

André Oliveira Pinto

Impressão 3D: aplicações médicas e farmacêuticas

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

André Oliveira Pinto

Impressão 3D: aplicações médicas e farmacêuticas

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2018

Impressão 3D: aplicações médicas e farmacêuticas

André Oliveira Pinto

(assinatura)

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

Sumário

Nos últimos anos, a tecnologia de produção aditiva tem atraído a atenção da comunidade científica em diversas áreas. Esta tecnologia, representada através de diversas técnicas de impressão 3D, permitiu uma mudança no paradigma da projeção e do fabrico de produtos personalizados de acordo com as necessidades individuais.

A tecnologia de impressão 3D está associada a um sistema informático, conhecido por CAD/CAM (do inglês, *Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing*), que permite desenhar um objeto, de qualquer forma e tamanho, em computador, e, conseqüentemente, guardá-lo num ficheiro .STL (do inglês, *Standard Tessellation Language*), capaz de ler as coordenadas do objeto em qualquer impressora específica para imprimir em 3D.

Charles Hull foi o inventor da técnica de estereolitografia, produzindo o primeiro aparelho utilizado para a construção de objetos 3D.

Posteriormente à introdução da técnica de estereolitografia, surgiram outras técnicas de impressão 3D, nomeadamente: o jato de tinta, a extrusão e a fusão da camada de pó, sendo estas as mais utilizadas nas áreas da medicina e farmacêutica. Na presente revisão bibliográfica são descritas as diversas técnicas de impressão 3D, explorando o estado da arte relativo à sua aplicação na área da saúde.

Em 2015, a FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) aprovou a comercialização do Spritam[®], indicado para o tratamento da Epilepsia em crianças e idosos. Este produto foi o primeiro medicamento produzido pela impressão 3D a ser comercializado.

Adicionalmente, este trabalho apresenta algumas considerações futuras, uma vez que a tecnologia de impressão 3D serviu de base para a criação de uma nova técnica, a impressão 4D, a qual utiliza materiais inteligentes no fabrico de objetos tridimensionais, que podem alterar a sua forma e tamanho mediante resposta a estímulos externos.

Palavras-chave: Impressão 3D; Produção aditiva; *Software* CAD/CAM; Spritam[®]; Impressão 4D; Bioimpressão; Filmes orodispersíveis.

Abstract

In recent years, the additive production technology has been attracting the attention of the scientific community in various areas. This technology, represented through various 3D printing techniques, allowed a change in the paradigm of projection and manufacture of customized products according to individual needs.

3D printing technology is associated with a computer system known as CAD/CAM (Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacturing), which allows to draw an object of any shape and size, on a computer, and therefore save it in a Standard Tessellation Language (.STL) file, which can read the coordinates of the object on any specific printer to print in three dimensions.

Charles Hull was the inventor of the technique of stereolithography, producing the first device used for construction of objects in three dimensions.

After to introduction of the stereolithography technique, other 3D printing techniques emerged, namely inkjet, extrusion and powder bed fusion, which are the most used techniques in medicine and pharmaceutic. This bibliographic review of the different techniques of 3D printing aims to describe them, exploring the state of the art related to its application in the health area.

In 2015, the Food and Drug Administration (FDA) approved the Spritam[®], indicated for the treatment of Epilepsy in children and the elderly. This product was the first medicine produced by 3D printing to be commercialized.

In addition, this dissertation presents some future considerations, since 3D printing technology was the basis for a new technique, 4D printing, which incorporates intelligent materials into three-dimensional objects that can change their shape and size according to external stimuli.

Key words: 3D printing; Additive manufacturing; *Software* CAD/CAM; Spritam[®]; 4D printing; Bioprinting; Orodispersible films.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Carla Martins Lopes por se mostrar sempre disponível em ajudar-me e pela partilha de informação científica, que auxiliou na construção da minha dissertação.

Seguidamente, agradeço a todos os meus amigos, que acompanharam o meu percurso académico do início ao fim, e em especial à Ana Margarida Fonseca de Castro Gonçalves, por me incentivar na escrita da dissertação, por me erguer nos momentos mais críticos e pela partilha dos seus conhecimentos informáticos.

Por último, um muito obrigado à minha família, pai, irmão, tias e primas, por todo o suporte e carinho que demonstraram nesta fase tão importante da minha vida.

Índice

Sumário.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	viii
Abreviaturas.....	ix
Introdução.....	1
I. <i>Software</i> CAD/CAM (<i>Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacture</i>) – Desenho Assistido por Computador/ Fabrico Assistido por Computador	3
II. Impressão 3D – As técnicas	4
II.1. <i>Vat Photopolymerization</i> – Fotopolimerização.....	4
i <i>Stereolithography</i> (SLA) – Estereolitografia.....	4
ii <i>Digital Light Processing</i> (DLP) – Processamento de Luz Digital.....	6
iii <i>Continuous Liquid Interface Production</i> (CLIP) – Produção Contínua de Interface Líquida.....	7
II.2. <i>Inkjet</i> – Jato de Tinta	10
i <i>Drop on Demand</i> (DOD)	10
II.3. Extrusão.....	14
i <i>Hot-Melt Extrusion</i> (HME) – Extrusão a Quente	14

ii	Extrusão	16
iii	<i>Fused Filament Fabrication, Fused Deposition Modeling</i> (FFF, FDM) – Fabrico de Filamento Fundido, Modelação de Depósito Fundido	18
iv	<i>Pressure-Assisted Microsyringes</i> (PAM) – Pressão Assistida por Microseringas	22
II.4.	<i>Powder Bed Fusion</i> (PBF) – Fusão da Camada de Pó.....	24
i	<i>Selective Laser Sintering</i> (SLS) – Sinterização com Laser Seletivo	25
ii	<i>Direct Metal Laser Sintering</i> (DMLS) – Sinterização Direta de Metal com Laser..	26
iii	<i>Electron Beam Melting</i> (EBM) – Fusão com Feixe de Eletrões.....	26
III.	Uma nova era na impressão 3D.....	29
IV.	Considerações Futuras.....	32
V.	Conclusão	35
VI.	Referências bibliográficas	36

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema ilustrativo do processo de Impressão 3D. Adaptado de Xu et al. (2017).	3
Figura 2: Esquema ilustrativo da técnica de Estereolitografia. Adaptado de Alhnan et al. (2016).	4
Figura 3: Esquema ilustrativo da técnica de Processamento de Luz Digital. Adaptado de Taormina et al. (2018).	7
Figura 4: Esquema ilustrativo do processo de Contínua Produção de Interface Líquida. Adaptado de Ligon et al. (2017).	8
Figura 5: Esquema ilustrativo dos diferentes processos de aplicação das micro-agulhas através da pele. (A) processo de " <i>poke and patch</i> ", (B) processo de " <i>coat and poke</i> ", (C) processo de " <i>poke and release</i> " e (D) processo de " <i>poke and flow</i> ". Adaptado de Serrano-Castañeda et al. (2018).	9
Figura 6: Esquema ilustrativo do processo de <i>Drop on demand</i> . A pressão exercida pode ser devido a uma técnica térmica (A) ou a uma técnica mecânica (B). Adaptado de Derby (2010).	11
Figura 7: Esquema ilustrativo do processo de Extrusão a Quente. Adaptado de Tiwari et al. (2016).	15
Figura 8: Esquema estrutural da composição da policápsula. Adaptado de Khaled et al. (2015).	16
Figura 9: Esquema ilustrativo do processo de Modelação de Depósito Fundido. Adaptado de Alhnan et al. (2016).	19
Figura 10: Esquema representativo da multidiferenciação das células-tronco-mesenquimais. Adaptado de Uccelli et al. (2008).	21
Figura 11: Esquema ilustrativo do processo de Pressão Assistida por Microseringas. Adaptado de Alhnan et al. (2016).	22

Figura 12: Esquema ilustrativo do processo de Fusão da Camada de Pó. Adaptado de Alhnan et al. (2016).....	24
Figura 13: Esquema representativo do processo de projeção do modelo digital. Adaptado de Moiduddin (2018).....	27
Figura 14: Representação gráfica da percentagem de doentes que alcançaram uma redução nas taxas de convulsões semanais ao longo do tratamento nos diferentes grupos de estudo. Adaptado de DailyMed (2018).....	31
Figura 15: Esquema ilustrativo dos processos de calcificação (A, B e C), e de formação de fibrina (D, E e F) nos hidrogéis. Adaptado de Devillard et al. (2018).....	33
Figura 16: Esquema ilustrativo da estrutura do objeto 3D criado no software CAD/CAM (A), e sequência dos fenómenos de formação de fibrina e posterior calcificação (B). Adaptado de Devillard et al. (2018).	34

Índice de Tabelas

Tabela 1: Características organoléticas e excipientes de cada dosagem do Spritam®. Adaptado de Drugs.com (2018).	30
Tabela 2: Redução média da frequência semanal das convulsões em relação ao placebo. Adaptado de DailyMed (2018).	31

Abreviaturas

3D – Três dimensões

4-ASA – Ácido 4-aminosalicílico (do inglês, *4-Aminosalicylic acid*)

4D – Quatro dimensões

5-ASA – Ácido 5-aminosalicílico (do inglês, *5-Aminosalicylic acid*)

CAD/CAM – Desenho Assistido por Computador/ Fabrico Assistido por Computador (do inglês, *Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing*)

CCS – Croscarmelose sódica (do inglês, *Croscarmellose sodium*)

CLIP – Produção contínua de interface líquida (do inglês, *Continuous Liquid Interface Production*)

CT – Tomografia Computorizada (do inglês, *Computed Tomography*)

DLP – Processamento de luz digital (do inglês, *Digital Light Processing*)

DMLS – Sinterização direta com laser seletivo (do inglês, *Direct Metal Laser Sintering*)

DMSO – Dimetilsulfóxido (do inglês, *Dimethyl sulfoxide*)

DOD – *Drop on Demand*

DPPO – Óxido de difenil (2, 4, 6-trimetilbenzoil) fosfina (do inglês, *Diphenyl (2, 4, 6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide*)

DSC – Calorimetria de varrimento diferencial (do inglês, *Differential Scanning Calorimetry*)

EBM – Fusão com feixe de elétrons (do inglês, *Electron Beam Melting*)

EC – Etilcelulose (do inglês, *Ethyl cellulose*)

FDA – *Food and Drug Administration*

FDM – Modelação de depósito fundido (do inglês, *Fused Deposition Modeling*)

FFF – Fabricação de filamento fundido (do inglês, *Fused Filament Fabrication*)

HME – Extrusão a quente (do inglês, *Hot-Melt Extrusion*)

HPC – Hidroxipropil-celulose (do inglês, *Hydroxypropylcellulose*)

HPMC – Hidroxipropil metilcelulose (do inglês, *Hydroxypropyl methylcellulose*)

HPMC 2208 – Hidroxipropil metilcelulose 2208 (do inglês, *Hydroxypropyl methylcellulose 2208*)

HPMC 2910 – Hidroxipropil metilcelulose 2910 (do inglês, *Hydroxypropyl methylcellulose 2910*)

MA – Alginato metacrílico (do inglês, *Methacrylic alginate*)

MCC – Celulose microcristalina (do inglês, *Microcrystalline cellulose*)

PAA – Ácido poliacrílico (do inglês, *Polyacrylic acid*)

PAM – Pressão assistida por microseringas (do inglês, *Pressure-Assisted Microsyringes*)

PBF – Fusão da camada de pó (do inglês, *Powder Bed Fusion*)

PCL – Policaprolactona (do inglês, *Polycaprolactone*)

PCL-tMA – Trimetacrilato de policaprolactona (do inglês, *Polycaprolactone trimethacrylate*)

PEG 300 – Polietilenoglicol 300 (do inglês, *Polyethylene glycol 300*)

PEG 400 – Polietilenoglicol 400 (do inglês, *Polyethylene glycol 400*)

PEG700DA – Diacrilato de polietilenoglicol 700 (do inglês, *Poly (ethylene glycol) 700 diacrylate*)

PEG 6000 – Polietilenoglicol 6000 (do inglês, *Polyethylene glycol 6000*)

PEGDA – Diacrilato de polietilenoglicol (do inglês, *Poly (ethylene glycol) diacrylate*)

PEGDMA – Dimetacrilato de polietilenoglicol (do inglês, *Dimethacrylate poly (ethylene glycol)*)

PEGMEMMA – Metacrilato de éter metílico de polietilenoglicol (do inglês, *Poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate*)

PG – Propilenoglicol (do inglês, *Propylene glycol*)

PLA – Ácido polilático (do inglês, *Poly-lactic acid*)

PLGA – Ácido poli (DL-lático-co-glicólico) (do inglês, *Poly (DL-lactide-co-glycolide)*)

PLY – Poli-lisina (do inglês, *Poly-lysine*)

PVA – Álcool polivinílico (do inglês, *Polyvinyl alcohol*)

PVP K25 – Polivinilpirrolidona K25 (do inglês, *Polyvinylpyrrolidone K25*)

PVP K30 – Polivinilpirrolidona K30 (do inglês, *Polyvinylpyrrolidone K30*)

SLA – Estereolitografia (do inglês, *Stereolithography*)

SLS – Sinterização com laser seletivo (do inglês, *Selective Laser Sintering*)

STL – Arquivo de linguagem de mosaico padrão (do inglês, *Standard Tessellation Language*)

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tiroxina

TGA – Análise Termogravimétrica (do inglês, *Thermogravimetric Analysis*)

UV – Ultravioleta

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*)

XRPD – Difração de raio-X em pó (do inglês, *X-Ray Powder Diffraction*)

Introdução

No início dos anos 80 Charles Hull, engenheiro físico, patenteou a técnica de estereolitografia (*stereolithography*) e desenvolveu um protótipo baseado nessa técnica, sendo considerado o primeiro aparelho de impressão a três dimensões (3D) (Prasad e Smyth, 2016; Schubert *et al.*, 2014; Ventola, 2014).

A impressão 3D atua em conjunto com um *software* de Desenho Assistido por Computador/Fabrico Assistido por Computador (CAD/CAM), que é composto por um arquivo CAD e um formato de arquivo, .STL. O primeiro consegue desenvolver, em suporte informático, o produto que se pretende produzir, descrevendo o tamanho e a geometria dos objetos. O segundo, ficheiro .STL, relaciona as coordenadas que compreende a superfície 3D do objeto, sendo uma forma simples de descrever o ficheiro CAD relativamente à geometria do objeto (Berman, 2012; Allen, 2017a).

