

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Impressão 3D de formas farmacêuticas de uso oral contendo Pimobendan para uso  
exclusivo veterinário

JÚLIA LEÃO

PORTO ALEGRE, 2023



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Impressão 3D de formas farmacêuticas de uso oral contendo Pimobendan para uso  
exclusivo veterinário

Dissertação apresentada por **Júlia Leão** para a  
obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências  
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Coorientador: Prof. Dr. Diego Fontana de Andrade

Porto Alegre, 2023

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 25.08.2023, pela Banca Examinadora constituída por:

Dra. Janine Boniatti

Fundação Oswaldo Cruz

Profa. Dra. Karina Paese

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Yara Peluso Cid

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Leão, Júlia

Impressão 3D de formas farmacêuticas de uso oral contendo Pimobendan para uso exclusivo veterinário / Júlia Leão. -- 2023.

108 f.

Orientadora: Ruy Carlos Ruver Beck.

Coorientadora: Diego Fontana de Andrade.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Impressão 3D. 2. Extrusão semissólida. 3. Reologia. 4. Medicamentos veterinários. 5. Liberação controlada de fármacos. I. Carlos Ruver Beck, Ruy, orient. II. Fontana de Andrade, Diego, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Avançada e Farmacomетria da Faculdade de Farmácia da UFRGS, na cidade de Porto Alegre, com financiamento da CAPES, FAPERGS, CNPq e INCT\_3D-Saúde/CNPq. A autora recebeu bolsa de estudos do CNPq.



## AGRADECIMENTOS

Aos meus maiores incentivadores, que sonharam e viveram esse projeto comigo, minha mãe, Inês Kohn, meu irmão, Yago Anthony Leão, e minha avó, Cidônia Kohn.

Ao meu orientador, Ruy Carlos Ruver Beck, pelo acolhimento, por todo o incentivo e oportunidades a mim ofertadas, tenho orgulho desta trajetória que ainda está só começando. Foi uma honra ser sua orientada.

Um agradecimento especial ao meu coorientador, Diego Fontana de Andrade, que surgiu em minha vida em um momento que eu precisava fortalecer esse sonho de ser cientista que eu já tinha deixado adormecer. Você mudou minha vida.

Às minhas melhores amigas e minha família da capital, Juliana dos Santos e Nadine Lysyk Funk. Obrigada pela parceria, pelo ombro amigo, por todas as risadas e conselhos, bem como as incontáveis horas de experimento juntas.

Aos meus colegas do grupo Nano3D. Um agradecimento especial à Maiara Callegaro Velho por todos os desabafos e pela amizade sincera e à minha parceira durante incansáveis dias de experimentos, Valeria Luiza Winck, obrigada por toda a ajuda.

Aos meus colegas do LATAF pelo companheirismo e por tornarem a rotina de trabalho mais alegre e divertida e à minha dupla, Samanta da Silva Gündel, com quem tive o prazer de dividir a representação discente da Comissão de Pós-Graduação deste PPG.

Ao meu pai, Antônio Carlos de Almeida Leão, que mesmo distante nunca deixou de acreditar e sonhar os meus sonhos comigo e à minha irmã, Louzi da Silva Leão, meu cunhado, Eduardo Augusto Hoff, e minha amada sobrinha, Sofia Leão Hoff, por toda a ajuda no início dessa trajetória, por toda paciência e acolhimento quando precisei.

Ao Douglas Abreu Rosa, por toda paciência, apoio, incentivo e companheirismo. Você tornou essa trajetória muito mais leve e feliz.

Ao CNPq, órgão financiador da bolsa de pesquisa a qual me permitiu a dedicação exclusiva à pesquisa, bem como à CAPES, FAPERGS e ao INCT\_3D-Saúde/CNPq pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de cursar a Pós-Graduação em uma instituição pública, de qualidade e de reconhecimento nacional e internacional.



## RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos veterinários é um processo desafiador devido a diversidade entre as diferentes raças e espécies, razão pela qual tratamentos farmacológicos aquém do ideal estão disponíveis no mercado. O pimobendan (PBD) é um fármaco de uso exclusivo veterinário prescrito em casos de degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM), doença cardíaca que mais acomete cães de pequeno a médio porte atendidos em clínicas veterinárias. A terapia com este medicamento é desafiadora devido ao grande tamanho do comprimido, bem como a necessidade de mais de uma administração diária. Neste contexto, essa dissertação tem como objetivo estudar a aplicação da técnica de impressão 3D no desenvolvimento de formas farmacêuticas personalizadas para o uso veterinário. Assim, esta dissertação apresenta no Capítulo 1 um editorial contextualizando e destacando os avanços no desenvolvimento de medicamentos veterinários a partir de diferentes técnicas de impressão 3D. No Capítulo 2, é apresentado um estudo que explorou a técnica de impressão 3D por extrusão semissólida (SSE) como estratégia para o desenvolvimento de medicamentos flavorizados, customizados e com perfil de liberação controlada do fármaco, para o tratamento de cães de pequeno a médio porte com DMVM. O comportamento reológico de hidrogéis preparados a partir da goma guar ou goma xantana foi avaliado, demonstrando propriedades reológicas superiores para os hidrogéis produzidos a partir da goma guar, com alta viscosidade e propriedade elástica pronunciada, tendo sido selecionados como tinta de impressão para as etapas seguintes. Imprimidos flavorizados em três diferentes formatos e tamanhos (contendo aproximadamente 1.0 mg, 2.5 mg e 5.0 mg de PBD) foram produzidos por SSE, a partir do hidrogel de goma guar. Eles apresentaram perfil de liberação controlada, independente do seu formato ou tamanho. Em suma, o estudo desenvolvido nesta dissertação demonstrou o emprego inédito da técnica de impressão 3D por SSE no desenvolvimento de medicamentos flavorizados, com dose customizada e com perfil de liberação controlada do fármaco, como potenciais alternativas para o tratamento da DMVM em cães de pequeno a médio porte.

**Palavras-chave:** impressão 3D; extrusão semissólida; medicamentos veterinários; pimobendan; liberação controlada; reologia.



## ABSTRACT

### **3D printing of oral dosage forms containing Pimobendan for veterinary therapy**

The development of veterinary drugs is a challenging process due to the diversity between different breeds and species, which is why suboptimal pharmacological treatments are available on the market. Pimobendan (PBD) is a veterinary drug only prescribed in cases of myxomatous mitral valve disease (MMVD), a heart disease that mostly affects small to medium-sized dogs treated at veterinary clinics. Therapy with this drug is challenging due to the large tablet size as well as the need for more than one daily administration. In this context, the objective of this dissertation was to study the application of the 3D printing in the development of customized dosage forms for veterinary use. Chapter 1 presents an editorial highlighting the advances in drug development from different 3D printing techniques. Chapter 2 presents a study that explored the semisolid extrusion (SSE) 3D printing technique as a strategy for the development of flavored printlets, with customized drug dose and with a controlled drug release profile of PBD, for the treatment of small to medium-sized dogs with MMVD. The rheological behavior of hydrogels prepared from guar gum or xanthan gum was evaluated, demonstrating superior rheological properties for hydrogels produced from guar gum, with higher viscosity and pronounced elastic property than xanthan gum hydrogels, having been selected as printing ink for the following steps. Flavored printlets in three different shapes and sizes (containing approximately 1.0 mg, 2.5 mg, and 5.0 mg of PBD) were produced by SSE from guar gum hydrogel. They showed a controlled release profile, regardless of their shape or size. In short, the study carried out in this dissertation demonstrated the unprecedented use of the SSE 3D printing technique in the development of flavored printlets, with a customized dose and with a controlled drug release profile, as potential alternative for the treatment of MMVD in small to medium-size dogs.

