

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

**Tecnologia 3D para a customização de terapias: desenvolvimento de formas
sólidas contendo dexametasona**

JULIANA DOS SANTOS

PORTO ALEGRE, 2023

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

**TECNOLOGIA 3D PARA A CUSTOMIZAÇÃO DE TERAPIAS:
DESENVOLVIMENTO DE FORMAS SÓLIDAS CONTENDO
DEXAMETASONA**

Tese apresentada por Juliana dos Santos
para obtenção do GRAU DE
DOUTORA em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Porto Alegre, 2023

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 23/09/2023, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araújo

Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Letícia Cruz

Universidade Federal de Santa Maria

Profa. Dra. Leticia Scherer Koester

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

dos Santos, Juliana
Tecnologia 3D para a customização de terapias:
desenvolvimento de formas sólidas contendo
dexametasona / Juliana dos Santos. -- 2023.
250 f.
Orientador: Ruy Carlos Ruver Beck.

Tese (Doutorado) -- 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. manufatura aditiva. 3.
dexametasona. 4. nanotecnologia. 5. personalização de
terapias. I. Carlos Ruver Beck, Ruy, orient. II.
Título.

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

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Avançada e Farmacomètria (LATAF), do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, junto ao grupo de pesquisa Nano3D, bem como no *Institute of Pharmaceutical Technology and Buchmann Institute for Molecular Life Sciences, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Alemanha*, durante o período de doutorado sanduíche. Da mesma forma, foram realizadas análises no Laboratório de Materiais Dentários (LAMAD) da Faculdade de Odontologia, Instituto de Química e no Laboratório de Altas Pressões e Materiais Avançados (LAPMA) do Instituto de Física, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A autora recebeu bolsa de estudos da CAPES e *Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)*, e esse trabalho foi financiado pela CAPES, CNPq e FAPERGS.

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese e meus pais Gilberto e Elizabete. Sem o apoio de vocês, eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

Não se chega ao fim de uma jornada de quatro anos sozinha, e eu tive a sorte de ter os melhores ao meu lado.

Agradeço primeiramente aos meus pais, que me apoiam incondicionalmente, confiando em mim e em minhas decisões. À minha vó, Lenir, por todas as orações e incentivo.

A meu orientador, Professor Ruy Beck, por toda a confiança depositada em mim. Você é exemplo não só de pesquisador, mas como um homem de caráter, sempre preocupado com todos ao seu redor. Fico muito feliz de hoje ter a honra de lhe considerar um amigo.

Nadine, minha irmã de alma e coração, tudo o que eu escrevesse aqui não seria suficiente. Obrigada por tudo. De tantas dúvidas, nossa amizade e a certeza de estaremos sempre ali uma para outra é o que sempre fica. Nós, sempre!

Julinha, minha pequena grande cientista. Obrigada por chegar e arrebatou nossos corações em questão de dias. Você é especial e essencial.

A todos meus colegas do grupo Nano3D, por todo o suporte, momentos de descontração e discussão de resultados. Com um doutorado em meio a uma pandemia, ter vocês ao lado (ou na tela) fez toda a diferença. Especial agradecimento à Rafa Oliveira, que primeiro me acolheu quando cheguei em POA. Monique e Diego, vocês são excepcionais e grandes exemplos. Obrigada pela amizade sincera.

A todos do Lab 405 da FACFAR por todo o companheirismo, rodas de café e descontração.

À professora Maike Windbergs e todo seu grupo de pesquisa que me receberam de braços abertos na Alemanha durante o período de doutorado sanduíche, não poupando esforços para me ajudar em tudo que fosse necessário. Em especial à Sarah e Nathalie por me introduzirem no mundo das células.

Vinícia e Suelen obrigada por permanecerem e se fazerem tão presentes, mesmo com a distância física. Su e Jonatan um agradecimento especial por serem casa e fazerem o trajeto Holanda-Alemanha parecer um pulinho para que sempre estivéssemos juntos.

Lucas, obrigada por ser meu principal parceiro no início dessa trajetória, e pela afilhada mais linda desse mundo.

Cris, obrigada por viver sonhos junto comigo e provar que amigadas do ensino médio podem sim conquistar o mundo.

Aos meus amigos de Frankfurt, obrigada por serem porto seguro e abrigo durante os 7 meses da minha estadia. Tenho certeza que nossas histórias ainda irão se cruzar.

Por último, mas não menos importante à Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela educação pública e de qualidade, e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas dessa instituição. Agradeço a oportunidade de fazer parte de um curso de excelência na área de Ciências Farmacêuticas reconhecidamente no Brasil e no mundo.

A todos os grupos de pesquisa e laboratórios colaboradores desse trabalho;

Não posso deixar de citar a Universidade Federal de Santa Maria, minha casa durante a graduação e mestrado e que me fez acreditar que hoje eu poderia estar aqui.

À CAPES e DAAD pelas bolsas de estudos, e todos os demais órgãos de fomento que fizeram a realização desse trabalho possível.

A todos, que de uma forma ou de outra, contribuíram com a realização desse trabalho, meu muito obrigada!