A impressão 3D é um método de fabrico em que os objetos são obtidos através da fusão e deposição de materiais em camadas ou partes sucessivas, de forma a criar uma estrutura 3D, podendo apresentar formas bastante variadas (Norman *et al.*, 2017; Prasad e Smyth, 2016; Ventola, 2014). Esta tecnologia emergente é passível de ser utilizada em diversas áreas científicas, tais como: a farmacêutica, a médica, a aeroespacial, a alimentar, a automóvel, a cerâmica, a indústria têxtil e vidreira e a produção de brinquedos, polímeros e borrachas (Bogue, 2013).

Desde o momento da sua descoberta, a impressão 3D tem sido aplicada na área da medicina, nomeadamente na impressão celular, na medicina regenerativa, na engenharia de tecidos e no planeamento cirúrgico, recorrendo a várias técnicas, como por exemplo o jato de tinta, a técnica assistida por laser e a extrusão (Shafiee e Atala, 2016).

Estas aplicações estão na base do conceito de bioimpressão 3D, a qual utiliza técnicas da impressão 3D acopladas a células vivas, de forma a produzir um determinado tecido ou órgão (Vijayavenkataraman *et al.*, 2017). A bioimpressão compreende três fases sequenciais: a pré bioimpressão, a bioimpressão e a pós bioimpressão. A primeira etapa, que corresponde a uma fase de modelação, engloba o processamento da imagem e do desenho digital, através da tomografia computadorizada (CT, do inglês *Computed tomography*) e da ressonância magnética. De seguida, a etapa de bioimpressão partilha requisitos básicos com uma impressora comum, tais como: *hardware*, tinta e uma base

de suporte. A última fase permite obter uma estrutura biológica 3D que permitirá manter a integridade e funcionalidade apropriadas (Shafiee e Atala, 2016).

A aplicação desta tecnologia tem-se centrado na ortopedia e em cirurgias do campo neurológico, maxilofacial e cardíaco (Tack *et al.*, 2016).

A nível farmacêutico, a impressão 3D mostrou-se benéfica na personalização da medicação em grupos com necessidades terapêuticas específicas, como no caso da pediatria, garantindo uma dosagem precisa de determinados fármacos, como a teofilina e a prednisolona (Vijayavenkataraman *et al.*, 2017). Outra vantagem desta técnica é a possibilidade de combinar vários fármacos numa só unidade, contribuindo para um tratamento mais eficaz (Norman *et al.*, 2017).

Já no século XXI a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a comercialização do primeiro medicamento produzido pela técnica da impressão 3D, o Spritam® (Levetiracetam), cuja indicação terapêutica inclui crianças e idosos com Epilepsia. A particularidade deste medicamento é que se dissolve numa pequena quantidade de líquido, facilitando, desta forma, a administração em doentes com dificuldades em deglutir (Vijayavenkataraman *et al.*, 2017; Prasad e Smyth, 2016).

Esta dissertação procura (i) enquadrar a impressão 3D na atualidade, através de uma revisão bibliográfica sobre o estado da arte ao nível das diferentes técnicas, princípios e aplicações nas áreas médica e farmacêutica, (ii) dar a conhecer o potencial impacto da aplicação da impressão 3D nas áreas supracitadas e (iii) reforçar a viabilidade desta tecnologia emergente como alternativa aos métodos utilizados tradicionalmente.

A metodologia científica para o desenvolvimento desta dissertação baseou-se na pesquisa de documentos científicos relevantes em *websites* de fabricantes, de organizações internacionais (por exemplo, a FDA) e de universidades, assim como na base de dados da PubMed utilizando as palavras-chave previamente especificadas e o período temporal definido entre 1997 e 2018.

I. Software CAD/CAM (*Computer-Aided Design/ Computer-Aided Manufacture*) – Desenho Assistido por Computador/ Fabrico Assistido por Computador

O sistema CAD/CAM é constituído por três partes essenciais (Torabi *et al.*, 2015):

- a) Uma unidade de recolha de dados, que seguidamente são convertidos em impressões virtuais através de *scanners*;
- b) Um *software* que processa os dados virtuais em dados legíveis pela máquina de fabrico;
- c) A transformação dos dados legíveis no objeto 3D pretendido.

Para além do sistema CAD/CAM, o modelo virtual do objeto pode ser obtido por fotogrametria, que permite alcançar o objeto recorrendo à combinação de várias imagens digitalizadas, em diferentes posições, ou ainda por *scanner* 3D, como representado na Figura 1.

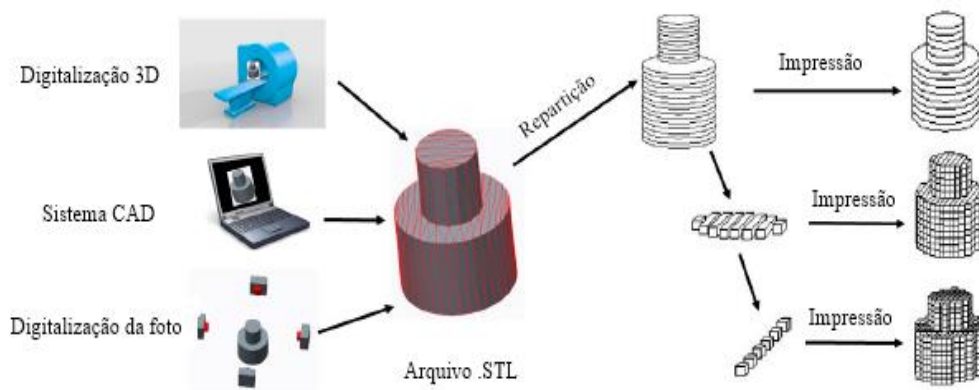


Figura 1: Esquema ilustrativo do processo de Impressão 3D. Adaptado de Xu *et al.* (2017).

Conseguido o modelo 3D, este é convertido num arquivo de linguagem de mosaico padrão (STL, do inglês *Standard Tessellation Language*), capaz de armazenar as coordenadas das superfícies do objeto. Posteriormente, o modelo 3D é seccionado em diversas camadas bidimensionais, excluindo a direção Z, que representa a profundidade do objeto. Por fim, a estrutura 3D é originada por uma das muitas técnicas da impressão 3D, as quais serão seguidamente apresentadas (Xu *et al.*, 2017).

II. Impressão 3D – As técnicas

Neste capítulo serão descritas as técnicas de impressão 3D mais usadas nas áreas da medicina e ciências farmacêuticas e apresentados alguns exemplos realizados em laboratório e descritos na literatura.

II.1. Vat Photopolymerization – Fotopolimerização

Esta tecnologia expõe resinas sensíveis à radiação ultravioleta (UV) com a finalidade de produzir objetos tridimensionais por via de reações de polimerização (Allen, 2017b).

i Stereolithography (SLA) – Estereolitografia

A Figura 2 apresenta um esquema ilustrativo da técnica de estereolitografia. Na figura é possível visualizar que o processo utiliza um laser, cuja frequência se localiza na gama ultravioleta, como fonte de energia, que ao incidir numa resina fotossensível, no estado líquido e situada num reservatório, provoca uma reação de polimerização, obtendo a primeira camada do produto 3D. Na resina é fundamental a existência de uma substância foto-iniciadora em concentrações elevadas que, após exposição à radiação, inicia as reações de polimerização (Ng *et al.*, 2006). Para auxiliar este processo, existem espelhos que refletem a radiação e movem-se segundo uma corrente elétrica ou uma diferença de potencial entre dois pontos, medida por galvanômetros. Após a conclusão da primeira camada, a plataforma movimenta-se na vertical, produzindo as restantes camadas até obter a estrutura 3D final (Juskova *et al.*, 2018).

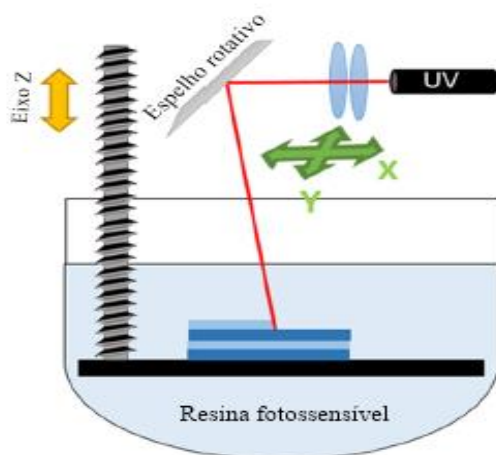


Figura 2: Esquema ilustrativo da técnica de Estereolitografia. Adaptado de Alhnan *et al.* (2016).

Uma vantagem interessante desta técnica na área farmacêutica é a possibilidade de adicionar diferentes substâncias ativas e excipientes, mesmo que contenham grupos fotopolimerizáveis, desde que sejam miscíveis na resina (Martínez *et al.*, 2017).

Na literatura estão descritos alguns estudos recorrendo à técnica SLA para imprimir formas farmacêuticas (Bajaj *et al.*, 2012; Jeong *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2016). Por exemplo, Wang e colaboradores (2016) realizaram um estudo recorrendo à técnica SLA, onde utilizaram como substâncias ativas o ácido 4-aminosalicílico (4-ASA, do inglês *4-aminosalicylic acid*) (pertencente ao grupo dos aminossalicilatos, indicado no tratamento de doenças inflamatórias intestinais) e o paracetamol (antipirético e analgésico); o diacrilato de polietilenoglicol (PEGDA, do inglês *Poly (ethylene glycol) diacrylate*), enquanto polímero, e o óxido de difenil (2, 4, 6 – trimetilbenzoil) fosfina (DPPO, do inglês *Diphenyl (2, 4, 6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide*) como foto-iniciador. Para além destes constituintes, adicionaram um polímero hidrófilo, o polietilenoglicol 300 (PEG 300, do inglês *Poly (ethylene glycol) 300*), resultando numa melhoria quer da impressão dos comprimidos, quer das características de libertação dos fármacos. Inicialmente, os autores prepararam uma solução fotossensível, constituída pelo PEGDA e pelo PEG 300. Em seguida, juntaram o foto-iniciador, que torna a solução sensível à radiação, permitindo solidificar a resina através de reações de polimerização. Quando dissolvidos estes três componentes, adicionou-se à solução as substâncias ativas, o paracetamol ou o 4-ASA, em concentrações iguais, mas em diferentes reservatórios. Os autores realizaram o processo de impressão 3D, resultando na produção de comprimidos com 11 mm de diâmetro, 4 mm de altura e uma ranhura central de 3 mm, conforme o projeto digital. A ranhura central permite aumentar a superfície específica e mantê-la constante durante o ensaio de dissolução. Com recurso à técnica da difração de raio-X em pó (XRPD, do inglês *X-Ray Powder Diffraction*), constatou-se que não houve formação de cristais durante o processo de fotopolimerização. Os estudos *in vitro*, realizados em condições que mimetizam o conteúdo gástrico e intestinal, comprovaram que, independentemente do pH do meio, ambas formulações apresentaram um perfil de libertação modificada das substâncias ativas. No ensaio de libertação, as formulações foram colocadas numa solução de ácido clorídrico a 0,1 M (pH=1), cerca de duas horas, para mimetizar o pH ácido e o tempo de permanência no estômago. De seguida, foram transferidas para um meio alcalino tamponado com solução de Hanks e depois para um meio alcalino tamponado com solução de Krebs de forma a igualar o pH do intestino (pH

compreendido entre 5,6 e 7,4). No mesmo estudo, os autores reportaram que quase 100% do paracetamol se libertou ao fim de 10 horas da formulação constituída por 35% de PEGDA. O mesmo aconteceu com os comprimidos de 4-ASA, em que o fármaco se libertou ao fim de um período de 9 horas. Adicionalmente, os investigadores constataram que diminuindo a concentração de PEGDA a velocidade de libertação dos fármacos aumentava, devido ao baixo grau de ligação que este polímero estabelece com os fármacos. No caso do PEG 300, um aumento da sua concentração produziu um aumento da velocidade de dissolução, pois este polímero não estabelece qualquer tipo de ligação com os fármacos (Wang *et al.*, 2016).

A impressão 3D também tem sido bastante explorada na área da medicina e biologia, com desenvolvimento promissor em diversos setores, tais como na engenharia de tecidos vivos, na regeneração de órgãos, na formação de vasos sanguíneos e na produção de implantes e modelos anatómicos (Bajaj *et al.*, 2012). Neste contexto, Jeong e colaboradores desenvolveram um hidrogel constituído por PEGDA e alginato metacrílico (MA, do inglês *Methacrylic alginate*). A encapsulação de células fibroblásticas no hidrogel ocorreu *in situ* com recurso à técnica de SLA (Jeong *et al.*, 2012). Após definida a estrutura 3D, as células foram estimuladas pela presença de fatores de crescimento angiogénicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) e a endotelina-1. A matriz polimérica hidrófila permitiu a difusão de nutrientes e de oxigénio para o seu interior, essenciais para a manutenção das células. A funcionalidade do hidrogel foi testada quando implantado numa membrana corioalantóica de galinha, revelando a capacidade de formação de novos vasos sanguíneos. Esta membrana apresenta alta taxa de reprodução e alta vascularização, além de ser de baixo custo (Egoshi *et al.*, 2015).

ii Digital Light Processing (DLP) – Processamento de Luz Digital

Contrariamente à SLA, a tecnologia DLP de impressão 3D permite que cada camada seja construída de uma só vez, ou seja, toda a primeira camada do objeto está exposta à radiação UV proveniente da fonte de energia, permitindo diminuir o tempo de impressão do produto (Figura 3). Outra vantagem desta técnica relaciona-se com o facto da camada de resina ser formada no fundo do reservatório, diminuindo o contacto com o ar, não afetando a integridade dos materiais usados, entre eles os poliacrilatos PEGDA e

metacrilato de éter metílico de polietilenoglicol (PEGMEMA do inglês, *Poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate*) (Taormina *et al.*, 2018; Ligon *et al.*, 2017).

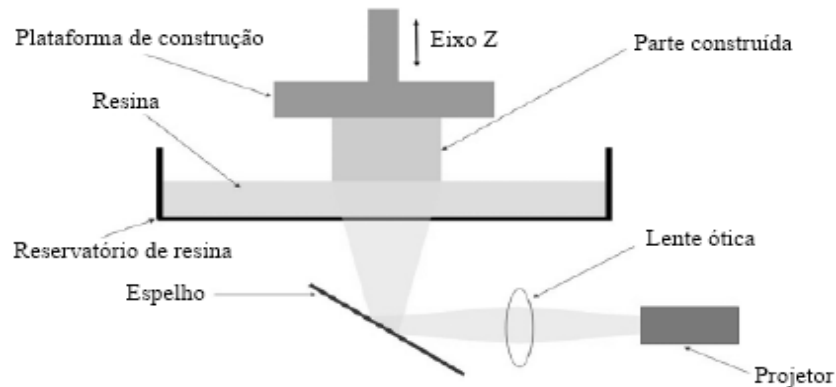


Figura 3: Esquema ilustrativo da técnica de Processamento de Luz Digital. Adaptado de Taormina *et al.* (2018).