**Keywords:** 3D printing; semisolid extrusion; veterinary medicine; pimobendan; controlled release; rheology.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS .....	21
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	25
3.1 Desenvolvimento de medicamentos veterinários.....	27
3.2 Degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) .....	28
3.2.1 Tratamento .....	29
3.3 Impressão 3D de medicamentos veterinários.....	30
3.4. Extrusão semissólida (SSE) .....	31
3.4.1 Hidrogéis como material de partida para impressão 3D por SSE .....	33
3.4.2 Caracterização reológica de hidrogéis utilizados para impressão 3D por extrusão semissólida.....	35
4. CAPÍTULO I .....	41
4.1 Apresentação .....	43
5. CAPÍTULO II.....	49
5.1 Apresentação.....	51
6. DISCUSSÃO GERAL.....	89
7. CONCLUSÃO.....	95
8. REFERÊNCIAS .....	99



## **1. INTRODUÇÃO**

---



O setor de saúde animal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da economia e na promoção da saúde única. Os produtos e serviços fornecidos pela indústria de medicamentos veterinários são indispensáveis para aumentar a produtividade do agronegócio, garantir a segurança alimentar e preservar a saúde dos animais de companhia.

O Brasil ocupa a 3ª posição mundial em faturamento na área de produtos para animais de companhia. No ano de 2022 a indústria ligada ao setor no país faturou 41.96 bilhões de reais, o que representa um crescimento de 17% entre 2021 e 2022. Além disso, o segmento que compreende o faturamento com a venda de medicamentos veterinários, denominado “*Pet Vet*”, apresentou um crescimento de 12% neste mesmo período (ABINPET, 2023).

Quanto à população total de animais de estimação, o Brasil também ocupa a 3ª colocação no ranking mundial. O país possui o equivalente a 167.6 milhões de animais de estimação, dos quais 67.8 milhões são cães, configurando a espécie com a maior representação, seguida pelas aves canoras e ornamentais (41.3 milhões) e gatos (33.6 milhões) (ABINPET, 2023). Desde sua domesticação, a expectativa de vida dos cães vem aumentando e conseqüentemente o desenvolvimento de doenças crônicas, como artrite, diabetes e doenças cardíacas, que demandam tratamentos farmacológicos contínuos capazes de proporcionar-lhes uma melhor qualidade de vida (BENNETT *et al.*, 2018).

Dentre as patologias mais comuns que acometem os cães, as cardiopatias representam 10% dos casos atendidos em clínicas veterinárias. A degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é a doença cardíaca mais comum na espécie, correspondendo a mais 75% dos casos de doenças cardíacas diagnosticados em clínicas veterinárias (BOYLE; LEECH, 2012). Esta patologia é uma doença crônica progressiva e incurável que geralmente acomete cães de pequeno a médio porte. Além disso, consiste na principal causa da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) nesses animais. Dentre os fármacos disponíveis e seguros indicados para o tratamento da DMVM em cães, destaca-se o pimobendan (PBD), fármaco de uso exclusivo veterinário e de primeira escolha no tratamento desta patologia (KEENE *et al.*, 2019). Entretanto, a terapia com este fármaco é desafiadora devido a aspectos farmacoterapêuticos como, por exemplo,

o grande tamanho dos comprimidos que compõe as especialidades farmacêuticas comercialmente disponíveis e a necessidade de múltiplas administrações diárias do medicamento, dificultando a adesão ao tratamento (PELIO *et al.*, 2021).

Na medicina veterinária as doses de medicamentos são usualmente prescritas de acordo com o peso do animal, em miligramas por quilo, devido à grande variação do peso intra e interespecies. Além disso, as diferentes espécies de animais apresentam anatomia, fisiologia, farmacocinética e farmacodinâmica distintas entre si, sendo estes fatores limitantes nos tratamentos veterinários devido ao baixo número de medicamentos e formas farmacêuticas em diferentes dosagens disponíveis no mercado (SJÖHOLM *et al.*, 2020). Por este motivo, uma boa parte dos tratamentos veterinários são realizados com medicamentos com registro para uso em pacientes humanos. Além disso, os medicamentos de uso veterinário disponíveis (como especialidades farmacêuticas) não abrangem a demanda de doses necessárias. Sendo assim, em geral, realiza-se o ajuste da dose a partir da partição de comprimidos de uso humano ou da preparação magistral em farmácias de manipulação veterinárias (DAVIDSON, 2017; BEDOGNI *et al.*, 2021).

Neste contexto, a técnica de impressão 3D tem sido apontada como uma abordagem promissora para o desenvolvimento de formas farmacêuticas personalizadas para o uso veterinário. Esta técnica permite o ajuste de dose de acordo com o peso, idade, características fisiológicas e anatômicas do paciente, além de permitir a modificação da cor, sabor e formato das formas farmacêuticas (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021a). Esta técnica tem sido explorada na medicina veterinária na produção de modelos 3D para educação e treinamento, dispositivos médicos, próteses (MEMARIAN *et al.*, 2022), produtos para higiene dental (LEE; KIM; PARK, 2022), suplementos dietéticos (GALLO *et al.*, 2022), e, recentemente para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (SJÖHOLM *et al.*, 2020; FALCONE *et al.*, 2022).

Dentre as técnicas de impressão 3D disponíveis, os métodos de extrusão têm sido os mais explorados para o desenvolvimento de medicamentos para uso veterinário. Dentre elas, a modelagem por deposição fundida (FDM), que utiliza filamentos poliméricos termoplásticos que são extrusados através de uma cabeça de impressão aquecida e depositados na mesa de impressão, formando o objeto camada por camada;

e a extrusão semissólida (SSE), que se baseia na extrusão de um material semissólido, usualmente hidrogéis, de uma seringa para a mesa de impressão em temperatura ambiente (DOS SANTOS *et al.*, 2021). A partir da técnica de FDM projéteis contraceptivos para animais selvagens contendo progesterona já foram desenvolvidos (LONG *et al.*, 2018). Em contrapartida, por SSE, foram relatados, até o presente momento, o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis de prednisolona (SJÖHOLM *et al.*, 2020), comprimidos mastigáveis de gabapentina (SJÖHOLM *et al.*, 2022b) e teofilina (SJÖHOLM *et al.*, 2022a) e comprimidos gastrorretentivos de ricobendazol (FALCONE *et al.*, 2022), todos para o uso veterinário.

Considerando os desafios para o tratamento de doenças crônicas em animais de companhia e a escassez de estudos que exploram o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas por impressão 3D para a preparação de medicamentos de uso veterinário, o presente estudo apresenta como hipótese de trabalho a viabilidade de produção de comprimidos flavorizados, customizados e com perfil de liberação controlada, pela técnica de impressão 3D por SSE, contendo o fármaco pimobendan, empregando adjuvantes seguros para a administração em cães. Para a validação da hipótese, a presente dissertação foi delineada contemplando o desenvolvimento e caracterização reológica dos materiais de partida (hidrogéis de goma guar e goma xantana) propostos como tinta de impressão, além da possibilidade de produzir comprimidos com diferentes formatos e tamanhos para liberação controlada do PBD, como estratégia para customizar a dose para o tratamento da DMVM em cães de pequeno a médio porte.



## **2. OBJETIVOS**

---

---



## 2.1 Objetivo geral

Desenvolver imprimidos customizáveis e flavorizados contendo pimobendan, que apresentem perfil de liberação controlada do fármaco, a partir da técnica de impressão 3D por extrusão semissólida, como estratégia para customizar o tratamento de cães de pequeno a médio porte que apresentam degeneração mixomatosa da válvula mitral.