*“O que nós sabemos tem importância,
mas quem nós somos importa muito mais”*

Brené Brown

RESUMO

TECNOLOGIA 3D PARA A CUSTOMIZAÇÃO DE TERAPIAS: DESENVOLVIMENTO DE FORMAS SÓLIDAS CONTENDO DEXAMETASONA

Esta tese aborda a utilização da impressão 3D pela técnica de modelagem por deposição de material fundido pela área farmacêutica, na busca da customização de terapias. A tecnologia 3D permite a fabricação de formas farmacêuticas contendo doses de fármacos adaptadas a cada paciente ou grupo de pacientes, assim como com perfis de liberação específicos. Tendo em vista os potenciais da impressão 3D, bem como inovação da tecnologia, faz-se necessário entender o efeito que mudanças no software de impressão podem acarretar, além de mudanças na composição da formulação, efeito da solubilidade de fármacos, de blendas poliméricas e até mesmo a associação com outras tecnologias inovadoras, e o seu potencial efeito na obtenção nesses sistemas de liberação de fármacos. Inicialmente foram realizadas extensas revisões de literatura que forneceram subsídio teórico para o desenvolvimento do trabalho experimental, e que tiveram três focos principais: (1) a associação entre impressão 3D e nanotecnologia, (2) técnicas de caracterização imprescindíveis a esse tipo de sistemas e, (3) as potencialidades dos polímeros da família Eudragit[®] na obtenção de produtos farmacêuticos por essa tecnologia. Na sequência, foram desenvolvidas formas sólidas por impressão 3D contendo poly(ϵ -caprolactona) PCL e dexametasona. Foi conduzido um experimento fatorial completo, no qual foram produzidas 8 formulações. A presença de um agente formador de canal, o manitol, teve especial efeito na liberação do fármaco a partir das formas sólidas quando essas possuíam um preenchimento de 50%. Na continuidade dos estudos, foi avaliado o efeito da solubilidade do fármaco no seu perfil de liberação a partir de formas impressas compostas de uma matriz inerte, como a PCL. Três formas de dexametasona foram utilizadas (base, acetato e fosfato) neste estudo. Os dados encontrados demonstraram que a forma mais hidrofílica do fármaco (fosfato) atingiu 50% de liberação após 10h. No mesmo estudo, formas impressas com

diferentes tamanhos, e conseqüentemente diferentes doses, apresentaram perfis de liberação do fármaco praticamente sobrepostos, mostrando não haver influência da relação área/volume nesse tipo particular de sistema. Ainda buscando aumentar a velocidade de liberação *in vitro* do fármaco, o emprego de blendas poliméricas de PCL e Eudragit E, em diferentes proporções, foi estudado. Dexametasona foi usada mais uma vez como fármaco modelo. As formas produzidas com a maior proporção de Eudragit E apresentaram maior velocidade de liberação, sem impactar significativamente nas boas propriedades mecânicas providas pelo polímero PCL, que atua estabilizando o filamento, dando-lhe propriedades de printabilidade. Além disso os componentes da formulação estiveram homogeneamente dispersos na formulação, resultado demonstrado por microscopia Confocal Raman. Por fim, na última etapa, considerando que a aliança entre impressão 3D e o uso de nanocarreadores abarca vantagens no desenvolvimento de nanomedicamentos, foi desenvolvida uma suspensão de nanocápsulas poliméricas contendo dexametasona, como fármaco, e etilcelulose, como polímero formador da cápsula. Essa suspensão foi submetida a secagem por liofilização, empregando manitol como crioprotetor. Após a reconstituição destes pós liofilizados em água, as características nanométricas da suspensão original foram recuperadas e ambas formas de apresentação (suspensão ou pó reconstituído) apresentaram biocompatibilidade em modelos celulares *in vitro* com células Caco-2. A nanoencapsulação não afetou as características de permeabilidade da dexametasona quando as formulações foram testadas em modelos de células Caco-2, ao mesmo tempo em que a liofilização diminuiu a velocidade de permeação do fármaco. A integridade das zonas de oclusão intestinais foi confirmada após análise por microscopia confocal de varredura a laser. Esse trabalho age como um balizador e ajuda a consolidar o conhecimento da impressão 3D no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, principalmente pela técnica FDM.

Palavras-chaves: impressão 3D, manufatura aditiva, dexametasona, nanotecnologia, personalização de terapias

ABSTRACT

3D TECHNOLOGY FOR THE CUSTOMIZATION OF THERAPIES: DEVELOPMENT OF SOLID FORMS CONTAINING DEXAMETHASONE

This thesis addresses the use of fused deposition modelling 3D printing technique by the pharmaceutical area, in the search for customization of therapies. 3D technology allows the manufacture of dosage forms containing drug doses adapted to each patient or group of patients, and with specific release profiles. In view of the potential of 3D printing, and the innovation of this technology, it is necessary to understand the effect that changes in printing software, changes in formulation composition, the effect of drug solubility, polymer blends and even the association with other innovative technologies, and their potential effect on obtaining these drug delivery systems. Initially, extensive literature reviews were carried out to provide theoretical subsidy for the development of the experimental work. This step had three main focuses: (1) the association between 3D printing and nanotechnology, (2) characterization techniques essential to this type of systems and, (3) the potential of Eudragit[®] family polymers in obtaining pharmaceutical products using 3D printing. Subsequently, solid forms were developed by 3D printing using poly(ϵ -caprolactone) (PCL) as polymer, and dexamethasone as model drug. A 2³ factorial design was conducted, in which 8 formulations were produced. The presence of a pore former agent, mannitol, had a special effect on drug release from solid forms when these had 50% of infill. In the sequence, the effect of drug solubility on its release profile from the printed forms composed of an inert matrix, such as PCL, was evaluated. Three forms of dexamethasone (base, acetate and phosphate) were used in this study. The data found showed that the most hydrophilic form of the drug (phosphate) reached 50% release after 10h. In the same study, printed solid forms with different sizes, and consequently different doses, presented practically overlapping drug release profiles, showing that there was no influence of the surface area/volume ratio in this particular type of system. Still looking to increase the *in vitro* release speed

