

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
CURSO DE FARMÁCIA

Tainá Griebler

**LIPOSSOMAS COM TERBINAFINA EM HIDROGÉIS POLIMÉRICOS:
DESENVOLVIMENTO, IMPRESSÃO 3D E APLICAÇÃO ANTIFÚNGICA**

Porto Alegre

2026

Tainá Griebler

**LIPOSSOMAS COM TERBINAFINA EM HIDROGÉIS POLIMÉRICOS:
DESENVOLVIMENTO, IMPRESSÃO 3D E APLICAÇÃO ANTIFÚNGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia, da
Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre, como requisito parcial à
obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Maria Ismenia Zulian Lionzo

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª. Monique Deon

Colaboradora: Prof^ª Dr^ª. Cecília Bittencourt Severo

Porto Alegre

2026

Catálogo na Publicação

Griebler, Tainá

Lipossomas com terbinafina em hidrogéis poliméricos: desenvolvimento, impressão 3D e aplicação antifúngica / Tainá Griebler. -- 2026.

46 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Farmácia, 2026.

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Ismenia Zulian Lionzo ; coorientador(a): Profa. Dra. Monique Deon, Profa. Dra. Cecília Bittencourt Severo .

1. Lipossomas. 2. Hidrogel. 3. Terbinafina. 4. Impressão 3D. 5. Atividade antifúngica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a toda minha família, que sempre me acompanha e vibra comigo em cada passo. Em especial, à minha mãe Karin, e ao meu irmão Maique, por acreditarem em mim, por sempre me apoiarem, me incentivarem e por me darem todo o suporte em todas as etapas. Muito obrigada!

Um agradecimento muito especial àquelas que foram essenciais para a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso: Maria Lionzo, Monique Deon e Cecília Bittencourt Severo. Aprendi muito com vocês e admiro imensamente cada uma. Agradeço por toda a atenção, orientação e apoio ao longo desse processo. Tenho muita sorte por ter tido vocês.

Aos amigos que a vida universitária me deu, obrigada por tornarem a caminhada mais leve. Um agradecimento especial ao Bernardo, minha eterna “duplinha da graduação”: chegar até aqui não teria sido a mesma coisa sem a tua parceria. Agradeço também à Djulia, Carina, Vanessa, Gabi e Nati, amigadas que construí ao longo do curso e que levarei para a vida.

Às meninas do LAB 617, Rebeca, Isaura e Amanda, que dividiram tardes e mais tardes comigo no laboratório, sempre me apoiando, ajudando e tornando tudo mais leve e divertido. Obrigada por tanto!

Às minhas amigadas para além do curso de Farmácia e da universidade, que também estiveram comigo ao longo dessa caminhada, me apoiando e torcendo por mim, o meu muito obrigada.

A todos do grupo de pesquisa NanoBio Interfaces da UFCSPA, obrigada pelas trocas de aprendizado desde 2023.

A todos os professores e técnicos que fizeram parte da minha trajetória ao longo da graduação, meu sincero agradecimento. Todos foram fundamentais para a construção do meu conhecimento e para a minha formação profissional.

Por fim, agradeço a todos que passaram pela minha vida durante essa trajetória acadêmica e que, de alguma forma, torceram por mim e contribuíram para que eu chegasse até aqui. Seja nos estágios, projetos, pesquisas, aulas ou nas pequenas trocas do dia a dia.

Muito obrigada!