Na Odontologia, esta técnica de impressão 3D foi utilizada para o fabrico de implantes (Anssari Moin *et al.*, 2017). Como constituintes utilizou-se a zircónia em pó, uma cerâmica comercial usada como fotopolímero, e uma solução de poliacrilato como resina. De acordo com os resultados, a produção de implantes de zircónia por impressão 3D demonstrou ser capaz de mimetizar as características anatómicas da raiz normal do dente com bastante precisão. Recorreu-se à técnica de varrimento ótico, a qual permitiu sobrepôr as duas superfícies, a do dente natural extraído de um cadáver e a do protótipo impresso a 3D, minimizando a distância entre elas e permitindo comparar as diferenças anatómicas entre as superfícies.

iii *Continuous Liquid Interface Production (CLIP)* – Produção Contínua de Interface Líquida

A técnica CLIP utiliza a radiação UV como fonte de energia. O processo inicia-se quando a luz UV é projetada sob uma resina fotoativa gerando radicais livres, responsáveis por desencadear reações de fotopolimerização. Com o intuito de aumentar a eficiência e a rapidez de produção, esta técnica apresenta uma “zona morta”, a qual é formada pelo contacto do oxigénio com a resina, através de uma janela permeável. A presença desta região permite distingui-la das outras duas técnicas de impressão 3D referidas anteriormente. Nesta “zona morta”, o oxigénio transforma os radicais livres em radicais

peróxido de baixa energia, não ocorrendo o fenômeno de polimerização, e, por conseguinte, a não solidificação da resina.

A Figura 4 apresenta uma representação esquemática da técnica CLIP para impressão 3D. No espaço acima da “zona morta”, a concentração de oxigênio vai diminuindo até esgotar totalmente, permitindo que ocorra a polimerização da resina nas zonas atingíveis pela luz UV, formando a estrutura 3D pretendida, evitando, desta forma, a repetição do processo de fabrico camada por camada como acontece na técnica de SLA (Bloomquist *et al.*, 2018).

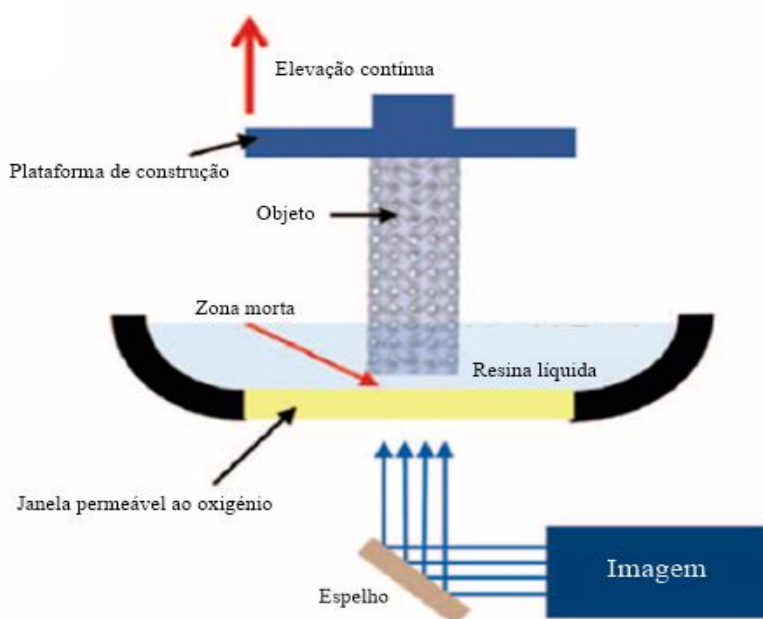


Figura 4: Esquema ilustrativo do processo de Contínua Produção de Interface Líquida. Adaptado de Ligon *et al.* (2017).

A utilização de micro-agulhas como sistemas de veiculação de substâncias ativas através da pele têm sido objeto de vários estudos (Ling e Chen, 2013; Qiu *et al.*, 2008; DeMuth *et al.*, 2013). Para tal, estes dispositivos médicos têm de atravessar a pele, considerada uma barreira mecânica, por meio da sua perfuração (Prausnitz, 2004).

As micro-agulhas podem libertar a substância ativa por diferentes processos de aplicação através da pele, como representado na Figura 5 (Serrano-Castañeda *et al.*, 2018). O primeiro processo, conhecido como “*poke with patch*”, utiliza micro-agulhas de metal ou silicone para originar microcanais na pele, aplicando, de seguida, um sistema transdérmico, libertando-se a substância ativa por difusão (Figura 5 A). No processo de “*coat and poke*” as micro-agulhas são imersas numa solução contendo a substância ativa,

sendo posteriormente inseridas na pele para que ocorra a libertação da substância (Figura 5 B). Um outro processo de libertação da substância ativa através das micro-agulhas é designado como “*poke and release*”, no qual as micro-agulhas, contendo a substância ativa, são inseridas e dissolvidas no interior da pele (Figura 5 C). Este tipo de veículo utiliza polímeros, como o ácido poli (DL-lático-co-glicólico) (PLGA, do inglês *Poly (DL-lactide-co-glycolide)*) e o ácido polilático (PLA, do inglês, *Polylactic acid*), durante o seu fabrico. No último processo, “*poke and flow*”, as micro-agulhas são constituídas por um compartimento central oco, no qual se encontra a substância ativa, permitindo que esta seja injetada no interior da pele (Figura 5 D).



Figura 5: Esquema ilustrativo dos diferentes processos de aplicação das micro-agulhas através da pele. (A) processo de “*poke and patch*”, (B) processo de “*coat and poke*”, (C) processo de “*poke and release*” e (D) processo de “*poke and flow*”. Adaptado de Serrano-Castañeda *et al.* (2018).

Recentemente, um grupo de investigadores associou as micro-agulhas com a técnica CLIP (Johnson *et al.*, 2016). Após desenvolverem experimentalmente agulhas de diferentes tamanhos e formas, a fim de mostrar a versatilidade destes veículos, os autores imprimiram micro-agulhas em 3D, com materiais biocompatíveis, às quais acrescentaram uma substância fluorescente modelo, a rodamina B, e o foto-iniciador DPPO. Neste estudo, os autores utilizaram três tipos diferentes de polímeros: o dimetacrilato de polietilenoglicol (PEGDMA, do inglês *Dimethacrylate poly (ethylene glycol)*), o trimetacrilato de policaprolactona (PCL-tMa, do inglês *Polycaprolactone*

trimethacrylate) e o ácido poliacrílico (PAA, do inglês *Polyacrylic acid*). O primeiro polímero origina uma rede 3D em ambientes aquosos (hidrogeles); o segundo apresenta características lipófilas, permitindo a incorporação de substâncias de natureza hidrófoba; e o terceiro polímero é solúvel em água, sendo facilmente dissolvido depois de penetrar na pele. No final da impressão 3D, as agulhas mediam 1000 µm de altura. Para demonstrar a eficácia de penetração na pele e a libertação da substância fluorescente, os autores realizaram um estudo *ex vivo* num rato, procedendo à punção das micro-agulhas, contendo a rodamina B, na parte dorsal do modelo animal, na qual se verificou a dissolução das micro-agulhas de PAA na pele para libertar a substância fluorescente, num período de 30 minutos, correspondendo ao processo de “*poke and release*”. Posteriormente, as amostras de pele foram analisadas no microscópio de fluorescência e verificou-se a rutura do estrato córneo e a presença da rodamina B. As micro-agulhas de PAA foram as únicas a penetrar mais profundamente a pele, mostrando uma estrutura mecânica mais resistente que as outras micro-agulhas.

II.2. Inkjet – Jato de Tinta

i Drop on Demand (DOD)

A técnica DOD atua por dois fenómenos: um térmico e outro piezoelétrico. Este método é capaz de produzir sistemas de libertação com incorporação de uma quantidade elevada de fármaco e apresentando diversas geometrias (Allen, 2017b).

No interior do reservatório de tinta está presente uma resistência que, ao rececionar os pulsos elétricos, aquece, formando bolhas de vapor. Ao rebentar, as bolhas promovem a expulsão da tinta para o substrato, resultando na primeira camada do processo térmico. As outras camadas de tinta formam-se sucessivamente, até obtenção do objeto final, como esquematizado na Figura 6 (A). No fenómeno de impressão piezoelétrica (Figura 6 B) as gotas de tinta são formadas quando é aplicada uma pressão mecânica em materiais como cerâmica ou cristal, produzindo energia elétrica, finalizando o processo com a ejeção de tinta através do bocal de ejeção. Este mesmo tipo de impressão mostrou-se mais eficiente do que o processo DOD térmico, na medida em que é mais fácil controlar a formação de gotas e não requer altas temperaturas, suscetíveis de degradar a tinta (Prasad e Smyth, 2016).

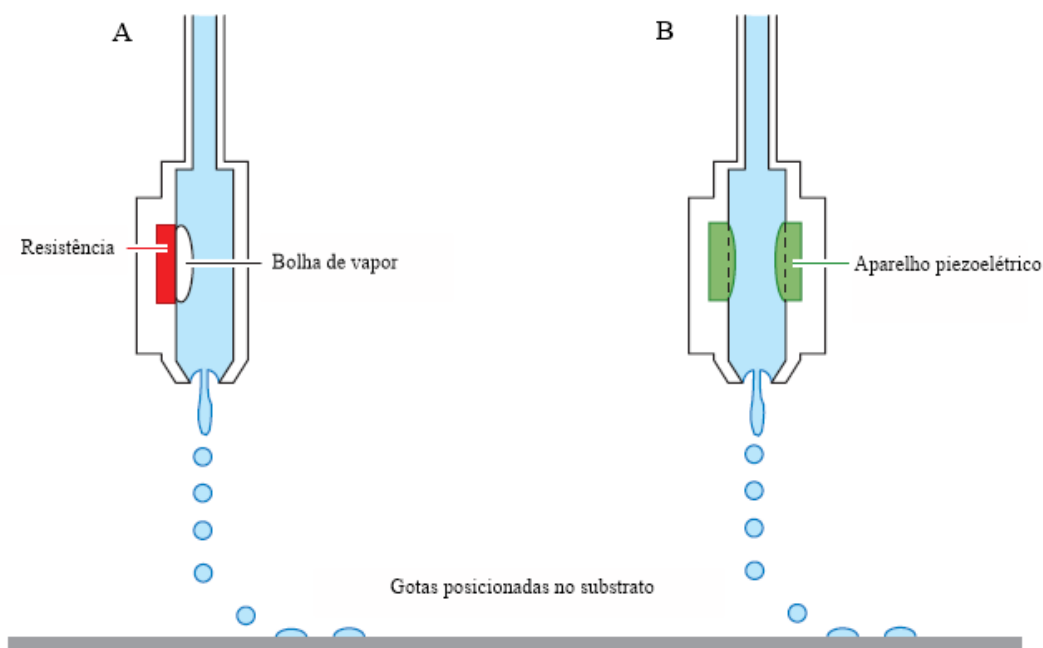


Figura 6: Esquema ilustrativo do processo de *Drop on demand*. A pressão exercida pode ser devido a uma técnica térmica (A) ou a uma técnica mecânica (B). Adaptado de Derby (2010).

A tensão superficial, a velocidade de evaporação do solvente, a viscosidade e o ângulo de contacto entre o substrato e a gota de tinta são parâmetros que devem ser avaliados e ajustados durante esta técnica de impressão. Por exemplo, uma formulação de tinta com elevada viscosidade não é passível de ser utilizada nesta técnica (Martin *et al.*, 2008; Daly *et al.*, 2015; Buanz *et al.*, 2011).

Esta tecnologia de impressão tem sido aplicada no desenvolvimento de vários tipos de produtos na área farmacêutica, merecendo especial destaque as formas farmacêuticas orais. Desta forma, os comprimidos orodispersíveis são cada vez mais usados, pois à sua fácil administração e desintegração na boca, proporcionam um tratamento eficaz, mesmo em pessoas com problemas de disfagia e em crianças.

Genina e colegas avaliaram o potencial da impressão térmica de comprimidos de mesilato de rasagilina em diferentes substratos (Genina *et al.*, 2013). Esta substância está indicada no tratamento da doença de Parkinson e atua como inibidora irreversível da monamina oxidase B. A formulação de tinta foi preparada com o mesilato de rasagilina, dissolvido numa solução de água e propilenoglicol (PG, do inglês *Propylene glycol*). Posteriormente, os autores testaram três substratos diferentes: o primeiro correspondia a um filme orodispersível, contendo hidroxipropil metilcelulose (HPMC, do inglês *Hydroxypropyl*

methylcellulose), crospovidona, água e glicerina; o segundo era uma folha de impressão A4, como as usadas em impressoras normais; e o terceiro era um filme transparente impermeável à água. Após a impressão de uma camada de tinta nos dois últimos substratos, foi necessário deixar secar a gota durante um período de 1 hora, até uma nova camada de tinta ser impressa. No primeiro substrato, todas as camadas de tinta foram impressas sem qualquer interrupção, uma vez que este tinha uma porosidade elevada, promovendo a rápida absorção. Os investigadores observaram que o ângulo de contacto no substrato orodispersível foi demasiado baixo e que a formação de uma concavidade, passado algum tempo da deposição da gota de tinta, se traduziu numa má composição da tinta para este tipo de substrato. Os autores sugeriram que esta situação poderia ser evitada, se a produção de camadas de tinta por unidade de tempo fosse maior. Recorrendo à técnica de microscopia de luz polarizada, verificou-se que não houve formação de cristais no substrato de folha de impressão A4. No entanto, confirmou-se a presença de cristais de fármaco nos restantes substratos. O substrato transparente impermeável à água apresentou maior número e maior tamanho de cristais, uma vez que no substrato orodispersível ocorreu uma dissolução/penetração parcial de tinta. Perante estes resultados, os autores concluíram que é possível a produção de comprimidos orodispersíveis por esta técnica; contudo, é preciso adaptar o substrato, alterando as suas propriedades no que respeita ao aumento da porosidade e ao aumento da absorção da substância ativa na matriz como verificaram na folha de impressão A4. Adicionalmente, verificou-se que a quantidade de crospovidona, excipiente usado para aumentar a porosidade de substratos, não foi suficiente para causar essas alterações nos substratos orodispersível e transparente impermeável à água.

