

PRODUÇÃO DE SUPRIMENTOS BIODEGRADÁVEIS A BASE DE PCL E ESTATINA PARA FDM

Congresso Brasileiro De Manufatura Aditiva, 1ª edição, de 30/11/2020 a 01/12/2020

ISBN dos Anais: 978-65-86861-62-4

JUNIOR; Neilton Paixão de Jesus ¹, GARCIA; Yasmim dos Anjos ², GRAÇA; Guido Rezende de Alencastro ³, SILVA; Cristiane Evelise Ribeiro da ⁴, MENDONÇA; Roberta Helena ⁵

RESUMO

1.0.Introdução O processo de Manufatura Aditiva (MA) já é amplamente conhecido e vêm sendo aplicado em setores de entretenimento até os setores de saúde, especificamente nas áreas farmacêuticas e de próteses (SILVA *et al*, 2014). Esta técnica teve origem na década de 1980 e pode ser descrita, segundo a ASTM (F2792-10) como um grupo de técnicas de obtenção de um objeto por um processo de deposição camada-a-camada a partir de um modelo computacional em CAD.

A manufatura aditiva permite a construção de geometrias de elevada complexidade, que métodos tradicionais de processamento não seriam capazes de reproduzir. O que permite fabricação desses tipos de geometrias é o processo computacional que, inicialmente, fatia o modelo CAD em seções transversais, o que torna o processo de construção camada-a-camada de geometrias complexas possível (VOLPATO, 2007).

Esta técnica vem se tornando cada vez mais difundida na indústria, deixando de ser usada somente para prototipagem e passando a ser aplicada no projeto de produtos visando a obtenção de artefatos sob medida. Desde que a técnica de Manufatura Aditiva se tornou popular, a expressão “Impressão 3D” ganhou notoriedade e passou a ser o termo mais utilizado pela mídia tradicional, na internet, nas instituições de ensino e pelo marketing das principais indústrias de manufatura aditiva (LIMA, 2019; WOHLERS, 2012).

Dentre os processos de MA, a modelagem por deposição de filamento fundido (FDM – Fused Deposition Modeling) é uma das que se destaca na indústria e na pesquisa e ensino. O processo de FDM consiste em um cabeçote com movimentação nos eixos horizontais (xy) e no eixo vertical (z). Um filamento termoplástico, geralmente com diâmetro entre 1,75mm e 3mm, é conduzido por um canal, até uma região aquecida no cabeçote onde o filamento é fundido e extrudado (MOHD PU’AD *et al.*, 2020; RAYNA; STRIUKOVA, 2016). A difusão do FDM no meio industrial pode ser explicada pela facilidade de produção de partes funcionais e pelo mínimo desperdício.

O insumo utilizado para o FDM são filamentos poliméricos. Os tipos mais utilizados são o poliláctido láctico (PLA), o politereftalato de etileno glicol (PETG), a poliamida (PA) e a acrilonitrila butadieno estireno (ABS). Uma das principais desvantagens do FDM, é que normalmente os filamentos tendem a não ter uniformidade nas propriedades químicas e físicas quando comparados entre si, isso pode ser justificado pela natureza “Do It Yourself” (DIY), ou seja, não há um órgão regulamentador que estabeleça padrões das propriedades dos filamentos. Uma das formas para superar este problema é a produção de filamentos sob medida. Os

¹ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, neiltonpjj@gmail.com

² PPGEQ, yasminanjosgarcia@hotmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), guido.rezende@int.gov.br

⁴ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, cristiane.evelise@int.gov.br

⁵ PPGEQ, rhmendonca.ufrj@gmail.com

filamentos utilizados no processo de FDM são produzidos por extrusão. A extrusão pode ser definida como um processo de moldagem contínua para produzir um artefato forçando-o através de um perfil (PARENTE, 2006). Com o aumento do interesse da indústria farmacêutica em novas formas de processamento, polímeros não tradicionais passaram a ser usados na produção de filamentos, além da criação de filamentos híbridos, que consistem na combinação de polímeros com fármacos e de polímeros com outros materiais (SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019). Esse interesse é justificado porque as técnicas e os insumos de MA são considerados os mais promissores na busca pela individualização do tratamento de doenças.