of the drug, the use of polymeric blends of PCL and Eudragit E, in different proportions, was studied. Again, dexamethasone was used as model drug. The solid forms produced with the highest proportion of Eudragit E showed a higher release speed, without significantly impacting the good mechanical properties provided by PCL, which acts by stabilizing the filament, giving it printability properties. Furthermore, the components of the formulation were homogeneously dispersed in the formulation, as demonstrated by Confocal Raman microscopy. Finally, in the last step, considering that the alliance between 3D printing and the use of nanocarriers has advantages in the development of nanomedicines, polymeric nanocapsules suspension containing dexamethasone and ethylcellulose was developed. The suspension was dried by freeze-drying, using mannitol as a cryoprotectant. After the reconstitution of these lyophilized powders in water, the nanometric characteristics of the original suspension were recovered and both forms of presentation (suspension or reconstituted powder) showed biocompatibility in *in vitro* cellular models with Caco-2 cells. Nanoencapsulation did not affect the permeability characteristics of dexamethasone when the formulations were tested in Caco-2 cell models, while lyophilization decreased the drug permeation rate. The integrity of the intestinal tight junction was confirmed after analysis by confocal laser scanning microscopy. This work acts as guiding and helps to consolidate the knowledge of 3D printing in the development of new drug delivery systems, mainly by the FDM technique.

Keywords: 3D printing, additive manufacturing, dexamethasone, nanotechnology, personalization of therapies

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

- Figure 1.** The most used 3D printing techniques in the development of products for the treatment and prevention of diseases in pharmaceutical and medical areas.....31
- Figure 2.** Structural representation of nanoparticles (NP) classified by their chemical composition as organic or inorganic nanomaterials.....32
- Figure 3.** An infographic summarising the main characteristics of the studies included in this review: a) The number of publications per year that combined 3D printing and nanotechnology. b) The top countries in publications (number of records) provided by Web of Science. c) The number of records of the most used 3D printing techniques. d) The number of articles sorted by the five main applications; and e) the number of records of the most employed nanomaterials.....34
- Figure 4.** The most common 3D-printed forms containing nanostructures and the location options for the nanostructure in the printed form.....35

CAPÍTULO II

- Figure 1.** Pool of characterisation tools applied for the evaluation of attributes in different points: feedstock, 3D printing process and final 3D printed drug dosage form.....68
- Figure 2.** Illustration of the drug amorphisation process during 3D printing and drug solid state assessment by characterisation techniques.....71
- Figure 3.** Problem mapping of mechanical and rheological properties influencing printability by FDM and SSE techniques.....77
- Figure 4.** Main in vitro drug dissolution apparatus, factors affecting dissolution, and preclinical models used in the evaluation of the biopharmaceutical properties of 3D printed oral dosage forms.....77
- Figure 5.** Interconnection between the pharmaceutical industry and health facilities responsible for the on-demand production which can contribute to ensuring the quality of 3D printed medicines.....82

CAPÍTULO III

Figure 1. Main structural skeleton of Eudragit polymers.....	91
Figure 2. Decision path used to classify articles in the scope of this review. FDM, fused deposition modelling; HME, hot melt extrusion; SLS, selective laser sintering.....	94
Figure 3. The dosage forms most produced by hot melt extrusion and 3D printing using Eudragit polymers and their main polymeric role in these formulations.....	95
Figure 4. Predictable drug release site from dosage forms produced with Eudragit polymers, according to their physicochemical properties.	96

CAPÍTULO IV

Figure 1. The mean weight of the prepared solid forms (n = 10).	131
Figure 2. TGA and DTG curves for solid forms, DEX and PCL.....	132
Figure 3. XRPD patterns of printed formulations with (A) 5% DEX and (B) 10% DEX.....	132
Figure 4. Drug content (dose) of the produced solid forms (n = 3).....	132
Figure 5. SEM images of 3D-printed solid form S(5–10 _{100%}) top surface	133
Figure 6. Visualisation of X μ CT data for S(10–10 _{100%}) and S(10–10 ₅₀).....	134
Figure 7. Drug release profile (n = 3) of the solid forms produced by 3D printing. The solid forms have (A) 5% DEX and (B) 10% DEX.	135
Figure 8. (A) Pareto chart and (B), (C) and (D) surface plots of the effects of drug, mannitol and infill percentages on the drug release constant (k).....	135
Figure 9. Pareto chart (A and B) and response surface plots (C and D) of the influence of the independent variables drug, mannitol and infill on T _{10%} (left) and T _{25%} right).....	136