A necessidade de personalização da medicação surge pelas diferenças interindividuais, tais como: raça, peso corporal, idade, metabolização dos fármacos e polimedicação (Sandler e Preis, 2016).

Um exemplo desta situação é a associação de duas hormonas tiroideias, a triiodotironina (T₃) e a tiroxina (T₄), na mesma formulação, indicada no tratamento do hipotireoidismo. Trata-se de uma doença crónica, na qual as duas hormonas se encontram em défice, causando sintomas como cansaço e aumento de peso. Atendendo a estas considerações e ao potencial da impressão a jato de tinta, Alomari *et al.* (2018) desenvolveram duas soluções: uma contendo levotiroxina sódica e outra liotironina sódica. A ambas, adicionou-se uma solução de etanol, PG e dimetilsulfóxido (DMSO, do inglês *Dimethyl*

sulfoxide), constituintes da formulação de tinta. Como substrato de impressão usou-se um gel à base de HPMC, glicerina e água. A impressão de comprimidos orodispersíveis ocorreu por processo térmico, mostrando resultados bastante satisfatórios, em termos de estabilidade térmica e conteúdo de água, quando se efetuou a análise termogravimétrica (TGA, do inglês *Thermogravimetric analysis*) dos comprimidos, analisando a estabilidade térmica e o conteúdo de água, com base na perda de peso dos comprimidos orodispersíveis. Observou-se de seguida, através da análise dos termogramas, que as amostras puras de levotiroxina sódica e de liotironina sódica apresentavam 1,29% e 1,41% de perda de peso, respetivamente, e permaneciam estáveis até uma temperatura de 200 °C. Nos comprimidos orodispersíveis impressos de T₃ e T₄ a perda de peso foi de 1,19% e 1,04%, respetivamente, indicando que durante o processo de impressão 3D ocorreu uma evaporação dos solventes utilizados. A estabilidade térmica dos comprimidos impressos apresentou melhorias em relação às amostras puras. Para justificar este acontecimento, os autores especularam que poderia ser devido à quantidade elevada de HPMC, a qual aumentaria a estabilidade térmica, ou porque originava um sistema composto monofásico com as moléculas T₃ e T₄. O parâmetro mais relevante quando se produz este tipo de forma farmacêutica é o tempo de desagregação após administração, devendo este ser inferior a 3 minutos (Infarmed, 2005). Os comprimidos testados desagregaram-se em 43 segundos, satisfazendo as especificações recomendadas. Os autores sugeriram que, num futuro próximo, é possível a comercialização de formas orodispersíveis através do processo térmico, preparadas a partir de duas soluções distintas e que culminem no mesmo substrato.

O processo piezoelétrico também demonstrou ser uma técnica aplicável quando se ejeta doses de fármaco em substratos orodispersíveis. Thabet *et al.* (2018) desenvolveram dois tipos de filmes orodispersíveis: um apenas com excipientes, utilizando a hidroxipropilcelulose (HPC, do inglês *Hydroxypropylcellulose*) como polímero e uma mistura de água e acetona como solventes; outro com os mesmos excipientes que o primeiro, adicionando-lhe a hidroclorotiazida, um fármaco diurético. Para a formulação de tinta, os constituintes utilizados foram o polietilenoglicol 400 (PEG 400, do inglês *Polyethylene glycol 400*), um viscosificante de excelência, a substância ativa, o maleato de enalapril (fármaco anti-hipertensor), e o metanol, como solvente do fármaco. O processo de impressão 3D ocorreu a uma voltagem de aproximadamente 90 V (Volts) e a uma temperatura de 30 °C. Após a impressão dos comprimidos, estes foram acondicionados, durante duas semanas,

a uma temperatura de 25 °C. Recorrendo à técnica de microscopia de luz polarizada, verificou-se que no filme contendo apenas excipientes e enalapril, em concentrações compreendidas entre 5 e 10%, ocorreu a formação de pequenos cristais, concluindo que o fenômeno de cristalização depende da quantidade de substância ativa utilizada, pois os cristais eram maiores quando o fármaco estava presente numa concentração de 10%. No filme contendo a hidroclorotiazida, detetaram-se poucos cristais de enalapril quando presente numa concentração de 10%. Os autores sugeriram que a presença da hidroclorotiazida de certa forma inibe, ou pelo menos diminui, o processo de cristalização do enalapril, uma vez que o procedimento de impressão e as condições de armazenamento dos comprimidos foram idênticas em ambos os filmes.

II.3. Extrusão

i *Hot-Melt Extrusion* (HME) – Extrusão a Quente

Atualmente, a extrusão a quente é das técnicas mais usadas na tecnologia farmacêutica para a formulação de vários produtos como por exemplo na produção de sistemas transdérmicos, comprimidos de libertação modificada e de libertação imediata, granulados e comprimidos orodispersíveis.

O princípio desta técnica compreende a mistura da substância ativa e da matriz polimérica dentro de um extrusor. Este equipamento possui reguladores de temperatura, permitindo a incorporação da substância ativa na matriz, e uma peça que aplica uma pressão à mistura, seja um pistão ou um parafuso sem fim. Durante o processamento, a mistura dos compostos é forçada a passar através de uma rede de orifícios.

A tecnologia da HME pode ser associada à técnica de impressão 3D, na qual não ocorre a passagem através da rede de orifícios ou sistema de moagem, mas o extrudido funciona como fonte de alimentação de uma impressora 3D, onde a forma do produto final coincide com o desenho criado no *software*, conforme a Figura 7. Uma desvantagem associada a este processo é a falta de compatibilidade com várias substâncias ativas e excipientes, devido às temperaturas elevadas que o método requer (Tiwari *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2004).

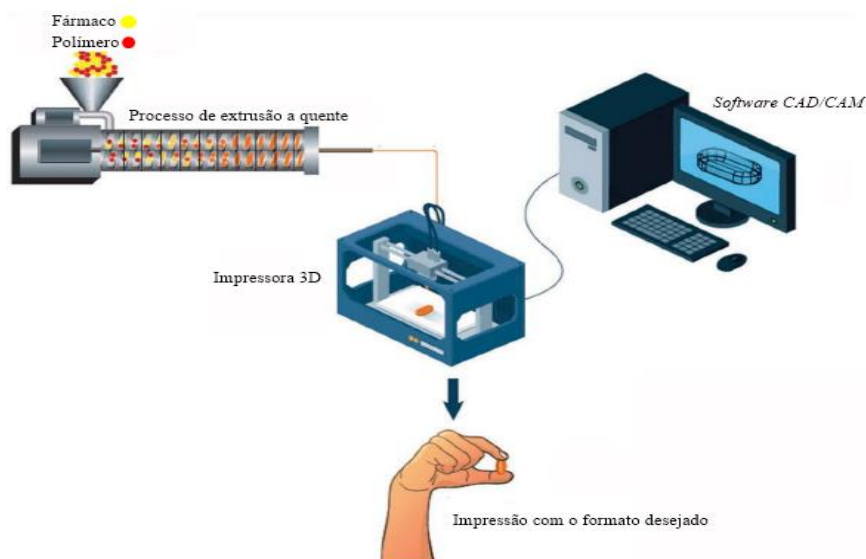


Figura 7: Esquema ilustrativo do processo de Extrusão a Quente. Adaptado de Tiwari *et al.* (2016).

A técnica da extrusão a quente tem sido bastante investigada para a impressão 3D de várias formas farmacêuticas (Zhang *et al.*, 2017; Musazzi *et al.*, 2018). Num dos estudos publicados na literatura, os autores prepararam um filme orodispersível extemporâneo contendo paracetamol (Musazzi *et al.*, 2018). Na primeira fase do processo, misturou-se, num almofariz, os vários constituintes da formulação: o paracetamol, a maltodextrina (agente desagregante), o Span 80[®], também conhecido como mono-oleato de sorbitano, que atua como agente surfactante, e a glicerina, que tem como função humedecer a mistura. A preparação resultante foi de seguida para o extrusor e submetida a uma temperatura entre os 80 °C e os 110 °C. O produto extrudido foi para a impressora 3D e, em conjunto com o sistema CAD/CAM, procedeu-se à impressão dos comprimidos de paracetamol. As formas farmacêuticas sólidas apresentaram uma espessura compreendida entre os 150 e 250 µm, com o intuito de serem administradas a doentes que apresentam dificuldade na deglutição. Os ensaios de dissolução demonstraram que a maltodextrina é um constituinte importante para a libertação, uma vez que aumentou a velocidade de dissolução dos comprimidos.

Zhang e colaboradores (2017) associaram a técnica de HME com a técnica de modelação de depósito fundido (FDM, do inglês *Fused Deposition Modeling*), na preparação de comprimidos de libertação prolongada. A técnica de FDM permite extrudir uma preparação com a configuração de um filamento. Os autores investigaram o potencial da utilização de diferentes polímeros para a preparação dos filamentos fundidos. Para tal, utilizou-se o paracetamol, como substância ativa, e diferentes polímeros: a HPMC, a HPC

e a etilcelulose (EC, do inglês *Ethyl Cellulose*). O processo de impressão decorreu a uma temperatura de 200 °C. Pela análise dos termogramas, verificou-se que nenhum componente utilizado durante o fabrico foi degradado. Os autores adicionaram o composto Kollidon CL-F a 5% w/w a todas as formulações, que permitiu corrigir o aspeto da superfície dos filamentos de HPMC, uma vez que exibiam aspeto áspero, dificultando o processo de impressão. Adicionalmente, este composto tornou os filamentos de EC mais coesos, deixando de ocorrer a quebra dos mesmos no momento de extrusão, e aumentou a flexibilidade dos filamentos de HPC. Os autores concluíram que um filamento deve possuir certas características, nomeadamente rigidez elevada e uma longa distância de quebra, de forma a otimizar o processo de impressão 3D (Zhang *et al.*, 2017).

ii Extrusão

A técnica de extrusão difere da técnica de extrusão a quente unicamente pelo facto do processo se realizar em condições de temperatura ambiente. É uma vantagem em relação à HME, pois permite o manuseamento de uma gama mais alargada de materiais, mesmo os que são termosensíveis.

Em virtude da deterioração das funções bioquímicas e fisiológicas de alguns sistemas do organismo e o aparecimento de diversos quadros clínicos surge o conceito de polimedicação, definido pela toma concomitante de 5 ou mais medicamentos (Scott *et al.*, 2015). Para atenuar o excesso de tomas diárias e garantir que a terapêutica está a ser cumprida, a empresa Cadila Pharmaceuticals Ltd., na Índia, produziu e comercializou a primeira policápsula (Polycap™) (Figura 8), indicada no tratamento e prevenção da hipertensão e de doenças cardiovasculares.

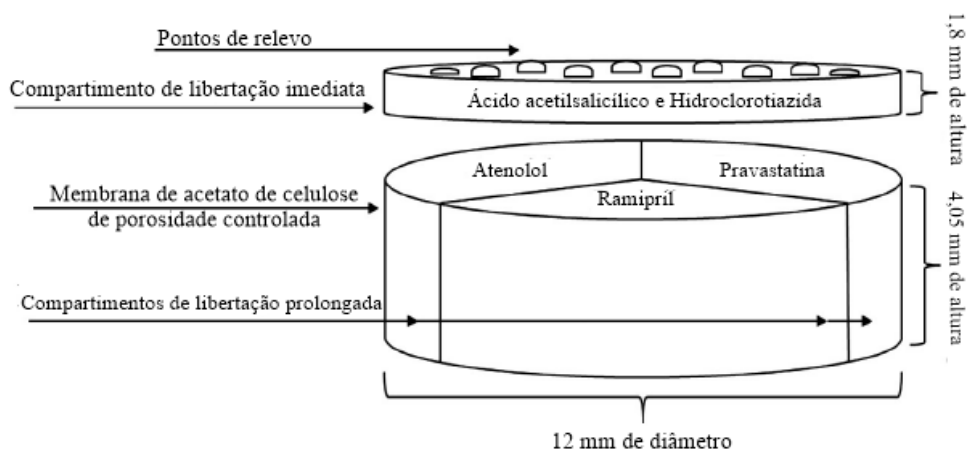


Figura 8: Esquema estrutural da composição da policápsula. Adaptado de Khaled *et al.* (2015).

Baseado nesta comercialização, Khaled *et al.* (2015) associaram a técnica de impressão 3D ao conceito da PolycapTM. A impressão da cápsula compreendeu quatro fases: (i) a extrusão da membrana hidrófoba de acetato de celulose; (ii) a extrusão das substâncias ativas, o atenolol (bloqueador β -adrenérgico), o ramipril (anti-hipertensor) e a pravastatina (antidislipídico); (iii) a extrusão das substâncias ativas o ácido acetilsalicílico (anti-agregante plaquetário) e a hidroclorotiazida; (iv) a extrusão de pontos com relevo à superfície da cápsula. Para a preparação da membrana hidrófoba (primeira etapa) utilizou-se como constituintes o acetato de celulose (excipiente diluente), o D-manitol (edulcorante) e o polietilenoglicol 6000 (PEG 6000, do inglês *Polyethylene glycol 6000*) (viscosificante e humectante), formando a base para três das cinco substâncias ativas a utilizar durante o processo. De seguida, procedeu-se à mistura do atenolol, do ramipril e da pravastatina com o HPMC e a lactose (usada como componente de enchimento do compartimento inferior da cápsula, isto é, diluente), que, por sua vez, foi extrudida, formando o compartimento de libertação prolongada (segunda etapa). Na terceira etapa, o ácido acetilsalicílico e a hidroclorotiazida foram misturadas com o glicolato de amido sódico (SSG, do inglês *Sodium starch glycolate*), excipiente desagregante, e a polivinilpirrolidona K30 (PVP K30, do inglês *Polyvinylpyrrolidone K30*), sendo depois a mistura extrudida por cima do compartimento de libertação prolongada, concebendo-se um novo compartimento de libertação imediata. Posteriormente, foram acrescentados pela técnica de impressão 3D, vários pontos com relevo na superfície da cápsula, de composição igual à do compartimento de libertação imediata, de forma a facilitar a sua identificação, tanto tátil como visual. O ensaio de dissolução da policápsula, realizado a um pH de 6,8 e a uma temperatura de $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$, mostrou que mais de 75% do ácido acetilsalicílico e da hidroclorotiazida se libertaram nos primeiros 30 minutos, a qual foi atribuída à incorporação do glicolato de amido sódico, que tem a capacidade de absorver uma quantidade elevada de água, proporcionando uma rápida desintegração. O atenolol, o ramipril e a pravastatina libertaram-se ao fim de 720 minutos com percentagens de 69%, 66% e 81%, respetivamente. Para avaliar possíveis interações entre os fármacos e os excipientes utilizados na impressão da policápsula, comparando com amostras puras dos fármacos, os autores utilizaram um espectrómetro de radiação infravermelha associado à técnica de reflexão total atenuada. A partir deste ensaio observou-se que não ocorreram quaisquer interações. De facto, este estudo demonstrou uma ótima relação entre a associação da tecnologia de impressão 3D com o fabrico da policápsula.