Por outro lado, o estímulo a utilização da técnica de FDM não se estende da mesma forma para a produção de insumos. O processo de produção de filamentos carregados com fármacos é complexo, o que acarreta a terceirização da fabricação. Isto posto, a produção de filamentos carregados com fármacos é um processo custoso, demorado e de difícil reprodução. Desse modo, há uma busca por matrizes poliméricas adequadas para a produção de filamento (MACEDO *et al.*, 2020).

Diante do exposto, destaca-se a policaprolactona (PCL), um polímero termoplástico biodegradável de origem sintética que é um dos principais insumos para a produção de biomateriais. O destaque do PCL é justificado por características como a biodisponibilidade, taxa de degradação, processabilidade e estabilidade química. O PCL tem resistência à tração de aproximadamente 17,0 MPa e módulo de elasticidade variando entre 200 e 430 MPa dependendo do peso molecular e de outras condições de produção (ROSA *et al.*, 2001; PAZ *et al.*, 2016; BEZERRA *et al.*, 2015). Com relação as propriedades térmicas, o PCL possui temperatura de fusão (T_m) de 59°C a 64°C e tem temperatura de degradação de aproximadamente 350°C (SIDDIQUI, 2018; LABET; THIELEMANS, 2009; HAYASHI; 1994). O PCL vem galgando espaço no mercado pela necessidade da indústria farmacêutica e de biomateriais, que vem focando suas pesquisas nas áreas de liberação modificada de fármacos e na construção de artefatos flexíveis, resistentes e biodegradáveis (LIMA, 2019).

Este trabalho visa a produção de filamentos de PCL-estatina para ser usado como insumo em processo de manufatura aditiva pela técnica de FDM para aplicação em regeneração tecidual óssea, principalmente de tecidos ósseos com lesões osteoporóticas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do modo de mistura PCL/estatina na morfologia dos filamentos.

2.0. Métodos

Os diferentes filamentos foram produzidos utilizando uma extrusora monorosca FILAMAQ-3D, com diâmetro de bico igual 1,75 mm e programada com temperatura de 60°C. Foram obtidos filamentos contendo: apenas PCL (PCL/p) submetendo ao processo de extrusão 50g de PCL (60.000g/mol) ; contendo PCL e estatina (PCL/EST) a partir de mistura de PCL e estatina (52 g de pellets de PCL mais 8g de estatina em pó; contendo PCL e estatina obtido a partir de uma mistura preparada a partir da adição de uma mistura (1,5 g de estatina:1mL de clorofórmio) a 52g PCL fundido a 60° C somente após a evaporação do solvente a mistura resultante foi adicionada à extrusora e o filamento obtido foi denominado PCL/ESTsol. Neste trabalho foram produzidos três filamentos poliméricos de 1,75 mm de diâmetro utilizados para impressão 3D por FDM: filamento de PCL, filamento de PCL + Estatina e filamento de PCL + Estatina em solução. Os filamentos foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV), utilizando o microscópio HITACHI, model TM3000 localizado no Núcleo de Pesquisa em Qualidade da Madeira do Departamento de Produtos Florestais do Instituto de Florestas/UFRRJ. Para estudo da morfologia dos filamentos foram analisadas a superfície

¹ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, neiltonpjj@gmail.com

² PPGEQ, yasminanjosgarcia@hotmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), guido.rezende@int.gov.br

⁴ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, cristiane.evelise@int.gov.br

⁵ PPGEQ, rhmendonca.ufrj@gmail.com

longitudinal do filamento e a superfície de fratura (seção transversal). A técnica de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para analisar, quimicamente, os filamentos. Para tal, os filamentos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) com o objetivo de analisar as interações entre o polímero e o fármaco. As análises foram feitas em espectrômetro Bruker, modelo Vertex 70 com Platinum ATR no Laboratório de Química Orgânica - IQ/UFRRJ sob as condições de resolução de 4 cm^{-1} , 64 varreduras e faixa de número de onda de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

3.0. Resultados
Foram produzidos filamentos os filamentos de PCL/p e PCL/EST e PCL/ESTsol. obtidos são apresentadas na Figura 1. Os filamentos contendo o fármaco apresentaram coloração similar à do PCL puro.