CAPÍTULO V

Figure 1. Chemical structure of different dexamethasone forms: (A) dexamethasone free acid (DEX); (B) dexamethasone acetate (DEX-A); and (C) dexamethasone phosphate (DEX-P).	143
Figure 2. 3D printed solid forms in two sizes: 10 × 3.6 mm – printlet (PRT); and 5 mm × 1.8 mm – mini-printlet (MPRT).	145
Figure 3. Thermal and X-ray powder diffraction (XRPD) analyses of the 3D printed forms and the PCL, DEX, DEX-A and DEX-P raw materials: thermogravimetric analysis (TGA) thermograms (A, D and G); differential scanning calorimetry (DSC) thermograms (B, E and H); and XRPD) patterns (C, F and I).	146
Figure 4. Raman spectra mapping of DEX forms (DEX, DEX-A and DEX-P) and mannitol on the surface of the printlets (PRT).	147
Figure 5. <i>In vitro</i> drug release profiles from formulations prepared with different sizes (printlets – PRT and mini-printlets – MPRT) and DEX form (dexamethasone free acid – DEX; dexamethasone acetate – DEX-A; and dexamethasone sodium phosphate – DEX-P).....	148
Figure 6. Visualisation of X-ray micro computed tomography (X μ CT) data for the top view of PRT before and after the dissolution studies.....	149

CAPÍTULO VI

Figure 1. Mechanical properties of filaments produced with different PCL:EudE ratios (Fil 1, 50:50; Fil 2, 60:40; Fil 3, 70:30; and Fil 4, 80:20). Data are expressed as the mean \pm standard deviation and were analysed by one-way ANOVA followed by <i>post hoc</i> Tukey test.....	163
Figure 2. Thermomechanical properties of filaments produced with different poly- ϵ -caprolactone:Eudragit E (PCL:EudE) ratios (Fil 1, 50:50; Fil 2, 60:40; Fil 3, 70:30; and Fil 4, 80:20) obtained by dynamical mechanical analysis (DMA).....	164
Figure 3. Rheological behaviour of filaments produced with different PCL:EudE ratios (Fil 1, 50:50; Fil 2, 60:40; Fil 3, 70:30; and Fil 4, 80:20).....	166
Figure 4. Thermal analysis of formulations, EudE, PCL, and DEX raw material: (A) DSC and (B) TGA.....	168

Figure 5. X-ray powder diffraction (XRPD) analyses of the printlets and the PCL, EudE, mannitol, and DEX.....	169
Figure 6. Raman analysis of the 3D printed tablets. (A) Reference Raman spectra with highlighted component-specific peaks. (B) Tablet Raman spectra of the individual formulations. (C) Topography maps and overlays of the topography maps and Raman images depicting the spatial distribution of dexamethasone in red, polycaprolactone in blue, and Eudragit E in green. Intensities were normalized. SF, solid form; PCL:EudE ratio: SF ₂ , 60:40; SF ₃ , 70:30; and SF ₄ , 80:20.....	171
Figure 7. <i>In vitro</i> dissolution profiles of solid form (SF) produced with PCL:EudE ratios of 60:40 (SF ₂); 70:30 (SF ₃); and 80:20 (SF ₄) in 0.1 N HCl in the first 2 h, followed by 8 h in PBS pH 6.8 (mean ± SD, n = 3).....	171
Figure 8. <i>In vitro</i> dissolution profile of solid forms (SF) produced with PCL:EudE ratio of 60:40 (SF ₂) during 10h in 0.1N HCl (mean ± SD, n = 3)...	174

CAPÍTULO VII

Figure 1. Particle size analysis by laser diffraction of the freeze-dried powders at different concentrations of mannitol as cryoprotector.....	193
Figure 2. Scanning electron microscopy photomicrographs of freeze-dried dexamethasone nanocapsules.....	194
Figure 3. Drug release profile from NC-EC-DEX, FD _{NC-EC-DEX} , and DEX ethanolic solution.....	195
Figure 4. Cytotoxicity on Caco-2 cells line of DEX solution, NC-EC-B, NC-EC-DEX, and FD _{NC-EC-DEX} measured by MTT assay after 24h of incubation with the samples, at different concentrations of DEX.....	196
Figure 5. Permeability study in Caco-2 cells.....	196
Figure 6. Therapeutic effect of formulations in IBD model.....	199

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Table 1. 3D-printed products containing nanosized structures for cell growth and tissue engineering for therapeutic applications.....	37
Table 2. 3D-printed products containing nanosized structures for antimicrobial applications.....	43
Table 3. 3D-printed products containing nanosized structures for drug delivery applications.....	48
Table 4. 3D-printed products containing nanostructures for stimulus-response applications.....	53
Table 5. 3D-printed products containing nanosized structures for theranostic applications.....	56

CAPÍTULO II

Table 1. Main techniques applied to the characterisation of 3D printed oral drug dosage forms.....	69
Table 2. Drug amorphisation by formulation and/or printing processes in the development of 3D printed oral drug dosage forms.....	70
Table 3. In vitro dissolution methods applied to the characterisation of 3D printed oral drug dosage forms.	79
Table 4. Preclinical models applied to in vivo assessment of 3D printed oral drug dosage forms.....	82