## 2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver hidrogéis a partir de gelificantes seguros para a administração em cães (goma guar e goma xantana) contendo pimobendan e um agente flavorizante;
- Avaliar o comportamento reológico dos hidrogéis flavorizados de goma guar ou goma xantana contendo pimobendan;
- Produzir imprimidos de diferentes formatos (cilindro, coração e osso) e tamanhos empregando a técnica de impressão 3D por extrusão semissólida a partir dos hidrogéis que apresentem as propriedades reológicas mais promissoras;
- Caracterizar as propriedades calorimétricas, morfológicas e físico-químicas dos imprimidos produzidos;
- Estudar o perfil de liberação do pimobendan a partir dos diferentes imprimidos produzidos, investigando o efeito do seu tamanho e formato nas suas propriedades biofarmacêuticas.



### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

---

---



### 3.1 Desenvolvimento de medicamentos veterinários

O desenvolvimento de medicamentos veterinários é um processo desafiador sob vários aspectos. Para garantir a segurança e eficácia desses produtos nas diferentes raças e espécies de animais, diversos fatores devem ser levados em consideração. Devido a diversidade da população animal, é necessário compreender as diferenças fisiológicas, de metabolismo, dos hábitos alimentares, bem como outros aspectos biológicos para adaptar as formulações e dosagens de acordo com as necessidades de cada espécie. Na farmacoterapia veterinária as doses de medicamentos são usualmente prescritas de acordo com o peso do animal em miligramas por quilo (RODRÍGUEZ-POMBO *et al.*, 2022). Por essa razão, muitas vezes, a demanda por apresentações farmacêuticas nas diversas doses necessárias para os tratamentos veterinários não é suprida pela indústria de medicamentos veterinários, ocasionando a prescrição e utilização *off-label* de medicamentos registrados para uso humano. Outra alternativa consiste na manipulação de medicamentos em farmácias de manipulação veterinária. Estas práticas podem levar a erro de dosagem, como a partição de comprimidos (BEDOGNI *et al.*, 2021); e devido à falta de compêndios ou orientações suficientes, a manipulação de produtos pode oferecer riscos de contaminação cruzada, assim como o uso de excipientes que não são seguros para o uso animal (DAVIDSON, 2017).

Outro aspecto crítico é a adesão aos tratamentos por parte dos tutores ou profissionais veterinários, que são os responsáveis pela administração dos medicamentos aos animais. A resistência dos animais em ingerir medicamentos devido ao sabor ou odor desagradável, ou até a forma farmacêutica administrada, pode dificultar a adesão, levando o tutor a forçar o animal a engoli-lo; ou ainda, escondê-lo em algum alimento ou petisco altamente palatável para mascarar o sabor do medicamento a ser administrado (ADENOT; ABDELHAKIM, 2022). Para contornar este problema, o desenvolvimento de formulações palatáveis tem sido foco de estudos recentes como uma estratégia para favorecer a adesão aos tratamentos farmacológicos (SJÖHOLM *et al.*, 2020). Os cães, em particular, preferem sabores que remetem à proteína animal, como carne e frango, assim como formas farmacêuticas com colorações mais próximas aos

tons de marrom e bege também são mais atrativas para esta espécie (ADENOT; ABDELHAKIM, 2022).

Além disso, alguns comprimidos mastigáveis, inclusive contendo PBD, devem ser administrados com o animal em jejum, várias vezes ao dia, o que pode tornar difícil a manutenção do esquema terapêutico necessário, especialmente para tutores com estilos de vida mais agitados. Portanto, desenvolver um sistema de liberação controlada para medicamentos que necessitam de mais do que uma dose diária é uma proposta benéfica, reduzindo potencialmente a frequência de administrações diárias, o que poderia aumentar a adesão ao regime de tratamento (PELIO *et al.*, 2021; WINTER *et al.*, 2022; ZHANG, Z. *et al.*, 2023).

O desenvolvimento eficiente de novas formas farmacêuticas seguras e efetivas, juntamente com a constante oferta de novos produtos no mercado, desempenham papéis fundamentais na preservação da saúde dos animais de companhia. Entretanto, os métodos tradicionais de produção de medicamentos, seja em farmácias de manipulação ou em indústrias farmacêuticas, exigem diferentes moldes e processos para a produção de formas farmacêuticas de diferentes formatos, tamanhos e doses, tornando inviável o atendimento da demanda de doses necessárias para os tratamentos veterinários (KARALIA *et al.*, 2021; HUANBUTTA; BURAPAPADH; SRIAMORNSAK, 2023). Diante disso, são necessárias novas abordagens para o desenvolvimento de medicamentos de uso veterinário para melhorar a adesão aos tratamentos, facilitando a administração pelos tutores e a aceitação pelo animal.

### **3.2 Degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM)**

Aproximadamente 10% dos cães que chegam às clínicas veterinárias apresentam casos de doenças cardíacas, dos quais mais de 75% são diagnosticados com degeneração mixomatosa da válvula mitral (DMVM) (BOYLE; LEECH, 2012). A DMVM é caracterizada pelo enfraquecimento e degeneração da válvula mitral, que separa a aurícula esquerda do ventrículo esquerdo do coração dos cães, gerando um refluxo do sangue nesta região e causando um fenômeno conhecido como regurgitação mitral (MIZUNO *et al.*, 2017). Ao longo do tempo, esta doença progride em quatro estágios,

levando a uma série de complicações, como dilatação e hipertrofia do coração, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e formação de coágulos sanguíneos. Os sintomas mais comuns incluem dificuldade respiratória, tosse, letargia, intolerância ao exercício, desmaios e acumulação de fluidos nos pulmões e cavidade abdominal do animal (BOSWOOD *et al.*, 2016).

O diagnóstico da DMVM é realizado a partir de exames clínicos como auscultação cardíaca para detecção do sopro característico desta patologia, bem como radiografias torácicas, ecocardiograma e eletrocardiograma. Esta doença não tem cura e acomete cães de pequeno a médio porte, cujo tratamento é realizado para melhorar a qualidade de vida do animal, por meio da redução das manifestações clínicas da doença cardíaca, bem como o aumento de sua expectativa de vida (KEENE *et al.*, 2019). O tratamento pode incluir o uso de medicamentos para redução da sobrecarga cardíaca, diuréticos para controle do acúmulo de fluidos, e até mesmo a modificação da dieta do animal. Em estágios mais avançados da doença, opções mais avançadas de tratamento como cirurgia de substituição ou reparação da valva mitral podem ser recomendadas (BAGARDI *et al.*, 2022).

O acompanhamento regular pelo médico veterinário, bem como o manejo adequado da doença, são essenciais para monitorar a progressão da DMVM e ajustar o tratamento, conforme o necessário.

### **3.2.1 Tratamento**

Dentre os fármacos disponíveis e seguros indicados para o tratamento da DMVM em cães, destaca-se o pimobendan (PBD), fármaco de uso exclusivo veterinário e de primeira escolha no tratamento desta patologia (KEENE *et al.*, 2019). O PBD atua como um inodilatador e é recomendado na dose de 0.10 a 0.30 mg/kg/12h/VO (PAPICH, 2012). O PBD apresenta esse efeito devido ao seu duplo mecanismo de ação, que compreende o aumento da sensibilidade dos miofilamentos cardíacos ao cálcio e a inibição da fosfodiesterase 3 (PDE3). Além disso, atua como um vasodilatador periférico devido à inibição da PDE3 e possui efeito antitrombótico através da inibição da agregação plaquetária (BOYLE; LEECH, 2012; VETMEDIN, 2018; HER *et al.*,

2020; PICHAYAPAIBOON *et al.*, 2021). O seu uso em pacientes com cardiopatia pode melhorar os sinais clínicos da doença e aumentar sua sobrevida. Em fases pré-clínicas da DMVM pode retardar a progressão à ICC (KEENE *et al.*, 2019).