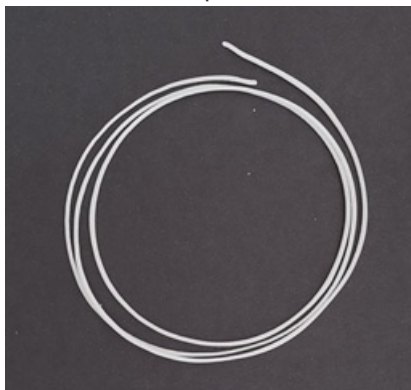


Figura 1. Fotografia do filamento de PCL

obtido após extrusão.

Foram feitas imagens de MEV da mistura obtida a partir do PCL fundido acrescido da mistura estatina/clorofórmio (figura 2). Na figura 2 a é possível observar a presença de partículas na superfície do pellet de PCL, as quais podem estar relacionadas à fusão incompleta deste polímero. Comparando as imagens de MEV da mistura (figura 2 b) e do pellet (figura 2 a) é possível observar que a superfície do pellet e da mistura utilizada para a produção do filamento PCL/ESTsol diferem quanto a morfologia. Na figura 2 b são observadas partículas de estatina com tamanho variando de $30\text{ }\mu\text{m}$ a $0,9\text{ }\mu\text{m}$ (verificado por análise de imagem).

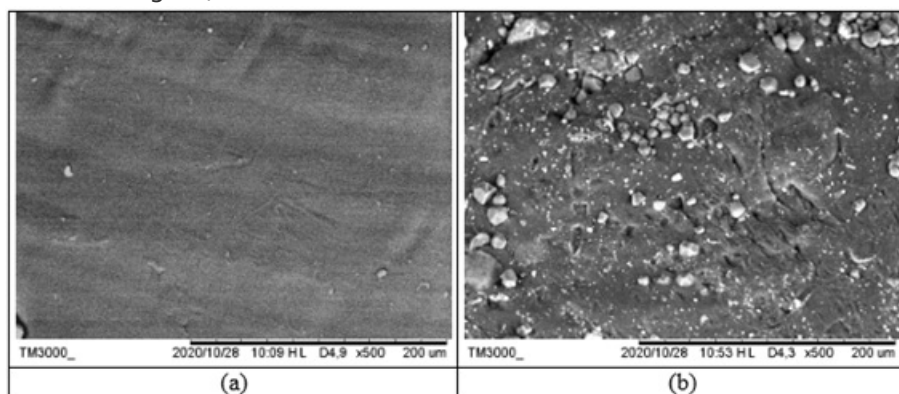


Figura 2: Imagem de microscopia eletrônica de varredura da superfície de pellets de PLA (a) e da mistura a partir da fusão do PCL e posterior incorporação de mistura PCL/estatina.

As imagens de MEV da sessão longitudinal dos filamentos PCL/p, PCL/EST e PCL/ESTsol são apresentadas na Figura 3. A composição e a metodologia empregada na mistura do PCL com a estatina interferem na morfologia da superfície longitudinal dos filamentos. Assim como observado para o pellet de PCL (figura 2 a), fragmentos foram observados na superfície do filamento PCL/p (figura 3 a e figura 3b). A superfície dos filamentos contendo o fármaco também diferem entre si. Para o PCL/EST, produzido a partir da mistura do pellet de PCL com a estatina em pó, observam-se regiões com diferentes teores de fármaco, sugerindo uma não uniformidade da

¹ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, neiltonpjj@gmail.com

² PPGEQ, yasminanjosgarcia@hotmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), guido.rezende@int.gov.br

⁴ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, cristiane.evelise@int.gov.br

⁵ PPGEQ, rhmendonca.ufrj@gmail.com

distribuição do fármaco ao longo do filamento. Já a superfície longitudinal do filamento PCL/Estsol (figura 3 f), sugere maior uniformidade. Contudo, a superfície do filamento PCL/Estsol não apresenta as partículas de fármaco observadas na mistura utilizada para a produção do referido filamento (figura 2 b). Tal fato está relacionado ao processo em si, onde a ação do cisalhamento impellido pela rosca da extrusora resultou na redução do tamanho da partícula do fármaco, ficando melhor incorporado na matriz polimérica.

