

Mariana Pires Ferreira

Recurso a técnicas de impressão 3D para personalização de medicação em ambiente
hospitalar – Estudos de pré-formulação



Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Mariana Pires Ferreira

Recurso a técnicas de impressão 3D para personalização de medicação em ambiente
hospitalar – Estudos de pré-formulação

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Recurso a técnicas de impressão 3D para personalização de medicação em ambiente
hospitalar – Estudos de pré-formulação

Mariana Pires Ferreira

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção de grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

RESUMO

De uma maneira geral, os medicamentos produzidos pela Indústria Farmacêutica destinam-se a adultos e possuem versatilidade limitada em termos de: doses; combinação de substâncias ativas; adequação do tipo de formulação e perfil de libertação adequado às características do doente. Em determinados grupos de doentes, a farmacoterapêutica personalizada torna-se a abordagem terapêutica ideal, delineada de acordo com as necessidades específicas de doentes (i.e. pediatria, geriatria e internamento), para os quais a terapêutica convencional apresenta insucesso na resolução do problema de saúde. A personalização maximiza o efeito terapêutico, tornando-o mais seguro, mais eficaz e acessível.

A manipulação é uma alternativa para a personalização da terapêutica farmacológica. No entanto, a manipulação farmacêutica não é isenta de erros de preparação e, em alguns ambientes hospitalares é difícil implementar esta prática, dado o grande número de solicitações e pelo fato de ocupar o pessoal farmacêutico.

As farmácias hospitalares estão, portanto, especialmente interessadas em desenvolver e implementar novos processos de manipulação de medicamentos personalizados que garantam a sua qualidade. Nos últimos anos, a evolução tecnológica permitiu o desenvolvimento de técnicas inovadoras, que por sua vez, tornam a execução da medicina personalizada mais simples, dinâmica e económica. Nesta perspetiva, enquadra-se a técnica da impressão tridimensional (3D).

A presente dissertação tem como objetivos abordar as diferenças entre a farmacoterapêutica do doente da Farmácia comunitária e da Farmácia hospitalar, a necessidade da personalização terapêutica em determinadas subpopulações de doentes (concretamente, no doente pediátrico), e, ainda, contextualizar o uso da técnica de impressão 3D na produção de medicamentos. Além disso, este trabalho apresenta um projeto experimental, no qual foram realizados estudos de pré-formulação, de modo a avaliar a possível aplicação das matérias-primas selecionadas na produção de medicamentos 3D para pediatria.

Palavras-chave: impressão 3D; pediatria; esomeprazol; Ondansetrom; estudos de pré-formulação

ABSTRACT

In general, the medicines produced by the Pharmaceutical Industry are intended for adults and have limited versatility in terms of: doses, combination of active principles, adjustment of the formulation and release profile suited to the patient characteristics. In certain patient groups, the personalized pharmacotherapy is the ideal therapeutic approach, designed according to the specific needs of certain patients (i.e. paediatrics, geriatrics and hospitalised), for whom conventional therapy fails to solve their health problem. Personalization maximizes the therapeutic effect, making it safer, more effective and accessible.

Manipulation is an alternative for the personalization of the pharmacological therapy. However, pharmaceutical manipulation is not devoid of preparation errors and in some hospital environments it's difficult to implement this practice, given the large number of requests and the fact that it occupies the pharmaceutical staff.

Hospital pharmacies are, therefore, particularly interested in developing and implementing new processes for handling customised medicines that guarantee their quality. In the last years, technological evolution allowed the development of innovative techniques, which in turn make the implementation of personalized medicine simpler, more dynamic and economical. Three-dimensional (3D) printing is an example that suits this perspective.

The present dissertation aims to address the differences between the pharmacotherapy of the community pharmacy patient and the hospital pharmacy, the need for therapeutic customization in certain subpopulations of patients (specifically the paediatric patient), and, also, to contextualize the use of the 3D printing technique in medicine production. Additionally, this work presents an experimental project, in which pre-formulation studies were performed in order to evaluate the possible application of the selected raw materials in the production of 3D paediatric drugs.

Keywords: 3D-Printing; paediatric; esomeprazole; ondansetron; preformulation studies

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todo o carinho, dedicação e por apoiarem incondicionalmente os meus sonhos.

À minha irmã, que me inspira a ser a melhor profissional de saúde possível.

Um especial obrigada ao Professor Doutor José Catita e à Professora Doutora Carla Martins Lopes, por acreditarem nas minhas capacidades e por todo apoio inigualável na realização deste projeto.

A todos os amigos, colegas e docentes da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, obrigada pelos bons momentos que tornaram esta jornada de aprendizagem inesquecível.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	I
ABSTRACT	II
AGRADECIMENTOS.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ABREVIATURAS.....	IX
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Farmacoterapêutica do doente da Farmácia comunitária versus Farmácia hospitalar	4
1.2. Necessidades específicas do doente Pediátrico.....	8
1.3. Impressão 3D em Ciências Farmacêuticas	12
1.3.1. Contextualização da técnica de impressão 3D	12
1.3.2. Medicamentos disponíveis e Potencialidades	17
1.4. Necessidade de personalização das formulações com Esomeprazol e Ondansetrom em Pediatria	20
1.4.1. Farmacologia, farmacodinâmica e farmacoterapêutica pediátrica	20
II. ESTUDO EXPERIMENTAL	26
2.1. Objetivos.....	26
2.2. Materiais e Métodos	28
2.2.1 Seleção das matérias-primas	28

2.2.2. Caraterização das matérias-primas	29
2.2.2.1. Método da perda de massa por secagem	30
2.2.2.2. Determinação da massa volúmica após compactação (F.P. 9.0)	31
2.2.2.3. Microscopia Eletrónica de Varrimento (SEM, <i>Scanning Electron Microscopy</i>)	32
2.2.2.4. Difração de raio-x de pós (X-RPD, <i>X-ray Powder Diffraction</i>)	35
2.2.2.5. Análise Térmica Simultânea (STA, <i>Simultaneous Thermal Analysis</i>) ..	38
2.2.2.6. Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC, <i>Differential Scanning Calorimetry</i>).....	39
2.2.3. Estudos das misturas de matérias-primas	41
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
IV. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema do processo estereolitografia.....	13
Figura 2: Esquema do processo fabrico com filamento fundido (FFF).....	15
Figura 3: Esquema do processo sinterização seletiva a laser (SLS).....	16
Figura 4: Esquema do processo processamento digital de luz (DLP)	16
Figura 5: Comprimidos SPRITAM®	18
Figura 6: Representação de um policomprimido contendo cinco fármacos.....	19
Figura 7: Estrutura química do esomeprazol (C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S).	20
Figura 8: Estrutura química do ondansetrom (C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O).	23
Figura 9: Representação esquemática da técnica de SEM.....	34
Figura 10: Esquema do método de contagem de partículas na análise granulométrica.....	35
Figura 11: Representação esquemática do DSC 214 Polyma.....	40
Figura 12: Imagem obtida na análise da amostra de celulose microcristalina (Avicel®) por SEM.....	47
Figura 13: Difractograma da análise de Avicel® pela técnica X-RPD.....	49
Figura 14: Termograma TG/DSC (STA) do Avicel®.....	50
Figura 15: Imagem obtida na análise da amostra de PVP K17 por SEM.....	50
Figura 16: Imagem obtida na análise da amostra de PVP K25 por SEM.....	51
Figura 17: Imagem obtida na análise da amostra de PVP K90 por SEM.....	51

Figura 18: Imagem obtida na análise da amostra de álcool polivinílico Mw30 por SEM	54
Figura 19: Imagem obtida na análise das amostras de esomeprazol Mg. 2H ₂ O por SEM.....	55
Figura 20: Imagem obtida na análise das amostras de esomeprazol Mg 3H ₂ O por SEM.....	56
Figura 21: Imagem obtida na análise da amostra de ondansetrom por SEM.	58

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol.....	22
Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos do Ondansetrom.....	24
Tabela 3: Breve descrição dos diferentes polímeros em estudo.....	29
Tabela 4: Misturas das matérias-primas analisadas pela técnica DSC.....	42
Tabela 5: Resultados obtidos no ensaio da determinação do teor de humidade das matérias-primas.....	44
Tabela 6: Resultados obtidos no ensaio da determinação da massa volúmica após a compactação das matérias-primas.....	45
Tabela 7: Resultados da análise granulométrica do Avicel [®] pela técnica SEM.....	48
Tabela 8: Resultados da análise granulométrica do PVP K17, PVP K25 e PVP 90 pela técnica SEM.....	52
Tabela 9: Resultados da análise granulométrica do PVA Mw 30 pela técnica SEM.....	54
Tabela 10: Resultados obtidos da análise granulométrica do esomeprazol Mg. (2H ₂ O e 3H ₂ O) pela técnica SEM.....	56
Tabela 11: Resultados obtidos da análise granulométrica do ondansetrom pela técnica SEM.....	58
Tabela 12: Resultados obtidos das matérias-primas nas várias propriedades analisadas.....	61

ABREVIATURAS

3D: Tridimensional

5-HT: 5-Hidroxitriptamina

BSED: *Backscatter Electron Detector*

CM: Celulose Microcristalina

DLP: Processamento Digital de Luz, do inglês *Digital Light Processing*

DRGE: Doença de Refluxo Gastroesofágico

DSC: Calorimetria Diferencial de Varrimento, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*

FDA: *Food and Drug Administration*

FFF: Fabrico com Filamento Fundido, do inglês *Fused Filament Fabrication*

F.P.: Farmacopeia Portuguesa

GRAS: Geralmente Reconhecido como Seguro, do inglês *Generally Recognised As Safe*

HE-UFP: Hospital Escola – Universidade Fernando Pessoa

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*

IBPs: Inibidores da Bomba de Protões

IC: Índice de Compressibilidade

ICr: Índice de Carr

I.V.: Intravenosa

Mg.: Magnésio

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVA: Álcool Polivinílico, do inglês *Polyvinyl alcohol*

PVP: Polivinilpirrolidona, do inglês *Polyvinylpyrrolidone*

RH: Razão de Hausner

SEM: Microscopia Eletrônica de Varrimento, do inglês *Scanning Electron Microscopy*

SLA: Estereolitografia, do inglês *Stereolithography*

SLS: Sinterização Seletiva a Lazer, do inglês *Selective Laser Sintering*

STA: Análise Térmica Simultânea, do inglês *Simultaneous Thermal Analysis*

T_{1/2}: Tempo correspondente a uma semi-vida

TGA: Análise Termogravimétrica, do inglês *Thermogravimetric Analysis*

T_{máx}: Tempo no qual é atingido o valor máximo concentração

UFP: Universidade Fernando Pessoa

X-RPD: Difração de raio-x de pós, do inglês *X-Ray Powder Diffraction*

I. INTRODUÇÃO

Um dos grandes objetivos da farmacoterapêutica incide na seleção do tratamento farmacológico mais adequado, o qual contribuirá para a resolução da situação clínica do doente, com o mínimo de efeitos adversos possíveis. Para o sucesso deste objetivo, é necessário compreender que existem determinadas subpopulações de doentes, com características específicas, para as quais a terapêutica farmacológica padronizada disponível pode não ser a mais apropriada, nem a mais eficaz.

Neste contexto, surge o conceito de medicina personalizada. Este conceito considera que se cada doente possui características individuais únicas, seja a nível fisiológico, molecular e comportamental, a sua terapêutica deve ser delineada de acordo com as particularidades desse doente (Goetz and Schork, 2018).

Deste modo, a farmacoterapêutica personalizada é uma vertente que deve ser desenvolvida, no sentido de otimizar a terapêutica dos doentes que possam beneficiar desta, seja na prescrição do fármaco ideal, como na administração da dose mais conveniente e no momento adequado (Hamburg and Collins, 2010).

Atualmente, a evolução tecnológica possibilita a aplicação de técnicas inovadoras a nível farmacêutico para a produção de medicamentos inéditos, com o intuito de proporcionar novas abordagens terapêuticas e maximizar os seus efeitos benéficos.

O recurso a novas tecnologias para a preparação de medicamentos, nomeadamente a impressão tridimensional (3D), permite a obtenção, simples e economicamente viável, de formas farmacêuticas sólidas, em que se pode customizar doses precisas de uma ou mais substâncias ativas, de acordo com as necessidades e o perfil fisiopatológico do doente.

Esta dissertação tem como objetivo contextualizar a tecnologia de impressão 3D na área das Ciências Farmacêuticas, assim como apresentar os resultados obtidos no trabalho experimental realizado no âmbito do projeto Pharm3D Print. Este projeto resulta de uma colaboração entre a Universidade Fernando Pessoa (UFP), o Hospital-Escola da UFP e a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Os resultados apresentados são os obtidos nos estudos de pré-formulação, com o intuito de avaliar a adequação das

matérias-primas selecionadas para a aplicação da técnica 3D, a nível hospitalar, no fabrico de medicamentos para doentes pediátricos.

As razões que levaram à escolha do tema para a realização do trabalho de conclusão de curso prendem-se pelo interesse no mesmo, pelo seu carácter inovador e de impacto na área farmacêutica, e, adicionalmente, pela presença da componente experimental que valida o tema no contexto da realidade prática.

Esta dissertação encontra-se organizada em quatro capítulos. O capítulo 1 aborda a temática do doente hospitalar e as subpopulações de doentes específicos que requerem cuidados específicos nas terapêuticas farmacológicas, apresentando-se a impressão 3D como uma estratégia para conseguir satisfazer essas necessidades. Além disso, este capítulo contextualiza as várias técnicas de impressão 3D, com aplicabilidade na área farmacêutica. O capítulo 2 apresenta o estudo experimental realizado, concretamente os estudos de pré-formulação para aplicação das matérias-primas na produção de formas farmacêuticas sólidas 3D.

O capítulo 3 reporta os resultados obtidos nos estudos de pré-formulação, e, consequentemente, a discussão dos mesmos. O último capítulo menciona as conclusões finais sobre o tema e o estudo realizado.

De acordo com os objetivos pretendidos, realizou-se a pesquisa bibliográfica de artigos científicos e outras publicações (e.g. livros, documentos regulamentares), no período compreendido entre Outubro de 2019 e Janeiro de 2020, em fontes de pesquisa científicas, tais como: o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>).

Na seleção dos artigos e informações presentes em livros obtidas na pesquisa científica usaram-se diferentes critérios, tais como: o interesse para o tema, os artigos científicos e estudos escritos em inglês e português, na sua grande maioria publicados nos últimos 15 anos, salvo a exceção de alguns artigos com data de publicação anterior, os quais foram incluídos pelo conteúdo relevante para esta dissertação.

Adicionalmente, realizou-se um trabalho experimental focado na caracterização das matérias-primas (substâncias ativas e excipientes) e misturas de matérias-primas recorrendo a diferentes métodos de análise: método da perda de massa por secagem

(teor de humidade), ensaio da determinação do volume aparente (Farmacopeia Portuguesa 9.0 - F.P. 9.0.), microscopia eletrónica de varrimento (SEM, do inglês *Scanning Electron Microscopy*), difração de raio-x de pós (X-RPD, do inglês *X-Ray Powder Diffraction*), análise térmica simultânea (STA, do inglês *Simultaneous Thermal Analysis*) e calorimetria diferencial de varrimento (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*).

1.1. Farmacoterapêutica do doente da Farmácia comunitária versus Farmácia hospitalar

Os Cuidados Farmacêuticos consistem na intervenção diligente do farmacêutico aquando da dispensa do medicamento ao doente, assegurando o uso racional do mesmo, assim como, o acompanhamento farmacoterapêutico, em cooperação com outros profissionais de saúde, com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do doente e resolvam os problemas relacionados com o medicamento. Adicionalmente, este conceito abrange diversas outras atividades que visam a promoção da saúde e a prevenção das doenças (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

Apesar do objetivo pretendido da intervenção farmacêutica ser o mesmo ao nível da farmácia comunitária e da farmácia hospitalar, as diferenças da farmacoterapêutica entre os dois setores são evidentes, uma vez que, os seus doentes apresentam perfis distintos e patologias de maior severidade, e, por essa razão, necessitam de uma atenção mais vigilante e zelosa. Adicionalmente, existe o condicionamento da farmacoterapêutica pelo existente Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos, que é aprovado pelo Infarmed. Posteriormente, a Comissão de Farmácia e Terapêutica de cada hospital faz a seleção dos medicamentos, de entre os medicamentos existentes no mercado e aprovados pelo Infarmed, a serem usados nessa unidade hospitalar. A seleção dos medicamentos deve ser feita com base na evidência científica e na promoção do uso racional do medicamento (Ministério da Saúde, 2005).

Para além dos diversos serviços prestados na farmácia comunitária, a principal atividade desta centra-se na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

O ato de dispensa dos MNSRM é realizado sob a indicação do farmacêutico, em que este se responsabiliza pela seleção do medicamento, com o objetivo de resolver um problema ou sintoma de saúde menor. Um problema ou sintoma de saúde menor apresenta caráter não grave e tem uma duração curta, para além de não estar associado com outras manifestações clínicas de problemas de saúde adicionais do doente (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). Nesta situação, a farmacoterapêutica padronizada (i.e. farmacoterapêutica desenvolvida para alcançar a resolução da situação clínica da grande

maioria dos doentes, e que é realizada atendendo às características médias populacionais dos ensaios clínicos) é adequada e apresenta eficiência na resolução do problema de saúde. O MNSRM possui um perfil de segurança alargado devido a diversos fatores, como (Fernandes *et al.*, 2010): a apresentação de uma baixa incidência de efeitos adversos e/ou com reduzida gravidade, presença de dose da(s) substância(s) ativa(s) inferior à máxima permitida, uma janela terapêutica ampla, e, ainda, destinar-se fundamentalmente ao tratamento de problemas de saúde considerados ligeiros. Contudo, o aconselhamento farmacêutico no ato de dispensa do MNSRM não é prescindível, seja na indicação da opção terapêutica mais indicada para o problema presente e outras alternativas, na comunicação do uso correto do medicamento e dos possíveis efeitos indesejáveis que possam ocorrer (Bisson, 2007).

No que se refere à dispensa de MSRM, é possível caracterizar dois tipos de doentes (Correr and Otuki, 2013): (i) o doente que padece de uma patologia aguda, em que a resolução da doença só será, possivelmente, alcançada com o uso de um medicamento prescrito sobre a autoria e análise do estado de saúde do doente pelo médico, e (ii) o doente portador de doença crónica, em que o médico realiza um acompanhamento regular da sua farmacoterapia tendo em consideração a progressão e o estado da sua patologia.

No doente crónico, após encontrar-se o regime terapêutico ideal do doente, a sua farmacoterapêutica mantém-se geralmente estável no tempo, podendo haver, em situações pontuais, um ajuste de dose e/ou associação ou mudança de grupos terapêuticos.

O utente idoso é o tipo de doente mais representativo da farmácia comunitária. Geralmente, o doente idoso apresenta um regime farmacoterapêutico de polimedicação. A polimedicação pode ser dividida em duas categorias (Silva *et al.*, 2004): (i) a polimedicação *minor* que consiste na administração simultânea de 2 a 4 medicamentos distintos e (ii) a polimedicação *major*, ou seja, a administração de 5 ou mais medicamentos simultaneamente.

No doente idoso é comum existirem comorbilidades, o que exige um plano farmacoterapêutico complexo, integrando múltiplos medicamentos. Desta forma, a probabilidade de surgirem efeitos adversos advindos da medicação é superior neste

doente, não só devido às possíveis interações medicamentosas entre fármacos, como também entre fármaco e excipiente ou, inclusivamente, entre excipientes (Mallet *et al.*, 2007).

Adicionalmente, outro fator que contribui para a maior suscetibilidade do doente idoso sofrer reações adversas ao medicamento, relaciona-se com o facto das próprias características fisiológicas deste doente se encontrarem alteradas em comparação com o doente adulto, para o qual estão padronizados os medicamentos industrializados. Com o envelhecimento, ocorre uma degenerescência tecidual gradual, o que, por sua vez, se traduz em mudanças fisiológicas, tais como, a diminuição do volume de distribuição, a alteração das funções renal e hepática e a diminuição da ligação às proteínas plasmáticas. Estas mudanças e outras estão na base, da alteração do perfil farmacocinético e da farmacodinâmica (Silva *et al.*, 2004).

Atendendo a estas considerações, é essencial realizar uma revisão da farmacoterapêutica do doente idoso e do doente com comorbilidades, analisando a sua história clínica, a medicação que utiliza, e, conseqüentemente, proceder a um acompanhamento do doente, para que o regime de polimedicação seja seguro e eficaz (Bakker *et al.*, 2017).

No caso da farmácia hospitalar, o perfil farmacoterapêutico dos doentes assume algumas diferenças face ao observado na farmácia comunitária.

Os doentes hospitalizados apresentam uma maior fragilidade perante o seu estado de saúde. A presença de estados patológicos complexos implica tratamentos farmacológicos adequados face à situação clínica do doente, tornando a sua farmacoterapêutica mais complicada. Para garantir o sucesso do tratamento farmacológico, especialmente nas situações de maior vulnerabilidade, é essencial analisar e compreender como atua o organismo do doente face ao(s) fármaco(s) da terapêutica, ou seja, a farmacocinética.

A farmacocinética de um fármaco corresponde ao modo como o organismo transforma esse composto, sendo dividida em quatro etapas: absorção, distribuição, metabolização e eliminação. Estes quatro processos determinam o início, a intensidade e a duração da ação do fármaco (Nestorov, 2007).

A farmacocinética clínica apresenta grande destaque a nível hospitalar, consistindo na monitorização da farmacoterapêutica, tendo como objetivo máximo a otimização das concentrações plasmáticas dos fármacos. Esta prática assume particular interesse na presença de fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita e em determinados estados fisiopatológicos e clínicos que possam ter implicações na terapêutica e na posologia.

Existem certas patologias que provocam alterações fisiológicas que influenciam as etapas da farmacocinética. Por exemplo, doenças que tenham repercussões na normal função renal, conseqüentemente, podem ter impacto na etapa de eliminação, uma vez que esta é a principal via de eliminação da maioria dos fármacos. Quando a função hepática está comprometida, a etapa de metabolização dos fármacos pode também estar afetada, assim como, pode ocorrer uma alteração da ligação às proteínas plasmáticas. Estas alterações podem condicionar a fração de fármaco livre no plasma, interferindo com a sua absorção pelas membranas biológicas, e, conseqüentemente, a biodisponibilidade (Whittlesea and Hodson, 2018).

Neste sentido, se o perfil farmacocinético do fármaco se encontra modificado, o organismo não atua da mesma forma em relação ao medicamento, podendo surgir, eventualmente, reações de toxicidade não esperadas ou de ineficácia terapêutica.

A situação pós-operatório, presente diariamente a nível hospitalar, possui também influência na farmacoterapêutica do doente. Alguns dos sintomas mais comuns apresentados por doentes submetidos especialmente à anestesia opioide peri-operatório são os vômitos e as náuseas. As cirurgias intra-abdominais, oftálmicas (especialmente para o estrabismo), ginecológicas e do ouvido médio estão descritas como sendo as cirurgias com um maior risco de manifestação dos sintomas de náuseas e vômitos no pós-operatório (Rahman and Beattie, 2008). O efeito emético condiciona vastamente a etapa da absorção, e, conseqüentemente, a biodisponibilidade dos medicamentos administrados pela via oral.

Num estudo efetuado por Piirainen *et al.* (2018) avaliou-se o perfil farmacocinético de comprimidos orodispersíveis de ibuprofeno 200 mg, administrados no dia anterior e no dia seguinte à operação, em doentes submetidos a uma cirurgia da coluna vertebral. Os autores constataram que a concentração plasmática máxima do ibuprofeno foi 3 vezes

superior no momento pré-operatório comparado com o pós-operatório (26,7 mg/L e 8,6 mg/L, respetivamente). Os autores concluíram que, apesar de ser realizável a terapêutica com o ibuprofeno na situação descrita, a absorção do fármaco diminui prontamente após a cirurgia, sendo necessário otimizar a terapêutica através de um ajuste da dose inicial no período do pós-operatório.

Deste modo, em determinadas situações clínicas é vantajoso recorrer-se a uma intervenção ao nível da farmacoterapêutica personalizada dos doentes hospitalares, uma vez que a terapêutica padronizada não corresponde à opção terapêutica mais adequada para satisfazer as necessidades reais destes doentes, acarretando ineficácia terapêutica, risco de toxicidade, e, em última instância, agravamento do estado de saúde.

1.2. Necessidades específicas do doente Pediátrico

A pediatria constitui uma subpopulação de doentes com características únicas, bastante distintas dos doentes de outras faixas etárias. Em termos fisiológicos, existem fatores inerentes à idade que determinam decisivamente a resposta à farmacoterapêutica.

No passado, o cálculo das doses dos fármacos para a terapêutica do doente pediátrico era realizado através da extrapolação dos resultados de estudos obtidos em adultos. No entanto, esta prática nem sempre acarretava bons resultados, uma vez que as diferenças entre o ser humano adulto e infantil não se resumem apenas ao tamanho corporal (Oliveira and Galvão, 2015).

Na infância, o grau de maturidade funcional orgânica é distinto do observado no adulto e no idoso, existindo diferenças, não só anatómicas, como fisiológicas e bioquímicas, que afetam a farmacocinética, a farmacodinâmica e, conseqüentemente, a biodisponibilidade dos fármacos (Fernandez *et al.*, 2011).

Nos períodos neonatal e infância, a nível fisiológico verifica-se um crescimento tecidual rápido e uma imaturidade funcional dos órgãos. Estas características permitem explicar as diferenças entre a farmacocinética no adulto e na criança, sejam a nível do trato gastrointestinal, nomeadamente diferenças no peristaltismo, nas enzimas e na

microflora intestinal, na quantidade percentual de água no organismo, a nível hepático e renal, entre outras diferenças observadas (Fernandez *et al.*, 2011).

A nível do sistema gastrointestinal, devido à imaturidade da mucosa intestinal, os neonatos e crianças pequenas caracterizam-se por apresentarem uma redução da motilidade e do peristaltismo e um trânsito intestinal mais lento em relação ao adulto saudável. A quantidade de enzimas gastrointestinais também se encontra diminuída, podendo originar interferências na absorção de algumas moléculas. A microflora intestinal é capaz de exercer um efeito metabólico, caracterizado por hidrólises e reduções nas moléculas de fármaco, influenciando a biodisponibilidade dos fármacos administrados por via oral, cujo efeito será diferente nas crianças e adultos (Fernandez *et al.*, 2011).