RESUMO

As infecções fúngicas cutâneas, especialmente na pele e nas unhas, são prevalentes em diversas faixas etárias e representam um desafio à saúde pública. A terbinafina, antifúngico da classe das alilaminas, é amplamente utilizada, mas sua aplicação tópica apresenta limitações, como a baixa permeação do fármaco, a necessidade de aplicações prolongadas e a reduzida adesão ao tratamento. Nesse contexto, os lipossomas destacam-se como sistemas de liberação promissores, capazes de encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, proporcionando liberação controlada e potencial melhora da eficácia terapêutica. A incorporação desses sistemas em hidrogéis aumenta a estabilidade e a impressão tridimensional (3D) permite a modelagem de filmes personalizados com alta reprodutibilidade e precisão de dose. Partindo desse pressuposto, este trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar um sistema de liberação de terbinafina lipossomal incorporado a uma matriz polimérica, obtido por impressão 3D. Os lipossomas contendo terbinafina (L-TBF) e os lipossomas brancos (L-BR) foram preparados pelo método de hidratação de película fina e caracterizados quanto ao tamanho hidrodinâmico, ao índice de polidispersão e ao potencial zeta. Posteriormente, os sistemas lipossomais foram incorporados a hidrogéis à base de quitosana e gelatina, originando as formulações G-TBF e G-BR, que foram avaliadas quanto ao pH e à espalhabilidade. Em seguida, os hidrogéis foram submetidos à impressão 3D por extrusão semissólida na bioimpressora BioEnder (BioEdTech®), resultando nos filmes F-TBF e F-BR. Os filmes foram caracterizados quanto ao seu diâmetro, massa, perda de água, capacidade de inchamento e perda de massa. Também foram realizadas análises de avaliação antifúngica *in vitro* por ensaios de difusão em disco e de cinética de morte (*time-kill assay*). Os resultados demonstraram a obtenção de lipossomas de tamanho nanométrico, baixa polidispersão e elevado potencial zeta. Os hidrogéis apresentaram propriedades adequadas para a impressão 3D, permitindo a obtenção de filmes com boa reprodutibilidade. Os ensaios de inchamento evidenciaram elevada capacidade de absorção de meio aquoso. Na avaliação antifúngica, o F-TBF inibiu o crescimento de *Nannizzia gypsea* e apresentou maior redução da carga fúngica no ensaio de cinética de morte em comparação com os demais grupos. Dessa forma, os resultados obtidos demonstram o potencial do sistema desenvolvido como alternativa promissora para futuras aplicações tópicas antifúngicas.

Palavras-chave: Lipossomas; Hidrogel; Terbinafina; Impressão 3D; Atividade antifúngica.

ABSTRACT

Cutaneous fungal infections, especially those involving the skin and nails, are prevalent across age groups and represent a public health challenge. Terbinafine, an allylamine antifungal agent, is widely used, however, its topical application presents limitations related to low drug permeation, the need for prolonged applications, and reduced treatment adherence. In this context, liposomes stand out as promising drug delivery systems capable of encapsulating hydrophilic and lipophilic compounds, providing controlled release and potentially improving therapeutic efficacy. The incorporation of these systems into hydrogels increases stability, and three-dimensional (3D) printing enables the production of personalized films with high reproducibility and dose accuracy. Based on this premise, this study aimed to develop and characterize a liposomal terbinafine delivery system incorporated into a 3D-printed polymeric matrix. Terbinafine-loaded liposomes (L-TBF) and blank liposomes (L-BR) were prepared using the thin-film hydration method and characterized regarding hydrodynamic size, polydispersity index, and zeta potential. Subsequently, the liposomal systems were incorporated into chitosan and gelatin-based hydrogels, yielding the G-TBF and G-BR formulations, which were evaluated for pH and spreadability. The hydrogels were then subjected to semisolid extrusion 3D printing using the BioEnder (BioEdTech®) bioprinter, obtaining the F-TBF and F-BR films. The films were characterized in terms of their diameter, mass, water loss, swelling capacity, and mass loss. *In vitro* antifungal evaluations using disk diffusion and time-kill assays were also performed. The results demonstrated the obtainment of nanometer-sized liposomes with low polydispersity and a high zeta potential. The hydrogels exhibited suitable properties for 3D printing, enabling the production of films with good reproducibility. The swelling assays revealed a high capacity to absorb aqueous media. In the antifungal evaluation, F-TBF inhibited the growth of *Nannizzia gypsea* and showed the greatest reduction in fungal load in the time-kill assay compared to the other groups. Therefore, the obtained results demonstrate the potential of the developed system as a promising alternative for future topical antifungal applications.