Num outro estudo, Khaled *et al.* (2018) prepararam comprimidos através da técnica de extrusão 3D, contendo 254,72 mg de paracetamol e apresentando um perfil de libertação imediata. No sistema informático CAD/CAM, os autores estipularam que os comprimidos seriam impressos com forma oval e com as seguintes dimensões: 14,5 mm de comprimento, 7,5 mm de largura e 4,9 mm de altura, facilitando a sua ingestão. Procedeu-se à mistura do paracetamol em pó, da polivinilpirrolidona K25 (PVP K25, do inglês *Polyvinylpyrrolidone K25*) e da croscarmelose sódica (CCS, do inglês *Croscarmellose sodium*), excipiente desagregante. Esta mistura foi posteriormente humedecida com água, formando uma pasta apropriada para o equipamento a usar. Todo o processo decorreu a uma temperatura de 23 °C. O ensaio de dissolução *in vitro* revelou que os comprimidos libertaram cerca de 90% do paracetamol nos primeiros 10 minutos. Tal facto ocorreu devido à ação da CCS, que possui a capacidade de absorver um grande volume de água, facilitando a dissolução e libertação de fármaco dos sistemas farmacêuticos. Esta tecnologia foi utilizada pelo facto do paracetamol possuir três estados polimórficos, apresentando diferentes propriedades físico-químicas, como a estabilidade, o ponto de fusão e a taxa de dissolução (Di Martino *et al.*, 1997; Capes e Cameron, 2007; Sibik *et al.*, 2014), não sendo possível recorrer à técnica HME. Para tal, os autores analisaram os comprimidos através da técnica de XRPD e da técnica de calorimetria de varrimento diferencial (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*), evidenciando que os comprimidos se mantiveram no estado cristalino, antes e depois da impressão 3D.

Atendendo aos estudos apresentados, é possível concluir que a extrusão associada à impressão 3D é capaz de fabricar, e, futuramente comercializar, formas farmacêuticas sólidas, como por exemplo comprimidos e cápsulas, sem alteração das propriedades intrínsecas de cada componente (Khaled *et al.*, 2018).

iii *Fused Filament Fabrication, Fused Deposition Modeling (FFF, FDM) – Fabrico de Filamento Fundido, Modelação de Depósito Fundido*

A técnica Fabrico de Filamento Fundido (FFF), também conhecida como Modelação de Depósito Fundido (FDM), tem sido bastante utilizada nos últimos anos devido ao baixo custo de produção. Porém, devido às temperaturas elevadas alcançadas durante o processamento, que podem atingir temperaturas aproximadas de 220 °C, este método pode degradar muitas substâncias, sendo uma desvantagem inerente a esta tecnologia. O processo de impressão 3D pela técnica FDM envolve três etapas. Inicialmente o material

semissólido é fundido num reservatório e, de seguida, faz-se passar o mesmo por um orifício de extrusão, obtendo-se um produto que apresenta várias formas. Na última etapa, a deposição do material numa superfície, permite solidificá-lo, como esquematizado na Figura 9. Algumas características, como as propriedades reológicas e transferências de calor, são fundamentais para a otimização desta técnica (Bala *et al.*, 2017; Alhnan *et al.*, 2016).

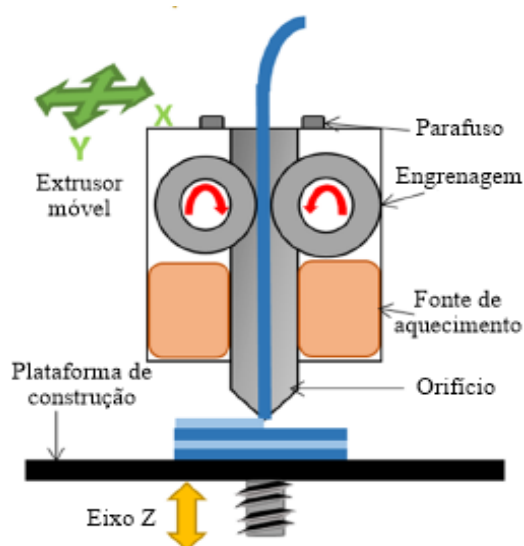


Figura 9: Esquema ilustrativo do processo de Modelação de Depósito Fundido. Adaptado de Alhnan *et al.* (2016).

A técnica FFF/FDM tem sido estudada na área da tecnologia farmacêutica. Um dos trabalhos disponíveis na literatura consiste na preparação de comprimidos de libertação modificada contendo isómeros aminossalicilatos: o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA, mesalazina) e o 4-ASA (Goyanes *et al.*, 2015). Estes compostos são usados no tratamento da doença inflamatória intestinal. O álcool polivinílico (PVA, do inglês *Polyvinyl alcohol*) possui a capacidade de ser extrudido a uma temperatura até 220 °C, sendo utilizado como filamento. Numa prova, imergiram o filamento de PVA numa preparação de etanol contendo 500 mg de 4-ASA ou de 5-ASA. Com o objetivo de evitar a evaporação do solvente, o filamento de PVA foi revestido com parafilme e, posteriormente, foi submetido a um processo de secagem até obtenção de um peso constante. Após o doseamento das substâncias ativas nos comprimidos impressos verificou-se uma redução do teor em 4-ASA, indicando que aproximadamente metade do fármaco foi degradado ao passar pelo extrusor, que se encontrava a uma temperatura de 210 °C. Com base nos resultados obtidos nas técnicas de DSC e da TGA, os autores verificaram que a temperatura de degradação do 4-ASA é inferior a 130 °C e que a

temperatura de degradação do 5-ASA é de 278 °C, mostrando-se menos termossensível ao longo do processo de impressão, não tendo ocorrido qualquer redução do teor em fármaco. De acordo com estes resultados é possível constatar que as substâncias ativas termossensíveis podem degradar-se no momento em que atravessam a fonte de aquecimento representada na Figura 8. Desta forma, os autores concluíram que a técnica de FFF/FDM é exequível para preparar comprimidos contendo o 5-ASA, não sendo aplicável para imprimir formas farmacêuticas sólidas contendo o 4-ASA.

Num outro estudo, Skowyra *et al.* (2015) recorreram a esta técnica para produzir comprimidos de prednisolona (anti-inflamatório) de libertação prolongada e para controlar a dose a veicular, através da manipulação digital do volume impresso. Os filamentos de PVA foram incubados durante um período de 24 horas numa solução saturada de prednisolona e metanol. O metanol foi o solvente selecionado devido à sua capacidade de dissolver a prednisolona e de aumentar o volume dos filamentos de PVA. Os filamentos foram submetidos a um processo de secagem, para posterior utilização na impressão 3D. Os investigadores otimizaram a impressão dos comprimidos, acrescentando glicerina na zona anterior à fonte de aquecimento, o que aumentou a consistência do preparado. A zona de aquecimento encontrava-se a uma temperatura de 230 °C, e, durante a impressão, elevou-se a temperatura até aos 250 °C, para obter um fluido contínuo da mistura. Os resultados obtidos revelaram uma elevada correlação entre o volume teórico da massa dos comprimidos em formato digital com a massa dos comprimidos obtidos pela impressão, garantindo que é possível controlar a dose de prednisolona nos comprimidos durante o processo de impressão. Utilizando métodos de análise térmica e de difratometria de raio-X constatou-se que o fármaco se encontrava no estado amorfo no filamento de PVA. O fármaco libertou-se dos comprimidos impressos durante um período de 24 horas.

Esta técnica tem sido também aplicada na área da medicina. A medula óssea é rica em células-tronco-mesenquimais, que são uma população heterogénea de células capazes de se autorrenovar no seio da medula óssea e de se diferenciar em células ao nível da endoderme, da mesoderme e da ectoderme, como exemplificado na Figura 10 (Uccelli *et al.*, 2008; Glenn e Whartenby, 2014).

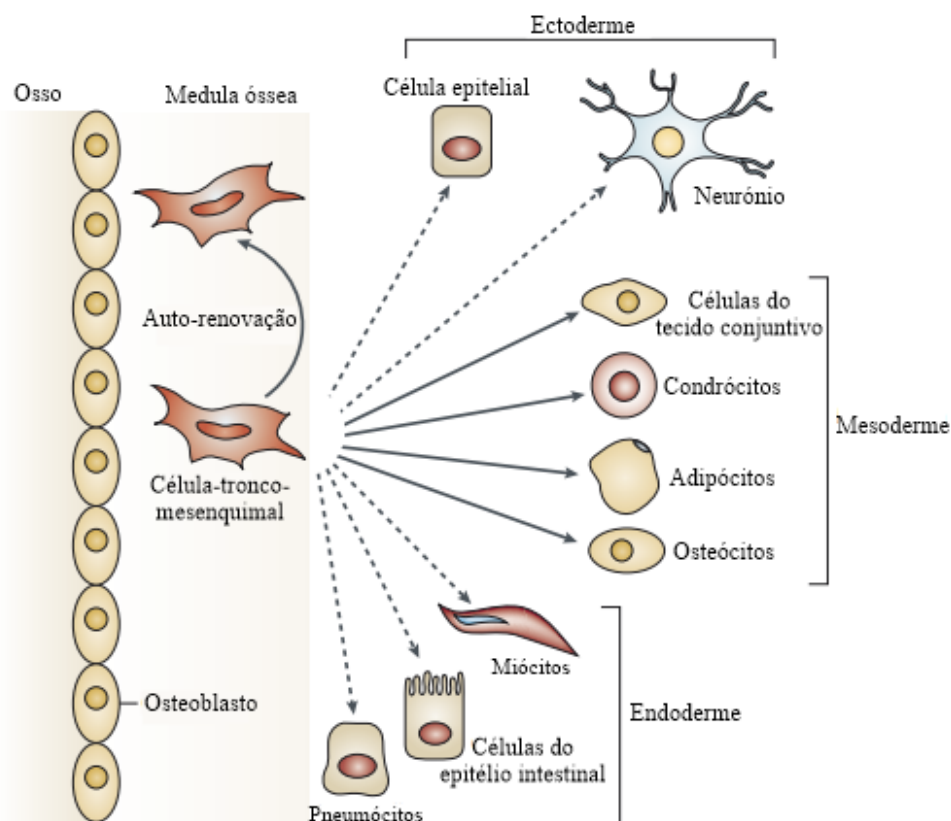


Figura 10: Esquema representativo da multidiferenciação das células-tronco-mesenquimais. Adaptado de Uccelli *et al.* (2008).

Neste contexto, Rohner e colaboradores (2003) elaboraram um estudo com o objetivo de avaliar o potencial osteoindutivo de estruturas de policaprolactona (PCL, do inglês *Polycaprolactone*) na regeneração óssea em suínos e avaliar se essa osteoindutividade podia ser aumentada ao revestir as estruturas de PCL com um aspirado de medula óssea. Estas estruturas apresentaram uma porosidade de aproximadamente 65% após a impressão 3D. Os animais usados nesta experiência foram divididos em três grupos, consoante o tipo de reconstrução:

- a) Grupo 1 – grupo controlo;
- b) Grupo 2 – reconstrução óssea com estrutura de PCL;
- c) Grupo 3 – reconstrução óssea com estrutura de PCL revestida com aspirado de medula óssea.

Todos os suínos apresentaram sinais de reconstrução óssea, embora se tenha assistido a uma variabilidade: (i) no grupo 1, a reconstrução ocorreu pela deposição e crescimento de tecido fibroso, formando-se uma pequena porção de osso; (ii) nos animais incluídos

no grupo 2, toda a estrutura de PCL 3D foi coberta de tecido celular ósseo; (iii) no grupo 3 ocorreu, de facto, um aumento de remodelação óssea, com formação de osso através dos poros da estrutura base. Em nenhum dos três grupos de animais foram observados sinais de inflamação. Estes resultados promissores foram ao encontro dos objetivos propostos pela equipa. Contudo, os autores concluíram que são necessários mais estudos *in vivo* que comprovem que o PCL fabricado pela técnica de impressão FDM, em cirurgias craniofaciais reconstrutivas, não se degrada ao longo do tempo (Rohner *et al.*, 2003).

iv *Pressure-Assisted Microsyringes (PAM) – Pressão Assistida por Microseringas*

A técnica PAM foi inicialmente usada na área da engenharia de tecidos. Todavia, com a evolução da ciência e tecnologia, passou a ser usada também na tecnologia farmacêutica.

A impressão 3D recorrendo à técnica da PAM engloba a extrusão de um fluido viscoso com propriedades reológicas adequadas, de forma a impedir a obstrução da seringa. À medida que o líquido viscoso é extrudido vai caindo sobre uma plataforma móvel, permitindo a construção 3D do objeto pré-desenhado, como demonstrado na Figura 11. Uma vantagem deste processo é poder ser realizado à temperatura ambiente, ampliando a gama de materiais a ser processados com recurso a esta técnica (Goole e Amighi, 2016).

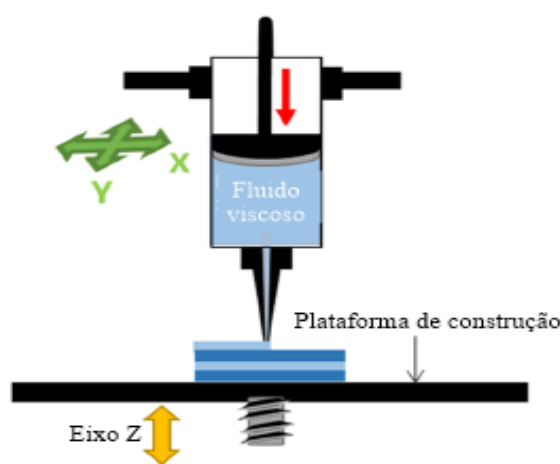


Figura 11: Esquema ilustrativo do processo de Pressão Assistida por Microseringas. Adaptado de Alhnan *et al.* (2016).

