressão. Os resultados destacaram o potencial da impressão 3D na produção de formulações farmacêuticas personalizadas e eficazes, com possíveis futuras aplicações clínicas.

INTRODUÇÃO

Filmes farmacêuticos são formas de administração que permitem a liberação modificada de diferentes ativos (Bruschi, 2015). Uma técnica inovadora que pode obter esses filmes é a impressão em três dimensões (3D), já utilizada em diversos ramos da ciência. Esta técnica possibilita a impressão de medicamentos

personalizados, com doses específicas e alta precisão. As técnicas baseadas em microseringa assistida por pressão (PAM) permite partir de materiais semissólidos para obtenção de um sólido, oferecendo uma vantagem significativa: possibilita a incorporação de insumos farmacêuticos ativos (IFA) sensíveis ao calor, como produtos naturais, devido à baixa temperatura de preparação (Rosseto, 2020).

Um IFA natural de grande interesse é a própolis (PRP), conhecida por suas propriedades terapêuticas, incluindo ação cicatrizante, antiviral, antimicrobiana, antioxidante e anestésica. Produzida pelas abelhas *Apis mellifera* L. a partir de diversas fontes vegetais, a própolis protege a colmeia contra microrganismos invasores. Para uso terapêutico, a PRP passa por processos de extração, sendo o extrato hidroalcoólico em concentrações de 10% e 30% (m/m) amplamente utilizado. Esses extratos podem ser incorporados em sistemas farmacêuticos, como filmes, para aprimorar as propriedades terapêuticas e a liberação de ativos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi preparar e caracterizar filmes farmacêuticos por impressão 3D contendo extrato hidroalcoólico de própolis.

MATERIAIS E MÉTODOS

O material de impressão foi preparado com 1 g de polímero seco, utilizando polivinilpirrolidona (PVP) e poloxamer 407 (P407) dispersos em etanol e álcool polivinílico (PVA) disperso em água aquecida. Os extratos de PRP foram adicionados na dispersão etanólica de PVP em concentração de 15% (m/m) em relação ao resíduo seco. A impressão foi realizada em impressora 3D de código aberto pela técnica de extrusão de semissólidos baseada na PAM, com camadas de 0,2 mm de altura (3 camadas) e mesa aquecida a 30 °C. A caracterização dos filmes envolveu análise macro e microscópica por microscopia eletrônica de varredura (MEV) no modelo SS 5500 (Shimadzu®, Tóquio, Japão), teor de polifenóis por espectrofotometria ($\lambda = 760$ nm), previamente validado em laboratório (ROSSETO, 2020), e avaliação de pH e espessura, utilizando um espessímetro. A propriedade bioadesiva foi testada por analisador de textura TA-XTplus no modo de tensão, a força bioadesiva das formulações foram avaliadas, por meio da força necessária para remover a formulação em contato com a pele de orelha suína (*ex vivo*).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi utilizado um extrato de própolis a 30%(m/m), previamente padronizado (FEI-UEM) (23°24' 2" S, 52°1' 50" W). Duas formulações foram preparadas para a obtenção dos filmes: a formulação 1 (F1), composta por PVA, PVP e P407, sem adição da PRP, e a formulação 2 (F2), que continha os mesmos polímeros com a

adição da PRP. Ambas as formulações apresentaram viscosidade adequada para impressão e características físico-químicas apropriadas para a produção de filmes farmacêuticos. Os filmes foram impressos em padrão concêntrico com três camadas de 0,2 mm de altura, e após a impressão foram deixados para secagem por 90 minutos. Os filmes resultantes se apresentaram homogêneos, sem a presença de grumos, rachaduras, bolhas ou marcas de impressão pela avaliação macroscópica. A formulação F2 apresentou mais adesividade ao tato e flexibilidade em relação ao branco. A avaliação por MEV, foi realizada. O F1 apresentou uma superfície mais porosa (F1-A), isto provavelmente ocorreu devido a evaporação do solvente durante o processo de secagem, já nos filmes com PRP (F2-A) a superfície se apresentou mais lisa, sugerindo que a PRP interagiu com o sistema preenchendo o emaranhado polimérico.

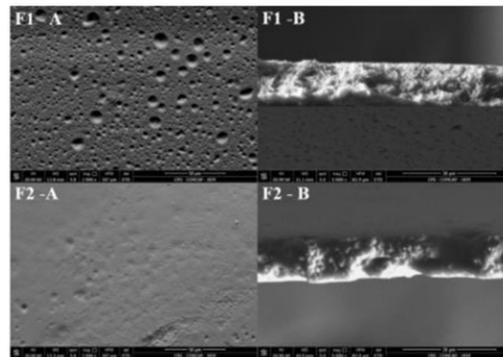


Figura 1. Microscopia eletrônica de varredura para os sistemas compostos por PVA, PVP e P407 (Filme branco – F1), e PVA, PVP, P407 e própolis (F2). Os quadros A apresentam a região plana dos filmes (2000X) e os quadros B, apresentam região de fratura dos filmes (5000x).

Os filmes brancos apresentaram espessura média de $0,0456 \pm 0,003$ mm, enquanto os filmes com própolis tiveram espessura média de $0,0420 \pm 0,004$ mm, sem diferença significativa entre eles. Esses resultados indicam que a padronização dos parâmetros de impressão resultou em filmes replicáveis e robustos, garantindo doses uniformes e precisas. A média obtida do pH dos filmes contendo extrato de própolis foi de $6,2 \pm 0,17$, enquanto a média do pH dos filmes brancos foi de $5,2 \pm 0,2$. No teste de bioadesão, não houve diferença significativa entre os filmes. Os filmes brancos e com própolis apresentaram bioadesão de $0,087 \pm 0,012$ N e $0,080 \pm 0,012$ N, respectivamente. O mesmo foi observado para o trabalho de bioadesão, ambos apresentaram o valor de $0,012 \pm 0,001$ N.mm. Para esse ensaio, foram utilizados filmes de três camadas com área total de 400 mm^2 . O teor de polifenóis médio foi de $0,146 \pm 0,009$ g, evidenciando que houve reprodutibilidade de dose entre as amostras impressas.

CONCLUSÕES

Os objetivos propostos no trabalho foram atendidos e realizados. A dispersão polimérica utilizada como material de impressão permitiu a impressão de filmes farmacêuticos com características físico-químicas apropriadas para a impressão. Foi possível obter filmes impressos homogêneos, com ausência de bolhas ou rachaduras. O filme com própolis apresentou alta adesividade ao tato. Ademais, as características microscópicas sugerem que a própolis interage com o sistema polimérico favorecendo filmes mais homogêneos e menos porosos. A técnica de impressão se mostrou reproduzível, uma vez que os filmes apresentaram valores de espessura e teor de polifenóis muito próximos, sem diferença significativa. Dessa forma, as características dos filmes avaliados evidenciaram que a técnica de impressão 3D de semissólidos utilizada para obtenção dos filmes nesse trabalho é promissora para a produção de formas farmacêuticas sólidas.

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. **Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems**. 1 ed. Woodhead Publishing, 2015. 208p

VECCHI, C. F. **Desenvolvimento de filmes bioadesivos compostos por álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poloxamer 407 a serem utilizados para liberação modificada de fármacos**. Maringá: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Maringá; 2020. Dissertação de Mestrado. 258.

ROSSETO, H. C. **Desenvolvimento de carreadores filmógenos contendo própolis visando o tratamento auxiliar do câncer de pele**. 2020. 276 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2020.