O PBD é comercializado no Brasil na forma de comprimidos mastigáveis, com sabor carne, nas doses de 1.25 mg e 5.0 mg, enquanto nos Estados Unidos e Europa as doses de 2.50 e 10.0 mg também estão disponíveis. Portanto, para adequar a farmacoterapia, caso a dose prescrita seja distinta das disponíveis nas especialidades farmacêuticas, é necessário partir manualmente os comprimidos. Sabe-se que esta prática é arriscada pois pode provocar variações significativas na dose administrada, levando a uma hiperdosagem ou subdosagem (BEDOGNI *et al.*, 2021). Além disso, este medicamento é conhecido por apresentar outros desafios para a eficácia do seu tratamento, que é a sua administração na frequência correta, devido a necessidade de mais de uma administração diária e também pelo grande tamanho dos comprimidos mastigáveis (PELIO *et al.*, 2021).

Uma alternativa que muitos tutores buscam é a manipulação do PBD em farmácias de manipulação veterinárias, onde há a possibilidade de produzir o medicamento na dose exata prescrita por um médico veterinário. Entretanto, a manipulação também pode apresentar alguns riscos durante a preparação, como a ocorrência de contaminações cruzadas, problemas de estabilidade, o emprego de excipientes inadequados para a espécie-alvo, além das restrições em se realizar o controle de qualidade do produto final (DAVIDSON, 2017; SJÖHOLM *et al.*, 2020).

### **3.3 Impressão 3D de medicamentos veterinários**

A impressão 3D de medicamentos veterinários é uma área emergente que visa à produção de medicamentos personalizados e específicos para as necessidades de cada animal ou grupo de animais. Esta técnica permite o desenvolvimento de formas farmacêuticas de diferentes formatos e tamanhos, bem como o uso de excipientes seguros para a espécie-alvo, além de permitir o uso de palatilizantes. Possibilita também a modificação do perfil de liberação de fármacos e a incorporação de múltiplos fármacos em uma única forma farmacêutica (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021a).

Há diversas técnicas de impressão 3D que têm sido aplicadas no desenvolvimento de medicamentos para uso humano ou veterinário, como a modelagem por deposição fundida (FDM), impressão por jato de material, estereolitografia (SLA), sinterização seletiva a laser (SLS) e extrusão semissólida (DOS SANTOS *et al.*, 2021). Algumas destas técnicas já têm sido particularmente exploradas na área veterinária, como a FDM, uma técnica mais acessível e de baixo custo, baseada na fusão e extrusão à quente de filamentos termoplásticos por uma cabeça de impressão sobre uma mesa de impressão (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021b). Esta técnica tem sido explorada na prática veterinária para modelos de educação e treinamento para cirurgias (SUÑOL *et al.*, 2019; BEER *et al.*, 2020), na ortopedia (MEMARIAN *et al.*, 2022) e bioimpressão (JAMIESON *et al.*, 2021), por exemplo.

Entretanto, são pouquíssimos os estudos voltados especificamente para o desenvolvimento de medicamentos veterinários a partir da tecnologia de impressão 3D (FALCONE *et al.*, 2022; SJÖHOLM *et al.*, 2020). Os estudos publicados até o momento relatam o desenvolvimento por FDM de projéteis contraceptivos para animais selvagens (LONG *et al.*, 2018), embora uma das técnicas de impressão mais exploradas na área veterinária é a SSE, a partir da qual comprimidos orodispersíveis (SJÖHOLM *et al.*, 2020), mastigáveis (SJÖHOLM *et al.*, 2022a, 2022b) e gastrorretentivos (FALCONE *et al.*, 2022) foram produzidos.

### **3.4. Extrusão semissólida (SSE)**

A técnica de impressão 3D por SSE consiste na utilização de um material semissólido como tinta de impressão. Este material é adicionado a uma seringa que contém uma ponteira, ou bico de impressão. Uma força é aplicada sobre este material, que é extrusado através da ponteira, e o filamento é depositado sobre a mesa de impressão através de camadas subsequentes que formam o objeto 3D (KARALIA *et al.*, 2021). Essa técnica permite a utilização de diversos materiais semissólidos, entretanto os mais comumente utilizados são os hidrogéis (BOM *et al.*, 2022).

Durante o processo de impressão por SSE, alguns fatores devem ser levados em consideração para uma boa printabilidade. A escolha do material semissólido com

propriedades reológicas adequadas, cujo fluxo possa ser controlado para obter uma maior precisão da deposição das camadas, bem como a otimização dos parâmetros de impressão, que também influenciam na qualidade do produto impresso. O processo se inicia com a criação de modelos digitais tridimensionais por meio de softwares de design assistido por computador (CAD) e a posterior impressão desses modelos pela impressora 3D. O modelo CAD permite a modificação dos parâmetros do imprimido, como o formato, tamanho, porcentagem e tipo de preenchimento, número de camadas, entre outros (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021a).

Além disso, outros parâmetros devem ser ajustados de acordo com o material a ser extrusado. O fator de extrusão, a velocidade da impressão, o diâmetro do bico de impressão, a distância entre o bico e a mesa de impressão e a temperatura são parâmetros que influenciam diretamente na qualidade do produto impresso. A viscosidade dos materiais semissólidos varia de acordo com suas características, e, conseqüentemente, valores de fator de extrusão diferentes serão aplicados para cada material (MOHAMMED *et al.*, 2021). Se um fator de extrusão muito alto for aplicado sobre um material pode resultar em um fluxo de impressão incontrolável, enquanto um fator de extrusão muito baixo pode fazer com que o material não flua adequadamente, resultando em ambas situações em um processo de impressão inadequado e de baixa reprodutibilidade (NAGHIEH *et al.*, 2020).

Em relação à velocidade, uma alta velocidade pode dificultar a adesão do filamento à mesa de impressão; enquanto uma baixa velocidade pode resultar no acúmulo do material no bico de impressão (AMORIM *et al.*, 2021). A escolha do diâmetro bico de impressão também é um aspecto importante, uma vez que bicos de impressão com menor diâmetro proporcionam uma impressão com maior resolução em comparação com bicos de maior diâmetro (CAI; HEID; BOCCACCINI, 2021; GILLISPIE *et al.*, 2020). Além disso, é fundamental ajustar adequadamente a distância entre o bico e a mesa de impressão antes do início da impressão. Se estiverem muito distantes, o filamento não será depositado adequadamente na mesa de impressão. Por outro lado, se a distância for muito curta, o fluxo do material pode ser interrompido ou pode ocorrer o arraste do material sobre a mesa de impressão (BOM *et al.*, 2022).

Além disso, algumas impressoras permitem o ajuste da temperatura do bico e da mesa de impressão. Este ajuste pode favorecer o processo de impressão de materiais semissólidos que necessitam de temperatura específica para atingir a viscosidade adequada para a extrusão. Se a temperatura estiver muito baixa, o material pode ficar muito rígido, dificultando a extrusão; se a temperatura estiver muito alta o material pode se tornar muito fluido, dificultando o controle do fluxo durante a impressão do medicamento. O ajuste da temperatura da mesa de impressão pode favorecer a adesão do filamento, mas também pode favorecer o processo de secagem do material (HE *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2020).

Ao fim da impressão, devido a utilização de materiais semissólidos, geralmente um processo de secagem é necessário para evaporação do solvente e garantia da estabilidade do imprimido. Geralmente, os imprimidos são levados para secagem à temperatura ambiente, permitindo a evaporação natural do solvente. Entretanto, alguns materiais também podem ser secos por aquecimento, onde o imprimido é colocado em estufa com temperatura controlada para acelerar o processo de secagem (ABDELLA *et al.*, 2021).

Apesar dos desafios discutidos acima, esta técnica apresenta um grande potencial para a personalização e progresso dos tratamentos farmacológicos veterinários.

### **3.4.1 Hidrogéis como material de partida para impressão 3D por SSE**

Os hidrogéis são materiais poliméricos que possuem uma grande quantidade de água em sua estrutura. Eles são compostos por uma rede tridimensional do polímero que retém água em sua matriz, formando um gel. Este material pode ser produzido a partir de diferentes polímeros, sejam de origem natural ou sintética. Os hidrogéis são um dos materiais mais utilizados como tinta de impressão 3D por SSE devido às suas propriedades reológicas, uma vez que a maioria das alterações na estrutura deste material são reversíveis, e desta forma, tendem a retornar ao seu estado inicial após a remoção de um estímulo ou força (KALIARAJ *et al.*, 2023).