Nas crianças, a quantidade relativa de água total é superior à do adulto, cerca de 70 % em comparação com os 60 % nos adultos, esta população caracteriza-se por apresentar um conteúdo de água extracelular também superior. As diferenças referidas resultam num volume de distribuição mais elevado das substâncias hidrossolúveis no doente pediátrico comparativamente ao doente adulto (Fernandez *et al.*, 2011).

Adicionalmente, as crianças possuem uma capacidade de metabolização de fármacos diferente dos adultos, devido ao facto, das enzimas de metabolização de fase I (principalmente reações de oxidação e redução) e de fase II (reações de conjugação) se apresentarem num estado imaturo resultando na presença de metabolitos e níveis plasmáticos de fármacos superiores ou inferiores aos observados nos adultos (Fernandez *et al.*, 2011).

A etapa da eliminação renal está também condicionada pela filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção. Estes processos são condicionados pelo débito cardíaco que aumenta com a idade e a redução da resistência vascular periférica. Na altura do nascimento, o fluxo sanguíneo renal é de apenas 5 a 6 % do débito cardíaco, situa-se entre os 15 a 25 % no primeiro ano de vida e atinge os mesmos valores de referência que o adulto aos dois anos de idade. Na idade pediátrica, a taxa de filtração glomerular é 30 a 40 % inferior à da idade adulta. De acordo com estas considerações, a eliminação de alguns fármacos nas crianças fica condicionada pela imaturidade da filtração glomerular e da secreção tubular renal. Acrescenta-se a particularidade do pH urinário

infantil ser mais ácido que o do adulto. O pH condiciona a reabsorção de ácidos e bases orgânicas fracas, através da transformação do fármaco na forma ionizada ou não-ionizada, sendo a forma não-ionizada a que consegue atravessar facilmente as membranas biológicas (Oliveira and Galvão, 2015).

Estas são algumas das particularidades que caracterizam o doente pediátrico, e que tornam notória a necessidade de desenvolver farmacoterapêuticas personalizadas para adaptações das doses terapêuticas baseadas nas peculiaridades da pediatria, e não na simples extrapolação das referências de farmacoterapêutica do adulto.

Além disso, não se deve desvalorizar a componente psicológica e comportamental que torna o doente pediátrico mais resistente à adesão terapêutica. Esta resistência pode resultar de diversos fatores, seja a presença de um esquema posológico complexo, o uso de formas farmacêuticas de administração desagradável (e.g. administração intravenosa e dificuldade em deglutir), e, adicionalmente, a dificuldade em fornecer informação ao doente pediátrico sobre a situação clínica e na compreensão da necessidade da terapêutica por parte do doente (El-Rachidi *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da medicação personalizada passa pela adoção de estratégias que permitam a adaptação e a administração da dose apropriada de fármaco na forma farmacêutica mais adequada, de acordo com as características inerentes ao doente. As estratégias de manipulação convencionalmente mais aplicadas em farmácia para atingir este objetivo são (Ricci, 2008):

- **Fracionamento** – divisibilidade de formas farmacêuticas comerciais;
- **Pulverização** – redução a pó dos fragmentos sólidos secos resultantes do processo de fracionamento;
- **Preparação de formas farmacêuticas líquidas** – dissolução ou dispersão de um sólido num veículo líquido, geralmente aquoso.

No entanto, estas estratégias não são universalmente ideais para serem aplicadas em todas as situações de personalização de dose.

Apesar de por vezes ser necessário, o fracionamento de formas farmacêuticas sólidas nem sempre é recomendável. Esta prática, com o intuito de obter doses personalizadas em função das necessidades do doente, é passível de ser aplicado em comprimidos de

matriz única e libertação imediata; e em cápsulas cujo conteúdo seja pó. Porém, comprimidos ou cápsulas com revestimento gastrorresistente não devem ser fracionados, uma vez que a ruptura do revestimento gastrorresistente altera o comportamento tecnológico e farmacocinético do fármaco no organismo, podendo, por exemplo, alterar o perfil de dissolução ou taxa de absorção (Martins *et al.*, 2012).

Outro aspeto a considerar, é o fato de certos fármacos terem de ser veiculados numa forma gastrorresistente por serem suscetíveis de sofrer degradações num meio altamente ácido, nomeadamente a nível gástrico, ou que são irritantes para certas mucosas do organismo, e.g. boca e esófago. Adicionalmente, a prática de fracionamento de formas farmacêuticas sólidas também não deve ser utilizada em sistemas de libertação modificada, caso contrário o objetivo de modular o perfil de libertação do fármaco fica comprometido e resulta numa alteração da efetividade do medicamento (Martinho *et al.*, 2010).

No processo de pulverização realiza-se a redução da tenacidade das partículas de sólidos secos, através da ação mecânica. As partículas com menor tenacidade apresentam uma superfície específica de contato maior, ficando mais expostas aos agentes externos. Neste contexto, nos fármacos mais instáveis, nomeadamente os que são facilmente oxidáveis quando expostos à ação do oxigénio, a pulverização pode resultar na perda da atividade farmacológica, não sendo esta metodologia a mais adequada para a personalização da dose. Um raciocínio semelhante pode ser feito no caso da manipulação de substâncias suscetíveis de sofrer alterações em meio aquoso, como hidrólises; a sua incorporação num veículo aquoso deixa de ser uma estratégia adequada para a individualização de doses (Waterman and Adami, 2005).

Outro aspeto a considerar no momento da manipulação clínica é o fator inerente ao erro humano, podendo ocorrer pesagens e medições menos exatas, acrescentando-se o fato de raramente serem realizados procedimentos analíticos que comprovem a qualidade destas preparações extemporâneas (Ricci, 2008).

Desta forma, torna-se crucial o desenvolvimento de técnicas inovadoras que permitam a preparação de formas farmacêuticas com doses precisas e personalizadas no ambiente hospitalar, de acordo com o tipo de doente a que se destina. Nesta perspetiva enquadra-se a técnica de impressão tridimensional (3D).

1.3. Impressão 3D em Ciências Farmacêuticas

1.3.1. Contextualização da técnica de impressão 3D

A tecnologia de impressão tridimensional foi desenvolvida por Charles Hull, no início da década de 80, primeiramente com a designação de “Estereolitografia” (SLA, do inglês *Stereolithography*). Posteriormente, no ano de 1988, surgiu a primeira impressora 3D disponível comercialmente, a SLA-250, dando começo a uma corrente de investigação que permitiu inovar a técnica e revolucionar o ramo da produção em diversas áreas, incluindo a da medicina (Ventola, 2014).

A impressão 3D consiste num método de produção aditivo, no qual um corpo é produzido por fusão ou deposição de materiais, como por exemplo plástico, metal, cerâmica, pós, líquidos e células vivas, em camadas formando um objeto, no qual a sua forma admite três dimensões no espaço (altura, comprimento e largura) (Ventola, 2014).

Na literatura estão reportados diversos processos de impressão 3D, que variam de acordo com a tecnologia inerente à impressora, a velocidade, os materiais utilizados e a complexidade do produto final obtido. Estes processos permitem produzir um objeto com praticamente qualquer forma desejada, definida através de um *software* de design. Este *software*, por sua vez, comunica com a impressora 3D (Ventola, 2014).

Com a perspectiva de produção medicamentos, acrescenta-se a possibilidade de realizar uma terapêutica mais direcionada atendendo às características e particularidades clínicas do doente, inclusive, simplificar o ajuste da dose consoante a resposta clínica do doente (Ventola, 2014).

Atualmente, os processos de impressão 3D mais amplamente utilizados são (Jasveer and Jianbin, 2018):

- Estereolitografia (SLA);
- Fabrico com Filamento Fundido (FFF, do inglês *Fused Filament Fabrication* também conhecida como Modelagem de Depósito Fundido (FDM, do inglês *Fused Deposition Modeling*);
- Sinterização Seletiva a Laser (SLS, do inglês *Selective Laser Sintering*);
- Processamento Digital de Luz (DLP, do inglês *Digital Light Processing*);

- Inkjet Printing

A. Estereolitografia

A estereolitografia foi a primeira técnica de impressão 3D a ser desenvolvida. A Figura 1 apresenta um esquema ilustrativo da técnica de estereolitografia. Este processo consiste na aplicação de um laser ultravioleta, como fonte de energia, numa resina líquida fotossensível (polímero líquido) contida num reservatório. O fotopolímero resinoso reage à luz ultravioleta fazendo com que os átomos do polímero se conectem em cadeia, e adquiram uma forma sólida definida (Ventola, 2014).

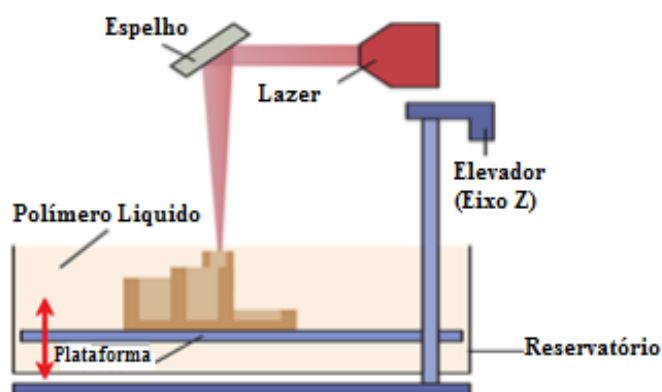


Figura 1: Esquema do processo de estereolitografia (adaptado de Jasveer and Jianbin, 2018).

Inicialmente, a resina solidifica quando um feixe laser, situado na gama de comprimento de onda ultravioleta, incide na superfície do polímero resinoso líquido segundo o eixo espacial X-Y, de acordo com a informação presente no software informático. Deste modo, ocorre uma reação de polimerização (sendo essencial a presença na resina de uma substância que confira este comportamento ao ser exposta à radiação), gerando-se a primeira camada sólida (Ventola, 2014). Este processo é assistido por espelhos presentes no aparelho de impressão, que refletem a radiação, aplicando-a em pontos concretos da resina para uma impressão precisa do objeto (Juskova *et al.*, 2018).

Após finalizada uma camada, a plataforma onde se encontra o reservatório movimenta-se segundo o eixo espacial Z, imprimindo a camada seguinte. O processo SLA continua a decorrer neste sentido até o objeto ficar completamente impresso numa estrutura 3D (Ventola, 2014).

Geralmente, nesta técnica é necessária a realização de um tratamento para remoção de resíduos no produto após a sua impressão (Jasveer and Jianbin, 2018). A SLA é usada maioritariamente na produção de protótipos, padrões e, especialmente, produtos de cerâmica, metal e cerâmica (Ventola, 2014).

No âmbito de produção de medicamentos, a técnica SLA apresenta interesse, uma vez que permite a utilização de diferentes substâncias ativas e excipientes simultaneamente, desde que sejam miscíveis no polímero resinoso (Martinez *et al.*, 2017).

B. Fabrico com Filamento Fundido

O método FFF, também denominado de extrusão, é a técnica de impressão 3D mais usada e económica para a produção de medicamentos (Nuñez *et al.*, 2015).

O processo FFF (representado na Figura 2) é realizado através do aquecimento de filamentos de um polímero termoplástico, a uma temperatura próxima do seu ponto de fusão. Os extrudados são depositados em camadas, num plano horizontal X-Y, e sincronizadamente são aplicadas outras camadas de diversas espessuras, segundo um plano vertical – eixo Z, consoante os dados fornecidos pelo *software* conectado à impressora. As camadas solidificam à medida que são depositadas e contactam entre si (Nuñez *et al.*, 2015).

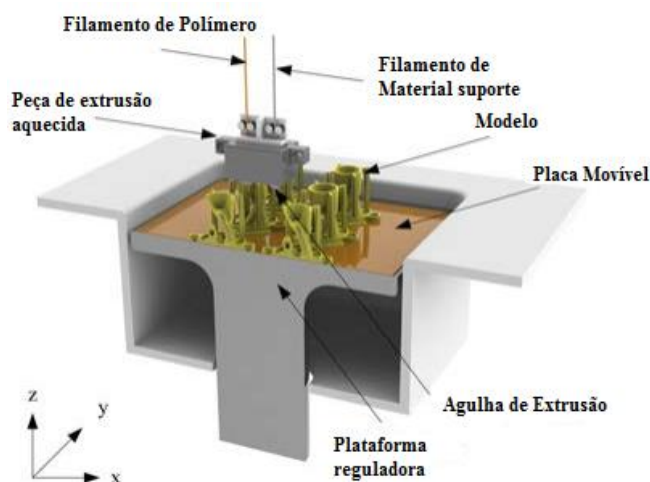


Figura 2: Esquema do processo fabrico com filamento fundido (FFF) (adaptado de Lienekea *et al.*, 2016).

A impressão 3D recorrendo à técnica FFF é o método mais adotado na área da investigação farmacêutica para a formulação de medicamentos, uma vez que permite um controlo mais preciso das doses, possui uma reprodutibilidade elevada e permite produzir de forma simples medicamentos com perfil de libertação complexo (Ventola, 2014).

C. Sinterização Seletiva a Lazer

Na técnica de impressão 3D SLS (Figura 3) ocorre a aglomeração de pequenas partículas do material escolhido para a impressão do objeto sólido, pela ação do calor fornecido por um laser de alta potência. As partículas em pó, contidas inicialmente numa câmara, são transportadas e espalhadas aos poucos numa plataforma, que se encontra aquecida a uma temperatura um pouco inferior ao ponto de fusão do pó, para que não haja um arrefecimento abrupto do objeto, evitando que se deforme (Bourell *et al.*, 2014).

O laser de dióxido de carbono (CO₂) incide sobre a superfície dos pós, numa atmosfera de azoto para impedir a oxidação dos pós, formando o corpo sólido de acordo com os dados previamente programados. Quando se conclui a impressão do objeto, a temperatura da plataforma é gradualmente arrefecida, para consolidar a coesão do corpo, e, no final, são removidas as partículas de pó soltas (Bourell *et al.*, 2014).

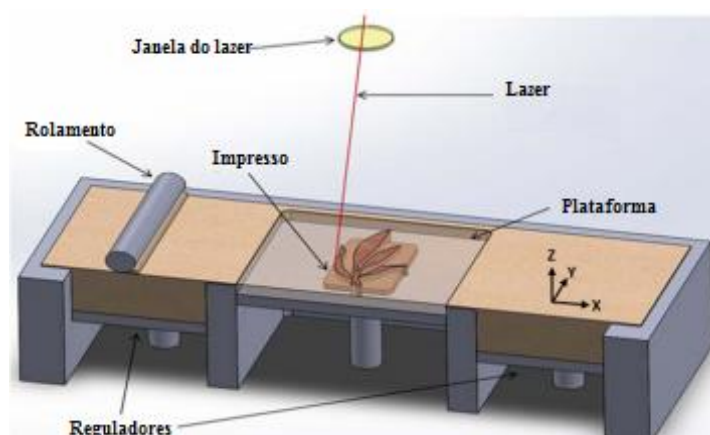


Figura 3: Esquema do processo sinterização seletiva a laser (SLS) (adaptado de Bourell *et al.*, 2014).

D. Processamento Digital de Luz

A técnica DLP é semelhante à técnica estereolitografia, distinguindo-se no tipo de luz que é aplicada em cada uma destas técnicas. No caso da técnica DLP (Figura 4) recorre-se a uma fonte de luz convencional, LED, que ao projetar na superfície de uma resina de polímero fotossensível, esta endurece. A plataforma onde se encontra o material vai-se reajustando, e é adicionada uma fina camada de resina que também será exposta ao feixe luz. O processo prossegue até o modelo estar finalizado (Thomas and Claypole, 2016).

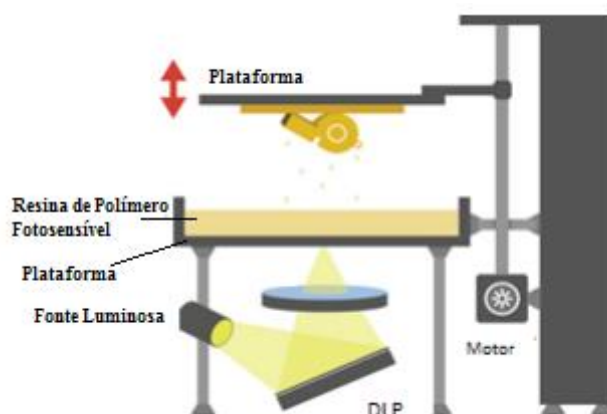


Figura 4: Esquema do processo processamento digital de luz DLP (adaptado de Jasveer and Jianbin, 2018).

No final, o polímero líquido é removido do contentor presente na plataforma, ficando apenas o modelo sólido, no qual será feito um revestimento através de tratamento químico (Thomas and Claypole, 2016).

Esta técnica pode ser útil para a produção de peças com grande detalhe e robustez, se for usada uma resina apropriada conforme o tipo do modelo a criar. Contudo, os custos de produção associados à técnica DLP podem ser mais elevados comparativamente às outras técnicas 3D (Jasveer and Jianbin, 2018).

E. Inkjet Printing (Impressão “Jato de Tinta”)

O método *Inkjet Printing* funciona através da deposição em zonas específicas de um líquido aglutinante sobre um depósito contendo o pó de um material, aglomerando as partículas de pó nessas zonas. O processo prossegue colocando sucessivas camadas nas mesmas zonas até se obter o tamanho desejado do corpo a imprimir. No âmbito do desenvolvimento de medicamentos, este procedimento não necessita de forças de compressão, minimizando possíveis contaminações pelo contato de materiais, e permite criar produtos com estruturas únicas (Prasad and Smyth, 2016).

O primeiro medicamento 3D aprovado no mercado, o SPRITAM[®], foi desenvolvido recorrendo a esta técnica de impressão (Prasad and Smyth, 2016).

1.3.2. Medicamentos disponíveis e Potencialidades

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2015, a comercialização do primeiro medicamento, e atualmente o único, produzido através da tecnologia de impressão 3D (Notman, 2018).

O SPRITAM[®], desenvolvido pela Aprecia Pharmaceuticals[©], sob a forma de comprimido orodispersível, apresenta como substância ativa o Levetiracetam, um fármaco antiepiléptico usado no tratamento das convulsões parciais e generalizadas da epilepsia (Notman, 2018).

A estrutura do SPRITAM[®] caracteriza-se por uma elevada porosidade (Figura 5), permitindo a rápida desintegração em segundos, quando em contato com uma pequena quantidade de líquido. Esta particularidade não é alcançada pelos métodos clássicos de produção de comprimidos. Além disso, com esta técnica de produção é possível aplicar um tratamento que mascara o sabor desagradável da formulação e formular comprimidos de tamanho reduzido, contendo doses mais elevadas de Levetiracetam, até 1.000 mg. Estas características permitem ultrapassar problemas no ato da toma do medicamento, nomeadamente, em doentes com dificuldades na deglutição (Notman, 2018).



Figura 5: Comprimidos SPRITAM[®] (Aprecia Pharmaceuticals[©]).

Com a aprovação do primeiro medicamento 3D é exetável um aumento do interesse nesta forma inovadora de desenvolvimento de medicamentos, assim como, a abertura para a investigação das diversas possibilidades que a impressão 3D pode fornecer.

Uma das possibilidades mais promissoras inerentes à impressão 3D é a medicina personalizada. O desenvolvimento de medicamentos, *in situ*, adequados às necessidades do doente, ajustando a dose, tamanho, aspeto e formato do medicamento, proporciona uma maior adesão à terapêutica, com menos efeitos adversos e uma farmacoterapêutica mais eficaz (Renganathan, 2019).

A complexidade posológica da farmacoterapêutica de determinados doentes é um dos motivos mais frequentes associados à fraca adesão terapêutica ou à sua desistência. Uma estratégia reportada na literatura para ultrapassar este problema é o desenvolvimento de um policomprimido, com a designação em inglês de *polypill*, que consiste na junção de diferentes comprimidos num só, permitindo simplificar o esquema posológico do doente (Renganathan, 2019).

Em 2015, na Universidade de Nottingham no Reino Unido, foram desenvolvidos dois policomprimidos, recorrendo à impressão 3D, um contendo três fármacos com perfis de libertação diferentes, e outro contendo cinco fármacos (Ramipril, Atenolol Hidroclorotiazida (HCT) – anti-hipertensores, Pravastatina – redução da hipercolesterolemia, Ácido Acetilsalicílico (ASA) – anti-agregante plaquetário) (Figura 6). Neste último policomprimido, os fármacos foram impressos em compartimentos de acordo com o perfil de libertação, ou seja, dois fármacos com libertação imediata e os restantes três com libertação prolongada. Não foram observadas interações entre as diferentes substâncias ativas (Notman, 2019). Este efeito é obtido com a transformação da geometria do comprimido 3D levando à modificação da distribuição dos fármacos na forma farmacêutica, e, conseqüentemente, à modificação do perfil de libertação dos fármacos (Notman, 2019).

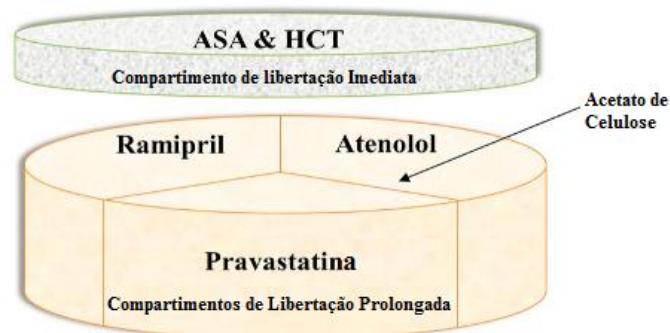


Figura 6: Representação de um policomprimido contendo cinco fármacos (adaptado de Renganathan, 2019).

Após uma revisão da literatura, constata-se que estão reportadas diversas potencialidades da produção de medicamentos por impressão 3D, incluindo (Hsiao *et al.*, 2018): a medicação personalizada, envolvendo sistemas de libertação modificada; o uso de sistemas com doses flexíveis, simplificando o estudo de fármacos em ensaios clínicos; como método de produção mais sustentável de medicamentos, minimizando os desperdícios inerentes às práticas convencionas de individualização terapêutica; e como método alternativo descentralizado de produção de medicamentos em situações de inacessibilidade à rede de distribuição farmacêutica convencional.

1.4. Necessidade de personalização das formulações com Esomeprazol e Ondansetrom em Pediatria

1.4.1. Farmacologia, farmacodinâmica e farmacoterapêutica pediátrica

A. Esomeprazol

O esomeprazol, cuja estrutura química se encontra representada na Figura 7, é um fármaco que pertence à classe dos Inibidores da Bomba de Protões (IBPs). Estes fármacos são usados no tratamento de diversas condições patológicas, como úlceras duodenais e gástricas ativas, na redução do risco de úlcera duodenal, em combinação com antibióticos na erradicação de infecção por *Helicobacter pylori*, e em situações de hipersecreção gástrica, como na síndrome de Zollinger-Ellison. Adicionalmente, em bebés com mais de 1 mês, crianças e adultos, os IBPs são usados no tratamento sintomático da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), e no tratamento e prevenção da esofagite erosiva devido à DRGE resultante da toma continuada de medicação ácida (Dean, 2016).

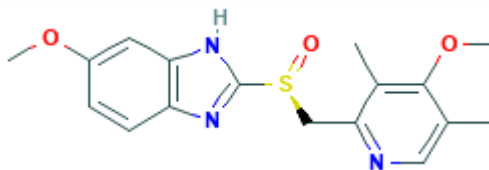


Figura 7: Estrutura química do esomeprazol ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) (National Center for Biotechnology Information, 2019a).

O mecanismo de ação do esomeprazol consiste na inibição da secreção gástrica através da ligação covalente e inativação da atividade da bomba H^+/K^+ ATPase das células parietais gástricas, de modo a impedir o transporte de protões H^+ para o lúmen gástrico, uma etapa determinante na produção do ácido gástrico (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

Devido à ligação irreversível das moléculas de esomeprazol às bombas H^+/K^+ ATPase, a secreção ácida fica suprimida, cerca de 24 a 48 horas, até novas bombas de protões serem sintetizadas (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

O início do efeito do esomeprazol ocorre uma hora após a administração e o pico médio do débito ácido é reduzido em 90 % com a toma de 20 mg do fármaco durante 5 dias.

Ao quinto dia da toma de 20 mg ou 40 mg de esomeprazol, os doentes com DRGE sintomática mantêm o pH estomacal com valores acima de 4, durante um tempo médio de 13 e 17 horas, (consoante a toma de 20 mg ou 40 mg), dentro de um período de 24 horas (Infarmed, 2017).

O esomeprazol é metabolizado e inativado a nível hepático pela ação das enzimas do citocromo P450. A principal enzima responsável pela metabolização é a CYP2C19 que origina os metabolitos hidróxi- e desmetil- do esomeprazol. Existem outras enzimas envolvidas, em menor extensão, no metabolismo do esomeprazol, como a enzima CYP3A4. Os metabolitos não possuem atividade na inibição da secreção gástrica (Dean, 2012).

Cerca de 3% da população caucasiana e 15 a 20 % da população asiática possuem uma forma não funcional da enzima CYP2C19, sendo considerados metabolizadores fracos (Dean, 2012). Nestes indivíduos, a média dos valores máximos de concentração plasmática é 60 % mais elevada. No entanto, não existem dados que indiquem a necessidade de alteração da posologia (Infarmed, 2017).

A principal via de eliminação do esomeprazol é a via renal, sendo eliminado cerca de 80 % na forma de metabolitos inativos após a administração oral (National Center for Biotechnology Information, 2019a).

No caso de doentes com anomalias da função hepática, a dose de 20 mg não deve ser ultrapassada, uma vez que a taxa metabólica nestes doentes está diminuída, resultando numa área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo de esomeprazol duas vezes superior à dos doentes com uma função hepática normal (Infarmed, 2017). A Tabela 1 apresenta os parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol.

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos do esomeprazol (Infarmed, 2017).

Parâmetros Farmacocinéticos	Esomeprazol
Volume de Distribuição	0,22 l/kg
T _{máx}	1,6 h
T _½	1 – 1,5 h
Biodisponibilidade	64% (após 1 toma de 40 mg) 89 % (várias tomas)
Ligação - Proteínas Plasmáticas	97 %
Clearance	17 l/h (1 toma de 40 mg) 9 l/h (várias tomas)
T máx: Tempo no qual é atingido o valor máximo de concentração T_½: Tempo correspondente a uma semi-vida	

Atualmente, o uso de IBPs na idade pediátrica é quatro vezes superior comparativamente ao ano 2000 (Cardile, 2012). A posologia pediátrica de esomeprazol (até aos 12 anos) é de 0,7 – 3,3 mg/kg/dia, dependendo do estado clínico do doente e dos sinais de melhoria clínica (Lightdale *et al.*, 2013).