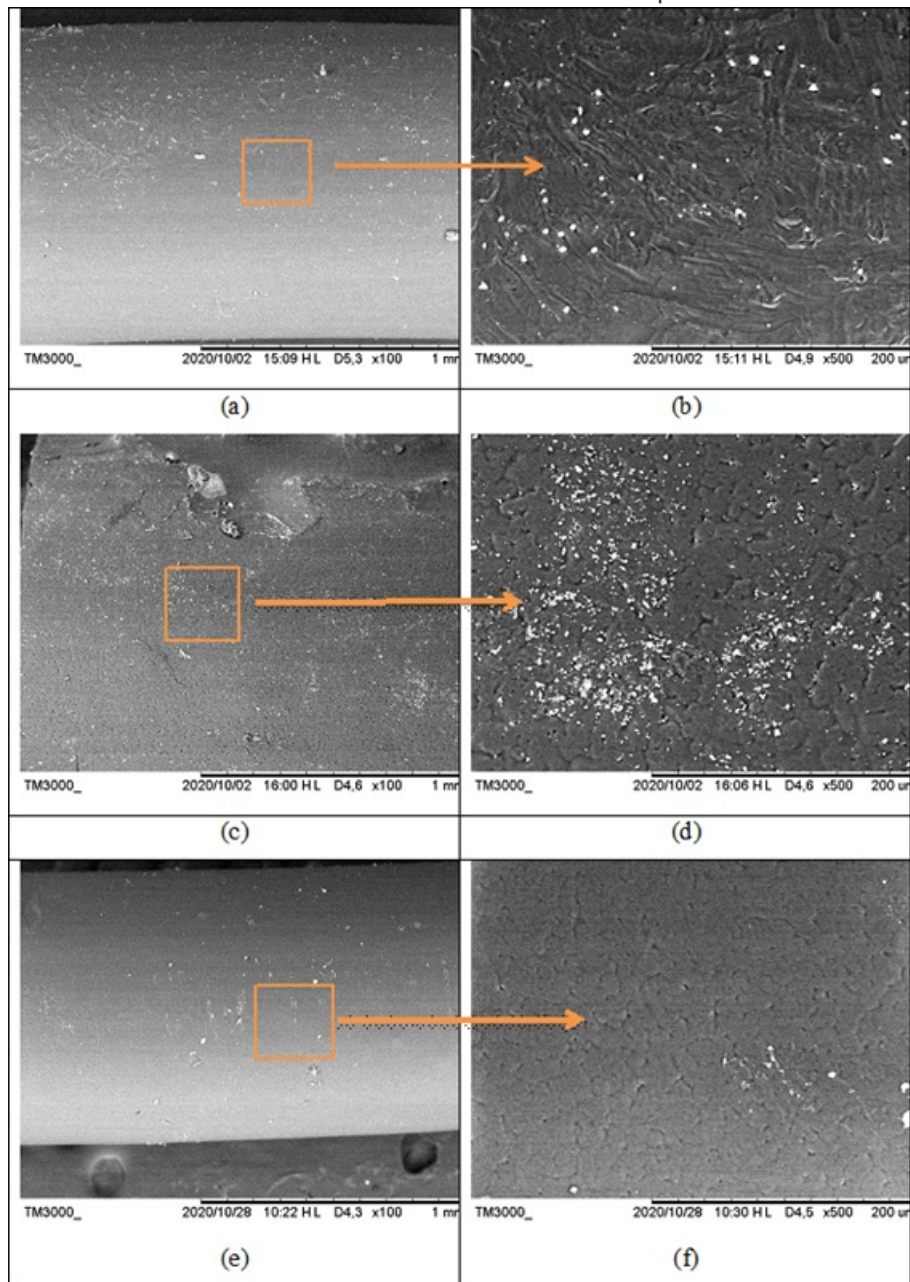


Figura 3: Imagem de microscopia eletrônica de varredura da superfície longitudinal de filamentos: PCL/p (a) e (b); PCL/EST (c) e (d) e PCL/ESTsol (e) e (f).