Além disso, dependendo das propriedades físico-químicas do polímero de escolha, sistemas de liberação imediata podem ser desenvolvidos (FUNK; FANTAUS;

BECK, 2022); bem como sistemas de liberação controlada, devido a propriedade de inchamento e capacidade de armazenamento de uma quantidade significativa de água que alguns polímeros apresentam, controlando a liberação do fármaco pelo intumescimento da matriz polimérica (WANG *et al.*, 2023).

Diversos polímeros têm sido explorados no desenvolvimento de formas farmacêuticas a partir de hidrogéis por SSE. Polímeros sintéticos como carboximetilcelulose (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022) e hidroxipropilcelulose (SJÖHOLM *et al.*, 2020); além de blendas entre polímeros de diferentes origens (ILHAN *et al.*, 2020; JOVANOVIĆ *et al.*, 2021); e polímeros naturais como quitosana (TEOH *et al.*, 2021) e alginato de sódio (FALCONE *et al.*, 2022). Entretanto, até o momento estudos sobre a utilização de polímeros naturais na produção de formas farmacêuticas por SSE são bastante limitados (AGUILAR-DE-LEYVA *et al.*, 2020). Portanto, optamos por explorar neste estudo o uso dos polímeros naturais goma guar e goma xantana para a produção dos hidrogéis, como potenciais tintas para impressão 3D

A goma guar é um polissacarídeo natural de alto peso molecular extraído da semente da planta *Cyamopsis tetragonoloba*. Este polímero é muito utilizado como emulsificante e espessante nas indústrias alimentícia e farmacêutica. Além disso, é um polímero não iônico, não tóxico e solúvel em água, sendo capaz de formar hidrogéis de alta viscosidade devido ao alto número de ligações de hidrogênio entre as suas unidades de galactose e a água (INDURKAR *et al.*, 2020a; PUGLIESE; GELAIN, 2020; GARG; GUPTA, 2023). Assim como a goma guar, a goma xantana também é um produto de origem natural, produzido a partir da fermentação microbiana da bactéria *Xanthomonas campestris*. Este polímero tem sido utilizado como espessante, estabilizante e agente suspensor nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética (NSENGIYUMVA; ALEXANDRIDIS, 2022; ZHANG, C. *et al.*, 2022).

Até o momento, estes polímeros ainda não foram explorados individualmente para o desenvolvimento de hidrogéis como tintas de impressão para medicamentos produzidos pela técnica de SSE. Entretanto, alguns estudos envolvendo blendas de diferentes substâncias com estes polímeros foram reportados para a impressão de alimentos a partir de diferentes proporções de goma xantana e gelatina (ZHANG, C. *et al.*, 2022), curativos contendo quitosana e goma xantana (ALTAN *et al.*, 2022), e

*scaffolds* a base de goma guar e gelatina (INDURKAR *et al.*, 2020a). Estes estudos prévios relatam propriedades reológicas caracterizadas como alta viscosidade e pseudoplasticidade, que têm sido descritas como características essenciais para garantir uma boa printabilidade dos hidrogéis pela técnica de SSE (ALTAN *et al.*, 2022; INDURKAR *et al.*, 2020b; XU *et al.*, 2023). Além disso, tanto a goma guar, quanto a goma xantana apresentam uma alta capacidade de inchamento, que pode ser associada ao seu uso potencial no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada (GARG; GUPTA, 2023; IQBAL *et al.*, 2020; NAJI-TABASI; SHAHIDI-NOGHABI; DOVOM, 2023).

### **3.4.2 Caracterização reológica de hidrogéis utilizados para impressão 3D por extrusão semissólida**

Conforme discutido previamente, os hidrogéis estão entre os materiais semissólidos mais utilizados para impressão 3D por SSE, que pode ser explicado pelas propriedades reológicas, como a pseudoplasticidade, característica essencial para uma boa printabilidade, e também devido a simplicidade para sua preparação e manuseio durante o processo de impressão (RAHIMNEJAD *et al.*, 2020). Entretanto, as propriedades reológicas do material estão diretamente relacionadas à qualidade do impresso, pois afetam a resolução, printabilidade e capacidade de manter a estrutura do objeto após a adição das camadas subsequentes, que é um dos grandes desafios envolvendo a impressão 3D por SSE. Portanto, o estudo do comportamento reológico das tintas de impressão, como os hidrogéis, são fundamentais para compreender o comportamento destes materiais durante o processo de impressão.

Em geral, a reologia estuda a deformação e o fluxo de materiais semissólidos em resposta à forças aplicadas sobre este material. Para esta análise, um dos equipamentos mais utilizados é o reômetro rotacional, onde o material é adicionado sobre uma geometria, em um sistema de rotação que mede a resposta do material a uma força aplicada e respectiva taxa de deformação resultante. O reômetro rotacional é capaz de medir propriedades como viscosidade, elasticidade, plasticidade e comportamento de

fluxo em diferentes condições de temperatura e taxa de cisalhamento (AMORIM *et al.*, 2021).

Durante o processo de impressão 3D por SSE, o material semissólido é adicionado em uma seringa onde estará em seu estado de repouso, e, ao iniciar o processo de impressão, uma força será aplicada sobre este material que o deformará, dando início ao fluxo do material pelo bico de impressão. Por fim, o filamento extruído pela ponteira irá se depositar sobre a mesa de impressão, onde irá retornar a um novo estado de repouso. As propriedades reológicas que se relacionam com estas transições são a viscosidade, a tensão de escoamento, os módulos elástico ( $G'$ ) e viscoso ( $G''$ ), a relação entre a tensão e taxa de cisalhamento, e o comportamento de recuperação da viscosidade e a tensão de cisalhamento (BERCEA, 2023). Estes parâmetros bem como os testes mais utilizados para sua caracterização serão discutidos a seguir.

A primeira análise a ser realizada é uma varredura de amplitude, onde o material semissólido será submetido a uma taxa de deformação crescente em uma frequência angular fixa para definição da região de viscoelasticidade linear (RVL). Os valores de taxa de deformação dentro desta região não são capazes de deformar o material, e dentro destes valores serão realizadas as análises subsequentes (BOM *et al.*, 2022). Além disso, a partir desta análise é possível definir os valores de tensão limite de escoamento, definida como a força mínima a ser aplicada no material para ele começar a fluir (BANIASADI *et al.*, 2022).

Com o conhecimento da RVL, outras análises podem ser executadas, como a varredura de frequência. Nesta avaliação uma deformação oscilatória é aplicada no material em uma amplitude fixa, enquanto a frequência de aplicação da deformação é variada ao longo de um intervalo específico de tempo. As respostas do material, como o estresse e a deformação, são registradas e analisadas em função da frequência aplicada. Isso permite determinar as propriedades reológicas do material em diferentes regimes de frequência. A partir desta análise são obtidas as propriedades viscoelásticas do material, como os módulos elástico ( $G'$ ) e viscoso ( $G''$ ), o módulo complexo ( $G^*$ ) e o fator de perda, ou tangente delta ( $\tan \delta = G''/G'$ ) (BERCEA, 2023).

O módulo elástico, ou de armazenamento, é uma medida que representa a parte elástica do material, ou seja, a capacidade de retornar à sua forma original após a

remoção da força aplicada. Enquanto o módulo viscoso, ou de perda, representa a parte viscosa do material, ou seja, a capacidade de se deformar de forma irreversível, indicando a resistência do material ao fluxo. Portanto, durante o processo de impressão,  $G'$  e  $G''$  estão associados à retenção da estrutura do imprimido e ao fluxo do material, respectivamente. O fator de perda define a razão entre a porção viscosa e elástica do material; enquanto o módulo complexo é uma representação dos componentes elástico e viscoso do material como uma única entidade complexa (DUTY *et al.*, 2018; INDURKAR *et al.*, 2020; FATIMI *et al.*, 2022). Essas propriedades viscoelásticas são importantes para entender e caracterizar o comportamento de materiais semissólidos em resposta a diferentes taxas de deformação.