Keywords: Liposomes; Hydrogel; Terbinafine; 3D printing; Antifungal activity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	Infecções fúngicas e uso do cloridrato de terbinafina	12
2.2	Lipossomas.....	14
2.2.1	Estrutura e propriedades dos lipossomas	14
2.2.2	Métodos de preparação e caracterização dos lipossomas.....	15
2.2.3	Veiculação de lipossomas para administração tópica	17
2.3	Hidrogéis poliméricos	17
2.3.1	Quitosana.....	18
2.4	Métodos de obtenção de filmes.....	19
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	Objetivo geral.....	20
3.2	Objetivos específicos.....	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4.1	Preparação de lipossomas com e sem TBF	21
4.2	Caracterização dos lipossomas com e sem TBF	21
4.3	Incorporação dos lipossomas em hidrogéis.....	21
4.4	Caracterização dos hidrogéis.....	22
4.4.1	pH.....	22
4.4.2	Espalhabilidade	22
4.5	Impressão 3D dos hidrogéis	24
4.6	Caracterização físico-química dos filmes obtidos.....	25
4.6.1	Diâmetro, massa e perda de água	25
4.6.2	Inchamento e perda de massa.....	25
4.7	Avaliação antifúngica dos filmes	26
4.7.1	Determinação do halo de inibição por difusão em ágar	26
4.7.2	Ensaio de cinética de morte (<i>time-kill assay</i>).....	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	Caracterização de lipossomas com e sem TBF	29
5.2	Caracterização dos hidrogéis.....	32
5.2.1	pH.....	32
5.2.2	Espalhabilidade	33

5.3	Caracterização físico-química dos filmes	35
5.3.1	Diâmetro, massa e perda de água dos filmes	35
5.3.2	Inchamento e perda de massa.....	36
5.4	Avaliação antifúngica dos filmes	39
5.4.1	Determinação do halo de inibição por difusão em ágar	39
5.4.2	Ensaio de cinética de morte (<i>time-kill assay</i>).....	40
6	CONCLUSÃO	43
7	REFERÊNCIAS	44

7 REFERÊNCIAS

- ABRUZZO, Angela *et al.* Association of mucoadhesive polymeric matrices and liposomes for local delivery of miconazole: A new approach for the treatment of oral candidiasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 661, p. 124461, ago. 2024.
- AL-BARGHOUTHY, Elham Y. *et al.* Comparative Evaluation of Spreadability Measurement Methods for Topical Semisolid Formulations/A Scoping Review. **Gels**, v. 11, n. 12, p. 1006, 12 dez. 2025.
- ALI, S.; YOSIPOVITCH, G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. **Acta Dermato Venereologica**, v. 93, n. 3, p. 261–267, 2013.
- ALJAWAHIRY, Thair *et al.* Simulation of Drug Release in Expanding Hydrogels Containing Chitosan and Gelatin. **Journal of Chemical Health Risks**, n. Online First, ago. 2023.
- ARABPOUR, Zohreh *et al.* Hydrogel-Based Skin Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4, p. 1982, 6 fev. 2024.
- ATRE, Prachi; RIZVI, Syed A. A. A brief overview of quality by design approach for developing pharmaceutical liposomes as nano-sized parenteral drug delivery systems. **RSC Pharmaceutics**, v. 1, n. 4, p. 675–688, 2024.
- AUEL, Tobias *et al.* 3D printing of pharmaceutical dosage forms: Recent advances and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 217, p. 115504, fev. 2025.
- AYATOLLAHI MOUSAVI, Seyed Amin *et al.* Advances of liposomal mediated nanocarriers for the treatment of dermatophyte infections. **Heliyon**, v. 9, n. 8, p. e18960, ago. 2023.
- BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. **Journal of Molecular Biology**, v. 13, n. 1, p. 238–IN27, ago. 1965.
- BILIUTA, Gabriela *et al.* Development and Characterization of Polymeric Films Loaded with Terbinafine for Fungal Infection Treatment. **Polymers**, v. 17, n. 8, p. 1004, 8 abr. 2025.
- BOM, Sara *et al.* On the progress of hydrogel-based 3D printing: Correlating rheological properties with printing behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 615, p. 121506, mar. 2022.
- CARRANZA, Teresa *et al.* Formulation and 3D Printing of Collagen/Chitosan Inks: Tailoring the Scaffold Properties. **Gels**, v. 12, n. 3, p. 261, 21 mar. 2026.
- CHANYACHAILERT, Pattiya; LEEYAPHAN, Charussri; BUNYARATAVEJ, Sumanas. Cutaneous Fungal Infections Caused by Dermatophytes and Non-Dermatophytes: An Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Presentations, and Diagnostic Testing. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 6, p. 669, 14 jun. 2023.
- ELKORDY, Amal Ali *et al.* Liposomes and Their Therapeutic Applications in Enhancing Psoriasis and Breast Cancer Treatments. **Nanomaterials**, v. 14, n. 21, p. 1760, 1 nov. 2024.