A segurança e a tolerabilidade dos medicamentos IBPs em pediatria constituem um dos focos de atenção por parte dos profissionais de saúde, sendo necessário adequar a terapêutica com estes medicamentos à criança em tratamento. Esta adaptação surge não só pelas características específicas desta população de doentes, como pela presença de outras patologias e medicação que esteja a ser administrada simultaneamente (Cardile and Romano, 2012).

B. Ondansetrom

O ondansetrom, cuja estrutura química se encontra representada na Figura 8, é um fármaco antiemético usado no controlo de náuseas e vômitos de várias etiologias. Este

fármaco está indicado para a prevenção dos vômitos e náuseas induzidos por tratamentos de quimioterapia, radioterapia e na situação de pós-operatório. Também se encontra descrita a aplicação deste composto no tratamento agudo da síndrome cíclica do vômito que, geralmente, começa por ser detetada na infância, caracterizada por episódios de emese repetitivos num dado intervalo de tempo (Griddine and Bush, 2019).

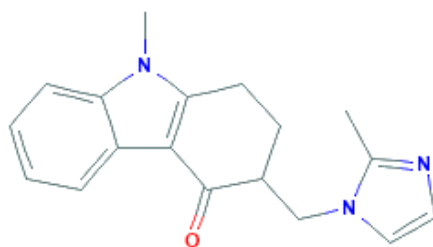


Figura 8: Estrutura química do ondansetrom ($C_{18}H_{19}N_3O$) (National Center for Biotechnology Information, 2019b).

O mecanismo de ação do ondansetrom baseia-se no antagonismo seletivo do recetor 5-HT₃, subtipo de recetores do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (ou serotonina). O mecanismo de ação do ondansetrom não está completamente esclarecido, porém a atividade antiemética pode ser explicada, com base no fato de os medicamentos quimioterápicos e a radioterapia poderem promover libertação da 5-HT no intestino delgado, induzindo a contração da musculatura lisa gastrointestinal e iniciando o estímulo do vômito da via aferente vagal. Desta forma, o ondansetrom ao ligar-se por antagonismo seletivo aos recetores 5-HT₃ bloqueia esta resposta fisiológica (Griddine and Bush, 2019).

A atividade do ondansetrom também pode ser justificada pelo bloqueio da emese por um mecanismo central, no qual a ativação do nervo vagal induz a libertação da 5-HT no postrema, presente na medula oblongata, levando esta a induzir o estímulo do vômito (Infarmed, 2012).

O ondansetrom é metabolizado por várias enzimas do citocromo P450 a nível hepático, tais como a CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 e CYP2D6, sendo a CYP3A4 a que intervém em maior extensão no processo. A diferente contribuição destas enzimas no metabolismo do fármaco é explicada pelos diferentes graus de afinidade de ligação entre ambos. O ondansetrom estabelece 4 reações de interação com a CYP3A4, contrastando

com a CYP2D6, em que só são estabelecidas 2 reações de interação (Huddart *et al.*, 2019).

A principal via de eliminação do ondansetrom é a via renal. Cerca de 34 a 43 % dos metabolitos do ondansetrom são excretados no período de 24 horas após a sua administração (Huddart *et al.*, 2019). Cerca de 5% da dose absorvida de fármaco é eliminada na forma inalterada pela urina (Infarmed, 2012). A Tabela 2 apresenta os parâmetros farmacocinéticos do ondansetrom.

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos do ondansetrom (Infarmed, 2019) (McGuigan *et al.*, 2004).

Parâmetros Farmacocinéticos	Ondansetrom (8 mg)
Volume de Distribuição	160 l/kg
T _{máx}	1,5 h
T _½	3 h
Biodisponibilidade	60%
Ligação - Proteínas Plasmáticas	70 - 76 %
Clearance	35 l/h
T máx: Tempo no qual é atingido o valor máximo de concentração T_½: Tempo correspondente a uma semi-vida	

Em doentes pediátricos, com idades compreendidas entre os 3 e 12 anos, submetidos a cirurgia com anestesia geral, verifica-se uma diminuição dos valores de clearance e do volume de distribuição do ondansetrom comparativamente com valores de doentes adultos, aumentando proporcionalmente com o peso. A partir dos 12 anos, os valores de ambos os parâmetros assemelham-se aos dos doentes adultos (Novartis, 2017).

Devido à maior percentagem de água total corporal nos neonatos e bebés, nos doentes com idade compreendida entre o 1 e os 4 meses, o tempo de semivida do fármaco é

superior (em média - 6,7 horas) comparativamente com os valores obtidos nos doentes com idades entre os 5 meses e os 12 anos (em média 2,9 horas) (Novartis, 2017).

A administração de ondansetrom deve ser realizada *per os*, 1 a 2 horas antes do tratamento de radioterapia, 30 minutos antes da quimioterapia e 1 hora antes da realização de anestesia (Griddine and Bush, 2019).

A posologia pediátrica (i.e. crianças com mais de 6 meses e adolescentes com menos de 18 anos) do ondansetrom no controlo de emese induzida pela quimioterapia consiste na administração intravenosa (I.V.) de uma dose baseada no peso (0,15 mg/kg), não excedendo a dose máxima de 8 mg, antes do tratamento, seguida de uma administração pela via oral de 4 mg, passado um período de 12 horas. Durante 5 dias consequentes à realização de quimioterapia, deve ser feita a terapêutica oral de 4 mg de Ondansetrom, duas vezes ao dia, em associação com a dexametasona (corticosteróide) (Infarmed, 2019).

Na prática clínica, aconselha-se a realização da monitorização do traçado eletrocardiográfico devido ao potencial alongamento do intervalo QT (representativo da sístole elétrica ventricular), que se verificou ser dependente da dose de fármaco. Adicionalmente, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de potássio e magnésio, especialmente em populações de risco, como idosos e doentes com desequilíbrios eletrolíticos, tais como como hipocalémia, hipomagnesemia, insuficiência cardíaca, bradiarritmias ou que tomem concomitantemente outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT do traçado eletrocardiográfico (Griddine and Bush, 2019).

Neste sentido, a personalização de formulações de ondansetrom em pediatria adquire importância, não só pelas diferenças farmacocinéticas observadas em diferentes faixas etárias, como pelo uso do fármaco em associação com outras terapêuticas complexas (quimioterapia e radioterapia), promovendo uma terapêutica que se adequa às necessidades do doente e maximizando a eficácia do tratamento.

II. ESTUDO EXPERIMENTAL

2.1. Objetivos

O projeto **Pharm3DPrint** tem como objetivos a análise e a adequação do emprego de diversos materiais habitualmente utilizados na produção de medicamentos (e.g. polímeros acrílicos, láticos e celulósicos), recorrendo à tecnologia de impressão 3D. O projeto compreende a investigação coordenada e desenvolvida a nível académico no centro de investigação (FP-ENAS) e apresenta a futura possibilidade da realização da “prova de conceito” em contexto clínico no Hospital-Escola da Fundação Ensino e Cultura Fernando Pessoa (HE-UFP).

Este projeto visa estudar a exequibilidade da utilização de diversas matérias-primas habitualmente utilizadas na produção de medicamentos em tecnologias de processamento, como a extrusão, para a preparação de medicamentos através da impressão 3D, particularmente mini-comprimidos e filmes orodispersíveis. Estas formas farmacêuticas impressas pretendem satisfazer as necessidades clínicas de populações específicas de doentes (e.g. pediatria), melhorando a eficácia farmacoterapêutica. A viabilidade de implementação e aprovação desta prática no setor da farmácia hospitalar é um dos objetivos finais do **Pharm3DPrint**.

Neste sentido, o projeto apresenta novas oportunidades, quer no fabrico de medicamentos *on-demand* como igualmente na terapêutica personalizada (e.g dose, perfil de libertação, tamanho e formato da forma farmacêutica), de acordo com as necessidades específicas do doente pediátrico no ambiente hospitalar.

Para alcançar o objetivo pretendido, diversos estudos de pré-formulação foram realizados.

Os estudos de pré-formulação, uma fase essencial do desenvolvimento de novos medicamentos, envolvem uma abordagem multidisciplinar, estando integradas várias áreas de estudo do âmbito das Ciências Farmacêuticas, desde a farmacologia, a química analítica, a química-física, a toxicologia, a tecnologia farmacêutica, entre outras. Por sua vez, a fase dos estudos de pré-formulação engloba várias etapas de consecutivas avaliações e análises (Patel, 2019).

A primeira etapa consiste na seleção dos fármacos e excipientes a utilizar (no caso deste trabalho, as matérias-primas consistem em moléculas bem conhecidas e que já foram alvo de estudos toxicológicos, tanto sobre o seu potencial de toxicidade aguda como crónica), e consequente, aprovação destas substâncias no desenvolvimento do medicamento, de acordo com a finalidade a que se destina a formulação (Patel, 2019).

Após selecionadas as matérias-primas, nos estudos de pré-formulação realizam-se várias análises sobre as mesmas, nomeadamente (Patel, 2019): (i) análise analítica, como a caracterização da estrutura química, determinação de impurezas e ensaios de determinação de composição, recorrendo-se por exemplo à técnica de HPLC, (ii) caracterização física, nomeadamente a avaliação da morfologia das partículas (por exemplo, pela técnica de SEM), cristalinidade e polimorfismo (X-RPD), (iii) caracterização química, concretamente as propriedades/comportamento térmica das matérias (estabilidade térmica) e (iv) propriedades farmacêuticas, como o teor de humidade e comportamento reológico.

Nesta etapa, no trabalho experimental desta dissertação realizaram-se estudos no âmbito da caracterização física, química e das propriedades farmacêuticas das matérias-primas, tendo a análise analítica sido realizada previamente pelo fornecedor das mesmas e reportada nos certificados de análise.

Após etapas, procede-se ao desenvolvimento inicial das formulações, onde se realizam estudos de estabilidade e compatibilidade entre as várias matérias-primas da formulação. Posteriormente, ainda existem outras etapas que devem ser efetuadas, como a pesquisa analítica (impurezas, estabilidade no tempo), perfil dinâmico de biodisponibilidade/farmacocinética, entre outras. Deste modo, termina a fase dos estudos de pré-formulação, e avança-se para as seguintes fases do desenvolvimento de medicamentos (Patel, 2019).

Este trabalho tem como objetivo final avaliar a compatibilidade entre as misturas de matérias-primas selecionadas (fármacos e excipientes), validando a possível aplicação na produção de medicamentos 3D. Para alcançar este objetivo foram caracterizadas as matérias-primas selecionadas (habitualmente usadas no fabrico de medicamentos), para avaliar a viabilidade do seu emprego na formulação farmacêutica a ser administrada pela via pretendida. Igualmente, foram descritos os diferentes métodos analíticos

aplicados na caracterização, e, finalmente, caracterizadas as misturas físicas das matérias-primas de modo a avaliar a estabilidade da formulação.

2.2. Materiais e Métodos

2.2.1 Seleção das matérias-primas

A seleção das matérias-primas para o desenvolvimento de medicamentos por impressão 3D deve ser realizada consoante as propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e excipientes, assim como, o processo de impressão 3D a ser utilizado.

As substâncias ativas selecionadas para serem integradas no projeto de estudo foram o esomeprazol magnésio (Mg) (di-hidratado e tri-hidratado) e o ondansetrom, constituindo dois fármacos importantes para a terapêutica pediátrica individualizada. Estas substâncias foram indicadas pela médica responsável pelo serviço de pediatria da HE-UFP, por relevarem maior necessidade de adequação das doses neste serviço.

Os compostos que podem ser aplicados no âmbito da impressão 3D são diversos, sendo os polímeros a categoria de material mais popular, independentemente da técnica de impressão utilizada. Como excipientes das formulações foram selecionados polímeros classificados com a designação GRAS (*Generally Recognised as Safe*), demonstrando consenso sobre a segurança na utilização da substância por parte de entidades especialistas.

Os polímeros selecionados para este estudo foram (Tabela 3):

- Polímeros celulósicos
- Outros polímeros solúveis – Álcool polivinílico (PVA) e Polivinilpirrolidona ou Povidona (PVP).

Tabela 3: Breve descrição dos diferentes tipos polímeros em estudo (Doble and Kumar, 2005; Lan *et al.*, 2017; Kariduraganavar *et al.*, 2014).

PVP	Consiste num polímero hidrossolúvel, com capacidade de absorver água até 40 % do seu peso, com excelentes propriedades molhantes, formado por monómeros de vinilpirrolidona.	PVA	É um polímero sintético e hidrossolúvel formado por monómeros de vinilo juntos por ligações carbono-carbono.
Polímeros celulósicos A celulose microcristalina é um material de natureza filamentososa com elevada porosidade interna e elevada capacidade de retenção de água. É sintetizada a partir na celulose natural pura através do tratamento por hidrólise.			

A seleção dos polímeros mais adequados é crucial, uma vez que estes devem ter a capacidade de suportar as temperaturas elevadas geradas durante a injeção das matérias-primas no processo de impressão 3D, nomeadamente na técnica FFF.

Além disso, uma vez que um dos objetivos do projeto inclui o desenvolvimento de formas farmacêuticas com diferentes perfis de libertação, i.e. formas de libertação imediata e de libertação modificada, a escolha do polímero ideal como agente modulador de libertação de substâncias ativas torna-se fundamental.

Os polímeros utilizados no estudo foram: (i) **celulose microcristalina** (Avicel[®]), (ii) **polivinilpirrolidona** K17, K25 e K90 (PVP) (a designação Kn refere-se à viscosidade relacionada com o peso molecular, de acordo com a equação de Fikentscher's) (Chemical Forums, 2019) e (iii) **álcool polivinílico** Mw30 (peso molecular médio de 30.000 Da) (PVA).

2.2.2. Caracterização das matérias-primas

O desenvolvimento de um protótipo para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas por impressão 3D constitui um dos objetivos do projeto, sendo necessário para atingir o sucesso desta etapa realizar, primeiramente, a caracterização das propriedades físicas, químicas e avaliar o comportamento térmico das matérias-primas isoladamente. Num trabalho futuro, os produtos intermediários (filamentos de polímeros, suspensões e

soluções) e os produtos finais serão igualmente caracterizados quanto às propriedades referidas.

As substâncias ativas e os excipientes foram caracterizados relativamente às seguintes propriedades:

- Teor de humidade;
- Comportamento reológico;
- Distribuição do tamanho de partícula;
- Comportamento térmico;
- Estrutura física do sólido (cristalina ou amorfa).

Para analisar estas propriedades recorreu-se às técnicas do método da perda de massa por secagem (determinação do teor de humidade), ensaio da determinação do volume aparente (F.P. 9.0.), microscopia eletrónica de varrimento (SEM, do inglês *Scanning Electron Microscope*), difração de raio-x de pós (X-RPD, do inglês *X-ray Powder Diffraction*), análise térmica simultânea (STA, do inglês *Simultaneous Thermal Analysis*) e calorimetria diferencial de varrimento (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*).

2.2.2.1. Método da perda de massa por secagem

O método da perda de massa por secagem é um método simples, prático e rápido para determinar o teor de humidade de uma amostra. A amostra é pesada diretamente no suporte presente sobre a balança do aparelho, ficando registada a massa inicial. À medida que ocorre o processo de secagem, através de uma fonte de calor à qual a amostra é exposta no interior do aparelho, regista-se automaticamente a massa presente no suporte. A massa diminui até ficar concluído o processo de secagem, ou seja, quando é atingida a estabilização do peso da amostra (ChemEurope, 2019).

Deste modo, a diferença entre a massa pesada antes e após a secagem permite aferir o teor de humidade presente na amostra, sendo esta expressa em termos de percentagem de perda de massa (ChemEurope, 2019).

O aparelho utilizado foi o MB35 Moisture Analyzer (Ohaus[®], Suíça), que proporciona uma medição rápida e simples do teor de humidade das amostras. Este aparelho apresenta uma balança com capacidade de pesagem de amostras até 35,0 g, com uma sensibilidade de leitura de massa de até 1 mg e de 0,01 % no teor de humidade. Como fonte de calor, o aparelho utiliza uma lâmpada de halógeno, de potência máxima de 450 W e permite a aplicação de temperaturas num intervalo entre os 50 °C e os 160 °C durante o processo de secagem (Ohaus[®], 2019).

Nesta análise, as matérias-primas foram submetidas ao processo de secagem a uma temperatura de 105 °C. Para tal, foram pesadas e distribuídas uniformemente em suportes de alumínio, utilizando-se amostras com massa sempre superior a 0,500 g (sensibilidade mínima da balança). Durante o procedimento procedeu-se ao registo dos valores da massa inicial, da massa final após o processo de secagem e da respetiva percentagem do teor de humidade de cada amostra.

2.2.2.2. Determinação da massa volúmica após compactação (F.P. 9.0)

A massa volúmica de um pó, também designada de volume aparente, corresponde ao volume ocupado pelas partículas do pó, incluindo o volume de ar presente entre estas, em relação à massa pesada do pó (Infarmed, 2010).

Para este efeito, procedeu-se à determinação da massa volúmica após a compactação que corresponde ao volume ocupado pelo pó, previamente pesado numa proveta graduada, a qual foi submetida, por via mecânica, a diversos batimentos padronizados, ou seja, ao efeito da compactação.

A técnica consiste em pesar as amostras individuais dos pós em provetas graduadas, idealmente com leitura de um valor mínimo de 50 ml, realizando o registo do volume aparente antes da compactação (V_0). Seguidamente, fixa-se a proveta graduada no suporte do aparelho de compactação (D-63150 Heusenstamm da Erweka[®], Alemanha), submetendo-se ao efeito mecânico de 10, 100, 500 e 1250 batimentos, respetivamente. No fim de cada série de batimentos regista-se o valor do volume ocupado pelos pós (V_{10} , V_{100} , V_{500} e V_{1250}). Caso a diferença entre os valores V_{500} e V_{1250} seja superior a 2 ml, é necessário efetuar mais 1250 batimentos (Infarmed, 2010).

Com os resultados obtidos neste ensaio torna-se possível aferir o índice de compressibilidade dos pós (**IC**), uma propriedade que influencia as características de escoamento e que é afetada pelas interações entre as partículas (i.e. forças de atrito e de coesão), nomeadamente o ângulo de repouso e o coeficiente de fricção (Prista *et al.*, 2003).

$$IC = \frac{V0 - V500}{V0} \times 100$$

Na fórmula representada, **V0** corresponde ao volume aparente inicial (antes da compactação) e **V500** corresponde ao volume aparente após 500 batimentos.

Para além do índice de compressibilidade, existem outras fórmulas que avaliam a capacidade de um pó em reduzir o seu volume através do efeito dos batimentos mecânicos, tais como o índice de Carr (**ICr**) e a razão de Hausner (**RH**), expressos pelas seguintes equações:

$$ICr = \frac{d500 - d0}{d500} \times 100$$

$$RH = \frac{d500}{d10}$$

Nas fórmulas representadas, **d0** corresponde à massa volúmica aparente antes da compactação, **d10** e **d500** correspondem à massa volúmica após 10 e 500 batimentos, respetivamente.

Os parâmetros avaliados nos estudos índice de compressibilidade, razão de Hausner têm sido extensamente empregados para estimar as propriedades de fluxo de pós e granulados.

2.2.2.3. Microscopia Eletrónica de Varrimento (SEM, *Scanning Electron Microscopy*)

A técnica de SEM constitui uma das técnicas mais aplicadas na caracterização em imagem da estrutura e morfologia da matérias-primas, possibilitando uma resolução

detalhada da superfície ao nível nanométrico, que não é passível de ser atingida pela microscopia ótica convencional (Ul-Hamid, 2018).

O princípio do método SEM fundamenta-se na interação entre o fluxo de elétrons emitidos por um filamento termiônico a uma dada pressão e os átomos constituintes na superfície da amostra (Crouzier *et al.*, 2019). Este fluxo de elétrons é transformado num feixe com geometria e dimensão definidas por ação de lentes colimadoras e de supressores de radiação divergente. Ao irradiar a amostra, este feixe gera vários sinais que são posteriormente reconhecidos por diferentes detetores, fornecendo diversas informações referentes à (Girão *et al.*, 2017):

- Morfologia detalhada da superfície;
- Natureza cristalina;
- Análise dimensional da amostra;
- Presença de rugosidades;
- Tamanhos de partículas,
- Distribuição preferencial de elementos na amostra (mapeamento elementar), entre outras.

O aparelho utilizado no método foi o Phenom ProX - SEM EDS (*Energy - Dispersive Detector*) (ThermoFisher Scientific®, Holanda) (Figura 9), que possui uma alta resolução de análise e imagem, permitindo a determinação física/morfológica e composição elementar das amostras, e possibilita, adicionalmente, o mapeamento elementar. Este aparelho possui um detetor de elétrons retrodifundidos (BSD – *Backscatter Electron Detector*) e secundários - SED (*Secondary Electron Detector*) que proporciona um elevado contraste na imagem, permitindo que as zonas da amostra com elementos de número atômico mais elevado assumam uma tonalidade mais clara na imagem, possibilitando a análise de amostras não-condutoras no seu estado natural (Phenom-World®, 2017).

Nas análises SEM das matérias-primas foram aplicadas tensões de voltagem compreendidas entre os 5 e os 15 kV. As imagens panorâmicas foram obtidas usando o *software* Automated Image Mapping (versão 1.92.0) e os dados sobre o tamanho das partículas foram obtidos através do *software* Particle Metric (versão 2.0).

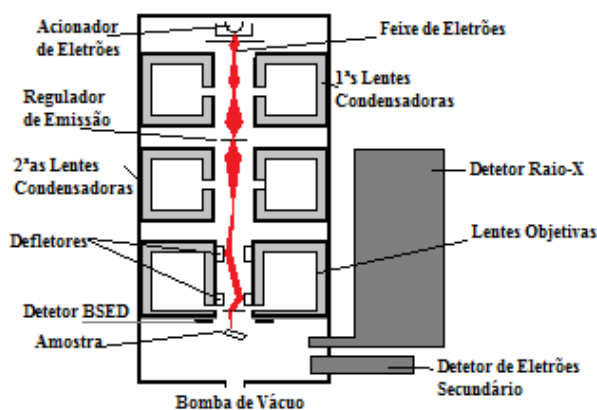


Figura 9: Representação esquemática da técnica de SEM (NanoScience-Instruments[®], 2019).

A técnica de SEM também possibilita a análise granulométrica da amostra. A análise granulométrica consiste na validação por imagem e caracterização dos tamanhos das partículas da amostra a analisar, fornecendo a respetiva distribuição segundo cada classe dimensional, considerada consoante o volume de partícula (International Standard – ISO 13322-1, 2014).

Existem vários fatores a considerar para um correto procedimento da técnica de SEM, nomeadamente (International Standard – ISO 13322-1, 2014): a pequena porção de amostra a utilizar deve ser representativa da amostra total, as propriedades que interferem na qualidade de imagem, como iluminação, focagem e ampliação, devem ser ajustadas para conferir um alto contraste e uniformidade de iluminação da imagem, e deve ser certificado de que não se alteraram no final da medição.

A contagem das partículas ocorre através de *software* para tratamento de imagem e interpretação de dados, sendo realizada através da divisão da imagem em pequenas regiões (*frames*), nas quais todas as partículas incluídas em cada *frame* serão contabilizadas. As partículas que se dispõem no rebordo delimitando um *frame* podem suscitar algumas dúvidas de como são contabilizadas, levando a erros por defeito ou excesso na contagem. Para ultrapassar esta limitação, que afeta a exatidão da contagem, pode aplicar-se uma estratégia de contagem (Figura 10), que passa por considerar 2 lados adjacentes (como por exemplo, os lados direito e inferior) de cada *frame*, como lados de rejeição. Assim, as partículas dispostas nestas interseções não são

contabilizadas nesse *frame*, mas passam a ser contabilizadas no *frame* localizado adjacientemente e abaixo. Deste modo, realiza-se uma contagem do número de partículas mais exata (International Standard – ISO 13322-1, 2014).

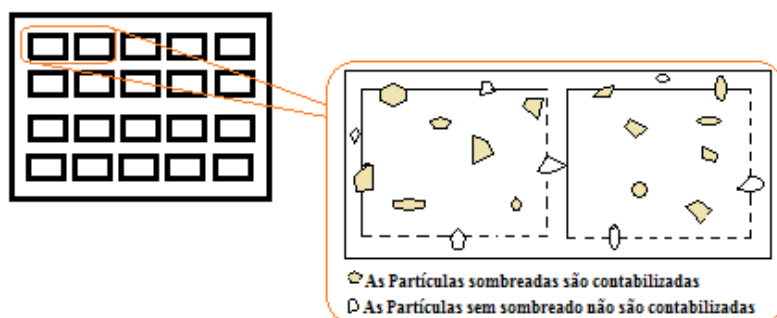


Figura 10: Esquema do método de contagem de partículas na análise granulométrica (International Standard – ISO 13322-1, 2014).

Na análise da distribuição do tamanho das partículas, o aparelho de SEM, desenvolve durante a análise, um algoritmo de probabilidade da distribuição dos tamanhos, catalogando em classes conforme o seu volume, estando este relacionado com a área ocupada pelas partículas nos *frames*. É essencial, previamente, ser feita uma calibração da análise, a fim de se estabelecer equivalência da escala de medida do computador (*frame*) em relação à imagem (foto) (International Standard – ISO 13322-1, 2014).

A adequada preparação da amostra, o ajuste dos parâmetros do aparelho e a apresentação das partículas a contabilizar são essenciais para exatidão e precisão dos resultados finais (International Standard – ISO 13322-1, 2014).

2.2.2.4. Difração de raio-x de pós (X-RPD, *X-ray Powder Diffraction*)

A X-RPD permite aferir o padrão de difração de um material cristalino. Cada fase cristalina de qualquer substância possui um padrão de difração de raio-x característico, que resulta da interação entre os raios-x e a nuvem eletrônica dos átomos do material (European Medicines Agency, 2016a).

Com base num padrão de difração raio-x específico de um pó é possível obter informações sobre (European Medicines Agency, 2016a):

- Posição angular das linhas de difração (dependente da geometria e tamanho da célula unitária da rede cristalina);
- Intensidade das linhas de difração (dependente da tipologia e rearranjo dos átomos, assim como da orientação das partículas da amostra);
- Perfil / orientação das linhas de difração (dependente da tensão da rede cristalina, tamanho dos cristais e densidade da amostra).

Nesse sentido, a X-RPD permite identificar e quantificar as diferentes fases estruturais de uma material, determinar a sua cristalinidade, presença de polimorfismo, aferir a tensão mecânica residual, entre outras propriedades (Thakral *et al.*, 2018).