Os materiais podem se comportar como um elástico verdadeiro, onde os valores do  $G''$  serão iguais a zero; ou como um material puramente viscoso, com valores do  $G'$  iguais a zero; entretanto, existem materiais que possuem ambas as características, com um módulo se sobressaindo ao outro, que são os materiais viscoelásticos, onde  $G'$  e  $G''$  serão diferentes de zero. Os diferentes materiais semissólidos apresentam comportamentos diferentes em relação a estes módulos. Os materiais podem ter um comportamento viscoelástico tipo líquido (*liquid* ou *viscous-like*), onde os valores do fator de perda serão maiores que um ( $\tan \delta > 1$ ;  $G'' > G'$ ); tipo sólido (*solid* ou *gel-like*), onde o fator de perda terá valores abaixo de um ( $\tan \delta < 1$ ;  $G'' < G'$ ); e quando o fator de perda for igual a um, o ponto de transição sol/gel é atingido ( $\tan \delta = 1$ ;  $G'' = G'$ ) (DUTY *et al.*, 2018; FATIMI *et al.*, 2022; BERCEA, 2023).

A determinação do tipo de fluido pode ser obtida a partir da rampa de fluxo. Os materiais podem ser classificados como Fluidos Newtonianos, onde a viscosidade é constante, independentemente da taxa de cisalhamento; ou Fluidos Não-Newtonianos, onde a viscosidade dos fluidos pode variar com a taxa de cisalhamento ou com o tempo (BOM *et al.*, 2022). Além disso, as propriedades de fluxo dos hidrogéis indicam sua resistência à deformação e podem ser caracterizadas pela interação entre a tensão de cisalhamento e a viscosidade em relação a taxa de cisalhamento. A partir dessa relação é possível observar se o material apresenta pseudoplasticidade, onde a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento. Esse comportamento é essencial para

um material impresso por SSE, onde o material deve começar a fluir quando uma força é aplicada sobre ele (JIANG *et al.*, 2020).

O comportamento de recuperação da viscosidade em relação a tensão de cisalhamento pode ser avaliado pela análise de tixotropia pelo método de três pontos, por exemplo (AMORIM *et al.*, 2021). Nesta análise o material é submetido a uma taxa de deformação dentro da RVL, que pode ser associado ao material em repouso, antes da iniciação do fluxo; em seguida, uma taxa de deformação fora da RVL é aplicada sobre o material, simulando o processo de impressão onde o material começa a fluir; e por fim, a remoção da taxa de deformação, simulando o comportamento deste material após impresso, onde se avalia a precisão de impressão e a fidelidade do imprimido ao modelo CAD, analisando a capacidade do material de recuperar a sua viscosidade inicial após determinado tempo da remoção da taxa de deformação (DÁVILA; D'ÁVILA, 2019; TOWNSEND *et al.*, 2019).

A compreensão das propriedades reológicas do material utilizado no processo de impressão 3D por extrusão semissólida, bem como o ajuste dos parâmetros de impressão, permite um controle preciso deste processo, que resultarão o em imprimidos de alta qualidade e reprodutibilidade do modelo CAD.









## 4.1 Apresentação

O desenvolvimento de medicamentos veterinários empregando as técnicas de impressão 3D tem ganhado visibilidade nos últimos anos. Na medicina veterinária, os tratamentos geralmente são prescritos em miligramas por quilo de peso do animal, levando em consideração as particularidades de cada raça e espécie. Neste cenário, a técnica de impressão 3D se demonstra promissora para a produção de medicamentos veterinários sob demanda, de forma automatizada, uma vez que possibilita a personalização de terapias de acordo com as demandas de cada paciente.

A impressão 3D tem sido explorada na medicina veterinária majoritariamente para o desenvolvimento de próteses e órteses, modelos para ensino e prática de cirurgias, entre outras aplicações. No entanto, sua utilização no desenvolvimento de medicamentos é ainda bastante recente. Poucos assuntos têm sido relatados nesta área. Portanto, para uma melhor compreensão do estado da arte acerca do desenvolvimento de medicamentos veterinários por meio da impressão 3D, foi delineado e redigido, no presente trabalho, um editorial intitulado “*Recent Advances in 3D Printing of Pharmaceuticals for Veterinary Therapy*”, que encontra-se publicado, conforme referência abaixo, na revista *Current Pharmaceutical Design*, e ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 45-47.

BECK, R.; DE ANDRADE, D. F.; LEÃO, J. Recent Advances in 3D Printing of Pharmaceuticals for Veterinary Therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 29, n. 25, p. 1961-1963. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.2174/1381612829666230822090303>















## 5.1 Apresentação

A técnica de impressão 3D por extrusão semissólida foi utilizada neste trabalho para o desenvolvimento de imprimidos flavorizados contendo pimobendan, a partir de tintas de impressão compostas por hidrogéis a base de polímeros naturais. Os hidrogéis utilizados para impressão foram desenvolvidos utilizando excipientes seguros para o uso veterinário e suas propriedades reológicas foram avaliadas como etapa preliminar, para a seleção do agente formador de gel ou suas blendas.

Este estudo é o primeiro a relatar o desenvolvimento de imprimidos pela técnica de extrusão semissólida a apresentarem perfil de liberação controlada independente da forma e tamanho do imprimido contendo pimobendan. Os resultados dessa etapa geraram o manuscrito intitulado “*Pimobendan Controlled Release Printlets: Tailoring Drug Doses for Personalized Veterinary Medicines*”, que compreende ao intervalo de páginas entre 53 – 87, que foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico.











































































## **6. DISCUSSÃO GERAL**

---



A impressão 3D de medicamentos é uma tecnologia emergente que tem sido explorada tanto para a produção de medicamentos de uso humano, quanto de uso veterinário. No contexto específico do desenvolvimento de medicamentos para animais, esta tecnologia oferece diversas vantagens como a possibilidade de personalização da dose de acordo com as necessidades do animal, produção sob demanda, possibilidade de obter formas farmacêuticas de tamanhos, formatos e sabores variados (LONG *et al.*, 2018; SJÖHOLM *et al.*, 2020, 2022a; FALCONE *et al.*, 2022). Outra possibilidade é a combinação de diferentes fármacos em uma única forma farmacêutica, o que já tem sido reportado para o desenvolvimento de medicamentos para o uso humano. Entretanto, a sua potencialidade para a área veterinária começou a ser explorada mais recentemente, cujas principais vantagens estão na flavorização, ajuste de dose e liberação controlada, fazendo que se reduza o número de administrações diárias dos medicamentos, favorecendo portanto a adesão ao tratamento (KHALED *et al.*, 2015; HARING *et al.*, 2018; GOH *et al.*, 2021).

Ainda são poucos os estudos que envolvem os diferentes métodos de impressão 3D para o desenvolvimento de medicamentos de uso veterinário. Neste contexto, o Capítulo 1 desta dissertação demonstrou os avanços recentes na área. É possível compreender que nos últimos cinco anos houve um maior interesse em desenvolver medicamentos para uso animal a partir desta tecnologia, onde a técnica mais explorada foi a SSE, que gerou o desenvolvimento de formas farmacêuticas variadas pensando na personalização da terapia dos animais (FALCONE *et al.*, 2022; SJÖHOLM *et al.*, 2022b). Estes trabalhos destacam estratégias para melhorar a adesão dos imprimidos, como a adição de flavorizantes no material semissólido, além de avaliar a capacidade desta tecnologia de produzir imprimidos com diferentes dosagens utilizando um mesmo material de partida. A impressão 3D é uma técnica versátil e de simples manuseio, onde se pode vislumbrar que futuras formulações de uso veterinário possam ser fabricadas através desta tecnologia e serem distribuídas em clínicas e hospitais veterinários, bem como farmácias de manipulação veterinária.