Esta técnica foi experimentada em 2014 por um grupo de investigadores que demonstraram ser possível produzir comprimidos de guaifenesina, com propriedades

expetorantes, pela tecnologia de impressão 3D, obtendo-se características físicas e mecânicas comparáveis às dos comprimidos comercializados (Khaled *et al.*, 2014). Neste estudo foram preparados dois tipos de geles, com diferentes viscosidades: no primeiro adicionou-se a hidroxipropil metilcelulose 2910 (HPMC 2910, do inglês *Hydroxypropyl methylcellulose 2910*), que constituiu a camada de libertação imediata, e no segundo gel adicionou-se a hidroxipropil metilcelulose 2208 (HPMC 2208, do inglês *Hydroxypropyl methylcellulose 2208*), responsável pela formação da camada de libertação prolongada. Ao gel de HPMC 2910 adicionou-se a substância ativa e dois agentes desagregantes, o SSG e a celulose microcristalina (MCC, do inglês *Microcrystalline cellulose*). Ao gel de HPMC 2208 adicionou-se o fármaco e o PAA, polímero hidrófilo. Cada preparação foi extrudada em seringas distintas, que funcionavam por aplicação de um pistão, forçando os geles a sair de uma seringa com 0,8 mm de diâmetro. Desta forma, desenvolveram-se comprimidos contendo duas camadas, apresentando diferentes perfis de libertação do fármaco. No ensaio de dissolução verificou-se uma libertação da guaifenesina nos primeiros 30 minutos, através da camada de libertação imediata, em virtude da presença dos agentes desagregantes. Ambas formulações apresentaram a mesma variação de peso, compreendida entre os 650 e 730 mg, característico da forma comercial de guaifenesina. Comparando os comprimidos comerciais e os comprimidos impressos através de ensaios de dureza e de friabilidade, os autores concluíram que os resultados obtidos para os comprimidos impressos se encontravam dentro dos parâmetros conforme a Farmacopeia Americana (7-12 kg/cm² no ensaio de dureza e uma perda total de massa $\leq 1\%$ no ensaio de friabilidade) (United States Pharmacopeial Convention, 2000). Os comprimidos comerciais apresentaram maior dureza que os comprimidos impressos. No entanto, os comprimidos impressos têm a vantagem de serem manuseados sem afetar a integridade da forma farmacêutica final. No ensaio de friabilidade os comprimidos impressos apresentavam uma percentagem de perda de massa maior comparativamente à dos comprimidos comercializados, podendo resultar da reduzida quantidade de HPMC 2910. Para compensar esta perda de peso os autores sugeriram adicionar mais quantidade do polímero.

Um estudo realizado em Itália desenvolveu um padrão hexagonal composto por PLGA mimetizando os tecidos da retina, que serviu de base para a montagem de células neuronais (Kullenberg *et al.*, 2008). Neste estudo avaliou-se a influência da estrutura hexagonal no metabolismo celular e na capacidade das células se disseminarem na

estrutura, após a aplicação de ácido retinóico, que atuou como estímulo para a diferenciação das células. Na área da cosmética o ácido retinóico é utilizado como agente anti-envelhecimento. O PGLA foi incorporado nas microseringas, de diâmetro compreendido entre 5 a 20 μm , tendo sido utilizado ar comprimido para forçar a saída do polímero da seringa. Ao molde criado pela técnica PAM adicionaram gelatina e poli-lisina (PLY, do inglês *Poly-lysine*), que é considerada uma proteína de adesão para a cultura de células neuronais, permitindo a funcionalização do substrato 3D. Após a adesão das células, adicionou-se o ácido retinóico. Os investigadores verificaram que o número de camadas impressas do objeto 3D influenciou a atividade metabólica das células, concluindo que o número ideal de camadas era de três ou quatro. Caso o número aumentasse havia risco de necrose das células neuronais na zona mais central da estrutura de PLGA.

II.4. *Powder Bed Fusion (PBF) – Fusão da Camada de Pó*

O processo PBF utiliza a energia térmica para fundir áreas específicas da camada de pó com o auxílio de um laser ou feixe de elétrons. Quando a fonte de energia incide na camada de pó desenha a geometria da primeira camada do objeto. Após a conclusão desta etapa, a plataforma desce e é repostado novamente pó para dar origem às camadas sucessivas até obtenção do objeto final, como representado na Figura 12. A energia do laser é absorvida pelo pó (Mani *et al.*, 2015). Esta técnica subdivide-se em outras técnicas como a sinterização com laser seletivo, a sinterização direta de metal com laser e a fusão com feixe de elétrons, que diferem no tipo de material fundido e na fonte de energia emitida (Loughborough University, 2018).

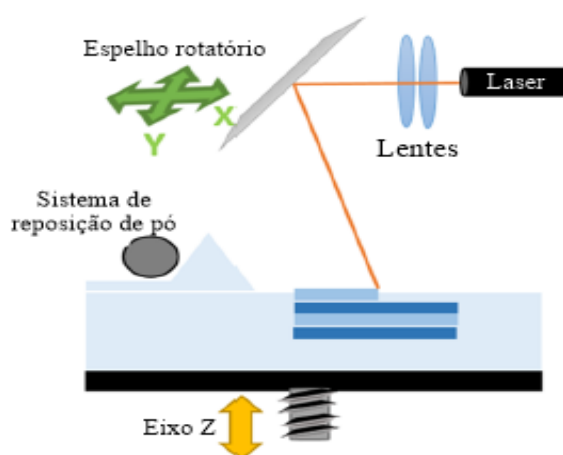


Figura 12: Esquema ilustrativo do processo de Fusão da Camada de Pó. Adaptado de Alhnan *et al.* (2016).

i *Selective Laser Sintering (SLS)* – Sinterização com Laser Seletivo

Na técnica de impressão 3D SLS são utilizadas cerâmicas, plásticos e metais sob a forma de pó para o fabrico de objetos sólidos. A partir da informação derivada do sistema CAD/CAM, a radiação laser provoca o aquecimento das partículas de pó, moldando-as, o que permite a obtenção do objeto final (Fina *et al.*, 2018; Ligon *et al.*, 2017). Com o objetivo de reduzir a dependência do laser para fundir os materiais, a plataforma de construção encontra-se dentro de uma câmara que controla a temperatura, a qual deve estar ligeiramente abaixo da temperatura de fusão do material usado (Loughborough University, 2018).

Fina *et al.* (2018) recorreram a esta técnica para preparar comprimidos orodispersíveis de libertação imediata. O paracetamol foi a substância ativa selecionada e como polímero e copolímero utilizaram-se o HPMC e a vinilpirrolidona-acetato de vinilo, respetivamente. Adicionalmente incorporou-se Candurin[®] Gold Sheen, um corante usado na indústria alimentar e farmacêutica que permite incrementar a taxa de absorção de energia proveniente do laser, melhorando o processo de impressão 3D (EMD, 2018). Foram preparadas seis formulações, em que três delas utilizaram como polímero do sistema matricial o HMPC e as restantes o vinilpirrolidona-acetato de vinilo, com crescente velocidade de incidência de laser de 100, 200 e 300 mm/s. Como feixe de radiação selecionou-se um laser díodo azul com comprimento de onda de 445 nm. A temperatura de superfície foi de 135 °C para as formulações de HPMC e para as de vinilpirrolidona-acetato de vinilo foi de 100 °C. Os comprimidos submetidos a uma velocidade de laser menor (100 mm/s) apresentavam uma massa superior, uma vez que as partículas de pó estavam expostas a uma maior quantidade de energia, fundindo mais rapidamente. Todas as formulações demonstraram ótimas propriedades mecânicas no final da impressão. As formas farmacêuticas impressas a uma maior velocidade de laser (300 mm/s) apresentavam uma maior friabilidade, resultante do reduzido impacto de sinterização, ou seja, devido à menor incidência do laser. A análise da estrutura interna dos comprimidos permitiu afirmar que as formulações contendo vinilpirrolidona-acetato de vinilo e preparadas a uma velocidade de laser de 300 mm/s necessitaram de um período de tempo de desagregação menor, cerca de 4 segundos, e apresentaram uma maior porosidade. Tais características resultaram do facto de o processo de sinterização ser menos energético durante a impressão, permitindo que, em contacto com o meio de dissolução, as partículas de pó se desintegram mais facilmente. Esta técnica demonstrou ser uma alternativa

promissora para preparar formas farmacêuticas sólidas orais, sem que ocorra degradação da substância ativa nem destruição dos excipientes durante o processo de impressão.

ii *Direct Metal Laser Sintering (DMLS)* – Sinterização Direta de Metal com Laser

A técnica de impressão DMLS atua mediante um procedimento similar à técnica SLS, com a especificidade de fundir apenas material metálico (Liaw e Guvendiren, 2017).

A colocação imediata de implantes dentários, após extração de um dente, permite reduzir o número de cirurgias, conservar a largura e altura alveolar e reduzir a reabsorção óssea, isto é, o implante é colocado antes de se iniciar o processo de cicatrização (Koh *et al.*, 2010; Figliuzzi *et al.*, 2012).

Para corroborar esta ideia, um estudo utilizou a técnica DMLS na produção e implementação de um implante dentário com uma raiz análoga à raiz original do dente (Figliuzzi *et al.*, 2012). Dois metais foram utilizados na preparação do implante dentário: o titânio em pó, como constituinte básico, e o itérbio, como componente do laser. Para otimizar as condições, a preparação do implante foi realizada numa atmosfera rica em argon, um gás inerte com capacidade de evitar possíveis reações químicas. Por fim, com o objetivo de eliminar partículas residuais existentes na superfície do objeto 3D, o implante foi submetido ao processo de sonicação. Após um ano da aplicação do implante, os autores avaliaram a sua funcionalidade e verificaram que este se manteve intacto, não apresentando sinais de infecção nos tecidos circundantes nem no próprio implante.

iii *Electron Beam Melting (EBM)* – Fusão com Feixe de Eletrões

A técnica de impressão EBM é o único processo que utiliza um feixe de eletrões como fonte de energia em que um filamento de tungsténio aquecido a mais de 3000 °C permite a libertação de eletrões. O feixe propriamente dito só se forma quando os eletrões são submetidos a forças magnéticas. Desta forma, o feixe incide na superfície de pó e a energia cinética transferida através do atrito origina calor e, subsequentemente, a fusão do pó metálico. O feixe de eletrões necessita de uma potência acima dos 106 kW/cm². Este procedimento é executado sob vácuo, de forma a evitar contaminações, oxidação do material metálico quente e dispersão do feixe de eletrões (Horn e Harrysson, 2012).

As ligas de titânio têm sido bastante utilizadas em implantes devido à sua resistência, às propriedades osteoindutivas e à elevada biocompatibilidade. Moiduddin (2018) avaliou o peso, a resistência mecânica e as características estruturais de um implante craniano. A partir de um modelo humano, com malformação no crânio, procedeu-se à técnica de CT permitindo digitalizar e arquivar o modelo craniano em computador (Figura 13 A). Posteriormente, o crânio foi dividido ao meio, transversalmente, (Figura 13 B), sendo excluído o lado defeituoso do crânio (Figura 13 C e D). Com a metade saudável do modelo, procedeu-se à espelhação do lado removido, criando uma estrutura digital 3D normal (Figura 13 E). Com recurso a um *software* específico, o 3-Matic 9.0®, procedeu-se à supressão de espaços vazios com operações de fusão e acondicionamento (Figura 13 F). O investigador realizou uma operação de subtração Boolean (Figura 13 G), a qual permite subtrair o novo modelo (Figura 13 F) ao modelo defeituoso (Figura 13 A). Desta operação, obteve-se um implante que encaixava perfeitamente na zona deficiente do crânio, (Figura 13 H), com uma espessura de 2,5 mm.

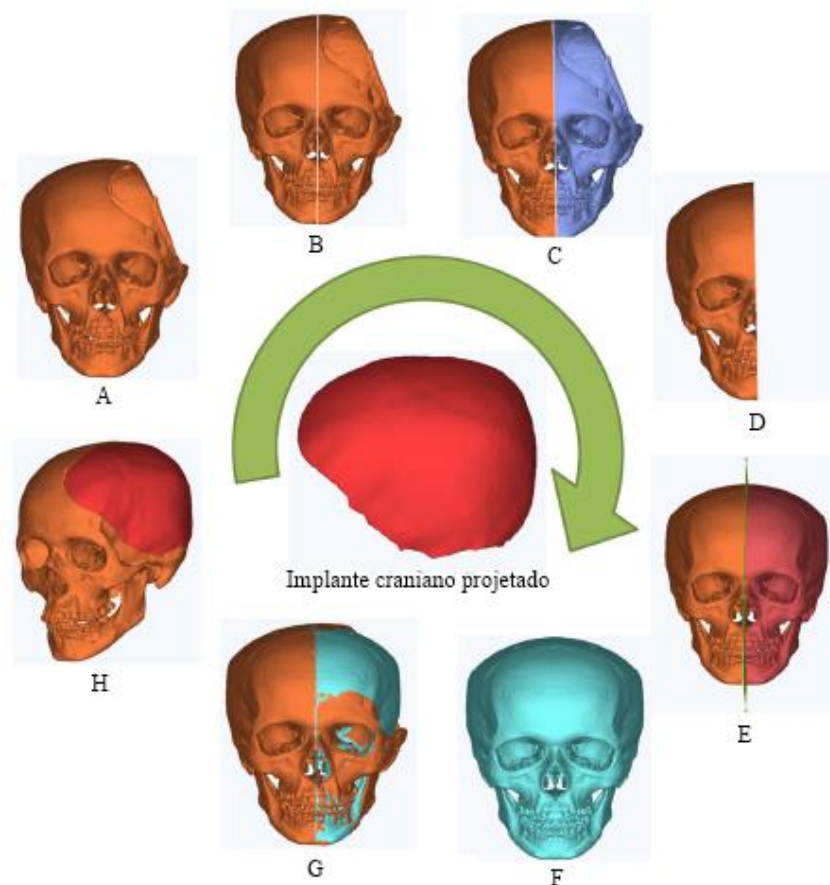


Figura 13: Esquema representativo do processo de projeção do modelo digital. Adaptado de Moiduddin (2018).

Após a construção do modelo digital do crânio procedeu-se ao fabrico de uma rede porosa de titânio, que auxiliou no crescimento do osso e na osseointegração. Para a obtenção deste molde 3D utilizou-se um feixe de eletrões para fundir partículas de titânio com um tamanho compreendido entre 50 e 100 μm . Para a avaliação da resistência mecânica, o autor submeteu a rede porosa a um aparelho de compressão e, para a análise da estrutura interna, utilizou um microscópio eletrónico de varrimento. Desta forma, o autor concluiu que a estrutura 3D porosa era capaz de reabilitar a zona deficiente do crânio por meio dos poros, demonstrando resistência suficiente para possíveis impactos.