CAPÍTULO III

Table 1. Different Eudragit grades, their chemical composition, and physical properties.....	92
Table 2. Solid dispersions produced by HME using Eudragit polymers.....	97
Table 3. Tablets produced from HME products prepared with Eudragit polymers.....	99
Table 4. Other formulations produced by HME using Eudragit polymers.	100
Table 5. 3D printed products by FDM technique using Eudragit polymers.....	109

Table 6. 3D printed products by techniques other than FDM using Eudragit polymers.....	111
---	-----

CAPÍTULO IV

Table 1. Composition of filaments produced by hot-melt extrusion at 90 °C...	129
---	-----

Table 2. Composition of solid forms produced by 3D printing.	130
--	-----

Table 3. Physical characteristics of printed solid forms (n = 10). Results are expressed as mean ± SD.	131
--	-----

Table 4. Release parameters calculated from the Higuchi mathematical model via MicroMath Scientist (n = 3).	135
---	-----

Table 5. Significance of the effects of experimental factors and their interactions on solid forms properties according to the 2 ³ factorial design (ANOVA).	136
---	-----

CAPÍTULO V

Table 1. Printlets (PRT) and mini-printlets (MPRT) prepared with 5% of different dexamethasone forms: dexamethasone free acid (DEX), dexamethasone acetate (DEX-A) and dexamethasone sodium phosphate (DEX-P).	144
--	-----

Table 2. Mechanical properties (n = 6) of extruded filaments containing different DEX forms: dexamethasone free acid (DEX), dexamethasone acetate (DEX-A) and dexamethasone sodium phosphate (DEX-P). Results are expressed as mean ± SD.....	145
--	-----

Table 3. Physicochemical characteristics of the printlets (PRT) and mini-printlets (MPRT) prepared with different DEX forms: dexamethasone free acid (DEX), dexamethasone acetate (DEX-A) and dexamethasone sodium phosphate (DEX-P). Results are expressed as mean ± SD.	145
---	-----

Table 4. Porosity of the printlets (PRT) prepared with different DEX forms. Porosity was calculated from the XμCT images before and after the drug release studies.....	149
--	-----

CAPÍTULO VI

Table 1. Composition of the produced filaments composed of PCL:EudE blends.....	157
--	-----

Table 2. Temperature set for the hot melt extrusion (HME) and 3D printing processes.....	158
Table 3. Complex viscosity of the filaments produced with different PCL:EudE ratios at extrusion and printing temperatures.....	166
Table 4. Physicochemical characteristics of printed solid forms (SF ₂ , SF ₃ , and SF ₄) prepared from the different filaments (Fil 2, Fil 3, and Fil 4, respectively).....	167

CAPÍTULO VII

Table 1. Cytokine cocktail concentration was applied to the Caco-2 model to induce the IBD model.....	191
Table 2. Physicochemical characterization of dexamethasone nanocapsules suspension (NC-EC-DEX) and its respective unloaded formulation (NC-EC-B).....	191

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	27
2.	OBJETIVOS	35
	2.1 OBJETIVO GERAL	35
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3.	CAPÍTULO I.....	39
	3.1 APRESENTAÇÃO.....	39
	3.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	39
4.	CAPÍTULO II	79
	4.1 APRESENTAÇÃO.....	79
	4.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	79
5.	CAPÍTULO III.....	105
	5.1 APRESENTAÇÃO.....	105
	5.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	105
6.	CAPÍTULO IV.....	145
	6.1 APRESENTAÇÃO.....	145
	6.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	145
7.	CAPÍTULO V	161
	7.1 APRESENTAÇÃO.....	161
	7.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	161
8.	CAPÍTULO VI.....	175
	8.1 APRESENTAÇÃO.....	175
	8.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO	175
9.	CAPÍTULO VII	193
	9.1 APRESENTAÇÃO.....	193
	9.2 MANUSCRITO	193
10.	DISCUSSÃO GERAL	227

11.	CONCLUSÕES.....	235
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	239
13.	BIOGRAFIA	247

1. INTRODUÇÃO

A personalização de terapias traz inúmeras vantagens aos pacientes, uma vez que características específicas de cada indivíduo, como idade, peso, estágio de doença, além de fatores genéticos e biológicos, exigem doses e cinética de liberação de fármacos adaptadas a cada condição (DURGA PRASAD REDDY; SHARMA, 2020; TRENFIELD *et al.*, 2019). Assim, a personalização permite o ajuste de dose, combinação de diferentes ingredientes ativos e redução de efeitos adversos (DUMPA *et al.*, 2021; GOYANES *et al.*, 2015a). Tomando como exemplo os comprimidos, uma das únicas maneiras de adaptar a dose de especialidades farmacêuticas é a partir da sua subdivisão. No entanto, essa prática, que é muito comum, pode levar a variações significativas de dose, comprometendo também a estabilidade do medicamento, e representando um sério risco para o paciente (HILL *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a impressão tridimensional (3D) de formas farmacêuticas tem se consolidado como uma tecnologia promissora na individualização de terapias medicamentosas, principalmente após 2015, quando o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o primeiro, e até agora único, medicamento fabricado pela tecnologia 3D comercializado, o Spritam[®], a base de levetiracetam. Diferentes técnicas têm sido propostas na obtenção de produtos a partir da impressão 3D. As mais utilizadas para a obtenção de produtos farmacêuticos são o leito de pós, técnica na qual o Spritam[®] é produzido, estereolitografia (SLA), sinterização seletiva a laser (SLS), processamento de luz digital (DLP) e as técnicas de extrusão, como a extrusão semissólida (SSE) e modelagem por deposição fundida (FDM) (DOS SANTOS *et al.*, 2021; SERRANO *et al.*, 2023).