É importante determinar a estrutura cristalina das substâncias ativas e dos excipientes, pois esta estrutura tem impacto na farmacocinética do medicamento, nomeadamente a nível da biodisponibilidade, uma vez que cada forma cristalina possui diferentes propriedades de dissolução. Uma substância que apresente uma mistura de diferentes formas cristalinas numa dada proporção, conseqüentemente, pode ter uma velocidade de absorção específica, a qual é distinta de uma substância com uma única forma cristalina (pura), ou com outras proporções. Os medicamentos com uma maior proporção de formas amorfas possuem uma velocidade de absorção de fármaco maior, dado que as formas amorfas apresentam uma taxa de dissolução superior (Florence and Attwood, 2015).

Além disso, a técnica X-RPD pode ser aplicada para verificar a ocorrência de alterações na forma cristalina da substância, e.g. hidratação ou alteração da proporção salina, que possam ter ocorrido, durante estudos de estabilidade acelerada de substâncias (Scrivens *et al.*, 2018).

O princípio do método baseia-se na irradiação da amostra por um feixe de raio-x, que, conseqüentemente, será difratado em ângulos com determinadas amplitudes, em concordância com a estrutura cristalina da substância. Este comportamento obedece à Lei de Refração de Bragg (Monshi *et al.*, 2012), descrita pela seguinte expressão matemática:

$$n\lambda = 2 d \sin \theta$$

Na equação da Lei de Refração de Bragg, n representa a ordem de refração (i.e. razão entre a velocidade da luz no vácuo e a velocidade da luz num dado meio; $n = 1, 2 \dots$), λ representa o comprimento de onda do feixe de raio-x, d representa o espaçamento entre os planos atômicos no cristal e θ corresponde ao ângulo entre o feixe incidente e o plano de refração (Monshi *et al.*, 2012).

Posteriormente, a intensidade do feixe refratado será registada por um sensor presente na extremidade de um componente do aparelho de X-RPD, o goniómetro, resultando na obtenção de um difractograma. No difractograma regista-se a intensidade do feixe refratado em função do ângulo θ , originando um conjunto de picos, denominados reflexões, que correspondem a máximos localizados de intensidade do feixe, retratado visualmente num ficheiro gerado por um programa de *software* computadorizado (Thakral *et al.*, 2018).

Dado que cada substância apresenta um difractograma único, o número, a posição e a intensidade relativas dos picos de uma amostra possibilitam a identificação das diferentes fases cristalinas presentes na amostra e a sua composição quantitativa, que é medida através de uma curva de calibração da correlação da reflexão com maior intensidade em função da concentração da fase (Thakral *et al.*, 2018).

Geralmente, a X-RPD é uma análise de natureza não-destrutiva, conferindo uma vantagem em relação a outras técnicas de análise, para além de que permite controlar *in situ* as condições nas quais as amostras são expostas, tais como a temperatura e grau de humidade (European Medicines Agency, 2016a).

O aparelho utilizado na análise foi o MiniFlex 600 (Rigaku[®], Japão). Este difractómetro de pós permite uma multianálise da amostra, nomeadamente (Rigaku[®], 2019): (i) na identificação e quantificação (%) da fase cristalina, (ii) determinação do tamanho e tensão do cristalito, (iii) definição da tensão, estiramento e estrutura molecular, entre outras aplicações.

O MiniFlex 600 apresenta um gerador de raio-x com ânodo de cobre e potência máxima de 600 W, um goniómetro com geometria *Bragg-Brentano*, tipologia $\theta/2\theta$, de amplitude angular -3 a $+ 145^\circ$ e precisão $\pm 0,02^\circ$. O detetor do aparelho corresponde ao modelo D/TeX Ultra do tipo 1D (fendas múltiplas de silício) (Rigaku[®], 2019).

O equipamento utilizado na análise estava equipado com radiação Cu K α ($\lambda = 0,154\text{nm}$), possuindo um gerador de tensão de 40 kV e uma corrente de gerador de 300 mA, acoplado com um detetor D/TeX Ultra 1D de silicone. As medições foram obtidas usando um fundo zero-circular com suporte de silicone e ocorreram a uma taxa de análise de 5 °/min de 3 a 55°.

2.2.2.5. Análise Térmica Simultânea (STA, *Simultaneous Thermal Analysis*)

A análise termogravimétrica (TGA, do inglês *Thermogravimetric Analysis*) induz reações e mudanças físicas nas matérias, através do calor, permitindo quantificar as alterações de massa numa amostra, sejam ganhos ou perdas, associadas a fenómenos de transformação e degradação térmica (Tessier, 2018).

As alterações de massa na amostra em intervalos específicos de temperatura podem resultar tanto de fenómenos químicos, e.g. reações de decomposição com libertação de gases ou reações de combustão, como de fenómenos físicos, por exemplo vaporização de compostos voláteis, absorção de humidade, entre outros. Estas alterações de massa providenciam informações sobre a composição da amostra, nomeadamente a presença de substâncias voláteis, como água e solventes, aditivos, e ainda permite averiguar sobre a estabilidade térmica da amostra (Tessier, 2018).

A DSC (Calorimetria Diferencial de Varrimento) constitui uma das técnicas mais utilizadas na caracterização térmica das matérias-primas, tendo como princípio a monitorização do fluxo de calor, relacionado com reações químicas e de transição de fases, entre uma amostra e uma referência, submetidas a um programa de temperatura controlada. A diferença do fluxo de calor entre a amostra e a referência pode ser positiva ou negativa, dependendo se houver fenómenos de ganho ou perda de energia (Nikolić *et al.*, 2019). Além disso, com a DSC é possível quantificar a entalpia envolvida nos processos, quantificar a pureza do material e a sua capacidade calorífica (Gill *et al.*, 2010).

A STA engloba um conjunto de técnicas nas quais é quantificada a variação de propriedades físicas de uma substância, sendo as mais comuns as mudanças de massa e energia, em função da temperatura. Estas técnicas, nomeadamente a DSC e a TGA, são

realizadas no mesmo tempo real e a amostra submetida às mesmas condições experimentais (European Medicines Agency, 2016b).

O aparelho utilizado na análise térmica simultânea foi o STA 449 F3 Jupiter® (Netzsch®, Alemanha) que possui uma termobalança de resolução submicrograma (0,1 µg), analisando amostras até 35 g em diferentes géneros de atmosferas controladas, por exemplo: inerte, reativa ou vácuo, submetidas a uma série de temperaturas que pode oscilar entre os -120 °C e os 2400 °C, dependendo do tipo de forno utilizado. Por exemplo, o forno de tungsténio permite alcançar uma temperatura de 2400 °C (NETZSCH®, 2019b).

A análise apresentada ocorreu nas seguintes condições: (i) exposição das amostras a uma atmosfera de azoto, (ii) variação da temperatura num intervalo desde a temperatura ambiente até aos 600 °C (taxa de aquecimento de 10 °C/min) e (iii) análise dos dados obtidos pelo *software* NETZSCH® Proteus – Thermal Analysis v6.1 software.

2.2.2.6. Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC, *Differential Scanning Calorimetry*)

A DSC, consiste numa técnica analítica que caracteriza termicamente uma substância ou misturas de substâncias, através da energia produzida durante o aquecimento (ou arrefecimento) controlado da matéria (European Medicines Agency, 2016b).

Existem dois tipos de DSC: a DSC – Fluxo de Calor e a DSC – Potencia elétrica, sendo a técnica utilizada no estudo a DCS – Fluxo de Calor (Gill *et al.*, 2010).

A técnica permite determinar a diferença do fluxo de calor entre a amostra e uma referência (geralmente um cadinho vazio), submetidos às mesmas condições de temperatura, verificando os valores de entalpia e calor específico às temperaturas que ocorre a análise (European Medicines Agency, 2016b).

O fluxo de energia analisado na técnica deve-se a fenómenos químicos ou físicos que resultam em variações de energia, seja de libertação ou consumo. Os fenómenos físicos como a fusão, cristalização, vaporização, transições vítreas, transições sólido-sólido, podem ocorrer durante este processo, assim como, fenómenos químicos, como a

decomposição, combustão, absorção química, polimerização, entre outros (Gill *et al.*, 2010).

Adicionalmente, a DSC permite determinar a percentagem de pureza das matérias-primas e realizar estudos de alteração na composição química, nomeadamente, cinética de decomposição e/ou dessolvatação (European Medicines Agency, 2016b).

As análises foram realizadas no equipamento DSC 214 *Polyma* (Netzsch®, Alemanha) (Figura 11), constituído por um pequeno forno oval, Arena®, que no seu interior possui um sensor Corona® termosensível no qual sobre este estão inseridos cadinhos Concavus®, onde as amostras foram depositadas e submetidas a um aquecimento linear controlado, paralelamente com a referência (cadinho vazio) (NETZSCH®, 2019a).

O equipamento permite a medição do comportamento térmico das matérias-primas dentro da faixa de temperatura de -170 °C a 600 °C, com capacidade de atingir aquecimentos rápidos até 500 °C/mim (NETZSCH®, 2019a).

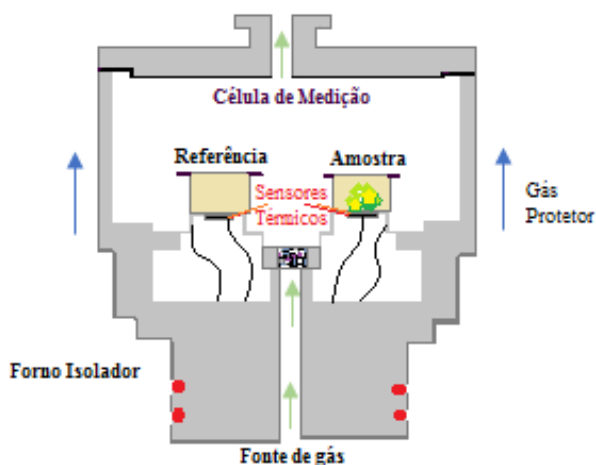


Figura 11: Representação esquemática do DSC 214 *Polyma* (adaptado de (NETZSCH®, 2019a).

Os termogramas das matérias-primas e das misturas foram obtidos num intervalo de temperaturas entre os 25 °C e os 180 °C, aplicando uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. As amostras foram expostas a uma atmosfera de azoto, tendo sido realizados 2 ciclos de aquecimento-arrefecimento na análise para garantir resultados com boa reprodutibilidade. Antes de cada ciclo, as amostras foram submetidas a uma temperatura constante de 25 °C para estabelecer uma normalização da análise. Paralelamente, um

cadinho de alumínio vazio foi utilizado como referência da análise. Os dados obtidos dos ensaios foram analisados pelo *software* NETZSCH® Proteus - Thermal Analysis v7.1 *software*.

2.2.3. Estudos das misturas de matérias-primas

A realização de estudos das misturas das matérias-primas, consequentes aos estudos de pré-formulação, é essencial no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Esta etapa compreende a análise das propriedades físicas e químicas das misturas de substância (s) ativa(s) com excipientes, que são preponderantes no processo de desenvolvimento e na eficácia terapêutica do medicamento (Bandopadhyay *et al.*, 2018).

Os estudos das misturas permitem averiguar a existência de interações entre as matérias-primas e avaliar a compatibilidade das mesmas (i.e. entre substâncias ativas e excipientes) (Singh *et al.*, 2018). Nestes estudos é importante considerar vários aspetos sobre a formulação (Magdalena and Franco, 2012): (i) propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas (e.g. finalidade terapêutica, dose, frequência de administração, reações adversas, efeitos tóxicos, etc.), (ii) considerações biofarmacêuticas (e.g. características biofarmacêuticas da formulação, biodisponibilidade, via de administração) e (iii) características físico-químicas (e.g. polimorfismo, cristalinidade, ponto de fusão, fluidez, etc.).

O objetivo da fase dos estudos das misturas das matérias-primas consiste na obtenção de informação que valide a estabilidade, o comportamento biofarmacêutico adequado da formulação e a proporção das matérias-primas (Singh *et al.*, 2018). Estas informações são essenciais para analisar se as formulações são indicadas para se desenvolver medicamentos seguros e eficazes (Magdalena and Franco, 2012).

No trabalho realizado foi utilizado-se a técnica de análise DCS para o estudo das misturas físicas com o intuito de se obterem informações sobre a estabilidade quando a mistura é submetida a elevadas temperaturas (as quais serão necessárias atingir durante o processo de impressão 3D), e a compatibilidade das mesmas. Os termogramas das matérias-primas isoladas foram comparadas com os termogramas das misturas. Caso se

verifiquem diferenças notórias (i.e. pico a mais ou a menos, diferença nas temperaturas dos fenómenos e nas formas dos picos) entre os dois termogramas considera-se que poderão ocorrer interações entre as matérias-primas (fármaco ou excipiente), podendo existir instabilidade e/ou incompatibilidade.

As misturas das matérias-primas analisadas no estudo pela técnica DSC, referidas previamente no subcapítulo **2.2.1. Seleção das matérias-primas**, encontram-se apresentadas na Tabela 4, tendo sido avaliadas um total de 15 misturas de polímeros e fármacos diferentes.

Tabela 4: Misturas das matérias-primas analisadas pela técnica DSC.

Fármacos Polímeros	Esomeprazol Mg.		Ondansetrom
	Di-hidratado	Tri-hidratado	
Celulose microcristalina (CM)	CM + Es_2H ₂ O	CM + Es_3H ₂ O	CM + Ondansetrom
Álcool polivinílico Mw30 (PVA)	PVA + Es_2H ₂ O	PVA + Es_3H ₂ O	PVA + Ondansetrom
Polivinilpirrolidona K17 (PVP)	PVP K17 + Es_2H ₂ O	PVP K17 + Es_3H ₂ O	PVP K17 + Ondansetrom
Polivinilpirrolidona K25 (PVP)	PVP K25 + Es_2H ₂ O	PVP K25 + Es_3H ₂ O	PVP K25 + Ondansetrom
Polivinilpirrolidona K90 (PVP)	PVP K90 + Es_2H ₂ O	PVP K90 + Es_3H ₂ O	PVP K90 + Ondansetrom

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das análises previamente descritas permitem caracterizar as matérias-primas e as misturas das mesmas em termos de teor de humidade, do comportamento reológico, da distribuição do tamanho de partículas, do comportamento térmico e da estrutura física do sólido (cristalina ou amorfa).

Este capítulo explora as propriedades de cada matéria-prima analisada, assim como, a influência e/ou impacto destas propriedades num posterior processo de desenvolvimento de medicamentos.

Teor de humidade

A presença de água nos compostos sólidos pode apresentar-se em formas distintas. A água essencial das substâncias sólidas caracteriza-se como parte integrante da estrutura molecular ou cristalina dos componentes da matéria. A água não-essencial engloba a água absorvida à superfície do sólido, que depende da superfície específica do sólido e das características ambientais a que a matéria está exposta, tais como a humidade do ar e a temperatura. Adicionalmente, na caracterização de água não-essencial também se inclui a água ocluída (“occluded water”), constituindo a água presente em bolsas microscópicas dispostas irregularmente nos sólidos cristalinos (Patnaik, 2004).

Em geral, a humidade refere-se à quantidade de água que acompanha uma substância seca. As análises do teor de humidade realizadas nas matérias-primas (Tabela 5) correspondem à determinação da água não-essencial, na qual é importante realizar a sua determinação em componentes para o uso farmacêutico, uma vez que podem influenciar a vários níveis os produtos resultantes.

Tabela 5: Resultados obtidos no ensaio da determinação do teor de humidade das matérias-primas.

	Massa Inicial (g)	Massa Final (g)	Teor de Humidade (%)
Avicel®	0,550	0,506	8,00
PVP K17	0,507	0,435	14, 20
PVP K25	0,516	0,435	15,70
PVP K90	0,506	0,436	13,83
PVA Mw30	0,528	0,500	5,30
Esomeprazol Mg. (2H₂O)	0,581	0,566	2,58
Esomeprazol Mg. (3H₂O)	0,505	0,490	2,97
Ondansetrom	0,544	0,488	10,29

Apesar de não existir um limite estipulado do teor de humidade máximo para os pós de substâncias ativas e excipientes, é desejável que este seja inferior a 8 %, de modo a minimizar a aglomeração das partículas e outros problemas durante o processo de produção das formas farmacêuticas sólidas (Prista *et al.*, 2003). Desta forma, o impacto do teor de humidade dos pós no processo de produção do medicamento e, posteriormente, na qualidade do produto final deve ser analisado.

Na produção de formas farmacêuticas sólidas, um teor de humidade desadequado dos pós a misturar pode resultar em problemas de homogeneidade da mistura e instabilidade da forma farmacêutica resultante. Nos pós que apresentem um teor de humidade excessivo, as suas partículas têm uma maior probabilidade de se aglomerarem, podendo resultar em alterações do perfil de dissolução e formar formas friáveis, originando alteração quer do comportamento tecnológico quer da estabilidade física, ao longo do período de armazenamento do medicamento (Armstrong *et al.*, 2014).

Um teor de humidade excessivo nos excipientes pode também influenciar as propriedades reológicas dos pós, nomeadamente resultar em propriedades de escoamento fracas, problemas de compactação e afetar substâncias ativas sensíveis à presença de meios com elevada humidade, podendo estas cristalizar ou alterar as suas formas (Armstrong *et al.*, 2014).

Adicionalmente, a presença de um teor de humidade excessivo pode afetar a estabilidade microbiológica e química das matérias-primas, uma vez que a presença de água favorece a proliferação microbiana e a catalisação de reações químicas, tais como a hidrólise (Tovey, 2018).

Comportamento reológico

A determinação da massa volúmica após a compactação dos pós permitiu obter dados que são utilizados para calcular os valores do índice de compressibilidade (IC), o índice de Carr (ICr) e a razão de Hausner (RH) (Tabela 6). Estes parâmetros permitem inferir sobre o comportamento reológico dos pós, concretamente as suas propriedades de escoamento e compressibilidade.

Tabela 6: Resultados obtidos no ensaio da determinação da massa volúmica após compactação das matérias-primas.

	Massa pesada (g)	V0 (ml)	V10 (ml)	V100 (ml)	V500 (ml)	V1250 (ml)	IC (%)	ICr (%)	RH
Avicel®	21,051	63,5	58,5	51,2	49,5	48,0	22,0	21,8	1,18
PVP K17	9,4640	24,5	23,5	21,25	20,5	20,0	16,3	16,45	1,15
PVP K25	10,1518	25,0	23,0	20,5	19,75	19,75	21,0	21,0	1,17
PVP K90	9,5289	22,0	20,0	19,0	18,25	17,75	17,0	17,05	1,09
PVA Mw30	14,1304	24,0	22,0	20,25	19,75	19,5	17,7	17,62	1,11
Esomeprazol Mg. (2H₂O)	11,2401	55,5	53,0	45,0	42,5	42,0	23,4	24,25	1,26
Esomeprazol Mg. (3H₂O)	17,9595	62,5	60,5	57,0	50,0	48,0	20,0	20,1	1,21
Ondansetrom	17,2262	53,0	49,0	45,5	44,0	43,5	16,98	17,0	1,11

Um pó que apresenta boas características de escoamento possui uma menor intensidade das interações entre as suas partículas (i.e. de forças de atrito e coesão).

Na literatura está reportado que pós com um valor de índice de IC inferior a 15 % apresentam boas características de compressão, ao contrário dos pós que tendem a ser

difícilmente compressíveis e que apresentam valores de IC superiores a 25 % (Prista *et al.*, 2003).

O ICr, tal como o IC, permite concluir a cerca das propriedades de compressibilidade dos pós, no entanto, o cálculo do valor deste parâmetro relaciona-se com as diferentes massas volúmicas da amostra. O ICr apresenta os mesmos valores de referência do que o IC para caracterizar a capacidade de empilhamento dos pós (Prista *et al.*, 2003).

No que concerne à RH, pós que apresentem valores inferiores a 1,25 terão propriedades de compressibilidade ideais, caracterizando por serem facilmente compressíveis (Prista *et al.*, 2003).

A capacidade dos pós reduzirem o seu volume através do efeito mecânico (propriedade da compressibilidade) está relacionada com fatores como (He, 2009): (i) o tamanho das partículas do pó, em que partículas com menor tamanho apresentam uma maior facilidade de compactação, (ii) distribuição dos tamanhos, quanto mais heterogênea for menos compressível é o pó, (iii) forma das partículas e (iv) interações entre as partículas (forças de coesão), que quanto mais intensas forem, melhores serão as características de compressibilidade.

As propriedades de escoamento também são importantes serem analisadas na caracterização das matérias-primas usadas no fabrico de formas farmacêuticas sólidas. O aumento do tamanho das partículas e a presença de forças de atração menores entre as elas facilita o escoamento relativo dos pós (He, 2009).

Na caracterização das propriedades de escoamento de pós considera-se que os pós que apresentem um ótimo escoamento terão valores de IC inferiores a 10 % ou valores de RH inferiores a 1,11. Em contrapartida, pós com valores de IC ou RH elevados, concretamente superiores a 38 % e 1,60 respetivamente, apresentam dificuldades de fluxo das suas partículas (Carr, 1965; Hausner, 1967).

Em determinadas situações, pode ser necessário adicionar à formulação um excipiente adicional que permita melhorar as propriedades de escoamento dos pós com um fraco comportamento de fluxo, nomeadamente a adição de agentes lubrificantes (i.e. estearato de magnésio) que quando adicionados em pequenas quantidades reduzem as forças de atrito entre as partículas e superfícies, melhorando o escoamento (Shah *et al.*, 2008).

As matérias-primas analisadas apresentam valores intermédios face aos limites de referência nos dois índices, nomeadamente valores de IC entre 16,3 % e 24,25 % e da RH entre os 1,09 e 1,26. Deste modo, conclui-se que as matérias-primas possuem um escoamento satisfatório, com a particularidade do esomeprazol Mg. 2H₂O ser a matéria-prima que possui os valores de IC e RH maiores, ou seja pior escoamento, e o PVP K17 e K90, os excipientes com melhores propriedades de fluxo.

Deste modo, é importante avaliar as propriedades dos pós que caracterizam o seu comportamento reológico, uma vez que estas afetam o processo de fabrico das formas farmacêuticas sólidas. (Staniforth, 2005).

No sentido de uma melhor uniformização, os resultados obtidos encontram-se seguidamente descritos para cada matéria-prima analisada pelas várias técnicas.

A. Celulose microcristalina (Avicel[®])

A distribuição do tamanho de partículas das matérias-primas foi avaliada pelo método de SEM.

Na análise granulométrica do Avicel[®] - celulose microcristalina, foram avaliadas 102 imagens perfazendo um total de 27441 partículas analisadas. As partículas de celulose microcristalina apresentavam formas irregulares e angulosas.

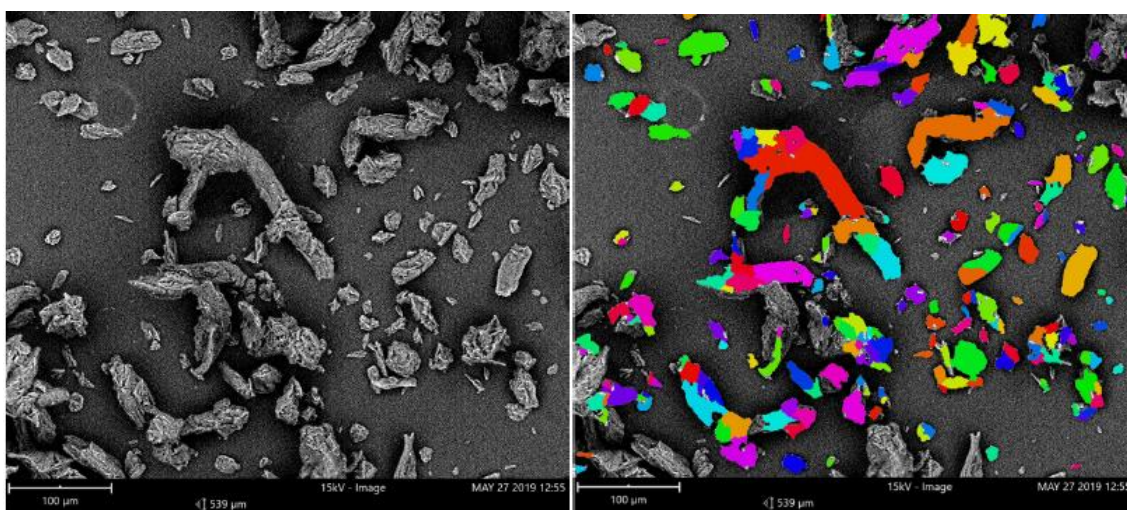


Figura 12: Imagem obtida na análise da amostra de celulose microcristalina (Avicel[®]) por SEM.

Na Tabela 7 encontram-se apresentados os resultados dessa análise, nomeadamente a área média das partículas, os comprimentos dos eixos maior e menor e o diâmetro do círculo equivalente. Estes dados estão expressos pelo valor médio de cada propriedade e pelos percentis, D10, D50 e D90. Estes correspondem a valores de percentagem cumulativa, significando que para cada um deles 10%, 50 % e 90 % das partículas possuem essa propriedade igual ou inferior ao valor apresentado.

Tabela 7: Resultados da análise granulométrica do Avicel® pela técnica de SEM.

	Avicel®			
	Média	D10	D50	D90
Área média das partículas ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	1,65	0,25	1,17	3,51
Comprimento do maior eixo (μm)	60,1	23,4	54,1	104
Comprimento do menor eixo (μm)	29,2	12,7	26,8	48,3
Diâmetro do círculo equivalente (μm)	41,2	17,8	38,6	66,8

As estruturas físicas dos sólidos das matérias-primas foram avaliadas pelo método X-RPD. Cada substância possui um perfil específico apresentado no difractograma e indica se a sua estrutura se caracteriza por ser cristalina, amorfa ou mista. Adicionalmente, cada fase cristalina presente na substância terá um difractograma característico (European Medicines Agency, 2016a).

Um sólido com estrutura física cristalina apresenta um arranjo ordenado dos seus átomos ao longo de múltiplas distâncias atómicas, de modo a definir uma rede tridimensional denominada de rede cristalina. Na estrutura física de sólido amorfo não ocorre uma disposição de seus átomos orientada no espaço de modo específico (Atkins *et al.*, 2018).

Nos sólidos cristalinos, os seus átomos encontram-se ordenados e o sólido possui um ponto de fusão bem definido, contrariamente ao sólido amorfo que apresenta pontos de fusão indefinidos e estruturas sem ordenação específica (Ochoa *et al.*, 2001).