EL-SHALL, Hadeel *et al.* Innovative mycosynthesis of chitosan nanoparticles via bionanofactory *Penicillium crustosum*: optimization, characterization, and application against building-deteriorating fungus, *Trichosporon asahii*. **Biotechnology for Biofuels and Bioproducts**, v. 19, n. 1, p. 23, 19 fev. 2026.

FALOTICO, Julianne M.; LIPNER, Shari R. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. Volume 15, p. 1933–1957, set. 2022.

GRIJALVO, Santiago *et al.* Biodegradable liposome-encapsulated hydrogels for biomedical applications: a marriage of convenience. **Biomaterials Science**, v. 4, n. 4, p. 555–574, 2016.

GUIMARÃES, Diana; CAVACO-PAULO, Artur; NOGUEIRA, Eugénia. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, p. 120571, maio 2021.

HAY, Roderick. Therapy of Skin, Hair and Nail Fungal Infections. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 99, 20 ago. 2018.

KALIARAJ, Gobi *et al.* Hydrogels—A Promising Materials for 3D Printing Technology. **Gels**, v. 9, n. 3, p. 260, 22 mar. 2023.

KNORST, M. T. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Porto Alegre, 1991. 228p. [Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul].

KOUTSOULAS, Charalampos *et al.* Preparation of Liposomal Nanoparticles Incorporating Terbinafine <I>In Vitro</I> Drug Release Studies. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 6, p. 4529–4533, 1 jun. 2014.

ŁABOWSKA, Magdalena B. *et al.* Influence of Cross-Linking Conditions on Drying Kinetics of Alginate Hydrogel. **Gels**, v. 9, n. 1, p. 63, 12 jan. 2023.

LARGE, Danielle E. *et al.* Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113851, set. 2021.

LI, Mingyuan *et al.* Composition design and medical application of liposomes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 164, p. 640–653, fev. 2019.

LIU, Junye *et al.* Size-Dependent Absorption through Stratum Corneum by Drug-Loaded Liposomes. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 8, p. 1429–1437, ago. 2021.

LOMBARDO, Domenico; KISELEV, Mikhail A. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 543, 28 fev. 2022.

MATICA, Mariana Adina *et al.* Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 5889, 24 nov. 2019.

MUENZEL, K., BUECHI, J., SCHULTZ, O.E. (Hrsg.). **Galenisches Praktikum**. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1959.

NÉMETH, Zsófia *et al.* Quality by Design-Driven Zeta Potential Optimisation Study of Liposomes with Charge Imparting Membrane Additives. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 9, p. 1798, 26 ago. 2022.

OLIVEIRA, Rafaela Santos *et al.* 3D-Printed Products for Topical Skin Applications: From Personalized Dressings to Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 1946, 17 nov. 2021.

PANRAKSA, Pattaraporn *et al.* Characterization of Hydrophilic Polymers as a Syringe Extrusion 3D Printing Material for Orodispersible Film. **Polymers**, v. 13, n. 20, p. 3454, 9 out. 2021.

POZNANSKI, Pawel; HAMEED, Amir; ORCZYK, Wacław. Chitosan and Chitosan Nanoparticles: Parameters Enhancing Antifungal Activity. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 2996, 27 mar. 2023.

RYDER, N. S. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. **British Journal of Dermatology**, v. 126, n. s39, p. 2–7, fev. 1992.

SCHLICH, Michele *et al.* Design and development of topical liposomal formulations in a regulatory perspective. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 12, n. 8, p. 1811–1828, nov. 2021.

SEOANE-VIAÑO, Iria *et al.* Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 367–389, abr. 2021.

SIMONETTI, Oriana *et al.* *In vitro* activity of the protegrin IB -367 alone and in combination compared with conventional antifungal agents against dermatophytes. **Mycoses**, v. 57, n. 4, p. 233–239, out. 2013.

TANRIVERDI, Sakine Tuncay *et al.* Terbinafine hydrochloride loaded liposome film formulation for treatment of onychomycosis: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **Journal of Liposome Research**, v. 26, n. 2, p. 163–173, 2 abr. 2016.

TANRIVERDI, Sakine Tuncay; ÖZER, Özgen. Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4–5, p. 628–636, mar. 2013.