A FDM é uma técnica de impressão 3D baseada na técnica de extrusão. Consiste na deposição de materiais fundidos, a partir da cabeça de extrusão aquecida da impressora, sobre uma mesa de construção. A cabeça de impressão é alimentada por filamentos poliméricos, que podem ser adquiridos comercialmente, ou produzidos pela técnica de extrusão a quente (SERRANO *et al.*, 2023). Assim, a cabeça de extrusão se move ao longo dos eixos x e y,

enquanto a descida da mesa de construção (eixo z) permite a deposição camada por camada do material fundido, resultado na formação do objeto no sentido *bottom-up* - de baixo para cima (AFSANA *et al.*, 2019; JOO *et al.*, 2020). Este método de impressão pode fabricar objetos ocos, bem como formas farmacêuticas com diferentes perfis de liberação de fármacos, o qual pode ser obtido pela alteração da porcentagem de preenchimento (FANOUS *et al.*, 2021; SAMARO *et al.*, 2020) ou relação área/volume das formulações (DOS SANTOS *et al.*, 2023). A FDM se apresenta como uma técnica que pode alcançar boa precisão de dose, a qual também é facilmente ajustada alterando parâmetros no software utilizado. Possui baixo custo, é versátil, e possui boa aplicabilidade para a produção de doses unitárias (GOYANES *et al.*, 2015b, 2015c).

Dentre os polímeros utilizados na produção de formas farmacêuticas por impressão 3D, especialmente pela técnica FDM, tem se buscado aqueles com características termoplásticas, que forneçam propriedades mecânicas e reológicas adequadas à produção dos filamentos e posterior impressão. A poli(ϵ -caprolactona) (PCL) é um poliéster alifático linear, hidrofóbico, semicristalino, com características termoplásticas reconhecidas e que tem sido usada com destaque no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e biomédicos por diversas técnicas. Além disso, suas características de biocompatibilidade, facilidade no processamento e baixo custo fazem da PCL um bom polímero modelo no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos por impressão 3D (GHARIBSHAHIAN *et al.*, 2023). Além da PCL, polímeros da família Eudragit[®] tem ganhado destaque pela sua versatilidade e variedade de propriedades atribuídas a eles. Os polímeros da família Eudragit[®] são polimetacrilatos sintéticos que podem ser catiônicos, aniônicos ou neutros dependendo das substituições feitas na estrutura primária comum a todos eles. Devido à aplicação vasta dessa família na produção de diferentes produtos farmacêuticos e também suas características termoplásticas, os polímeros pertencentes a ela se tornam bons candidatos na produção de formas farmacêuticas por impressão 3D (MUHINDO *et al.*, 2023).

Além disso, nas últimas décadas tem se destacado no meio científico a busca de sistemas capazes de controlar a liberação de fármacos em sítios de ação

específicos, potencializando a ação e reduzindo a sua toxicidade (SWETLEDGE *et al.*, 2021). Dentre os modelos estudados, encontram-se os sistemas nanoestruturados, os quais são capazes de, além de satisfazer as características citadas, melhorar a estabilidade química ou física de substâncias e promover seu transporte através de barreiras biológicas (ZHANG *et al.*, 2021). Esses sistemas se diferenciam dos convencionais, primeiramente pelo seu tamanho, com dimensões na faixa de 10^{-9} (portanto chamadas de nanopartículas) (OTTO; OTTO; DE VILLIERS, 2015), e versatilidade, encaixando-se nos requisitos para o seu uso pelas mais diversas vias de administração de fármacos. Além disso, as nanoestruturas podem ser classificadas, conforme sua origem, em orgânicas ou inorgânicas (TELEANU *et al.*, 2019). Entre os sistemas orgânicos mais relevantes na área farmacêutica tem-se os lipossomas, as nanopartículas poliméricas, nanoemulsões e nanopartículas lipídicas (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007). As nanopartículas poliméricas podem ser do tipo nanocápsulas, as quais se caracterizam por serem sistemas coloidais nos quais há um núcleo, geralmente oleoso, envolto de uma parede polimérica, sendo que o fármaco está adsorvido no invólucro polimérico e/ou disperso ou dissolvido no núcleo (DENG, S. *et al.*, 2020; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

A nanoencapsulação de fármacos tem inúmeras vantagens já relatadas, porém a sua utilização na forma de suspensão é ainda pouco usual e sua conversão em formas farmacêuticas sólidas continua representando um desafio para sua efetiva chegada ao mercado, por razões de estabilidade física e facilidade logística. Na literatura, os relatos da associação entre impressão 3D e fármacos nanoestruturados estão mais direcionadas as nanopartículas inorgânicas, do que as de origem orgânica. Beck e colaboradores (2017) desenvolveram dispositivos de administração de fármacos por FDM a partir de filamentos de poli (ϵ -caprolactona) (PCL) e Eudragit RL100 (ERL) com ou sem um agente formador de canal, o manitol. Tais dispositivos foram carregados com suspensões de nanocápsulas contendo deflazacort e Eudragit® RS 100 como polímero, e apresentaram perfis de liberação dependentes do material polimérico das formas sólidas e da presença do agente formador de canal. Mais recentemente, nanocápsulas poliméricas contendo resveratrol e curcumina

coencapsuladas foram incorporadas a hidrogéis e impressas pela técnica SSE obtendo nanomedicamentos redispersíveis (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022). A preparação desses dois sistemas 3D demonstraram ser uma estratégia eficiente na conversão de suspensão de nanocápsulas em formas farmacêuticas sólidas, no âmbito da medicina personalizada.