O difractograma do Avicel® (Figura 13) apresenta no seu traçado 3 picos, em que um deles se apresenta bem definido (revelando simetria e reduzida largura). O restante traçado apresenta um aspeto que costuma ser observado num sólido com estrutura física

predominantemente amorfa (picos baixos e muito largos). Deste modo, o excipiente Avicel® apresenta na sua estrutura física uma mistura de fases cristalinas e amorfas, que é característica da celulose microcristalina (Hall *et al.*, 2010).

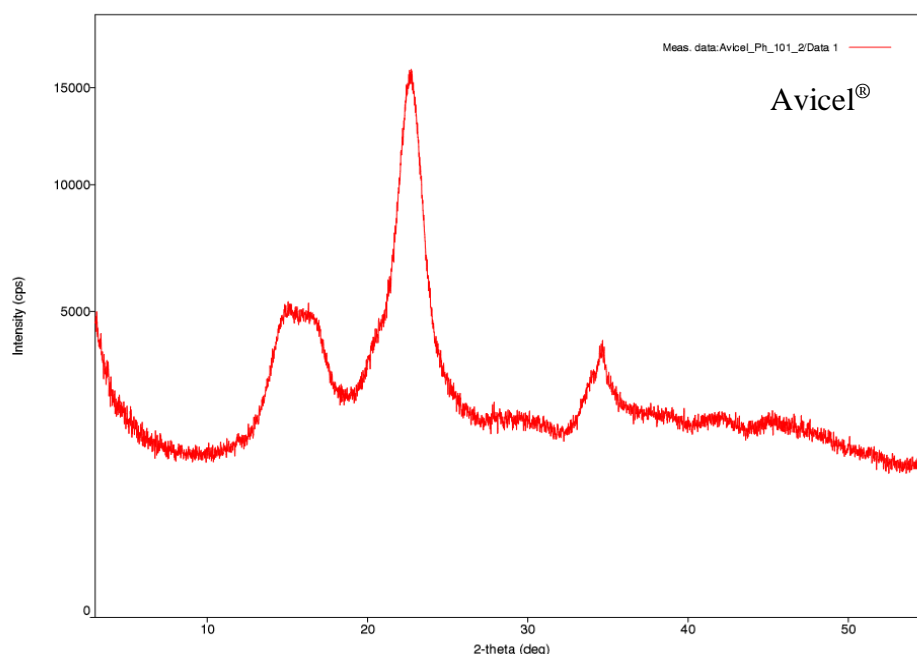


Figura 13: Diffractograma da análise de Avicel® pela técnica X-RPD.

O comportamento térmico das matérias-primas foi analisado pelos métodos DSC e TG, realizados simultaneamente (STA), e nas misturas das matérias-primas foi analisada pelo método DSC.

Através da análise dos termogramas resultantes da técnica STA, é possível verificar como se comporta a matéria-prima consoante a exposição a um intervalo de temperatura, nomeadamente se sofre fenómenos de perda/ganho de massa, que, consequentemente, se podem traduzir na degradação da matéria.

Na análise STA, todas as amostras foram submetidas a um intervalo de temperatura entre os 30 °C e os 600 °C em atmosfera de azoto.

Na Figura 14, encontra-se representado o termograma da análise STA do Avicel®. Observa-se a ocorrência de um fenómeno endotérmico (absorção de calor) aproximadamente à temperatura de 300 °C no traçado das análises, contabilizando uma perda de massa de 82,65 % da amostra. Previamente a esta temperatura, a amostra não

sofre qualquer transformação face à exposição de temperatura, demonstrando estabilidade.

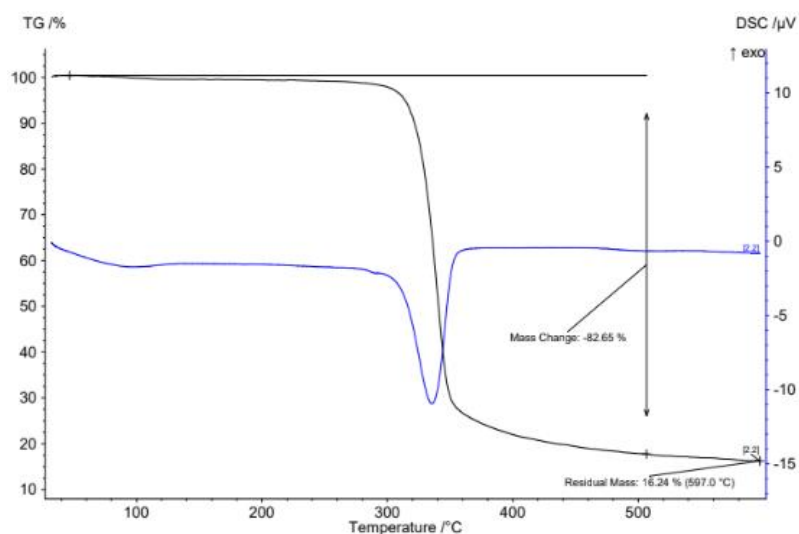


Figura 14: Termograma TG/DSC (STA) do Avicel®.

B. Polivinilpirrolidona K17, K25 E K90 (PVP)

Na análise granulométrica do PVP K17 foram analisadas 100 imagens, tendo sido contabilizadas um total de 15794 partículas. As partículas de PVP K17 (Figura 15) observadas exibiam formas sensivelmente esféricas.

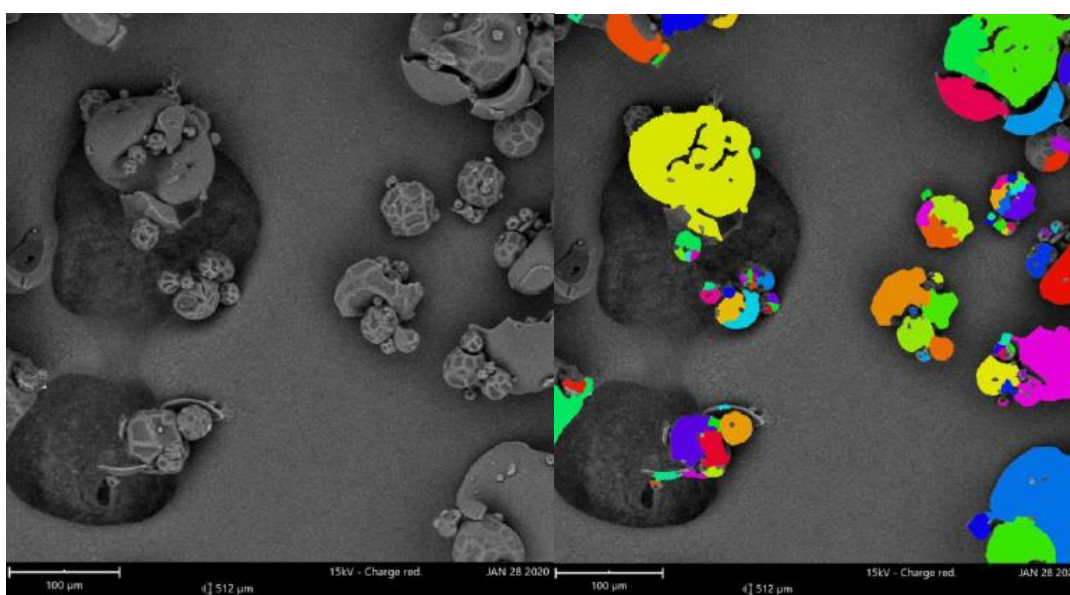


Figura 15: Imagem obtida na análise da amostra de PVP K17 por SEM.

Na análise da amostra de PVP K25 foram analisadas cerca de 16641 partículas através da observação de 108 imagens. À semelhança do observado na amostra de PVP K17, as partículas apresentam formas predominantemente esféricas, verificando-se grande similaridade entre a morfologia das partículas da amostra de PVP K17 e PVP K25 (Figura 16).

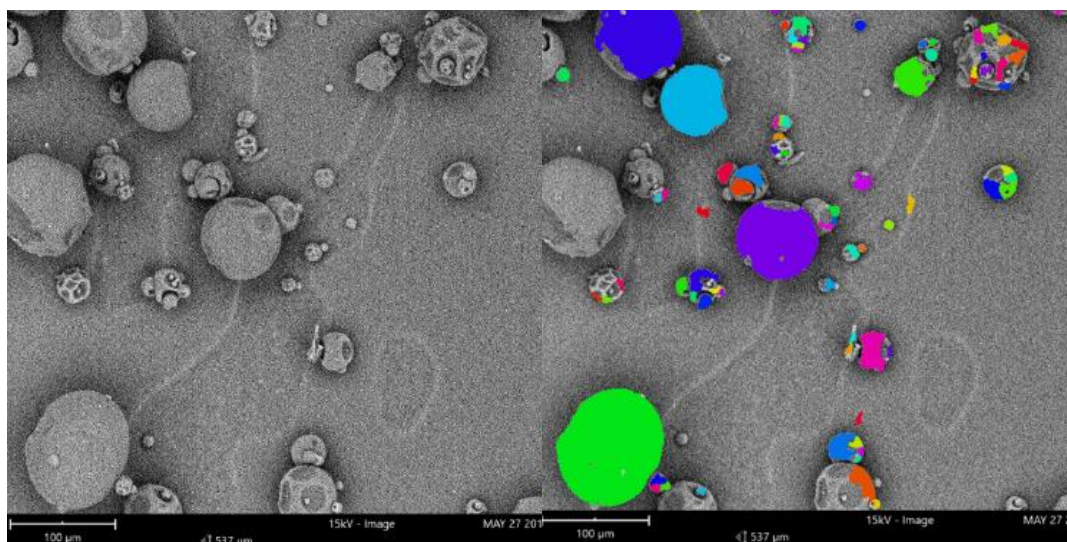


Figura 16: Imagem obtida na análise da amostra de PVP K25 por SEM.

As partículas da amostra de PVP K90 (Figura 17) apresentam formas angulosas e irregulares, de elevada dimensão comparativamente às dimensões das partículas de PVP K17 e K25. Foram analisadas cerca de 5888 partículas através da observação de 124 imagens.

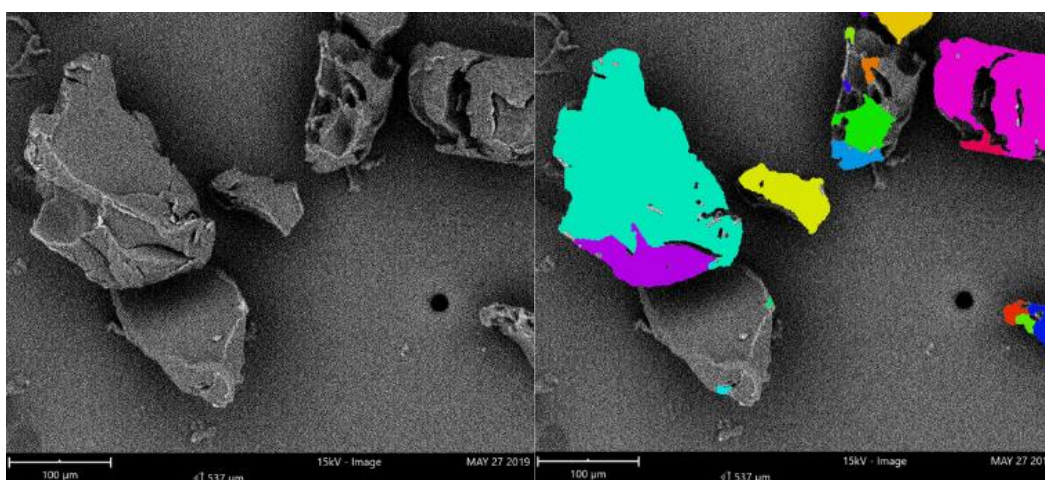


Figura 17: Imagem obtida análise da amostra de PVP K90 por SEM.

Os dados obtidos das respetivas análises granulométricos das amostras de PVP K17, K25 e K90, encontram-se representados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados da análise granulométrica do PVP K17, PVP K25 e PVP 90 pela técnica SEM.

	PVP K17				PVP K25				PVP K90			
	Média	D10	D50	D90	Média	D10	D50	D90	Média	D10	D50	D90
Área média das partículas ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	4,12	0,56	3,23	8,51	5,21	0,44	3,67	1,06	1,88	3,18	15,7	39,3
Comprimento do maior eixo (μm)	81,1	34,4	80,5	123	81,2	29,1	77,0	129	178	84,7	179	269
Comprimento do menor eixo (μm)	54,5	19,8	52,1	90,3	63,2	18,5	60,1	108	116	44,2	109	184
Diâmetro do círculo equivalente (μm)	66,0	26,6	64,2	104	71,3	23,6	68,4	116	143	63,7	142	224

Na análise da forma cristalina através da técnica de X-RPD, é visível nos difractogramas (Anexo 1) dos excipientes PVP K17, PVP K25 e PVP K90 que as estruturas físicas dos seus sólidos caracterizam-se essencialmente por apresentarem frações amorfas, com valores de intensidade máxima das riscas de difração entre o 4000 e 4500 cps (counts per second).

No termograma da análise STA da amostra de PVP K17 (Anexo 2) é aparente uma perda inicial de massa da amostra em cerca de 12,36 %. Este fenómeno endotérmico justifica-se pelo fato de ter ocorrido uma secagem da amostra, levando à evaporação de água da matéria. Posteriormente, aproximadamente aos 400 °C, ocorre um 2º fenómeno de perda de massa mais acentuado. Neste 2º evento endotérmico, quantifica-se uma perda de massa da amostra de 83,90 %, significando uma degradação da amostra a essa temperatura. Até aos 400 °C, considera-se que o PVP K17 apresenta estabilidade térmica.

Na análise STA de PVP K25 (Anexo 2) à semelhança do termograma do PVP K17, ocorre gradualmente uma perda inicial de massa da amostra que é fundamentada pela secagem da amostra e consequente perda de água da matéria (16,78 %). Igualmente à temperatura de 400 °C ocorre um fenómeno de absorção de energia, quantificando uma perda de massa de 78,23 % devido à degradação da matéria.

O termograma STA do PVP K90 (Anexo 2) possui representações gráficas semelhantes às duas matérias descritas previamente, ocorrendo inicialmente uma evaporação de água da amostra (perda de massa em 12,25 %) e uma degradação da matéria a partir dos 400 °C, resultando numa acentuada perda de massa em 84,32 %.

Nos 3 termogramas STA do PVP K17, PVP K25 e PVP K90, as perdas de massa iniciais observadas correlacionam-se com os valores obtidos no método da perda por secagem (determinação do teor de humidade) de 14,20 %, 15,70 % e 13,83 %, respetivamente. Deste modo, os resultados permitem concluir que as perdas de massa na fase inicial da análise correspondem à evaporação de água das amostras.

Nos 3 excipientes constata-se que até ser atingida a temperatura de 400 °C, as amostras apresentam um comportamento térmico estável, não ocorrendo transformações depreciativas como a degradação/decomposição.

C. Álcool polivinílico Mw30 (PVA)

Na análise granulométrica do PVA Mw30, foram avaliadas 144 imagens correspondendo a um total de 6005 partículas analisadas. As partículas exibiam formas angulosas e irregulares (Figura 18).

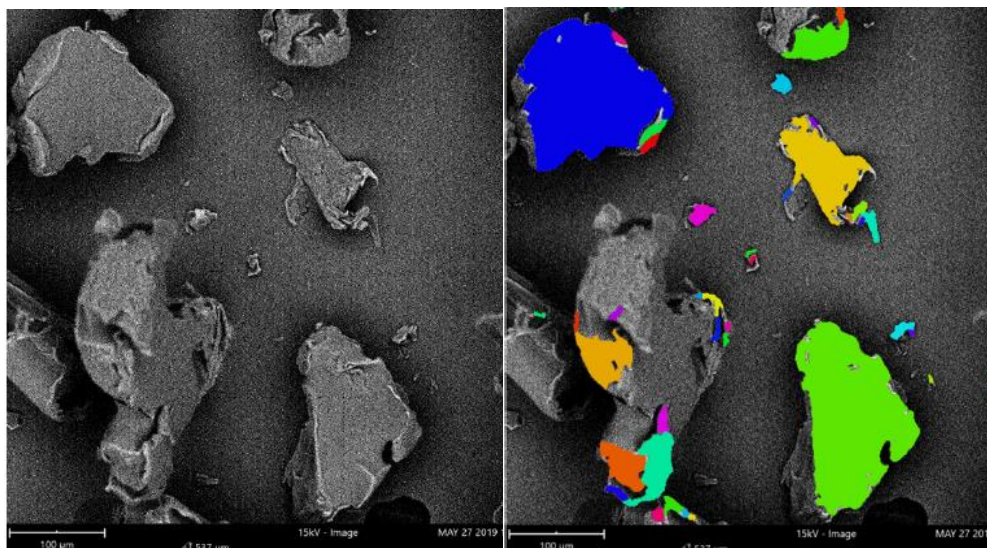


Figura 18: Imagem obtida na análise da amostra de álcool polivinílico Mw30 por SEM.

Na Tabela 9 estão representados alguns resultados da análise granulométrica da amostra de PVA, nomeadamente dados sobre a área média das partículas, o comprimento médio dos eixos maior e menor das partículas, e ainda, o diâmetro do círculo equivalente.

Tabela 9: Resultados da análise granulométrica do PVA Mw 30 pela técnica SEM.

	PVA Mw 30			
	Média	D10	D50	D90
Área média das partículas ($\times 10^4 \mu\text{m}^2$)	1,81	0,23	1,52	3,71
Comprimento do maior eixo (μm)	172	70,5	180	264
Comprimento do menor eixo (μm)	114	38,2	113	200
Diâmetro do círculo Equivalente (μm)	139	53,6	139	217

O difractograma da análise X-RPD do PVA Mw30 (Anexo 3) apresenta valores de aproximadamente 10000 cps da intensidade máxima das riscas de difração, e, embora apresente 2 picos no seu traçado, estes não se apresentam bem definidos (largura

elevada e não possui elevada simetria) pelo que, a estrutura física do sólido é constituída maioritariamente por frações amorfas.

O termograma STA do PVA Mw 30 (Anexo 4) demonstra uma reduzida perda de massa até à temperatura de 280 °C, em cerca de 4,87 %, que é devida à perda de água por evaporação da amostra (secagem). Este valor correlaciona-se com o resultado de 5,30 % obtido no método da perda por secagem (determinação do teor de humidade).

A temperaturas superiores a 300 °C, verifica-se uma diminuição acentuada da percentagem de massa total da amostra, em cerca de 89,26 %. O início do fenómeno endotérmico a esta temperatura corresponde à perda de estabilidade térmica da matéria-prima sugerindo a degradação da amostra.

No traçado da análise DCS do PVA Mw 30, entre a temperatura de 180 °C e 200 °C, é perceptível a ocorrência de um fenómeno endotérmico, compatível com algum tipo de transformação física (ex. fusão).

B. Esomeprazol Mg. di- e tri-hidratado (2H₂O e 3H₂O)

As partículas da substância ativa esomeprazol Mg., em ambas as formas di- e tri-hidratadas, analisadas pela técnica de SEM apresentavam formas sensivelmente esféricas, tendo sido analisadas 6599 partículas de esomeprazol Mg. 2H₂O em 97 imagens e 35422 partículas de esomeprazol Mg. 3H₂O em 205 imagens (Figura 19 e 20).

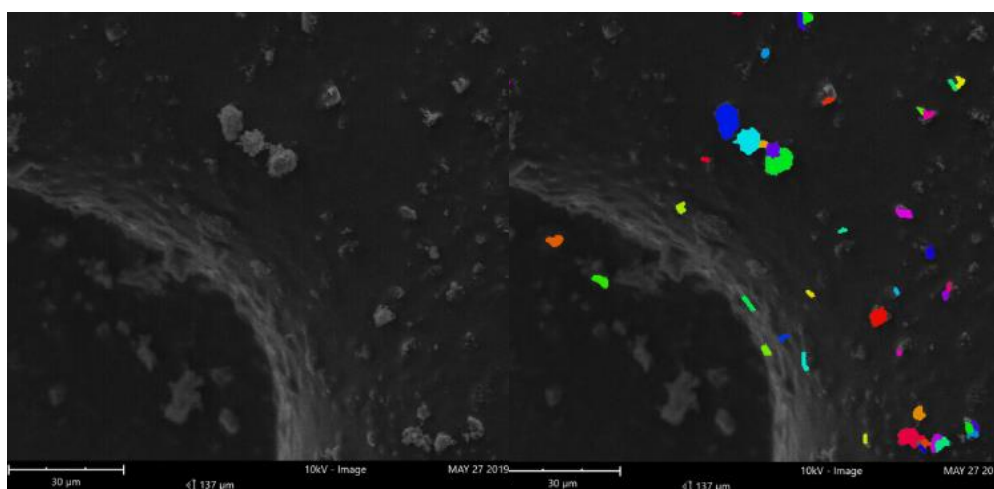


Figura 19: Imagem obtida na análise das amostras de esomeprazol Mg. 2H₂O por SEM.

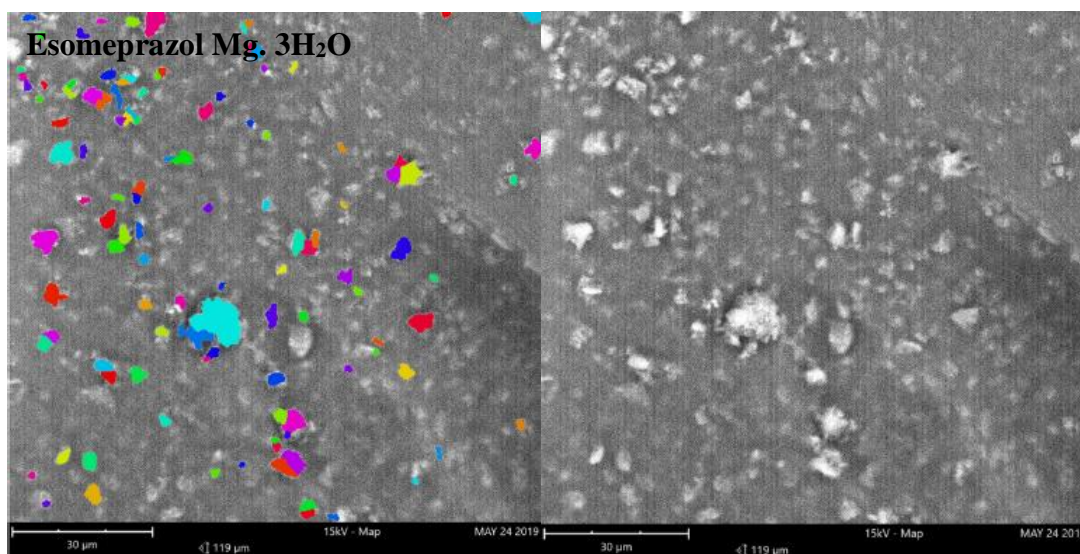


Figura 20: Imagem obtida na análise das amostras de esomeprazol Mg. 3H₂O por SEM.

Na Tabela 10 estão representados os dados da análise SEM sobre as dimensões das partículas de esomeprazol Mg. nas duas formas de hidratação.

Tabela 10: Resultados obtidos da análise granulométrica do esomeprazol Mg. (2H₂O e 3H₂O) pela técnica SEM.

	Esomeprazol Mg. 2H ₂ O				Esomeprazol Mg. 3H ₂ O			
	Média	D10	D50	D90	Média	D10	D50	D90
Área média das partículas (x 10 ³ µm ²)	0,045	0,006	0,029	0,11	0,43	0,032	0,23	1,07
Comprimento do maior eixo (µm)	8,56	3,61	7,83	15,0	24,0	8,05	20,4	43,8
Comprimento do menor eixo (µm)	5,41	1,95	4,79	10,0	16,5	5,06	14,4	30,1
Diâmetro do círculo equivalente (µm)	6,13	2,72	6,08	12,0	19,8	6,42	17,1	36,9

Nos difractogramas de X-RPD obtidos (Anexo 5), observa-se que as substâncias ativas, esomeprazol Mg. 2H₂O e 3H₂O apresentam formas cristalinas na estrutura física dos seus sólidos. Caracterizam-se por apresentarem este tipo de estrutura, dado que os

traçados dos espectros obtidos exibem picos bem definidos. A intensidade máxima das riscas de difração do esomeprazol Mg. 2H₂O e 3H₂O obtidas foi de 25000 cps.

Em ambos os termogramas STA do esomeprazol Mg. 2H₂O e 3H₂O (Anexo 6) é visível, imediatamente após o início da análise, uma pequena perda de massa das amostras, de 5,19 % e 7,73 %, respetivamente. Estes efeitos são resultantes da perda de água por evaporação das amostras. Nos 2 termogramas STA do esomeprazol Mg. 2H₂O e 3H₂O, as perdas de massa iniciais observadas correlacionam-se com os valores obtidos no método da perda por secagem (determinação do teor de humidade) de 2,58 % e 2,97 %, respetivamente (de acordo com a massa molar de cada substância ativa). Assim sendo, conclui-se que essas perdas de massa na fase inicial da análise correspondem à evaporação de água das amostras.

Em ambas as substâncias ativas analisadas, ocorre uma perda de massa acentuada após a temperatura de 180 °C (33,45 % no esomeprazol Mg. 2H₂O e 29,84 % no esomeprazol Mg. 3H₂O). Adicionalmente, aos 200 °C ocorre em ambas as amostras um fenómeno de libertação de energia (exotérmico) que evidencia uma transformação física ou química nesse momento da análise. Estes fenómenos registados correspondem a uma fusão (fenómeno endotérmico), seguida de decomposição (fenómeno exotérmico) das amostras. Neste sentido, as duas formas de hidratação do fármaco apresentam estabilidade térmica até à temperatura de 180 °C.

C. Ondansetrom

Na análise granulométrica do ondansetrom foram avaliadas 114 imagens perfazendo um total de 9886 partículas analisadas (Figura 21). As partículas exibiam formas angulosas, bem definidas e de dimensões elevadas em comparação com as partículas de esomeprazol Mg. analisadas.

Os dados obtidos na análise granulométrica do ondansetrom sobre as dimensões da matéria-prima encontram-se reportados na Tabela 11.