Tendo em vista a potencialidade da utilização da técnica de impressão 3D por extrusão semissólida para o desenvolvimento de medicamentos de uso veterinário, o

Capítulo 2 desta dissertação apresenta a produção de imprimidos flavorizados contendo pimobendan, um fármaco de uso exclusivo veterinário, visando a customização da terapia de cães de pequeno a médio porte com degeneração mixomatosa da válvula mitral. Neste trabalho destaca-se a produção e caracterização do material semissólido de partida, a partir dos polímeros naturais goma guar e goma xantana, que foram escolhidos por serem polímeros seguros para o uso veterinário, bem como por suas propriedades reológicas e boa printabilidade. A caracterização reológica dos materiais semissólidos é de suma importância para garantir uma boa printabilidade do material, onde características como a pseudoplastia, tixotropia e uma alta viscosidade são desejáveis (HERRADA-MANCHÓN; FERNÁNDEZ; AGUILAR, 2023). Os hidrogéis de goma guar apresentaram melhores propriedades reológicas em relação aos hidrogéis de goma xantana, devido a sua maior viscosidade e pronunciada propriedade elástica, apresentando melhor formação de filamento assim como maior capacidade de reter a estrutura e reproduzir o modelo CAD.

Na etapa seguinte, o hidrogel de goma guar foi selecionado para desenvolver imprimidos de diferentes formatos (cilindro, coração e osso) e doses. A partir desta tinta de impressão, foi possível desenvolver de forma inédita imprimidos flavorizados, com dose personalizada, com diferentes tamanhos e formatos, que não influenciaram o perfil de liberação controlada do PBD a partir das formulações desenvolvidas nesse estudo. Os imprimidos apresentaram cerca de 50% e 100% do fármaco liberado em 8 e 24 horas de experimento, respectivamente.

Este estudo demonstrou o sucesso e o potencial da técnica de impressão 3D por extrusão semissólida para o desenvolvimento de imprimidos personalizados de diferentes formatos e tamanhos, com diferentes doses, permitindo o desenvolvimento de tratamentos adaptados às necessidades individuais de cada paciente.





## **7. CONCLUSÃO**

---



- Os hidrogéis de goma guar e de goma xantana contendo pimobendan e um agente flavorizante, preparados como tintas de impressão, apresentaram boas propriedades reológicas. Entretanto, a goma guar entregou os hidrogéis com propriedades mais compatíveis para uso na impressão do tipo SSE.
- Imprimidos de diferentes formatos (cilindro, coração e osso) foram desenvolvidos, a partir de hidrogéis formulados com goma guar, sem variações significativas intralotes,
- Os imprimidos produzidos a partir dos hidrogéis de goma guar, independentemente dos seus formatos e seus tamanhos, apresentaram perfis de liberação *in vitro* caracterizados pela liberação controlada do pimobendan, sem influência do formato, dos tamanhos e doses.
- Foi demonstrada a potencialidade de personalização da terapia de cães acometidos por DMVM, a partir do ajuste de dose e formato do imprimidos, abrindo portas para novos trabalhos nesta área.



## **8. REFERÊNCIAS**

---



ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS (ABINPET). **Mercado Pet Brasil 2023**. Disponível em: <https://abinpet.org.br/dados-de-mercado/>

ABDELLA, S. *et al.* 3D Printing of Thermo-Sensitive Drugs. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 1524, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091524>

ADENOT, C. C.; ABDELHAKIM, H. E. Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 77, p. 103841, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>

AGUILAR-DE-LEYVA, A. *et al.* 3D printed drug delivery systems based on natural products. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 620, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070620>

ALTAN, E. *et al.* Investigation of 3D-printed chitosan-xanthan gum patches. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 213, p. 259–267, 2022.

AMORIM, P. A. *et al.* Insights on shear rheology of inks for extrusion-based 3D bioprinting. **Bioprinting**, v. 22, p. e00129, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00129>

BAGARDI, M. *et al.* Management of Chronic Congestive Heart Failure Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs: A Narrative Review from 1970 to 2020. **Animals**, v. 12, n. 2, p. 209, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani12020209>

BANIASADI, H. *et al.* High-resolution 3D printing of xanthan gum/nanocellulose bio-inks. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 209, p. 2020–2031, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.183>

BEDOGNI, G. R. *et al.* Elucidating the Splitting Behavior of Tablets to Optimize the Pharmacotherapy in Veterinary Medicine. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, n. 67, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01937-8>

BEER, P. *et al.* Influence of a customized three-dimensionally printed drill guide on the accuracy of pedicle screw placement in lumbosacral vertebrae: An ex vivo study. **Veterinary Surgery**, v. 49, n. 5, p. 977–988, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vsu.13417>

BENNETT, S. A. *et al.* Assessing pet owner and veterinarian perceptions of need for veterinary compounding services in a community pharmacy setting. **Pharmacy Practice**, v. 16, n. 3, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.03.1224>

BERCEA, M. Rheology as a Tool for Fine-Tuning the Properties of Printable Bioinspired Gels. **Molecules**, v. 28, n. 6, p. 2766, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28062766>

BOM, S. *et al.* On the progress of hydrogel-based 3D printing: Correlating rheological properties with printing behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 615, p. 121506, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121506>

BOSWOOD, A. *et al.* Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1765–1779, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14586>

BOYLE, K. L.; LEECH, E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 398–408, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00768.x>

CAI, F. F.; HEID, S.; BOCCACCINI, A. R. Potential of Laponite® incorporated oxidized alginate–gelatin (ADA-GEL) composite hydrogels for extrusion-based 3D printing. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 109, n. 8, p. 1090–1104, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34771>

DAVIDSON, G. Veterinary compounding: Regulation, challenges, and resources. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 1, p. 5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010005>

DÁVILA, J. L.; D'ÁVILA, M. A. Rheological evaluation of Laponite/alginate inks for 3D extrusion-based printing. **International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, v. 101, p. 675–686, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00170-018-2876-y>

DE OLIVEIRA, T. V. *et al.* Redispersible 3D printed nanomedicines: An original application of the semisolid extrusion technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 624, p. 122029, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122029>

DOS SANTOS, J. *et al.* 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 16, p. 2009691, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202009691>

DUTY, C. *et al.* What makes a material printable? A viscoelastic model for extrusion-based 3D printing of polymers. **Journal of Manufacturing Processes**, v. 35, p. 526–

537, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmapro.2018.08.008>

FALCONE, G. *et al.* Floating Ricobendazole Delivery Systems: A 3D Printing Method by Co-Extrusion of Sodium Alginate and Calcium Chloride. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1280, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23031280>

FATIMI, A. *et al.* Natural Hydrogel-Based Bio-Inks for 3D Bioprinting in Tissue Engineering: A Review. **Gels**, v. 8, n. 3, p. 179, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels8030179>

FUNK, N. L.; FANTAUSS, S.; BECK, R. C. R. Immediate release 3D printed oral dosage forms: How different polymers have been explored to reach suitable drug release behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 625, p. 122066, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122066>

GALLO L. *et al.* Design and production of 3D printed oral capsular devices for the modified release of urea in ruminants. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 628, p. 122353, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122353>

GARG, S. S.; GUPTA, J. Guar gum-based nanoformulations: Implications for improving drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 229, p. 476–485, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.271>

GILLISPIE, G. *et al.* Assessment methodologies for extrusion-based bioink printability. **Biofabrication**, v. 12, n. 2, p. 022003, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab6f0d>