A dexametasona (DEX) (9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione) é um glicocorticoide de origem sintética derivada do cortisol, sendo reconhecida como um potente agente anti-inflamatório (SOUMYA; JOE, 2021; URBANŠKA; KAREWICZ; NOWAKOWSKA, 2014), praticamente insolúvel em água (1 mg mL^{-1}), levemente solúvel em diclorometano e moderadamente solúvel em etanol (DRUG BANK, 2023). É utilizada clinicamente como anti-inflamatório e agente imunossupressor, no tratamento de doenças como câncer, artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais (PUNDOLE; SUAREZ-ALMAZOR, 2020). A DEX pode ser encontrada em especialidades farmacêuticas na forma de comprimidos, creme, elixir, solução injetável e suspensão oftálmica, na sua forma ácido livre (DEX), de éster acetato (DEX-A) ou fosfato de sódio (DEX-F). A DEX-A é altamente hidrofóbica, enquanto a DEX-F é hidrofílica, cujas solubilidades em água são $0,1 \text{ mg mL}^{-1}$ e 500 mg mL^{-1} , respectivamente (EINMAHL *et al.*, 1999). Especificamente na forma de comprimidos, as especialidades farmacêuticas contendo dexametasona estão disponíveis no mercado nacional nas concentrações de 0,5 mg, 0,75 mg e 4 mg, prescritas no combate de distúrbios reumáticos/artríticos, cutâneos, oculares, glandulares, pulmonares, sanguíneos e gastrintestinais, podendo ser indicada tanto para pacientes adultos quanto para pediátricos. Além disso, o uso de dexametasona tem sido relatado em esquemas terapêuticos combinados para o combate de diferentes tipos de câncer, bem como dos efeitos adversos decorrentes do tratamento oncológico (BASHIR; ACOSTA, 2020). Durante a pandemia de COVID-19, seu emprego foi explorado no combate de sintomas relacionadas à doença (HORBY *et al.*, 2020).

Considerando o cenário apresentando acima, dada a inovação da impressão 3D no campo farmacêutico, ainda existem muitos fatores que precisam ser explorados no desenvolvimento de formas sólidas por essa tecnologia.

Também, há necessidade crescente de tornar mais versátil a aplicação desta tecnologia empregando matérias-primas de uso farmacêutico. Dessa forma, neste trabalho de vertente tecnológica, foram estudados a influência de fatores relacionados à impressão no sucesso de obtenção de formas sólidas, bem como seu efeito no perfil de liberação das formas impressas, usando a dexametasona como fármaco modelo. O efeito da solubilidade do fármaco sobre as propriedades das formas sólidas produzidas por impressão 3D também ganhou destaque, pelo emprego da dexametasona nas suas formas livre, de éster acetato e sal sódico. Além disso, as possibilidades da utilização de diferentes polímeros, como por exemplo a família Eudragit® na obtenção de produtos farmacêuticos impressos por 3D foi avaliada. A nanotecnologia também ganha destaque aqui pela nanoencapsulação da dexametasona, sua posterior secagem e avaliação biológica para que em etapas futuras, seu efeito na produção destas formas farmacêuticas por impressão 3D seja avaliado.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desse trabalho é desenvolver formas farmacêuticas sólidas por impressão 3D para a liberação customizada de fármacos, utilizando a técnica de deposição de material fundido, empregando a dexametasona como fármaco modelo. Foi estudado o efeito de fatores como a porcentagem de fármaco e preenchimento, presença de formador de canal, solubilidade do fármaco, propriedades do polímero.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisões bibliográficas sobre temas pertinentes a elaboração da tese de doutorado, como subsídio para o desenvolvimento das formulações propostas e com consequente redação de artigos de revisão para publicação (Capítulo I, II e III);
- Preparar, por extrusão à quente, filamentos a partir do polímero Poly(ϵ -caprolactona) (PCL), adicionados ou não de um formador de canal (manitol) e contendo dexametasona, para posterior produção das formas sólidas 3D (Capítulo IV);
- Caracterizar os filamentos preparados quanto as suas características térmicas, empregando técnicas de DSC e TGA, e físico-químicas, como teor do fármaco (Capítulo IV);
- Preparar formas sólidas contendo dexametasona, pela técnica de FDM, a partir dos filamentos de PCL, previamente carregados com o fármaco (dexametasona), a fim de verificar a influência de diferentes parâmetros nas propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas das formas sólidas (Capítulo IV);
- Desenvolver formas sólidas, pela técnica de FDM, contendo dexametasona e seus derivados de diferentes solubilidades (dexametasona, acetato de

dexametasona e fosfato de dexametasona), a partir dos filamentos de PCL previamente carregados com o fármaco (Capítulo V);