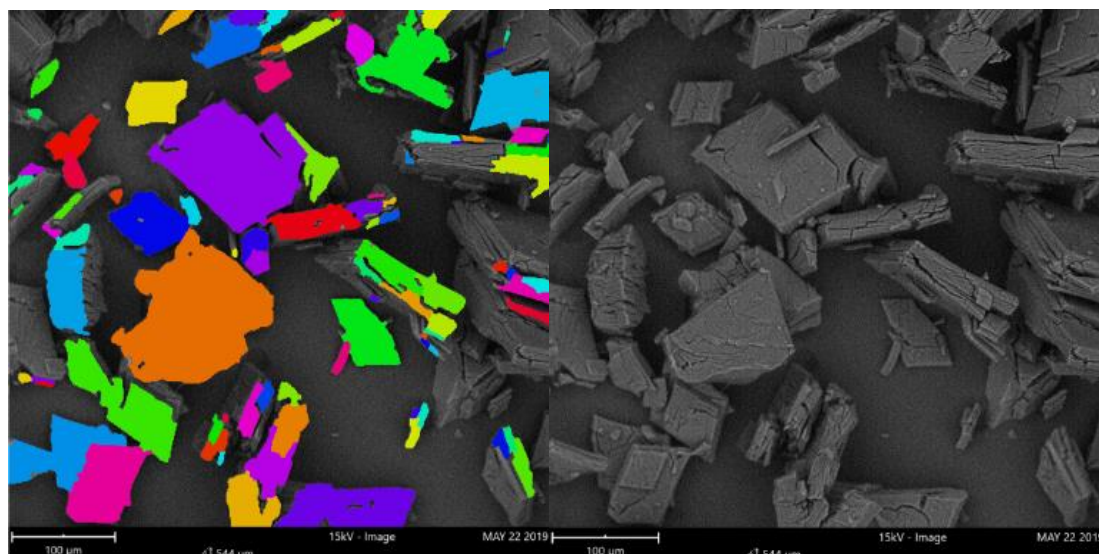


Figura 21: Imagem obtida na análise da amostra de ondansetrom por SEM.

Tabela 11: Resultados obtidos da análise granulométrica do ondansetrom pela técnica SEM.

	Ondansetrom			
	Média	D10	D50	D90
Área média das partículas ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	1,4	1,32	8,04	33,9
Comprimento do maior eixo (μm)	155	61,9	138	270
Comprimento do menor eixo (μm)	86,5	24,8	75,2	157
Diâmetro do círculo Equivalente (μm)	114	41	101	208

O difractograma do ondansetrom da análise X-RPD (Anexo 7) exhibe uma intensidade máxima das riscas de difração de 130000 cps. À semelhança do que se verifica nos difractogramas do esomeprazol Mg. 2H₂O e 3H₂O, o ondansetrom apresenta uma estrutura cristalina, uma vez que o traçado do difractograma obtido revela picos bem definidos.

O termograma da análise STA da amostra do ondansetrom (Anexo 8), apresenta um fenómeno endotérmico inicial, igualmente verificável nas análises das restantes matérias-primas, no qual ocorre uma diminuição da massa da amostra através da secagem da mesma. Este valor correlaciona-se com o resultado de 10.29 % obtido no

método da perda por secagem (determinação do teor de humidade), indiciando a evaporação de água da amostra.

Sensivelmente aos 180 °C, a matéria em análise apresenta um fenómeno endotérmico compatível com a sua fusão, ao qual se seguem fenómenos endo e exotérmicos associados a uma perda de 72,02 % de massa da amostra, compatíveis com a sua decomposição.

Conclui-se que a temperaturas inferiores a 180 °C, o ondansetrom possui estabilidade térmica, verificando-se apenas a sua perda de massa por secagem.

E. Misturas das matérias-primas

O método de análise DSC foi aplicado nas misturas de excipientes e fármacos mencionadas anteriormente. Estas análises tiveram como intuito avaliar a compatibilidade das matérias-primas quando associadas, validando a sua utilização na formação de filamentos para a consequente impressão de comprimidos pela técnica de impressão 3D – FFF.

Nos termogramas das misturas dos vários excipientes com os fármacos, representados nos Anexos 9 a 13, é possível observar que os traçados das misturas das matérias-primas apresentam um formato aditivo em relação aos dos traçados das matérias-primas isoladas, indicando que quando em associação das mesmas apresenta um comportamento térmico semelhante apresentado individualmente. Tal aspeto sugere compatibilidade entre as matérias-primas.

As análises das diferentes misturas de matérias-primas diferem nas temperaturas às quais as amostras começam a decompor-se (fenómenos endotérmicos).

No termograma da mistura de Avicel[®] e esomeprazol Mg. 2H₂O (Anexo 9) observa-se esse acontecimento aos 170 °C. No entanto, com o esomeprazol Mg. 3H₂O ocorre aos 150 °C. Na mistura de Avicel[®] e ondansetrom, amostra começa a decompor-se a partir dos 180 °C.

Nos termogramas das misturas de PVP K17 com os fármacos esomeprazol Mg. 2H₂O, 3H₂O e ondansetrom (Anexo 10) não se assiste à presença de alterações físico-químicas

significativas nas amostras às temperaturas de 140 °C, 120 °C e 170 °C, respetivamente, demonstrado que estas apresentam estabilidade térmica a temperaturas inferiores.

Nos termogramas das misturas de PVP K25 com os fármacos (Anexo 11) não há fenómenos térmicos presentes até às temperaturas de 170 °C, 130 °C e 170 °C, nas misturas do excipiente com esomeprazol Mg. 2H₂O, 3H₂O e ondansetrom, respetivamente.

Nas misturas de PVP K90 com o esomeprazol Mg. 2H₂O, 3H₂O e o ondansetrom (Anexo 12) estas demonstram estabilidade térmica até serem atingidas as temperaturas de 150 °C, 130 °C e 170 °C, por esta ordem.

No termograma das misturas de PVA Mw30 com os fármacos (Anexo 13), a temperaturas inferiores a 140 °C, a associação das matérias PVA Mw30 e esomeprazol Mg. 2H₂O, 3H₂O apresenta estabilidade térmica.

No traçado da mistura de PVA Mw30 e ondansetrom (Anexo 13), até à temperatura de 170 °C, não decorrem fenómenos térmicos na amostra que indiquem a sua decomposição/degradação.

A compatibilidade das matérias-primas indica que, numa situação de associação não ocorre interações entre as mesmas. A possível interação entre matérias-primas pode resultar em transformações físicas e/ou químicas das mesmas, e, conseqüentemente, perda da atividade farmacológica das substâncias ativas e ineficácia da formulação.

Na Tabela 12 encontram-se organizados os resultados obtidos das matérias-primas de acordo com as várias propriedades analisadas, de modo a facilitar a compreensão acerca dos excipientes com as melhores características a serem utilizados para a formação de extrudados na técnica de impressão 3D – FFF.

Tabela 12: Resultados obtidos das matérias-primas nas várias propriedades analisadas.

Matérias		Avicel®	PVP K17	PVP K25	PVP K90	PVA	Esomeprazol Mg. (2H ₂ O)	Esomeprazol Mg. (3H ₂ O)	Ondansetrom
Área média de Partícula (x 10 ³ μm ²)	D10	0,25	0,56	0,44	3,18	2,30	0,006	0,032	1,32
	D50	1,17	3,23	3,67	15,7	15,2	0,029	0,23	8,04
	D90	3,51	8,51	1,06	3,43	37,1	0,11	1,07	33,9
Cristalinidade (++/+/ -)		+	-	-	-	+	++	++	++
Temperatura de Decomposição (°C)		300	400	400	400	180	180	180	180
IC (%)		22,0	16,3	21,0	17,0	17,7	23,4	20,0	16,9
RH		1,18	1,15	1,17	1,09	1,11	1,26	1,21	1,11
Teor de humidade (%)		8,00	14,2	15,7	13,8	5,30	2,58	2,97	10,3

Analisando as duas formas de hidratação do esomeprazol, verificam-se várias semelhanças, quer na cristalinidade, temperatura de decomposição e teor de humidade. No entanto, observa-se que o esomeprazol Mg. 2H₂O apresenta partículas com dimensões menores face ao esomeprazol Mg. 3H₂O, representando vantagem sobre este, uma vez que partículas com tamanhos menores possuem uma taxa de dissolução, traduzindo-se conseqüentemente, numa melhor biodisponibilidade oral. No entanto, constata-se que o esomeprazol Mg. 2H₂O possui piores propriedades de fluxo dos pós que o esomeprazol Mg. 3H₂O, em virtude dos seus valores de IC e RH serem mais elevados. Pós com fraco escoamento poderão ser desfavoráveis para a formulação, levando à perda de matéria por aderência às superfícies de equipamentos e a misturas (extrudados) menos homogêneas. Porém, como referido anteriormente, é possível melhorar as propriedades de escoamento dos pós quando estes se misturam com outros (outros excipientes) com melhores propriedades de escoamento.

Relativamente aos excipientes analisados, na generalidade todos são passíveis de serem utilizados nas formulações para o desenvolvimento de extrudados pela técnica 3D- FFF,

dados apresentam uma estabilidade térmica superior relativamente às substâncias ativas (temperaturas de composição mais elevadas).

De todos os excipientes, o Avicel® apresenta menor tamanho de partícula.

Os 3 excipientes PVP K17, K25 e K90 apresentam estruturas amorfas dos seus sólidos, podendo ser vantajosa a escolha deste excipientes, dado que sólidos com formas amorfas apresentam maior taxa de dissolução favorecendo a etapa de desagregação do medicamento (Ochoa *et al.*, 2001).

Alguns artigos científicos existentes no âmbito da produção de medicamentos 3D validam a utilização dos excipientes analisados no posterior desenvolvimento de extrudados. Por exemplo, Xu *et al.* (2019) desenvolveram com sucesso, a partir da técnica FFF, comprimidos com geometrias internas específicas de modo a obterem diferentes perfis de libertação de fármaco. Estas formas farmacêuticas sólidas 3D apresentavam o álcool polivinílico (PVA) como um dos excipientes nas suas formulações.

Num outro estudo realizado por Khaled *et al.* (2018), foi utilizado como excipiente o PVP K25, para serem produzidos comprimidos 3D delineados com uma geometria específica (em anel), para permitir uma maior e mais rápida libertação do fármaco.

Um exemplo do uso da celulose microcristalina no desenvolvimento de comprimidos pela técnica FFF, está retratado no estudo concebido por Khaled *et al.* (2014), tendo sido desenvolvidos comprimidos em bicamada permitindo a libertação imediata e prolongada de diferentes fármacos.

Deste modo, os vários excipientes analisados apresentam características favoráveis para serem aplicados na formação dos extrudados a utilizar posteriormente no desenvolvimento por impressão 3D (FFF) de comprimidos de esomeprazol e ondansetrom.

IV. CONCLUSÃO

A farmacoterapêutica personalizada demonstra o potencial de apresentar uma melhor resposta e com a maior margem de segurança na resolução do problema de saúde em subpopulações de doentes com características particulares. Neste registo enquadra-se a população pediátrica, que devidos as suas características distintas dos doentes de outras faixas etárias, tanto a nível fisiológico, bioquímico e anatómico, torna-se necessária a adaptação da terapêutica padronizada.

Além disso, outros fatores, como a condição fisiopatológica e situação pós-operatória, condicionam a resposta do doente à terapêutica, sendo a farmacoterapêutica personalizada a abordagem ideal para um tratamento farmacológico bem sucedido.

A tecnologia de impressão 3D permite simplificar o processo de personalização terapêutica, através da criação de formas farmacêuticas com doses, formas, tamanhos e geometrias controladas, especificamente de acordo com o tipo de doente a que se destina a medicação.

No âmbito do estudo experimental realizado, foram executados estudos de pré-formulação, uma fase inicial essencial no desenvolvimento de medicamentos que engloba várias etapas de consecutivas avaliações e análises.

Nesta dissertação, recolheram-se vários dados sobre diversas propriedades das matérias-primas selecionadas, determinantes para a aceitação do seu emprego na posterior etapa do desenvolvimento de extrudados através da técnica de impressão 3D – FFF.

Os resultados obtidos nos estudos de pré-formulação indiciam positivamente quanto à utilização das matérias-primas analisadas para a formação de filamentos/extrudados. Assim sendo, revela ser promissora a execução das seguintes fases de desenvolvimento tecnológico, de modo a que, posteriormente, seja alcançada a produção dos comprimidos 3D.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

European Medicine Agency (2016a). Characterisation of Crystalline and Partially Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD). *European Pharmacopoeia 8.0*. EU, EDQM - Council of Europe, pp. 339-342.

European Medicine Agency, (2016b). Thermal analysis. *European Pharmacopoeia 8.0*. EU, EDQM - Council of Europe, pp. 55-57.

Armstrong, B. *et al.* (2014). Understand the effects of moisture on powder behavior. *Chemical Engineering Progress*, 110 (10), pp. 25-30.

Atkins, P. *et al.* (2018). *Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. Porto Alegre, Bookman Editora.

Bakker, L. *et al.* (2017). A baseline assessment by healthcare professionals of Dutch pharmacotherapeutic care for the elderly with polypharmacy. *European journal of Public Health*, 27 (4), pp. 679-686.

Bandopadhyay, S. *et al.* (2018). Preformulation studies of drug substances, protein, and peptides: role in drug discovery and pharmaceutical product development. *In: Tekade, K. (Ed.). Dosage Form Design Considerations*. London, Academic Press, pp. 401-403.

Bisson, P. (2007). Conceituação de farmácia clínica e atenção farmacêutica. *In: Polacow, M. (Ed.). Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. São Paulo, Manole, pp. 4-9.

Bourell, D. *et al.* (2014). Performance limitations in polymer laser sintering. *Physics Procedia*, 56, pp. 147-156.

Cardile, S. and Romano, C. (2012). Clinical utility of esomeprazole for treatment of gastroesophageal reflux disease in pediatric and adolescent patients. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 3, pp. 27-31.

Carr, R. L. (1965). Evaluating flow properties of solids. *Chemical Engineering*, 72, pp. 163-168.

ChemEurope. (2019). Moisture determination with the halogen moisture analyzer: basic principles. [Em linha]. Disponível em <<https://www.chemeuropa.com/en/whitepapers/126456/moisture-determination-with-the-halogen-moisture-analyzer-basic-principles.html>>. [Consultado em 18/12/2019].

Chemical Forums. (2019). Polyvinylpyrrolidone K Value. [Em linha]. Disponível em <<https://www.chemicalforums.com/index.php?topic=35975.0>>. [Consultado em 6/12/2019].

Correr, C. J. and Otuki, M. F. (2013). *A Prática Farmacêutica na Farmácia comunitária*. Brasil, Artmed Editora.

Crouzier, L, *et al.* (2019). A new method for measuring nanoparticle diameter from a set of SEM images using a remarkable point. *Ultramicroscopy*, 207 (112847).

Dean, L. (2016). *Esomeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype*. US, NCBI.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2019). Omeprazole. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548771/>>. [Consultado em 23/10/2019].

Doble, M. and Kumar, A. (2005). Degradation of polymers. *In*: Heinemann, B. (Ed.). *Biotreatment of industrial effluents*. Netherlands, Elsevier, pp. 101-102.

El-Rachidi, S. *et al.* (2017). Pharmacists and pediatric medication adherence: bridging the gap. *Hospital Pharmacy*, 52 (2), pp. 124-131.

Ordem dos Farmacêuticos. (2018). Norma específica sobre a indicação farmacêutica. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c>>

_n005_00_norma_especifica_sobre_indicacyayo_farmaceutica_5541776765afd9c982f505.pdf>. [Consultado em 10/10/2019].

Fernandes, A. *et al.* (2010). Medicamentos não sujeitos a receita médica - razões mais frequentes de seu uso. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 7 (1), pp. 47-55.

Fernandez, E. *et al.* (2011). Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, 3 (1), pp. 53-72.

Florence, T. and Attwood, D. (2015). Crystalline solids – structure and properties. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. UK, Pharmaceutical Press, pp. 8-27.

Gill, *et al.* (2010). Differential scanning calorimetry techniques: applications in biology and nanoscience. *Journal of Biomolecular Techniques*, 21, pp. 167-193.

Girão, A. *et al.* (2017). Application of scanning electron microscopy-energy dispersive x-ray spectroscopy (SEM-EDS). In: Rocha-Santos T., Duarte A. (Eds). *Comprehensive Analytical Chemistry*. Portugal, Elsevier, pp. 153 - 166.

Goetz, H. and Schork, J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 109 (6), pp. 952-963.

Griddine, A. and Bush, S. (2019). Ondansetron. [Em linha]. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763014>>. [Consultado em 23/10/2019].

Hall, L. *et al.* (2010). Cellulose crystallinity – a key predictor of the enzymatic hydrolysis rate. *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 227, pp. 1571–1582.

Hamburg, A. and Collins, S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363 (4), pp. 301-304.

Hausner, H. H. (1967). Friction conditions in a mass of metal powder. *International Journal of Powder Metallurgy*, 3, pp. 7-13.

Hsiao, K. *et al.* (2018). 3D printing of oral drugs: a new reality or hype?. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15 (1), pp. 1-4.

Huddart, R., *et al.* (2019). Ondansetron and tropisetron pathways, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 29 (4), pp. 91-97.

Infarmed. (2012). Resumo das características do medicamento - ondansetrom. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/downloadficheiro.php?med_id=30017&tipo_doc=rcm>. [Consultado em 26/10/2019].

Infarmed. (2017). Resumo das características do medicamento - esomeprazol. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30201&tipo_doc=rcm>. [Consultado em 25/10/2019].

Infarmed. (2019). Folheto informativo - ondansetrom. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50026&tipo_doc=fi>. [Consultado em 27/10/2019].

International-Standard. (2014). *ISO 13322-1 : Particle size analysis — Image analysis methods 2*, pp. 1-10.

Jasveer, S. and Jianbin, X. (2018). Comparison of diferent types of 3D printing technologies. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 8 (4), pp. 7602.

Juskova, P. *et al.* (2018). Resolution improvement of 3D stereo-lithography through the direct laser trajectory programming: application to microfluidic deterministic lateral displacement device. *Analytica Chimica Acta*, 1000, pp. 239-247.

Kariduraganavar, Y. *et al.* (2014). Polymer synthesis and processing. *In:* Kumbar, G., Laurencin, T. and Deng, M. (Eds.). *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. USA, Elsevier Science, pp. 1-31.

Khaled, S., *et al.* (2014). Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 461 (1-2), pp. 105-111.

Khaled, A. *et al.* (2018). Extrusion 3D printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control of tablet geometry. *PharmSciTech*, 19, pp. 3403-3413.

Lan, T. *et al.* (2017). Oral pellets loaded with nanoemulsions. *In:* Andronescu, E. and Grumezescu, M. (Eds.). *Nanostructures for Oral Medicine 2*. Romania, Elsevier, pp. 203.

Lienekea, T. *et al.* (2016). Dimensional tolerances for additive manufacturing: experimental investigation for fused deposition modeling. *Procedia CIRP*, 43, pp. 286-291.

Lightdale, R. *et al.* (2013). Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*, 131 (5), pp. 1684-1695.

Magdalena, R. and Franco, J. (2012). Definición y objetivos de la preformulación. *In:* Lozano, C., Córdoba, D. and Córdoba, M. (Eds.). *Manual de tecnología farmacéutica*. 1. Espanha, Elsevier, pp. 195-198.

Mallet, L. *et al.* (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370 (9582), pp. 185-191.

Martinez, R. *et al.* (2017). Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 532 (1), pp. 313-317.

Martinho, J. *et al.* (2010). O fraccionamento de comprimidos no ambulatório: implicações para a prática clínica. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 2, pp. 119-125.

Martins, E., *et al.* (2012). Unitarização de doses em farmácia hospitalar. *Infarma*, 24 (4/6), pp. 9-16.

McGuigan, A. *et al.* (2004). Therapeutic Drugs. In: Toxicology, M. (Ed.) *Medical Toxicology* 3. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 936.

Ministério da Saúde. (2005). *Manual da Farmácia Hospitalar*. Portugal, Infarmed.

Monshi, A. *et al.* (2012). Modified scherrer equation to estimate more accurately nanocrystallite size using XRD. *World Journal of Nano Science and Engineering*, 2, pp. 154-160.

NanoScience-Instruments®. (2019). Scanning Electron Microscopy. [Em linha]. Disponível em <<https://www.nanoscience.com/techniques/scanning-electron-microscopy/>>.[Consultado em 14/11/2019].

National Center for Biotechnology Information. (2019a). Esomeprazole. [Em linha]. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/esomeprazole>>.[Consultado em 25/10/2019].

National Center for Biotechnology Information (2019b). Ondansetron. [Em linha]. Disponível em < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ondansetron> >.[Consultado em 27/10/2019].

Nestorov, I. (2007). Whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 3 (2), pp. 235-249.

NETZSCH®. (2019a). DSC 214 Polyma - O novo produto completo para medições DSC [Em linha]. Disponível em < [https://www.netzsch-thermal-analysis.com /pt/ produtos-solucoes/calorimetria-exploratoria-diferencial/dsc-214-polyma/](https://www.netzsch-thermal-analysis.com/pt/produtos-solucoes/calorimetria-exploratoria-diferencial/dsc-214-polyma/)>.

[Consultado em 9/11/2019].

NETZSCH®. (2019b). Simultaneous thermal analyzer – STA 449 F3 Jupiter®. [Em linha]. Disponível em < <https://www.netzsch-thermal-analysis.com/pt/produtos-solucoes/termogravimetria-calorimetria-exploratoria-diferencial-simultaneas/sta-449-f3-jupiter/>>. [Consultado em 10/11/2019].

Nikolić, I. *et al.* (2019). Differential Scanning Calorimetry. *In: Mohapatra, S., Ranjan, S., Dasgupta, N., et al. (Eds). Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, USA, Elsevier, pp. 587 - 625.

Notman, N. (2018). Seeing drugs in 3D. [Em linha]. Disponível em <www.chemistryworld.com/features/3d-printing-in-pharma/3008804.article>.

[Consultado em 27/10/2019].

Novartis. (2017). Identificação do medicamento - cloridrato de ondansetrom. [Em linha]. Disponível em <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3846.pdf>>. [Consultado em 27/10/2019].

Núñez, *et al.* (2015). Dimensional and surface texture characterization in fused deposition modelling (FDM) with ABS plus. *Procedia Engineering*, 123, pp. 856-863.

Ochoa, M. *et al.* (2001). *Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Espanha, Editorial Síntesis.

Ohaus®. (2019). Moisture analyzers. [Em linha]. Disponível em < <https://eu-en.ohaus.com/en-EU/MB27-6>>.[Consultado em 18/12/2019].

Oliveira, K. and Galvão, G. (2015). Parâmetros farmacocinéticos e atenção farmacêutica na população pediátrica. [Em linha]. Disponível em http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Karina_tedesco.pdf >. [Consultado em 20/10/2019].

Patel, P. (2019). Preformulation studies: an integral part of Formulation Design. [Em linha]. Disponível em <www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices/preformulation-studies-an-integral-part-of-formulation-design>. [Consultado em 30/01/2020].

Patnaik, P. (2004). *Dean's Analytical Chemistry Handbook*. New York, MacGraw-Hill Education.

Phenom-World®. (2017). Phenom ProX - The high-performance desktop SEM. [Em linha]. Disponível em < <http://www.gammadata.se/assets/Uploads/Product-SpecSheet-Phenom-ProX-LR.pdf>>. [Consultado em 13/11/2019].

Piirainen, A. *et al.* (2018). Absorption of ibuprofen orodispersible tablets in early postoperative phase - a pharmacokinetic study. *Current Medical Research and Opinion*, 34 (4), pp. 683-688.

Prasad, K. and Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42 (7), pp. 1019-1031.

Prista, N. *et al.* (2003). *Tecnologia Farmacêutica I*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Rahman, H. and Beattie, J. (2008). Post-operative nausea and vomiting. *The Pharmaceutical Journal*, 273, pp. 786.

Renganathan, S. (2019). 3D Printing Drugs - The Latest advancements around the world. [Em linha]. Disponível em <<https://all3dp.com/2/3d-printing-drugs-the-latest-advancements-around-the-world/>>. [Consultado em 25/10/2019].

Ricci, M. (2008). Farmacotécnica Hospitalar: Formas Farmacêuticas Não-estéreis. In: Storpirtis, S., Mori, A., Yochiy, A. *et al.* (Eds.). *Ciências Farmacêuticas - Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Brasil, GUANABARA KOOGAN, pp. 178-179.

Rigaku®. (2019). MiniFlex. [Em linha]. Disponível em <<https://www.rigaku.com/en/products/xrd/miniflex>>. [Consultado em 06/12/2019].

Scrivens, G. *et al.* (2018). Strategies for Improving the Reliability of Accelerated Predictive Stability (APS) Studies. In: Scrivens, G. (Ed.). *Accelerated Predictive Stability*. India, Academic Press, pp. 175-206.

Shah, B. *et al.* (2008). Evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *PharmSciTech*, 9 (1), pp. 250-258.

Silva, *et al.* (2004). Polimedicação: um estudo de prevalência nos centros de saúde do Lumiar e de Queluz. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 20, pp. 323-336.

Singh, H. *et al.* (2018). Pharmaceutical Development. In: Vohora, D. and Singh, G. (Eds.). *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*. Boston, Academic Press, pp. 33-46.

Staniforth, J. (2005). Fluxo de Pós. In: Aulton, E. (Ed.). *Delineamento de formas farmacêuticas 2*. Porto Alegre, Artmed, pp. 208-221.

Tessier, D. (2018). Testing thermal properties of textiles. In: Dolez, P., Vermeersch, O. and Izquierdo, V. (Eds.). *Advanced Characterization and Testing of Textiles*. UK, Woodhead Publishing, pp 71-92.

Thakral, K., *et al.* (2018). Applications of powder x-ray diffraction in small molecule pharmaceuticals: achievements and aspirations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (12), pp. 2969-2982.

Thomas, J. and Claypole, C. (2016). Printing on Polymers - Fundamentals and Applications. In: Izdebska, J. (Ed.). *Plastics Design Library*. NY, William Andrew, pp. 293-306.

Tovey, D. (2018). *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms*. UK, Royal Society of Chemistry.

Ul-Hamid, A. (2018). Introduction - What is the SEM. In: Springer (Ed.). *A Beginners' Guide to Scanning Electron Microscopy 1*. Switzerland, Springer International Publishing, pp. 1-2.

Ventola, L. (2014). Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39 (10), pp. 704-711.

Waterman, K. and Adami, R. (2005). Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293 (1-2), pp. 101-125.

Whittlesea, C. and Hodson, K. (2018). *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. UK, Elsevier.

Xu, X. *et al.* (2019). 3D printed polyvinyl alcohol tablets with multiple release profiles. *Scientific Reports*, 9 (12487).