As imagens de MEV da seção transversal dos filamentos também foram obtidas para avaliar o efeito da composição e da mistura na morfologia da parte interna do filamento (figura 4). A morfologia da seção da superfície transversal do filamento de PCL difere daquela observada para a superfície longitudinal, contudo, ainda são observados fragmentos associados à PCL (figura 4 a e b) como vistos nas figuras 2 a e 3 a. Na figura 4c referente ao filamento PCL/EST é possível observar, na superfície transversal, assim como foi observado para a superfície longitudinal, regiões com diferentes teores de fármaco, indicando uma

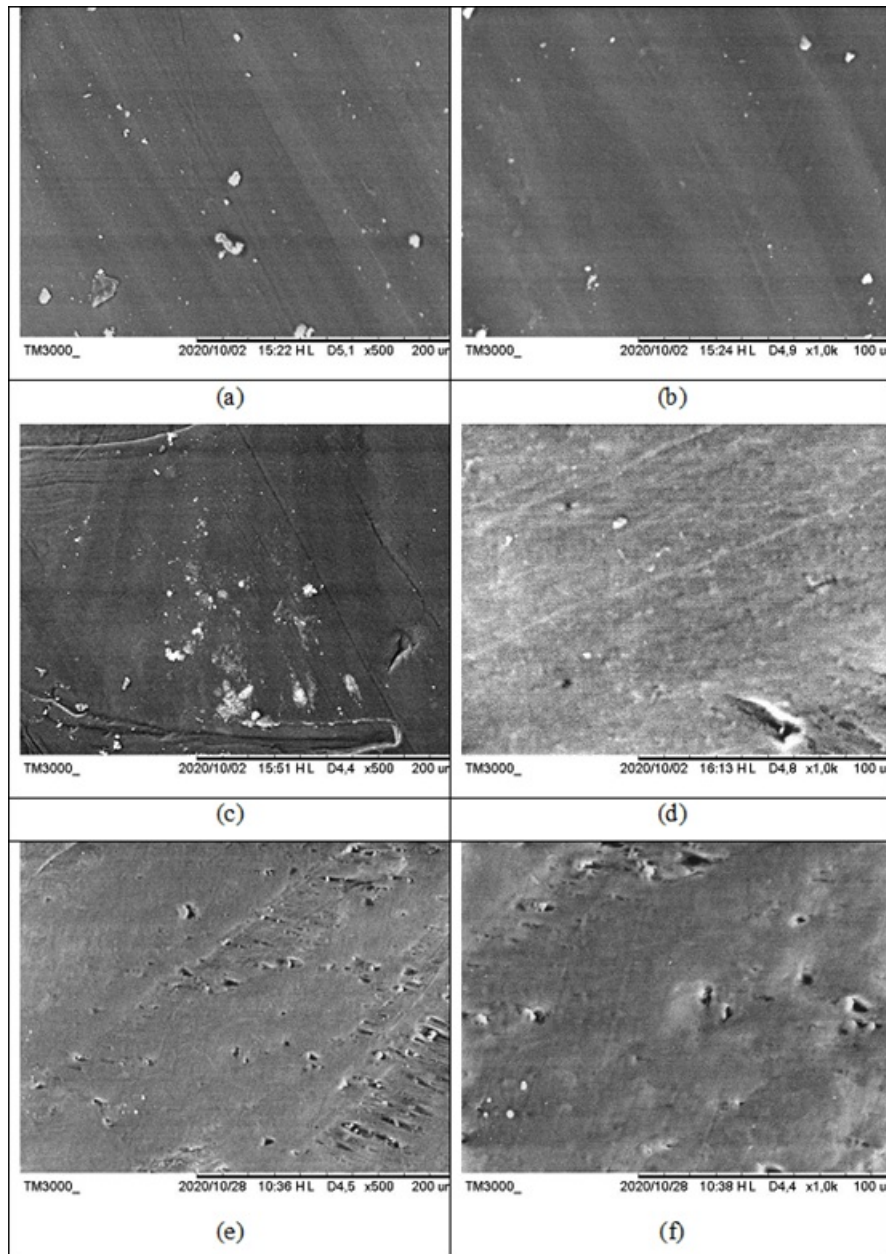


Figura 4: Imagem de microscopia eletrônica de varredura da superfície de fratura de filamentos: PCL/p (a) e (b); PCL/EST (c) e (d) e PCL/ESTsol (e) e (f).