III. Uma nova era na impressão 3D

Com o aumento da população mundial há necessidade de ultrapassar certas limitações quando se administram medicamentos por via oral. Alguns problemas, como as características organolépticas (aspeto, sabor e odor) pouco apelativas, o tamanho dos comprimidos, a disfagia, a duração do tratamento em doenças crónicas e a toma concomitante de vários medicamentos, afetam especialmente alguns grupos de doentes, como as populações pediátrica e geriátrica.

Estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo sofrem de Epilepsia. É uma doença crónica do foro neurológico caracterizada pela ocorrência de crises convulsivas, em que a pessoa apresenta contrações musculares, salivação intensiva, podendo mesmo ter crises de incontinência. Surge com maior incidência em crianças no primeiro ano de vida e os sintomas podem exacerbar-se após os 60 anos de idade, em que a probabilidade de ser afetado por esta doença ao longo da vida é relativamente baixa (Gillicuddy *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2014; Zajicek *et al.*, 2013).

Para atender à vasta população com esta doença a FDA aprovou em 2015 a comercialização do primeiro medicamento produzido pela tecnologia de impressão 3D, o Spritam[®] (Levetiracetam), na forma de comprimidos orodispersíveis. Este medicamento está indicado em casos de convulsões em crianças a partir dos quatro anos de idade. Este produto foi desenhado e fabricado pela empresa Aprecia Pharmaceuticals, que inventou a técnica ZipDose[®], utilizada para a produção do Spritam[®]. Esta tecnologia de impressão 3D baseia-se na deposição de um fluido com excipientes que têm a capacidade de se agregar às partículas de pó, sob uma plataforma móvel, onde se encontra uma mistura de pó de substância ativa, formando a primeira camada. Este processo é repetido várias vezes até se obter o medicamento com a forma requerida. A técnica ZipDose[®] é bastante similar à técnica DOD. O Spritam[®] apresenta uma estrutura altamente porosa, conferindo-lhe a vantagem de se desagregar na boca, em cerca de onze segundos, apenas com um pouco de água.

Esta empresa farmacêutica conseguiu incluir, num só comprimido, uma dosagem de 1000 mg de substância ativa e ainda mascarar o sabor, o que facilita a administração em crianças. Contudo, estas são mais sensíveis aos efeitos secundários, podendo ocorrer estados depressivos, irritabilidade e pensamentos suicidas (WebMD, 2018). A Tabela 1

resume as várias dosagens de apresentação do Spritam[®], as características organolépticas e os excipientes presentes neste produto (Konta *et al.*, 2017; Drugs.com, 2018; Aprecia Pharmaceuticals, 2018).

Tabela 1: Características organolépticas e excipientes de cada dosagem do Spritam[®]. Adaptado de Drugs.com (2018).

	Spritam [®] 250 mg	Spritam [®] 500 mg	Spritam [®] 750 mg	Spritam [®] 1000 mg
Tamanho	13 mm	17 mm	19 mm	21 mm
Forma	Redonda			
Cor	Branca			
Sabor	Hortelã			
Excipientes	Dióxido de silicone, glicerina, manitol, celulose microcristalina, polissorbato 20, povidona, sucralose, hidroxianisol butilado, hortelã			

Um estudo realizado em 41 locais nos Estados Unidos da América comparou a administração de produtos contendo duas dosagens de levetiracetam, 1000 mg/dia e 3000 mg/dia, divididas em duas tomas, e de uma formulação placebo administrado no mesmo número de tomas (DailyMed, 2018). Após um período prospectivo de 12 semanas, os doentes foram distribuídos aleatoriamente por um dos três grupos de tratamento. O período de intervenção foi de 18 semanas, em que o principal parâmetro de eficácia avaliado foi a redução da frequência de convulsões semanais nos indivíduos administrados com 1000 e 3000 mg/dia comparativamente ao grupo placebo. As *outcomes* secundárias incluíram a taxa de resposta, ou seja, a incidência de doentes que apresentaram uma redução na frequência de convulsões igual ou superior a 50% em relação ao placebo. Os resultados encontram-se representados na Tabela 2.

Tabela 2: Redução média da frequência semanal das convulsões em relação ao placebo. Adaptado de DailyMed (2018).

	Placebo (N=95)	Levetiracetam 1000 mg/dia (N=97)	Levetiracetam 3000 mg/dia (N=101)
Percentagem da redução de convulsões em relação ao placebo	-	26%	30%

A percentagem de doentes que alcançaram uma redução igual ou superior a 50% nas taxas de convulsões semanais ao longo de todo o período de tratamento nos três grupos de tratamento está representada na Figura 14.

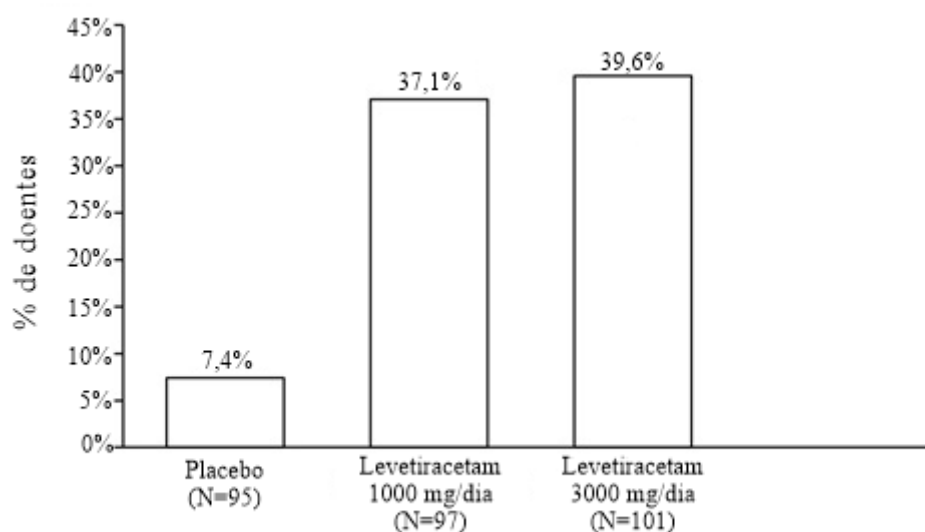


Figura 14: Representação gráfica da percentagem de doentes que alcançaram uma redução nas taxas de convulsões semanais ao longo do tratamento nos diferentes grupos de estudo. Adaptado de DailyMed (2018).

Na análise aos valores apresentados na Tabela 2 e na Figura 14 pode afirmar-se que, apesar das percentagens serem muito similares, quer na redução de convulsões, quer na percentagem de doentes que alcançaram uma redução igual ou superior a 50% nas taxas de convulsões, uma dose mais elevada de levetiracetam por dia é mais eficaz na redução de convulsões.

IV. Considerações Futuras

Com a ciência e a tecnologia em constante evolução, surge o conceito de impressão a quatro dimensões (4D). Apesar de ainda não existir uma definição concreta, esta tecnologia pode ser descrita como o fabrico de objetos 3D, com recurso a materiais inteligentes, cujas características intrínsecas possam alterar a sua forma ou tamanho, em resposta a estímulos externos, como temperatura, pH, luz ou humidade (Chang *et al.*, 2018; Devillard *et al.*, 2018).

Os materiais utilizados na impressão 4D têm de ser autossuficientes, ou seja, têm de ser inteligentes o suficiente para se automodificar, implicando que sejam sensíveis a um ou vários estímulos ao mesmo tempo, atuando de forma independente. No entanto, e apesar de já estarem estabelecidas certas propriedades intrínsecas dos materiais, são necessários mais estudos científicos que comprovem a credibilidade dos materiais inteligentes (Li *et al.*, 2017; Momeni *et al.*, 2017).

Materiais inteligentes que apresentam a capacidade de mudar a sua forma já foram reportados na literatura científica, que podem ser aplicados tanto na área da engenharia biomédica, como na veiculação de fármacos.

Um estudo realizado em 2018 propôs a construção de uma estrutura 3D similar a um osso alveolar vascularizado segundo a tecnologia de impressão 4D, no qual foram integradas duas enzimas: a trombina, que tem a capacidade de formar uma rede de fibrina, e a fosfatase alcalina, que permite gerar reações de calcificação (Devillard *et al.*, 2018). Neste estudo, utilizaram-se vários constituintes: duas soluções de diacrilato de polietilenoglicol 700 (PEG700DA, do inglês *Poly (ethylene glycol) 700 diacrylate*) em água, que serviram de base para o hidrogel; o óxido de fenil bis-(2, 4, 6-trimetilbenzoi)-fosfina em etanol, atuando como foto-iniciador; e o vermelho de cresol numa solução salina de tampão fosfato para ajuste de pH. Quando preparadas, adicionaram-se a fosfatase alcalina e a trombina a cada hidrogel, imobilizando as enzimas na rede 3D da formulação. O processo de formação da estrutura 3D ocorreu pela técnica DLP.

A Figura 15 esquematiza todo o processo de calcificação (A, B e C) e de formação de fibrina (D, E e F) na estrutura 4D. Na parte verde da estrutura, o hidrogel contendo fosfatase alcalina foi imerso numa solução de α -D-glucose-1-fosfato com cloreto de cálcio tamponada a um pH de 9. Decorridas as reações de catálise, originou-se a

precipitação e calcificação do hidrogel. Por outro lado, na parte vermelha da estrutura, para ocorrer o processo de formação de fibrina, uma solução contendo fibrinogénio foi adicionada ao hidrogel de trombina.

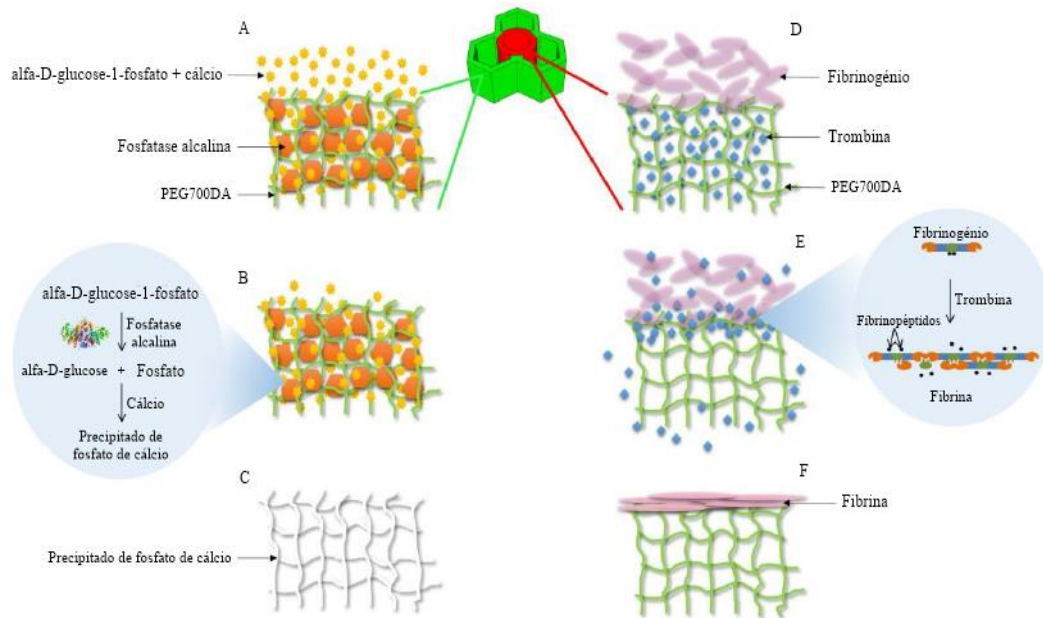


Figura 15: Esquema ilustrativo dos processos de calcificação (A, B e C), e de formação de fibrina (D, E e F) nos hidrogéis. Adaptado de Devillard *et al.* (2018).

No estudo de calcificação, a atividade da enzima fosfatase alcalina foi testada quando se imergiu o objeto 4D numa solução contendo um composto quimiluminescente, permitindo a visualização espacial da enzima através da forte emissão de um feixe de luz quimiluminescente dentro do objeto. Numa análise macroscópica observou-se a formação de um precipitado branco, indicando a calcificação da estrutura 4D. No estudo da formação de fibrina, a atividade da enzima trombina foi avaliada pelo aprisionamento de uma linhagem de células fibroblásticas, nomeadamente a NIH 3T3 eGFP - 2M células/mL, no objeto 4D. Observou-se uma densa população de células endoteliais na estrutura que rapidamente cresceram e proliferaram, garantindo a formação de fibrina.

A Figura 16 apresenta a estrutura 3D criada no sistema CAD/CAM e a sequência dos fenómenos durante o estudo.

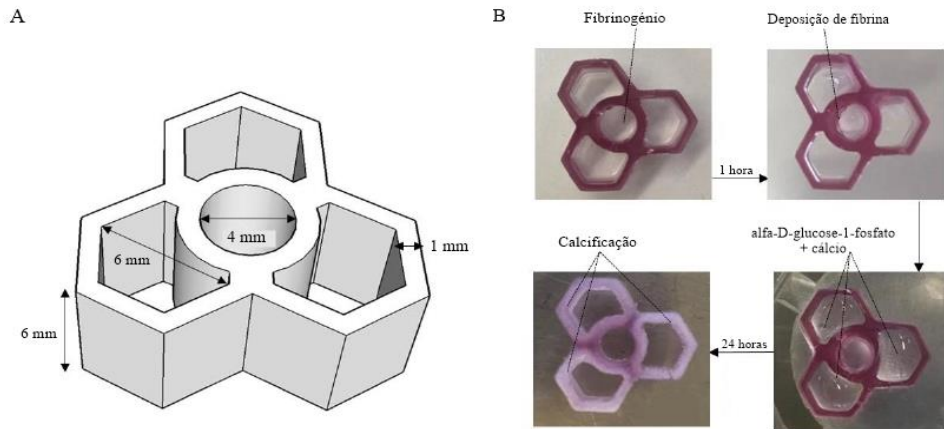


Figura 16: Esquema ilustrativo da estrutura do objeto 3D criado no *software* CAD/CAM (A), e sequência dos fenômenos de formação de fibrina e posterior calcificação (B). Adaptado de Devillard *et al.* (2018).

Devillard e colaboradores concluíram com sucesso a experiência, onde demonstraram ser possível a formação de fibrina e o controle da calcificação de duas peças diferentes de um único objeto criado pela impressão 3D.

A impressão 4D começa a gerar interesse em várias áreas. Contudo, deve ser objeto de estudos científicos regulares, de maneira a comprovar a sua qualidade, segurança e eficácia (Momeni *et al.*, 2017).

V. Conclusão

Nesta revisão bibliográfica foram referidas as técnicas de impressão 3D mais utilizadas nas áreas da medicina e farmacêutica e reportados alguns exemplos em cada uma das técnicas, que comprovaram, na sua maioria, a eficácia desta tecnologia inovadora.