ANEXOS

Anexo 1

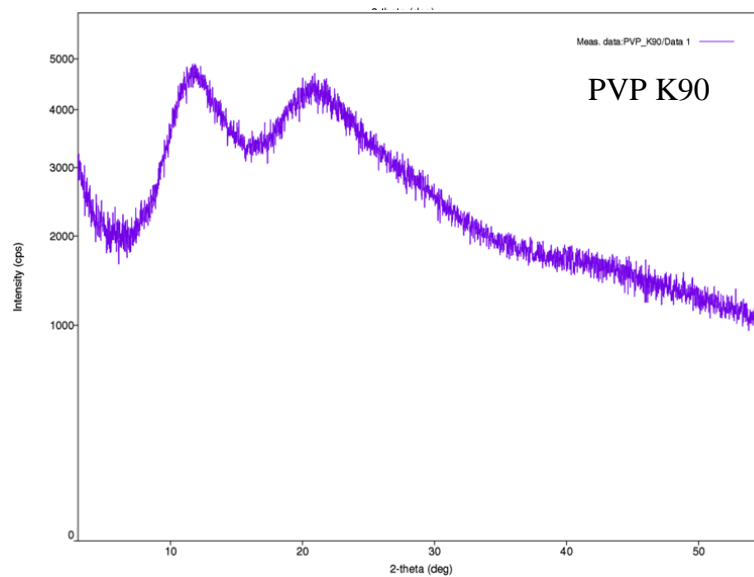
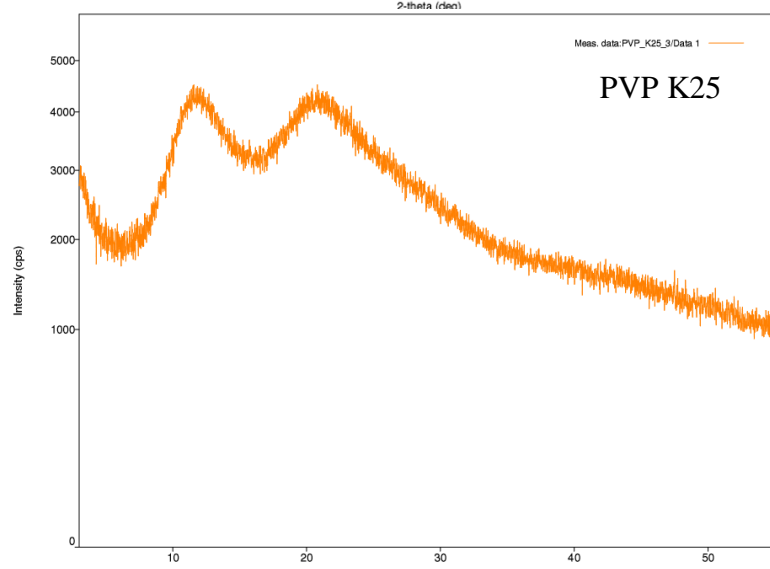
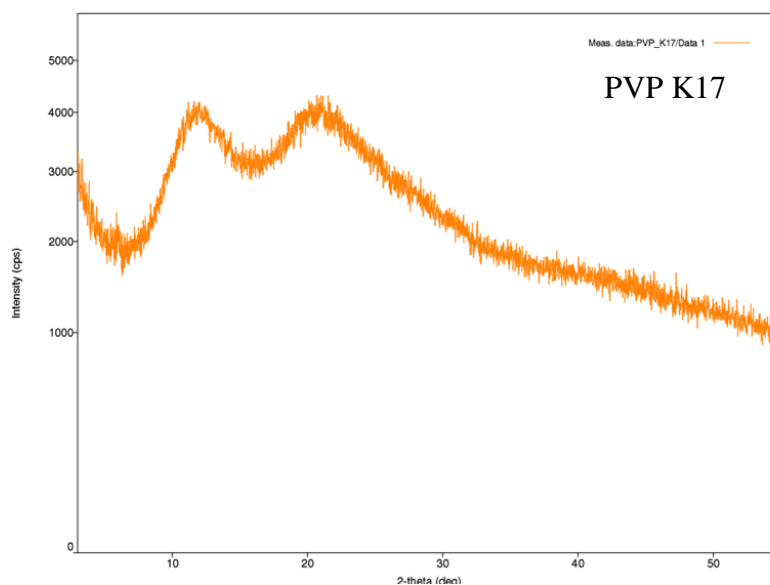
Difractogramas

das análises de

PVP K17, K25 e

K90 pela técnica

X-RPD



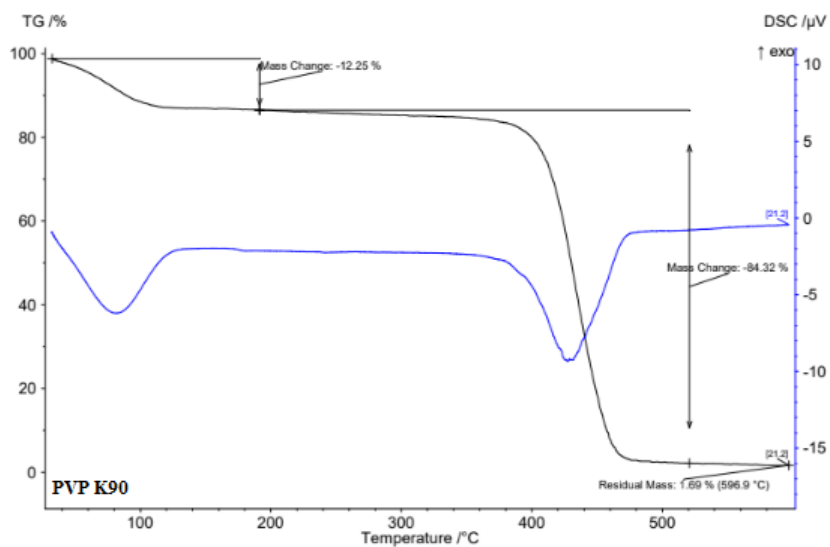
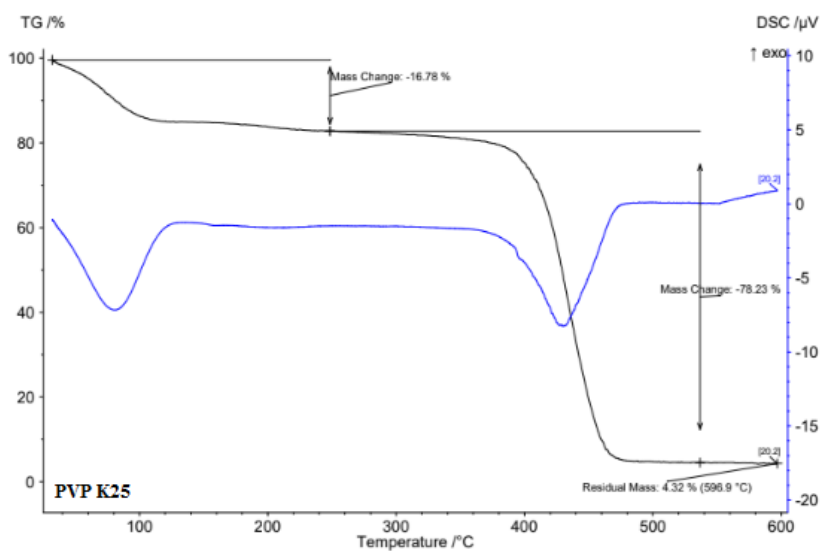
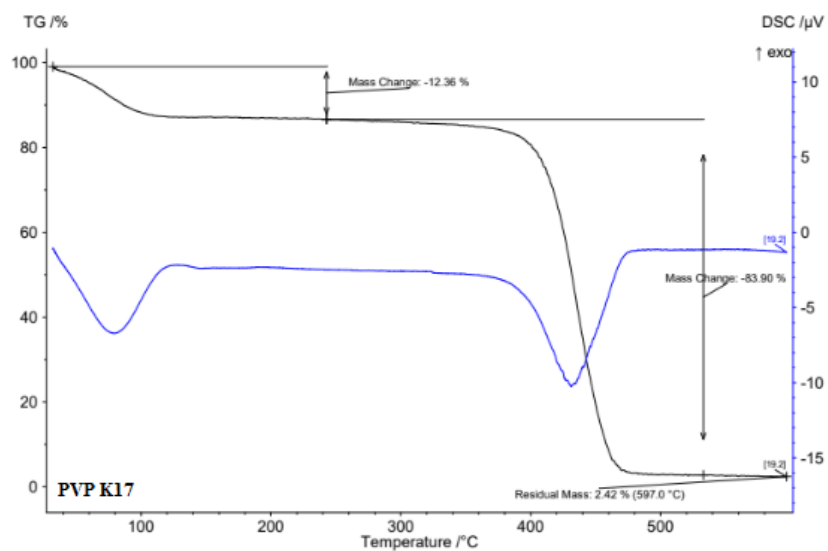
Anexo 2

Termogramas

TG/DSC (STA) do

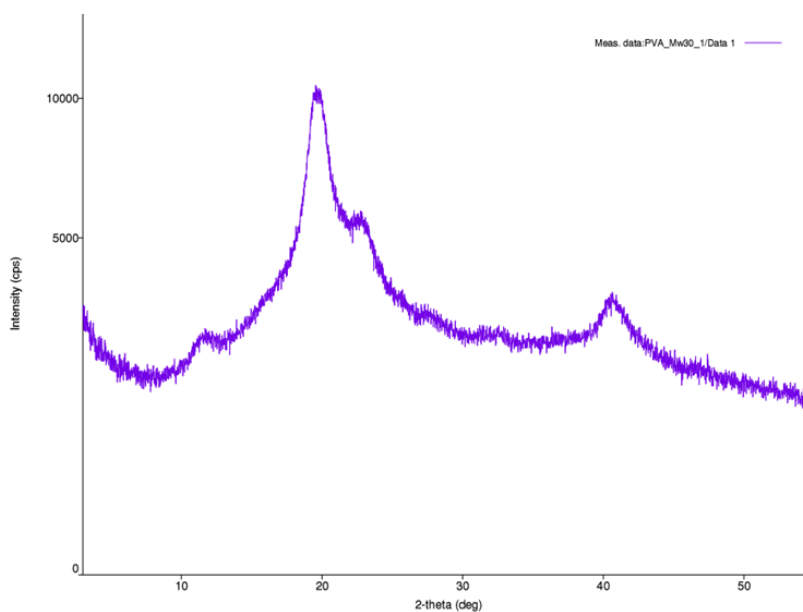
PVP K17, PVP K25

e PVP K90



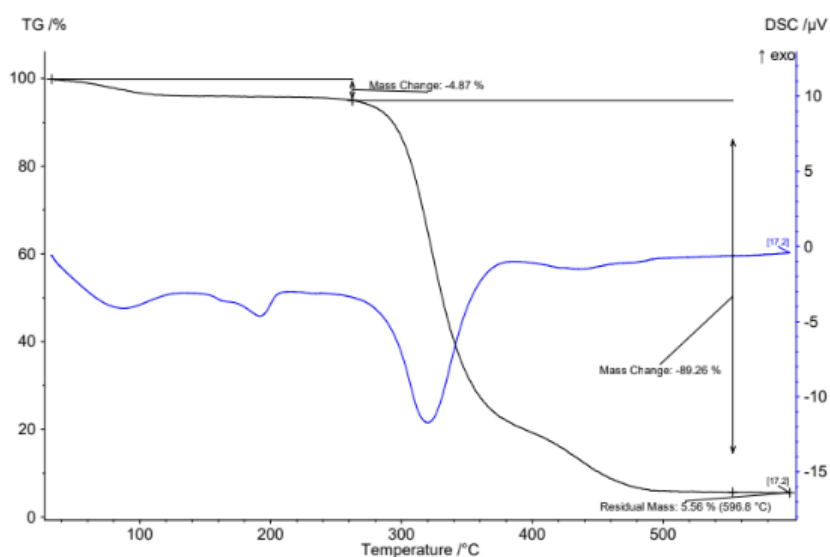
Anexo 3

Difractograma da análise de PVA Mw30 pela técnica X-RPD



Anexo 4

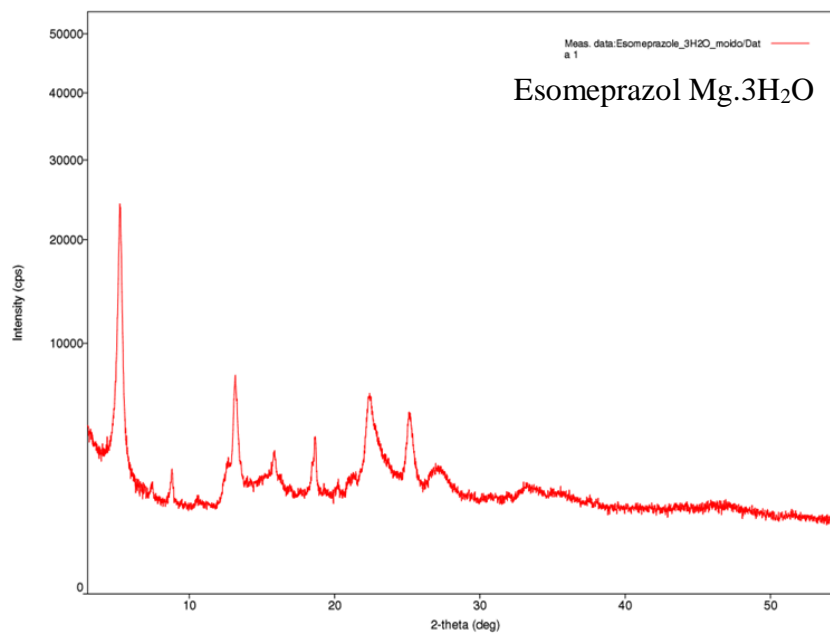
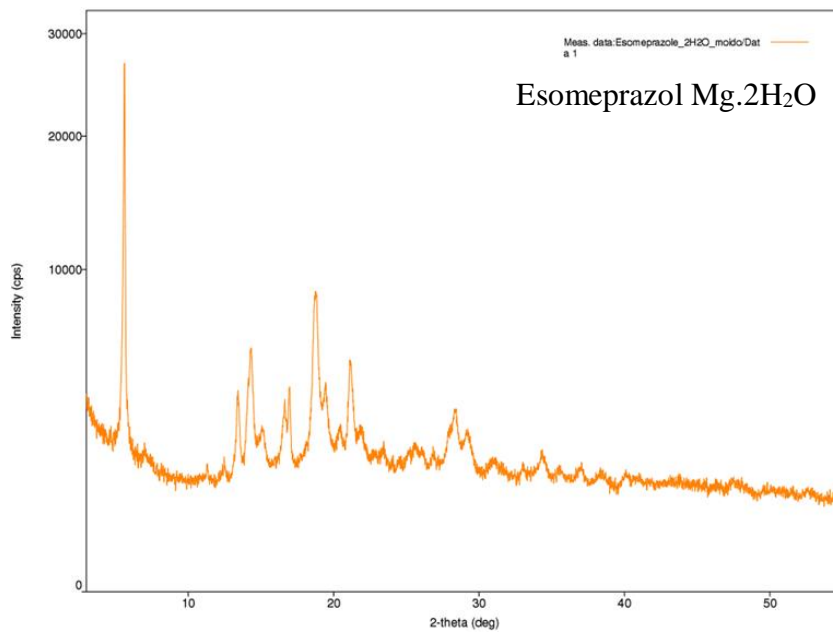
Termograma TG/DSC (STA) do PVA Mw30



Anexo 5

Difractogramas

das análises de
esomeprazol Mg.
2H₂O e 3H₂O pela
técnica X-RPD

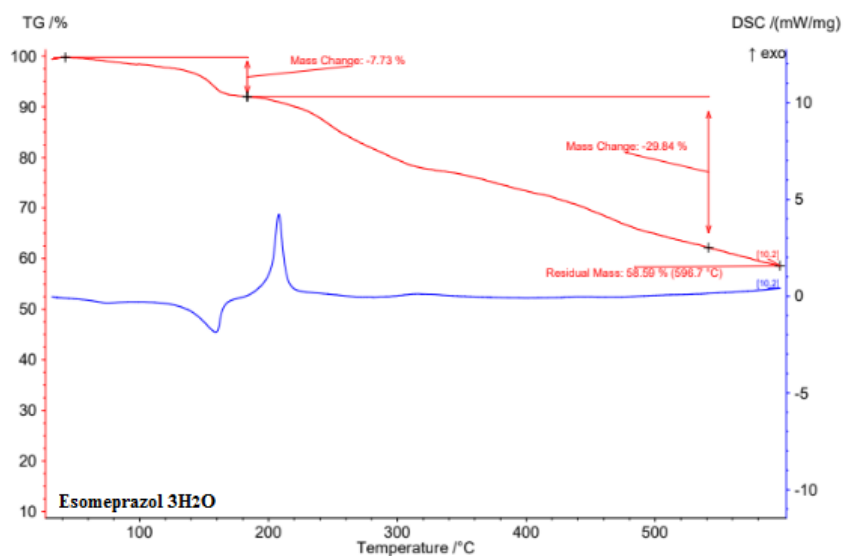
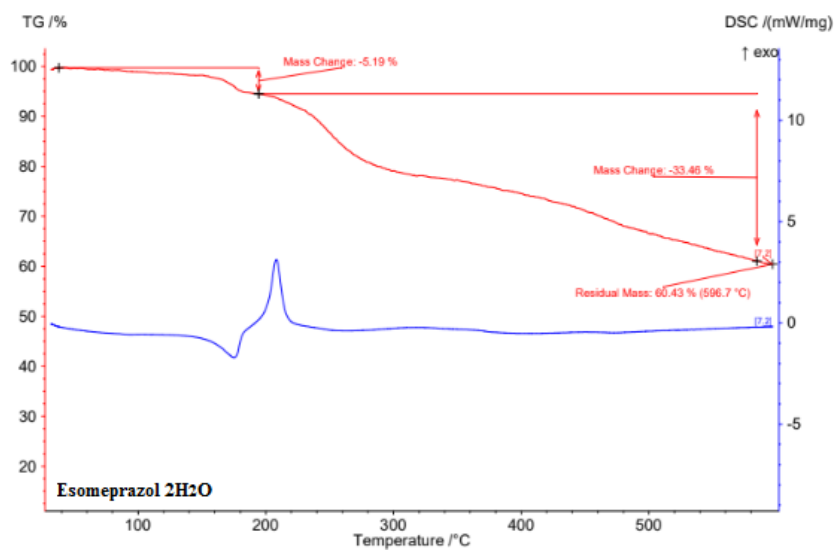


Anexo 6

Termogramas

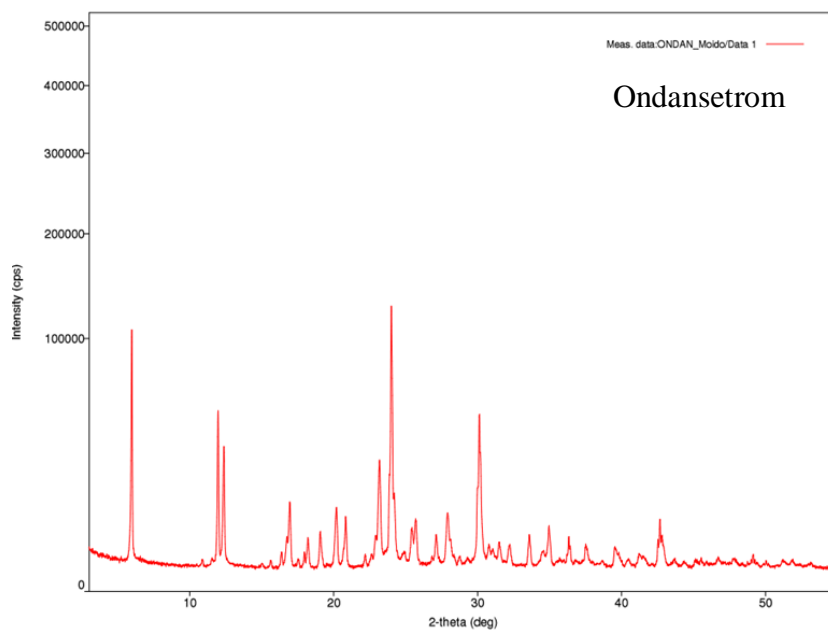
TG/DSC (STA) do
esomeprazol Mg.

2H₂O e 3H₂O



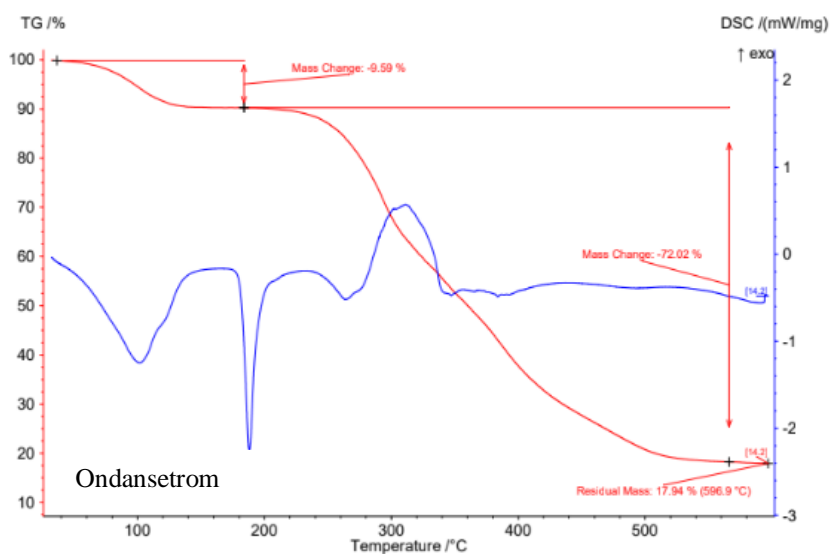
Anexo 7

Difractograma
da análise de
ondansetrom
pela técnica
X-RPD



Anexo 8

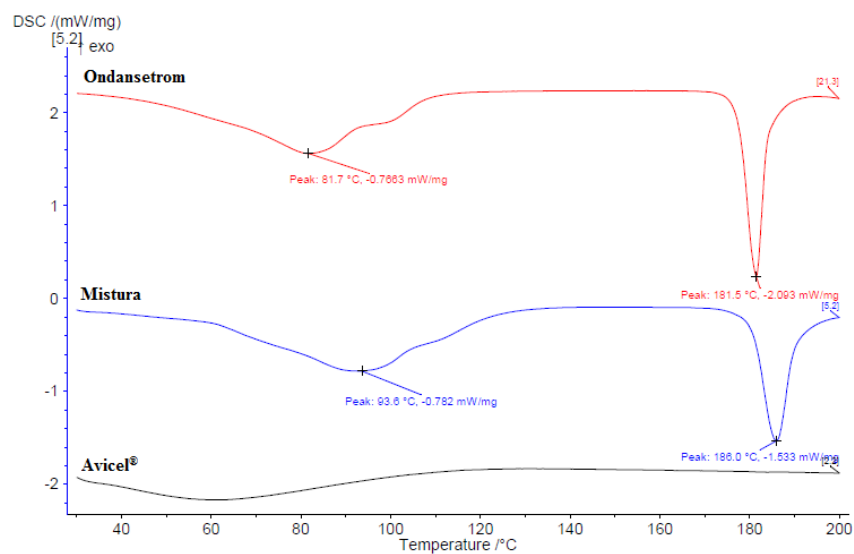
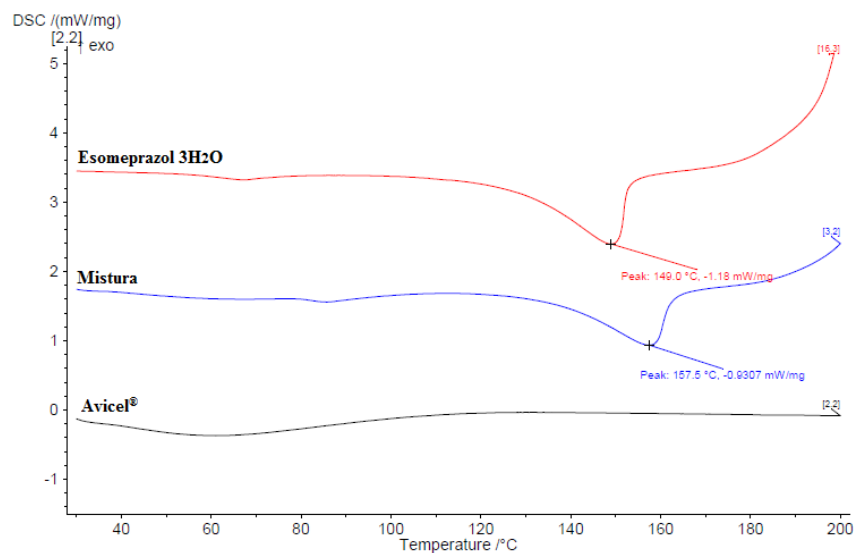
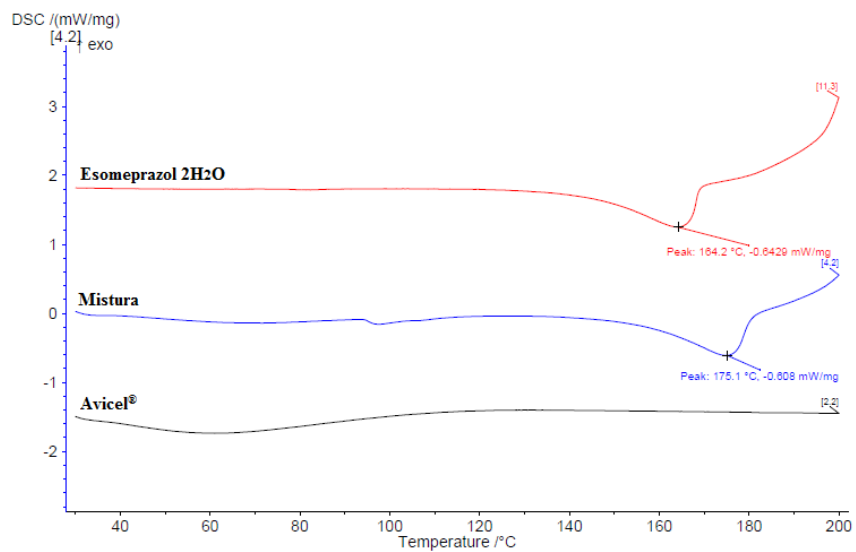
Termogramas
TG/DSC (STA)
do **ondansetrom**