Nas figuras 4e e 4f são apresentadas imagens do filamento PCL/ESTsol onde são observadas estruturas que podem ser atribuídas ao fármaco e outras que sugerem um rasgamento da superfície durante a etapa de fratura. No entanto, comparando as imagens obtidas para os filamentos PCL/EST (figura 4 c e 4 d) e PCL/ESTsol (figura 4 e 4 f) é possível dizer que a produção do filamento a partir da pré-mistura do PCL e da estatina implica na obtenção de um filamento mais homogêneo.

Com o objetivo de avaliar as possíveis interações intermoleculares entre o PCL e a estatina, foram feitas análises de FTIR dos filamentos PCL/p, PCL/EST e PCL/EST sol. As principais bandas características da estatina ocorreram em: 3361 cm^{-1} , 3236 cm^{-1} , por volta de 2593 cm^{-1} , 1646 cm^{-1} e a 1575 cm^{-1} relacionadas, respectivamente ao estiramento das ligações -OH, NH e CH_3 , deformação axial da ligação $\text{C}=\text{O}$ de amida e a deformação angular da ligação N-H. Já as principais bandas observadas para o PCL ocorreram em: 2949 cm^{-1} , 1727 cm^{-1} e em 1257 cm^{-1} associadas, respectivamente a deformação axial assimétrica da ligação

CH₂, deformação axial da carbonila (C=O), Deformação axial assimétrica da ligação COC. Já os espectros dos filamentos PCL/EST e PCL/ESTsol apresentaram bandas características tanto da estatina quanto da PCL. Não foram observados deslocamentos e formação de novas bandas os espectros dos filamentos contendo o fármaco. 4.0.Conclusão

Foram obtidos filamentos de PCL/p, PCL/EST e PCL/ESTsol. A análise de microscopia eletrônica de varredura mostrou que a distribuição do fármaco na matriz de PCL depende do processo utilizado para misturar o PCL e a estatina. Foi observado que a utilização de uma mistura obtida a partir da incorporação de ATV em clorofórmio a uma massa de PCL fundida proporciona a obtenção de filamentos mais homogêneos.

Referências VOLPATO, Neri. Prototipagem Rápida - Tecnologia e Aplicações. São Paulo: Blücher, p 4-10, 2007. WOHLERS, T.T. Wohlers Report. Fort Collins, USA: Wohlers Associates Inc, 2012. SILVA, J.V.L.; MEURER, E.; MEURER, M.I. Prototipagem Biomédica - Aplicações Cirúrgicas, Anais do III Congresso Latino Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, Campinas, 2004. ASTM F2792-10 Standart terminology for additive manufacturing technologies copyright, 2010. RAYNA, T.; STRIUKOVA, L. From rapid prototyping to home fabrication: How 3D printing is changing business model innovation. Technological Forecasting and Social Change, v. 102, p. 214-224, 2016. MOHD PU'AD, N.A.S.; ABDUL HAQ, R.H.; MOHD NOH, H.; ABDULLAH, H.Z.; IDRIS, M.I.; LEE, T.C. Review on the fabrication of fused deposition modeling (FDM) composite filament for biomedical applications. Materials Today. BEZERRA, E.B.; FRANÇA, D.C.; MORAIS, D.D.S.; ARAÚJO, E.M.; ROSA, M.F., OLIVEIRA, A.D. Estudo das propriedades mecânicas e termomecânicas de compósitos de Poli(ε-caprolactona) /Nanolínter. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 10, n. 1, p. 16-20, 2015. PAZ, R.A.; ARAÚJO, E.M.; LEITE, A.M.D.; ROSA, M.F. Obtenção e caracterização de microcompósitos de policaprolactona com nanocelulose. 22^o CBECiMat - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, Natal, RN, Brasil, 2016. MACEDO, J.; SAMARO, A.; VANHOORNE, V.; VERVAET, C.; PINTO, J.F. Processability of poly(vinyl alcohol) based filaments with paracetamol prepared by holt melt extrusion for additive manufacturing. Journal of Pharmaceutics Sciences, p. 1-9, 2020.

PALAVRAS-CHAVE: PCL, FDM. estatina, biomateriais, regeneração óssea

¹ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, neiltonpjj@gmail.com

² PPGEQ, yasminanjosgarcia@hotmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), guido.rezende@int.gov.br

⁴ Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, cristiane.evelise@int.gov.br

⁵ PPGEQ, rhmendonca.ufrj@gmail.com