GOH, W. J. *et al.* 3D printing of four-in-one oral polypill with multiple release profiles for personalized delivery of caffeine and vitamin B analogues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 598, p. 120360, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120360>

HARING, A. P. *et al.* Programming of Multicomponent Temporal Release Profiles in 3D Printed Polypills via Core–Shell, Multilayer, and Gradient Concentration Profiles. **Advanced Healthcare Materials**, v. 7, n. 16, p. 1800213, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.201800213>

HE, Y. *et al.* Research on the printability of hydrogels in 3D bioprinting. **Scientific Reports**, v. 6, p. 29977, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep29977>

HER, J. *et al.* Pharmacokinetics of Pimobendan and Its Metabolite O-Desmethyl-Pimobendan Following Rectal Administration to Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 423, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00423>

HERRADA-MANCHÓN, H.; FERNÁNDEZ, M. A.; AGUILAR, E. Essential Guide to Hydrogel Rheology in Extrusion 3D Printing: How to Measure It and Why It Matters? **Gels**, v. 9, n. 7, p. 517, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels9070517>

HUANBUTTA, K. *et al.* Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1877, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071877>

ILHAN, E. *et al.* Development of Satureja cuneifolia-loaded sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds produced by 3D-printing technology as a diabetic wound dressing material. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 161, p. 1040–1054, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.086>

INDURKAR, A. *et al.* Fabrication of guar gum-gelatin scaffold for soft tissue engineering. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 1, p. 100006, 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2020.100006>

INDURKAR, A. *et al.* Optimization of guar gum-gelatin bioink for 3D printing of mammalian cells. **Bioprinting**, v. 20, p. e00101, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00101>

IQBAL, D. N. *et al.* Synthesis and characterization of chitosan and guar gum based ternary blends with polyvinyl alcohol. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 143, p. 546–554, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.043>

JAMIESON, C. *et al.* A Review of Recent Advances in 3D Bioprinting With an Eye on Future Regenerative Therapies in Veterinary Medicine. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 584193, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.584193>

JIANG, Y. *et al.* Rheological behavior, 3D printability and the formation of scaffolds with cellulose nanocrystals/gelatin hydrogels. **Journal of Materials Science**, v. 55, p. 15709–15725, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05128-x>

JOVANOVIĆ, M. *et al.* 3d printed buccal films for prolonged-release of propranolol hydrochloride: Development, characterization and bioavailability prediction. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 12, p. 2143, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122143>

KALIARAJ, G. S. *et al.* Hydrogels—A Promising Materials for 3D Printing Technology. **Gels**, v. 9, n. 3, p. 260, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels9030260>

KARALIA, D. *et al.* 3d-printed oral dosage forms: Mechanical properties, computational approaches and applications. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1401, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091401>

KEENE, B. W. *et al.* ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1127–1140, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>

KHALED, S. A. *et al.* 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. **Journal of Controlled Release**, v. 217, p. 308–314, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>

LEE, S. H.; KIM, H. W.; PARK, H. J. Plaque removal effectiveness of 3D printed dental hygiene chews with various infill structures through artificial dog teeth. **Heliyon**, v. 8, n. 3, p. e09096, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09096>

LONG, J. *et al.* Development of customised 3D printed biodegradable projectile for administrating extended-release contraceptive to wildlife. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 548, n. 1, p. 349–356, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.002>

MEMARIAN, P. *et al.* Active Materials for 3D Printing in Small Animals: Current Modalities and Future Directions for Orthopedic Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1045, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23031045>

MIZUNO, M. *et al.* Efficacy of pimobendan on survival and reoccurrence of pulmonary edema in canine congestive heart failure. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, n. 1, p. 29–34, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0069>

MOHAMMED, A. A. *et al.* Optimization of semisolid extrusion (pressure-assisted microsyringe)-based 3D printing process for advanced drug delivery application. **Annals of 3D Printed Medicine**, v. 2, p. 100008, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100008>

NAGHIEH, S. *et al.* Printability of 3D printed hydrogel scaffolds: Influence of hydrogel composition and printing parameters. **Applied Sciences**, v. 10, n. 1, p. 292, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app10010292>

NAJI-TABASI, S.; SHAHIDI-NOGHABI, M.; DOVOM, A. M.. Investigating the fabrication and functional properties of new composite hydrogels containing gellan/alginate/ xanthan gum. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 105, n. 3, p. 637–649, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10971-022-06014-5>

NSENGIYUMVA, E. M.; ALEXANDRIDIS, P. Xanthan gum in aqueous solutions: Fundamentals and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 216, p. 583–604, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.189>

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária**. 3. ed. Elsevier, 2012.

PELIO, D. C. *et al.* Evaluation of owner medication adherence for canine cardiovascular disease in the referral setting. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 37, p. 42–51, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.08.007>

PICHAYAPAIBOON, P. *et al.* Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Injectable Pimobendan and Its Metabolite, O-Desmethyl-Pimobendan, in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 656902, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.656902>

PUGLIESE, R.; GELAIN, F. Characterization of elastic, thermo-responsive, self-healable supramolecular hydrogel made of self-assembly peptides and guar gum. **Materials and Design**, v. 186, p. 108370, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108370>

RAHIMNEJAD, M. *et al.* A rheological approach to assess the printability of thermosensitive chitosan-based biomaterial inks. **Biomedical Materials**, v. 16, n. 1, p.015003, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/abb2d8>

RODRÍGUEZ-POMBO, L. *et al.* Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, p. 1732, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>

SEOANE-VIAÑO, I. *et al.* Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 367–389, 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>

SEOANE-VIAÑO, I. *et al.* Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 174, p. 553–575, 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.003>

SJÖHOLM, E. *et al.* 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—a Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1239, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121239>

SJÖHOLM, E. *et al.* Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1339, 2022a. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>

SJÖHOLM, E. *et al.* Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 174, p. 106190, 2022b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>

SUÑOL, A. *et al.* Use of Three-dimensional printing models for veterinary medical education: Impact on learning how to identify canine vertebral fractures. **Journal of Veterinary Medical Education**, v. 46, n. 4, p. 523–532, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3138/jvme.0817-109r>

TEOH, J. H. *et al.* 3D Printing Personalized, Photocrosslinkable Hydrogel Wound Dressings for the Treatment of Thermal Burns. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 48, p. 2105932, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202105932>

TOWNSEND, J. M. *et al.* Flow behavior prior to crosslinking: The need for precursor rheology for placement of hydrogels in medical applications and for 3D bioprinting. **Progress in Polymer Science**, v. 91, p. 126–140, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.01.003>

VETMEDIN: comprimidos mastigáveis. Responsável Técnica: Médica Veterinária Simone R. V. Farah. São Paulo: Boehringer Ingleheim, 06 abr. 2017. Bula de remédio.

WANG, F. *et al.* Development of pH-Responsive Polypills via Semi-Solid Extrusion 3D Printing. **Bioengineering**, v. 10, n. 4, p. 402, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040402>

WINTER, E. *et al.* Tramadol Steady-State Pharmacokinetics of Immediate-Release Capsules and Sustained-Release Tablets in Dogs. **Future Pharmacology**, v. 2, n. 4, p. 660–668, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2040040>

XU, J. *et al.* Improvement of rheological properties and 3D printability of pork pastes by the addition of xanthan gum. **LWT**, v. 173, p. 114325, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.114325>

YANG, Y. *et al.* A tunable extruded 3D printing platform using thermo-sensitive pastes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 583, p. 119360, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119360>

em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119360>

ZHANG, C. *et al.* Development of aqueous protein/polysaccharide mixture-based inks for 3D printing towards food applications. **Food Hydrocolloids**, v. 131, p. 107742, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.107742>

ZHANG, Z. *et al.* Development of multifunctional drug delivery system via hot-melt extrusion paired with fused deposition modeling 3D printing techniques. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 183, p. 102–111, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.01.004>