Prevê-se um futuro promissor para a tecnologia de impressão 3D, em resultado dos estudos que têm sido publicados nos últimos anos. Esta tecnologia revelou-se fundamental em vários aspetos, tais como a personalização da medicação, a produção de formas farmacêuticas sólidas orais de fácil desagregação e a produção de implantes de uso médico.

A comercialização do primeiro medicamento fabricado pela tecnologia de impressão 3D, Spritam[®], é um grande passo para a comercialização de muitas outras formas farmacêuticas já exploradas. No entanto, são necessários mais estudos científicos nesta vasta área da tecnologia médica e farmacêutica que corroborem todo o leque de experiências já realizadas.

VI. Referências bibliográficas

- Alhnan, M. A.; Okwuosa, T. C.; Sadia, M., *et al.* (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res*, 33, pp. 1817-1832.
- Allen, L. V., Jr. (2017a). Basics of Compounding: 3D Printing--Pharmacy Applications, Part 1. *Int J Pharm Compd*, 21, pp. 127-130.
- Allen, L. V., Jr. (2017b). Basics of Compounding: 3D Printing--Pharmacy Applications, Part 2. *Int J Pharm Compd*, 21, pp. 215-220.
- Alomari, M.; Vuddanda, P. R.; Trenfield, S. J., *et al.* (2018). Printing T3 and T4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism. *Int J Pharm*, 549, pp. 363-369.
- Anssari Moin, D.; Hassan, B. e Wismeijer, D. (2017). A novel approach for custom three-dimensional printing of a zirconia root analogue implant by digital light processing. *Clin Oral Implants Res*, 28, pp. 668-670.
- Aprecia Pharmaceuticals (2018). Spritam (levetiracetam) Tablets for oral suspension [Em linha]. Disponível: <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/carrying-and-storing-spritam> [Consultado em Data: 23/09/2018].
- Bajaj, P.; Chan, V.; Jeong, J. H., *et al.* (2012). 3-D biofabrication using stereolithography for biology and medicine. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, pp. 6805-6808.
- Bala, R.; Madaan, R.; Kaur, A., *et al.* (2017). 3D Printing: Basic role in pharmacy. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 4, pp. 242-247.
- Berman, B. (2012). 3-D printing: The new industrial revolution. *Business Horizons*, 55, pp. 155-162.
- Bloomquist, C. J.; Mecham, M. B.; Paradzinsky, M. D., *et al.* (2018). Controlling release from 3D printed medical devices using CLIP and drug-loaded liquid resins. *J Control Release*, 278, pp. 9-23.

- Bogue, R. (2013). 3D printing: the dawn of a new era in manufacturing? *Assembly Automation*, 33, pp. 307-311.
- Buanz, A. B.; Saunders, M. H.; Basit, A. W., *et al.* (2011). Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharm Res*, 28, pp. 2386-2392.
- Capes, J. S. e Cameron, R. E. (2007). Contact Line Crystallization To Obtain Metastable Polymorphs. *Crystal growth & design*, 7, pp. 108-112.
- Chang, J.; He, J.; Mao, M., *et al.* (2018). Advanced Material Strategies for Next-Generation Additive Manufacturing. *Materials (Basel)*, 11, pp. 1-19.
- Dailymed. (2018). Spritam - levetiracetam tablet, for suspension [Em linha]. Disponível: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=be651c31-383f-11e4-916c-0800200c9a66> [Consultado em Data: 24/09/2018].
- Daly, R.; Harrington, T. S.; Martin, G. D., *et al.* (2015). Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *Int J Pharm*, 494, pp. 554-567.
- Demuth, P. C.; Min, Y.; Huang, B., *et al.* (2013). Polymer multilayer tattooing for enhanced DNA vaccination. *Nat Mater*, 12, pp. 367-376.
- Derby, B. (2010). Inkjet printing of functional and structural materials: fluid property requirements, feature stability, and resolution. *Annual review of materials research*, 40, pp. 395-414.
- Devillard, C. D.; Mandon, C. A.; Lambert, S. A., *et al.* (2018). Bioinspired Multi-Activities 4D Printing Objects: A New Approach Toward Complex Tissue Engineering. *Biotechnol J*, pp. 1-20.
- Di Martino, P.; Conflant, P.; Drache, M., *et al.* (1997). Preparation and physical characterization of forms II and III of paracetamol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 48, pp. 447-458.
- Drugs.Com. (2018). Spritam [Em linha]. Disponível: <https://www.drugs.com/pro/spritam.html> [Consultado em Data: 23/09/2018].

- Egoshi, C. T.; Zerbini, D. L. N.; Utumi, P. H., *et al.* (2015). Quantificação da angiogênese induzida por tumor em membrana corioalantóica de embrião de galinha = Quantification Of Tumor-Induced Angiogenesis On Chicken Embryo Chorioallantoic Membrane. *Bioscience Journal*, 31, pp. 303-310.
- Emd. (2018). Candurin® Gold Sheen Pearl Effect [Em linha]. Disponível: <https://www.ulprospector.com/en/na/Food/Detail/3344/734945/Candurin-Gold-Sheen-Pearl-Effect> [Consultado em Data: 01/10/2018].
- Figliuzzi, M.; Mangano, F. e Mangano, C. (2012). A novel root analogue dental implant using CT scan and CAD/CAM: selective laser melting technology. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41, pp. 858-862.
- Fina, F.; Madla, C. M.; Goyanes, A., *et al.* (2018). Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *Int J Pharm*, 541, pp. 101-107.
- Genina, N.; Janssen, E. M.; Breitenbach, A., *et al.* (2013). Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *Eur J Pharm Biopharm*, 85, pp. 1075-1083.
- Gillicuddy, A. M.; Crean, A. M. e Sahm, L. J. (2015). Older adults with difficulty swallowing oral medicines: a systematic review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 72, pp. 141-151.
- Glenn, J. D. e Whartenby, K. A. (2014). Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J Stem Cells*, 6, pp. 526-539.
- Goole, J. e Amighi, K. (2016). 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm*, 499, pp. 376-394.
- Goyanes, A.; Buanz, A. B.; Hatton, G. B., *et al.* (2015). 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Eur J Pharm Biopharm*, 89, pp. 157-162.
- Horn, T. J. e Harrysson, O. L. A. (2012). Overview of current additive manufacturing technologies and selected applications. *Science Progress*, 95, pp. 255-282.

Infarmed (2005). Farmacopeia Portuguesa 8: edição oficial. Lisboa. INFARMED.

Jeong, J. H.; Chan, V.; Cha, C., *et al.* (2012). "Living" microvascular stamp for patterning of functional neovessels; orchestrated control of matrix property and geometry. *Adv Mater*, 24, pp. 58-63.

Johnson, A. R.; Caudill, C. L.; Tumbleston, J. R., *et al.* (2016). Single-Step Fabrication of Computationally Designed Microneedles by Continuous Liquid Interface Production. *PLoS One*, 11, pp. 1-17.

Juskova, P.; Ollitrault, A.; Serra, M., *et al.* (2018). Resolution improvement of 3D stereo-lithography through the direct laser trajectory programming: Application to microfluidic deterministic lateral displacement device. *Anal Chim Acta*, 1000, pp. 239-247.

Khaled, S. A.; Alexander, M. R.; Wildman, R. D., *et al.* (2018). 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. *Int J Pharm*, 538, pp. 223-230.

Khaled, S. A.; Burley, J. C.; Alexander, M. R., *et al.* (2014). Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm*, 461, pp. 105-111.

Khaled, S. A.; Burley, J. C.; Alexander, M. R., *et al.* (2015). 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*, 217, pp. 308-314.

Koh, R. U.; Rudek, I. e Wang, H. L. (2010). Immediate implant placement: positives and negatives. *Implant Dent*, 19, pp. 98-108.

Konta, A. A.; García-Piña, M. e Serrano, D. R. (2017). Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering (Basel)*, 4, pp. 1-16.

Kullenberg, J.; Rosatini, F.; Vozi, G., *et al.* (2008). Optimization of PAM scaffolds for neural tissue engineering: Preliminary study on an SH-SY5Y cell line. *Tissue Engineering Part A*, 14, pp. 1017-1023.

- Li, X.; Shang, J. Z. e Wang, Z. (2017). Intelligent materials: a review of applications in 4D printing. *Assembly Automation*, 37, pp. 170-185.
- Liaw, C. Y. e Guvendiren, M. (2017). Current and emerging applications of 3D printing in medicine. *Biofabrication*, 9, pp. 1-18.
- Ligon, S. C.; Liska, R.; Stampfl, J., *et al.* (2017). Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev*, 117, pp. 10212-10290.
- Ling, M. H. e Chen, M. C. (2013). Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats. *Acta Biomater*, 9, pp. 8952-8961.
- Liu, F.; Ranmal, S.; Batchelor, H. K., *et al.* (2014). Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. *European Paediatric Formulation Initiatives (EuPFI)*, 74, pp. 1871-1889.
- Loughborough University (2018). Powder Bed Fusion [Em linha]. Disponível: <http://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/powderbedfusion/> [Consultado em Data: 11/09/2018].
- Mani, M.; Lane, B.; Donmez, A., *et al.* (2015). Measurement Science Needs for Real-time Control of Additive Manufacturing Powder Bed Fusion Processes. *National Institute of Standards and Technology*, pp. 1-46.
- Martin, G. D.; Hoath, S. D. e Hutchings, I. M. (2008). Inkjet printing - the physics of manipulating liquid jets and drops. *Journal of Physics: Conference Series*, 105, pp. 1-14.
- Martinez, P. R.; Goyanes, A.; Basit, A. W., *et al.* (2017). Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *Int J Pharm*, 532, pp. 313-317.
- Moiduddin, K. (2018). Microstructure and mechanical properties of porous titanium structures fabricated by electron beam melting for cranial implants. *Proc Inst Mech Eng H*, 232, pp. 185-199.

- Momeni, F.; Hassani, N. S. M. M.; Liu, X., *et al.* (2017). A review of 4D printing. *Materials & Design*, 122, pp. 42-79.
- Musazzi, U. M.; Selmin, F.; Ortenzi, M. A., *et al.* (2018). Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3D printing. *Int J Pharm*, 551, pp. 52-59.
- Ng, L.; Swami, S. e Gordon-Thomson, C. (2006). Hydrogels synthesised through photoinitiator-free photopolymerisation technique for delivering drugs including a tumour-tracing porphyrin. *Radiation Physics and Chemistry*, pp. 604-612.
- Norman, J.; Madurawe, R. D.; Moore, C. M., *et al.* (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev*, 108, pp. 39-50.
- Prasad, L. K. e Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm*, 42, pp. 1019-1031.
- Prausnitz, M. R. (2004). Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 56, pp. 581-587.
- Qiu, Y.; Gao, Y.; Hu, K., *et al.* (2008). Enhancement of skin permeation of docetaxel: a novel approach combining microneedle and elastic liposomes. *J Control Release*, 129, pp. 144-150.
- Rohner, D.; Hutmacher, D. W.; Cheng, T. K., *et al.* (2003). In vivo efficacy of bone-marrow-coated polycaprolactone scaffolds for the reconstruction of orbital defects in the pig. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 66, pp. 574-580.
- Sandler, N. e Preis, M. (2016). Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacol Sci*, 37, pp. 1070-1080.
- Santos, H. M. M.; Veiga, F. J. B.; T., P. M. E., *et al.* (2004). Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 40, pp. 455-470.
- Schubert, C.; Van Langeveld, M. C. e Donoso, L. A. (2014). Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*, 98, pp. 159-161.

- Scott, I. A.; Hilmer, S. N.; Reeve, E., *et al.* (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*, 175, pp. 827-834.
- Serrano-Castañeda, P.; Escobar-Chávez, J. J.; Rodríguez-Cruz, I. M., *et al.* (2018). Microneedles as Enhancer of Drug Absorption Through the Skin and Applications in Medicine and Cosmetology *J Pharm Pharm Sci*, 21, pp. 73-93.
- Shafiee, A. e Atala, A. (2016). Printing Technologies for Medical Applications. *Trends Mol Med*, 22, pp. 254-265.
- Sibik, J.; Sargent, M. J.; Franklin, M., *et al.* (2014). Crystallization and phase changes in paracetamol from the amorphous solid to the liquid phase. *Mol Pharm*, 11, pp. 1326-1334.
- Skowyra, J.; Pietrzak, K. e Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur J Pharm Sci*, 68, pp. 11-17.
- Tack, P.; Victor, J.; Gemmel, P., *et al.* (2016). 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*, 15, pp. 1-21.
- Taormina, G.; Sciancalepore, C.; Messori, M., *et al.* (2018). 3D printing processes for photocurable polymeric materials: technologies, materials, and future trends. *J Appl Biomater Funct Mater*, 16, pp. 151-160.
- Thabet, Y.; Lunter, D. e Breitzkreutz, J. (2018). Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *Int J Pharm*, 546, pp. 180-187.
- Tiwari, R. V.; Patil, H. e Repka, M. A. (2016). Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century. *Expert Opin Drug Deliv*, 13, pp. 451-464.
- Torabi, K.; Farjood, E. e Hamedani, S. (2015). Rapid Prototyping Technologies and their Applications in Prosthodontics, a Review of Literature. *J Dent (Shiraz)*, 16, pp. 1-9.
- Uccelli, A.; Moretta, L. e Pistoia, V. (2008). Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 8, pp. 726-736.

- United States Pharmacopeial Convention (2000). U.S. Pharmacopoeia XXIV. Rockville, MD. US Pharmacopeia Convention, Inc.
- Ventola, C. L. (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*, 39, pp. 704-711.
- Vijayavenkataraman, S.; Fuh, J. Y. H. e Lu, W. F. (2017). 3D Printing and 3D Bioprinting in Pediatrics. *Bioengineering (Basel)*, 4, pp. 1-11.
- Wang, J.; Goyanes, A.; Gaisford, S., *et al.* (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int J Pharm*, 503, pp. 207-212.
- Webmd. (2018). Spritam [Em linha]. Disponível: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-171239/spritam-oral/details> [Consultado em Data: 22/09/2018].
- Xu, Y.; Wu, X.; Guo, X., *et al.* (2017). The Boom in 3D-Printed Sensor Technology. *Sensors (Basel)*, 17, pp. 1-37.
- Zajicek, A.; Fossler, M. J.; Barrett, J. S., *et al.* (2013). A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. *The AAPS Journal*, 15, pp. 1072-1081.
- Zhang, J.; Feng, X.; Patil, H., *et al.* (2017). Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm*, 519, pp. 186-197.