Anexo 9

Termogramas

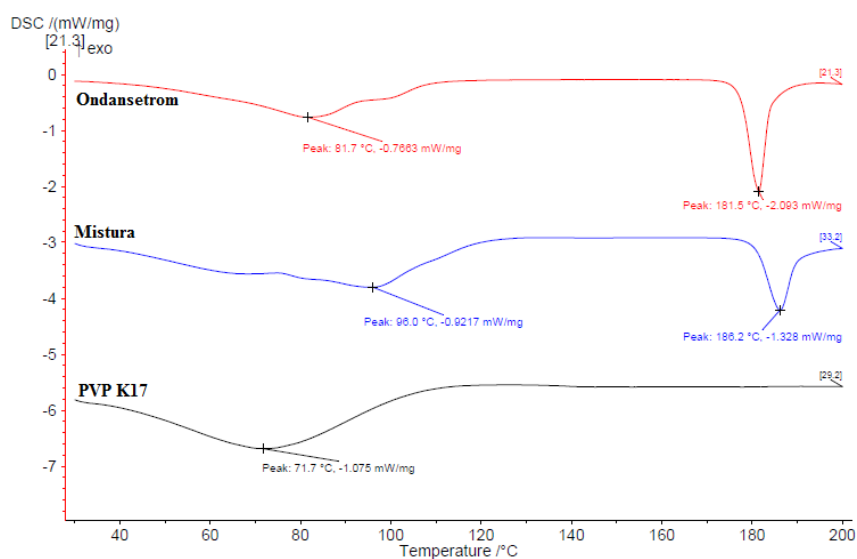
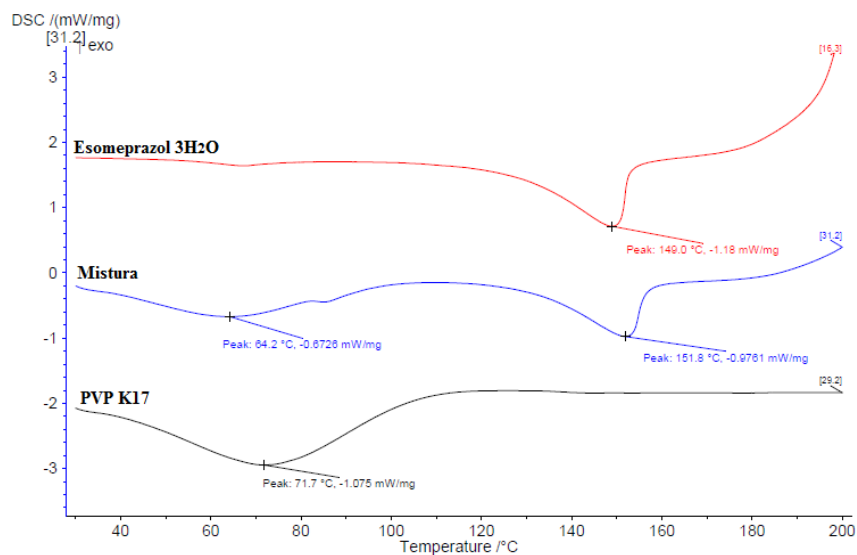
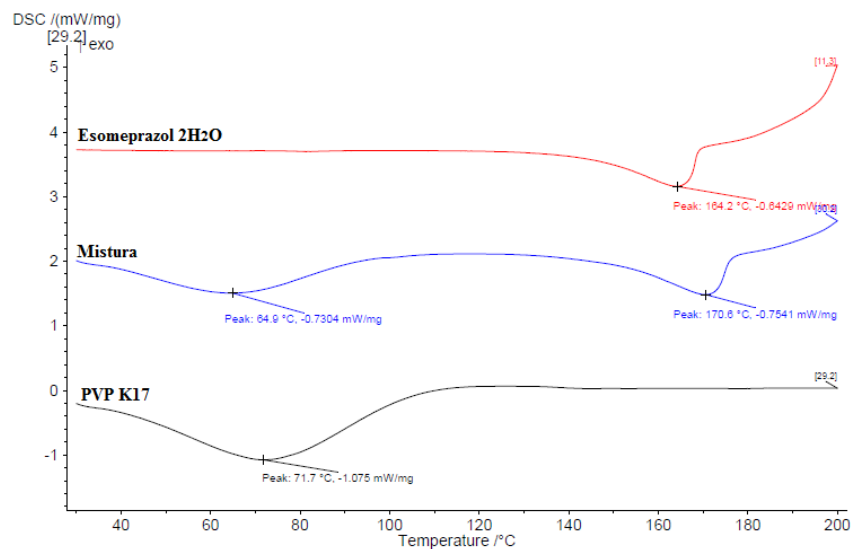
DSC das misturas de Avicel® e fármacos



Anexo 10

Termogramas

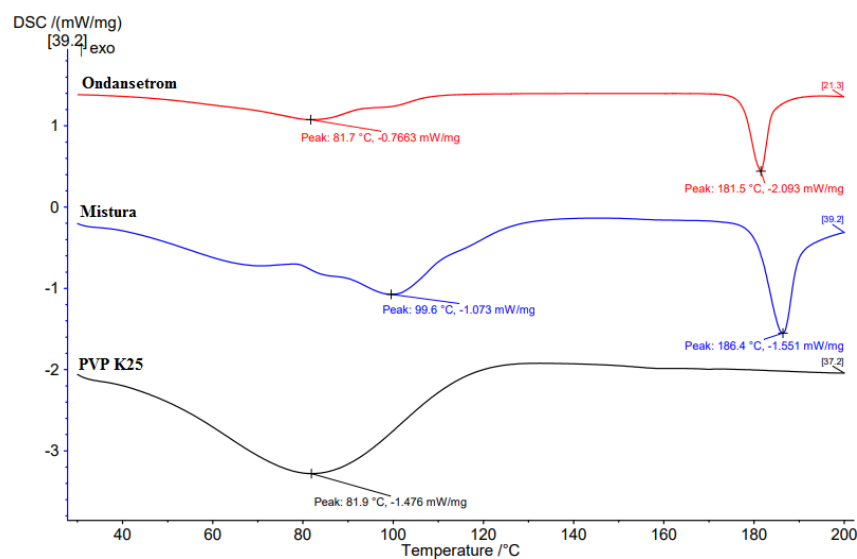
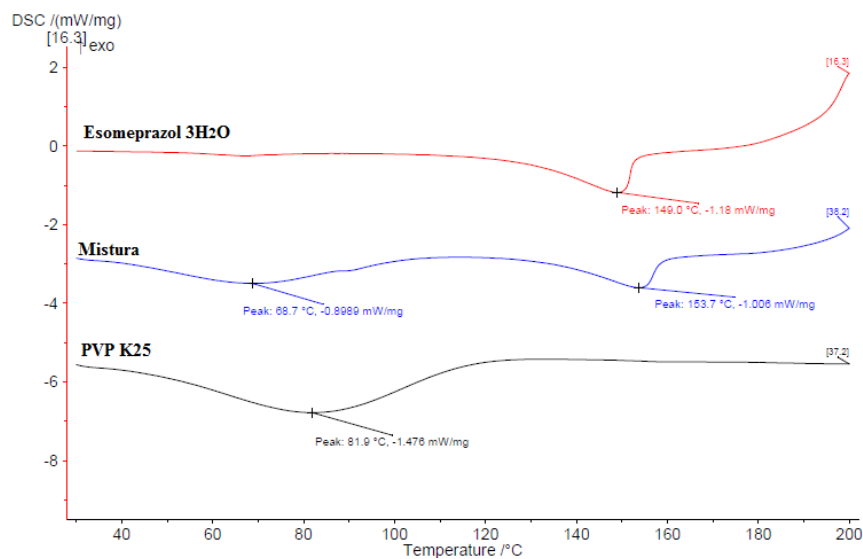
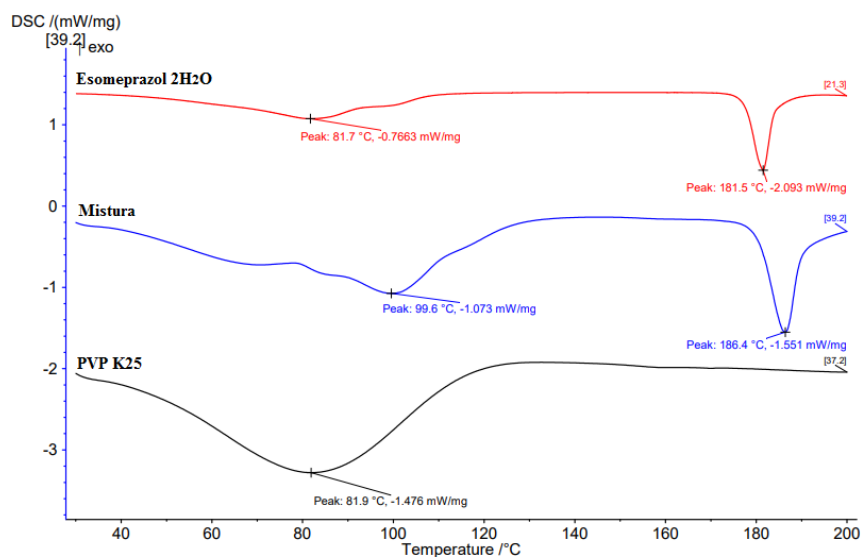
DSC das misturas
de PVP K17 e
fármacos



Anexo 11

Termogramas

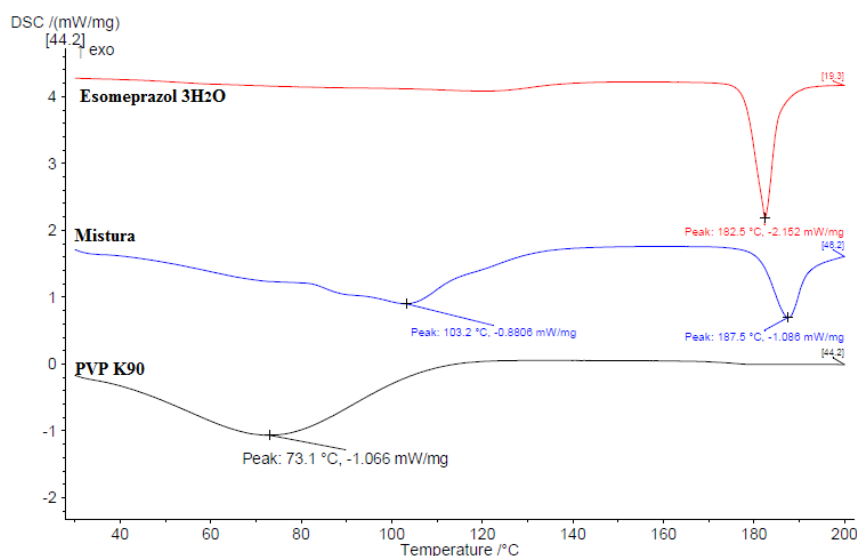
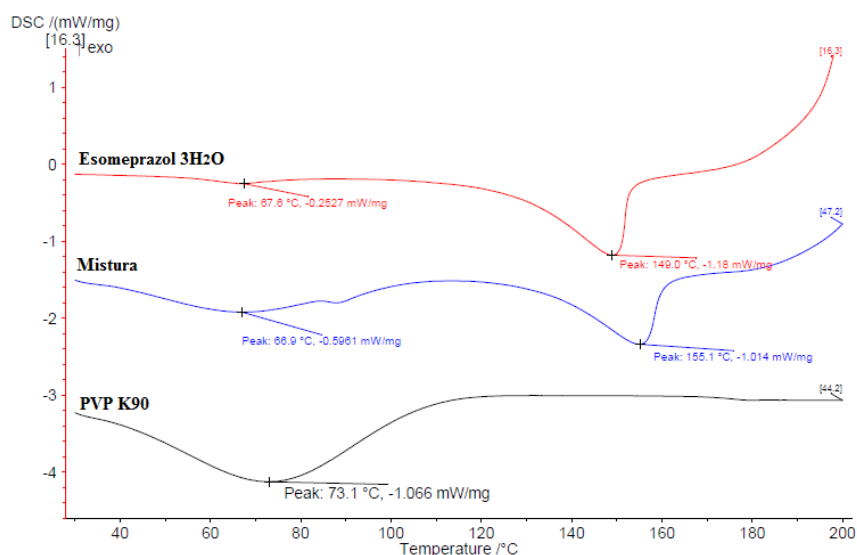
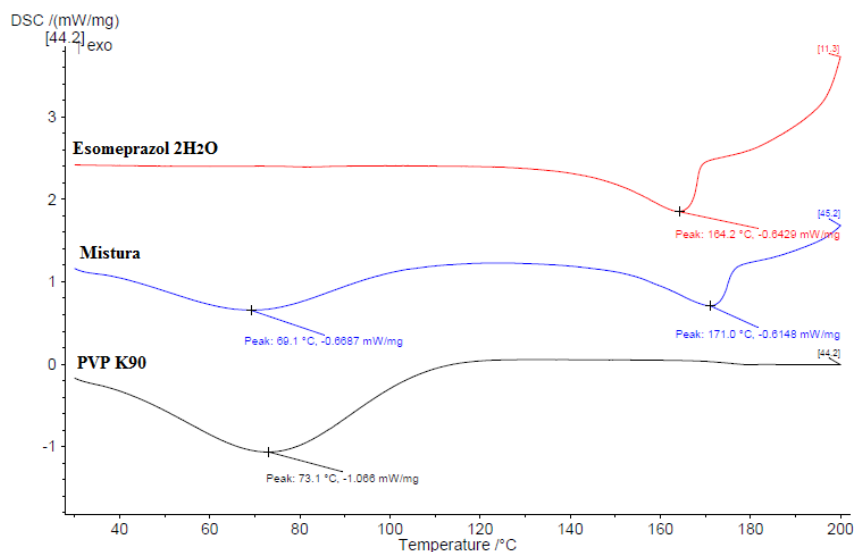
DSC das misturas de PVP K25 e fármacos



Anexo 12

Termogramas

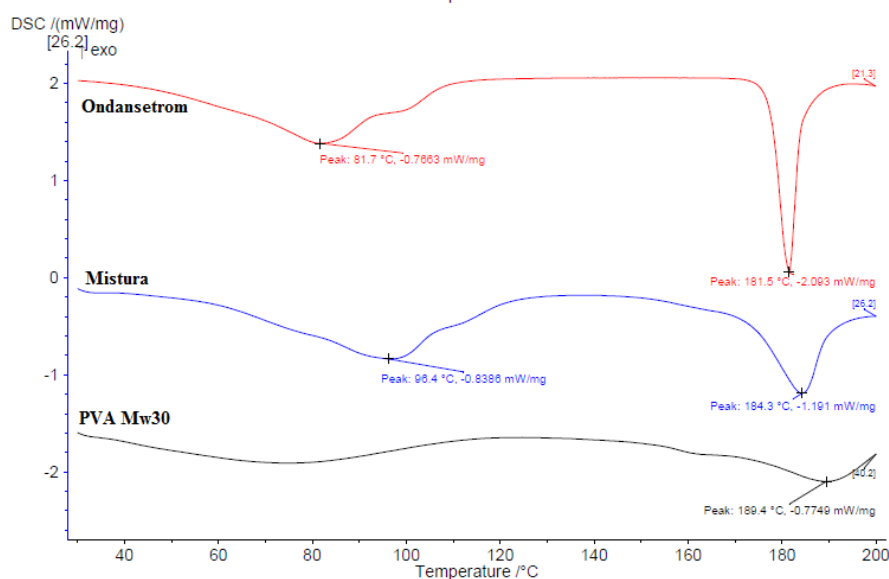
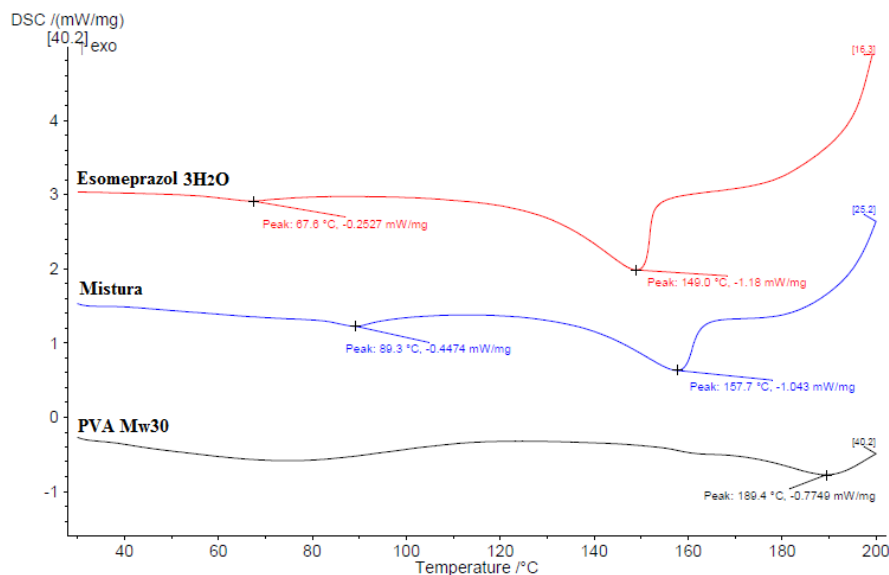
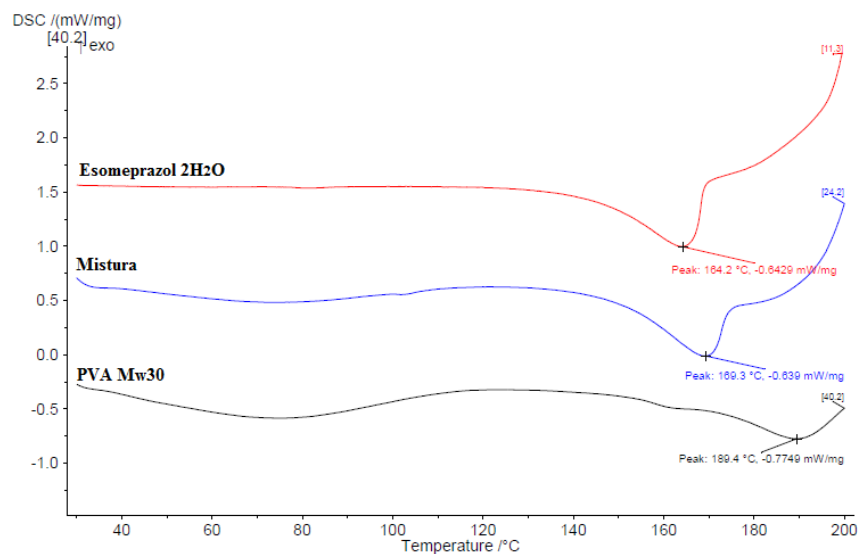
DSC das misturas de PVP K90 e fármacos



Anexo 13

Termogramas

DSC das misturas de PVA Mw30 e fármacos



Boletins de análise das substâncias ativas



PAGE
1/2

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Item N° : AM01-00236
 Product : ESOMEPRAZOLE Mg, 2H₂O MICRONISE EUR
 Specification N° : SP_API_035 (3)
 Batch N° 4860035-01

Date : 01/02/2017

Date of Manufacture: 29 October 2016
 Date of Retest : 29 April 2018

Tests	Acceptance criteria	Results
Appearance	A white or slightly coloured powder	Conforms
Identity IR-spectrum	conforms with a reference spectrum	Conforms
Identity by reaction of Magnesium	Positive identity	Conforms
Identity and Enantiomeric purity (LC) : (impurity F)	≤ 0.6%	Not Detected
Magnesium content (Titration) calculated on dried substance	3.30 – 3.55 %	3.52 %
Related substances HPLC: Total impurities	≤ 0.3 %	< 0.05 %
Related substances HPLC: Impurity D	≤ 0.15 %	< 0.05 %
Related substances HPLC: Impurity E ₁	≤ 0.15 %	< 0.05 %
Related substances HPLC: any unspecified individual impurity	≤ 0.10 %	< 0.05 %
Absorbance of solution (UV) : at 440 nm	≤ 0.20	0.03
Residual solvents (GC): Methanol	≤1500 ppm	125 ppm
Residual solvents (GC): Acetone	≤ 300 ppm	< 20 ppm
Residual solvents (GC): Ethyl Acetate	≤ 2000 ppm	858 ppm
Assay (LC) calculated with reference to dried substance	98.0% - 102.0 %	99.6 %
Identity and Water Content (KF)	4.5 – 6.1 %	5.3 %
Particle size (Laser) : D50	1.6 – 3.2 µm	2.5 µm
Particle size (Laser) : D90	3.5 – 8 µm	6.0 µm
XR test	Conforms	Conforms
X-Ray (purity)	No other peak than from A peak is suspected	Conforms

For information : The crystallinity is conform

APPROUVE

It is hereby certified that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been fabricated/ manufactured at the above mentioned site, including packaging and quality control in full compliance with GMP requirements. The batch processing and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.



Release by: GUERLET Nathalie
Quality Assurance Manager

Batch released on: 30/01/2017

ZIM LABORATORIES LIMITED

B-21/22, M.I.D.C. Area

Kalmeshwar - 441501

Quality Control Department

Certificate of Analysis

Raw Material



Drugs and Cosmetics Act, 1940 & Rules 1945.

Material Code	: R0E26	A.R. No.	: R0E26H160701
Material Name	: Eesomeprazole Magnesium Trihydrate USP	Report Date	: 10/09/2016
Manufacturer	: EVEREST ORGANICS LIMITED	Supplier Code	: BFRDEM02
Supplier	: Everest Organics Ltd.	Mfg Date	: Jul 2016
Manufacturer B.No./L.No.	: ESM/E-231/16	Expiry Date	: Jun 2019
Control No.	: R0E26H160701	Sampled by	: VNA
Received Qty	: 2 KGS	Sampling Date	: 10/09/2016
Received Date	: 07/08/2016	Reference	: USP
Sample Qty.	: 0.00 kg	Specification No	: ZRD/FD/01/2015/166

TEST	RESULT	SPECIFICATION
DESCRIPTION	Slightly colored powder	White to slightly colored powder
SOLUBILITY	Complies	Soluble in methanol, slightly soluble in water and practically insoluble in heptane
IDENTIFICATION	A Complies	By IR : The IR absorption spectrum of the sample dispersed in KBr should exhibit maxima only at the same wavelengths as that of a similar preparation of the working standard.
	B Complies	By AAS: The test solution prepared and tested as directed in the test for content of magnesium exhibit a significant absorption at the magnesium emission line at 285.2nm
COLOR OF SOLUTION	0.05 A	Absorbance of the solution Not More Than 0.2 at 440nm (2% w/v solution in methanol)
WATER CONTENT	7.32 %w/w	NLT 6.0 and NMT 8.0%
ORGANIC IMPURITIES by HPLC	a. 0.02 %	Omeprazole N-Oxide : Not More Than 0.1 %
	b. 0.06 %	Omeprazole sulfone (Related compound A) : Not More Than 0.2 %
	c. 0.04 %	Any other individual impurity : Not More Than 0.1 %
	d. 0.18%	Total impurities : Not more than 0.5%
ENANTIOMERIC PURITY	0.02%	R-enantiomer : Not more than: 0.2%
MAGNESIUM CONTENT	3.46 % w/w	Between 3.30 to 3.55% w/w (On anhydrous basis)
ASSAY	99.50 %	By HPLC : Not Less Than 98.0% and Not More Than 102.0 % w/w (On anhydrous basis)
RESIDUAL SOLVENT BY GC (ppm)	a. 196 ppm	Methanol : Not more than 3000 ppm
	b. 151 ppm	Methylene Chloride (MDS) : Not more than 600 ppm
	c. 69ppm	Toluene : Not more than 890 ppm

Remarks: The above sample complies as per reference to USP

Opinion: In the opinion of the undersigned, the sample referred to above is of standard/not of standard quality as per the specification No. ZRD/FD/01/2015/166

Special Remarks :Release on the basis of vendor COA

Analyst: *Vijay Nagpure*

Approved by: *[Signature]*

Date: 10-SEP-2016

Date: 10/09/2016

ZIM LABORATORIES LIMITED

B-21/22, M.I.D.C. Area

Kalmeshwar - 441501

Quality Control Department

Certificate of Analysis

Raw Material



Drugs and Cosmetics Act, 1940 & Rules 1945.

Material Code	: R0C01	A.R. No.	: R0C01K170601
Material Name	: ONDANSETRON HCl USP	Report Date	: 09/10/2017
Manufacturer	: Shodhana Laboratories Ltd.	Supplier Code	: BFRDSH04
Supplier	: Shodhana Laboratories Limited,	Mfg Date	: Aug 2017
Manufacturer B.No./L.No.	: OH-009/17	Expiry Date	: N.S.
Control No.	: R0C01K170601	Sampled by	: PPA
Received Qty	: 1 KGS	Sampling Date	: 09/10/2017
Received Date	: 06/10/2017	Reference	: USP
Sample Qty.	: 0.00 kg	Specification No	: ZRD/FD/01/2016/062

TEST	RESULT	SPECIFICATION
DESCRIPTION	An off white powder.	A white to off-white powder.
SOLUBILITY	Complies	Soluble in methanol; sparingly soluble in water and in alcohol; slightly soluble in isopropyl alcohol and in dichloromethane; very slightly soluble in acetone, in chloroform, and in ethyl acetate.
IDENTIFICATION	i Complies	By Infrared Absorption: The IR absorption spectrum of the preparation of the test specimen, previously dried under condition specified for the corresponding reference standard unless otherwise, or unless the reference standard is to be used without drying, exhibits maxima only at the same wavelength as that of a similar preparation of the corresponding reference standard.
	ii Complies	Test for chlorides: Should be respond to test for chlorides.
ASSAY by HPLC (% w/w on dried basis)	100.5% w/w	Not less than 98.0% and not more than 102.0%
WATER	10.1% w/w	9.0% w/w - 10.5% w/w
RESIDUE ON IGNITION	0.06% w/w	Not more than 0.1%
Limit of ondansetron related compound D	0.03%	Not more than 0.1%
RELATED SUBSTANCES	i 0.02%	ondansetron related compound A: Not more than 0.2%
	ii Below LOQ	Ondansetron related compound C: Not more than 0.2%
	iii Below LOQ	Imidazole: Not more than 0.2%
	iv Below LOQ	2-methylimidazole: Not more than 0.2%
	v 0.02%	Unknown maximum impurity: Not more than 0.1%
	vi 0.05%	Total impurities: Not more than 0.2%

Remarks: The above sample complies as per reference to USP

Opinion: In the opinion of the undersigned, the sample referred to above is of standard/not of standard quality as per the specification No. ZRD/FD/01/2016/062

Special Remarks : Release on the basis of description & vendor COA.

Analyst: Prerona Paul

Approved by:

Date: 09.10.2017

Date: 09/10/2017

Format No : FRM/QC/011 Rev. 01

Page No 01 of 01