- Desenvolver filamentos contendo dexametasona utilizando blendas dos polímeros PCL e Eudragit E PO (Capítulo VI);
- Produzir e caracterizar formas sólidas de dexametasona, pela técnica deposição de material fundido, com os filamentos PCL:Eudragit E, previamente carregados com o fármaco (Capítulo VI);
- Preparar e caracterizar nanocápsulas poliméricas contendo dexametasona, pela técnica deposição interfacial de polímero pré-formado, empregando um polímero de alto ponto fusão (etilcelulose) (Capítulo VII);
- Estudar o efeito da secagem por liofilização nas propriedades físico-químicas das nanocápsulas desenvolvidas neste estudo como possível estratégia para incorporar essas formas secas à formulações impressas em 3D;
- Avaliar os efeitos biológicos *in vitro* das formulações nanoestruturadas empregando modelos celulares intestinais saudáveis ou inflamados (Capítulo VII).

**CAPÍTULO I. 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in
Personalized Medicine**

3. CAPÍTULO I

3.1 APRESENTAÇÃO

Os capítulos I, II, e III são compostos por artigos de revisão que reúnem conceitos básicos relacionado à impressão 3D, nanotecnologia, técnicas de caracterização e polímeros utilizados nas técnicas de impressão, e compõem o conhecimento básico que permeará a construção dessa tese.

No primeiro capítulo, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 41 – 75, as vantagens da associação da nanotecnologia e a impressão 3D no sucesso de obtenção de formas sólidas foi estudada. Tendo em vista a inovação desse setor, é de grande importância avaliar o cenário atual de pesquisa no que diz respeito ao uso conjunto dessas duas técnicas. Portanto, aqui, estão apresentados os resultados obtidos após extensa revisão bibliográfica sobre as potencialidades da aliança entre o uso da impressão 3D e da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos farmacêuticos ou com aplicação biomédica. Essa revisão está publicada no periódico científico *Advanced Functional Materials*, (Fator de impacto, 2023: 19,0).

dos Santos J, de Oliveira R, de Oliveira TV, Velho MC, Konrad MV, da Silva, GS, Deon M, Beck RCR. 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. Adv Funct Mat, 2021; 31(16): 2009691. doi: 10.1002/adfm.202009691

3.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO II. A critical review of traditional and advanced
characterisation tools to drive formulators towards the rational
development of 3D printed oral dosage forms**

4. CAPÍTULO II

4.1 APRESENTAÇÃO

Mais que produzir formas farmacêuticas por impressão 3D, usando técnicas e materiais adequados para essa finalidade, é imprescindível caracterizá-las propriamente. Pela inovação da técnica, muito autores tem lançado mão de técnicas e metodologias de caracterização já empregadas para formas farmacêuticas produzidas de maneira convencional. Mas seriam elas as mais adequadas tendo em vista as diferenças das técnicas? Tentando responder essa pergunta, buscamos avaliar de forma crítica as principais técnicas de caracterização utilizadas atualmente para avaliar formas de farmacêuticas orais produzidas por impressão 3D. O artigo de revisão resultante dessa análise encontra-se publicado no periódico *International Journal of Pharmaceutics* (Fator de impacto 2023: 5,8), e no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 81 – 101.

Deon M, dos Santos J, de Andrade DF, Beck RCR. A critical review of traditional and advanced characterisation tools to drive formulators towards the rational development of 3D printed oral dosage forms. Int. J. Pharm. 2022; 628:122293. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122293.

4.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO III. Eudragit®: A versatile family of polymers for hot melt
extrusion and 3D printing processes in pharmaceuticals**

5. CAPÍTULO III

5.1 APRESENTAÇÃO

Diferentes polímeros termoplásticos têm sido explorados na produção de formas sólidas por impressão 3D, principalmente no que diz respeito a técnica FDM (JACOB *et al.*, 2020). Destacam-se nesse sentido os polimetacrilatos, representados principalmente pelos polímeros da família Eudragit®. Essa família possui vários representantes, com características diversas, solubilidades em diferentes condições de pH, e também com diferentes propriedades de permeabilidade (PATRA *et al.*, 2017). Tais características tornam essa família atrativa para seu uso para a impressão 3D de sistemas de liberação de fármacos.

Sendo assim, nesse capítulo, é apresentada uma extensa revisão de literatura das principais aplicações dos polímeros da família Eudragit no desenvolvimento de formas farmacêuticas produzidas por extrusão à quente, seguida ou não de impressão 3D pela técnica de deposição por modelagem fundida, ou ainda empregando outras técnicas de impressão 3D disponíveis.

Essa revisão está publicada na edição especial “3D-Printed Solid Pharmaceutical Formulations: Physicochemical Properties and Modified Release”, do periódico *Pharmaceutics* (Fator de impacto 2022: 5,4), e no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 107– 142.

dos Santos J, da Silva GS, Velho MC, Beck RCR. Eudragit®: A Versatile Family of Polymers for Hot Melt Extrusion and 3D Printing Processes in Pharmaceutics. Pharmaceutics, 2021. 13:1424. doi: 10.3390/pharmaceutics13091424.

5.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO IV. Multiple variable effects in the customisation of fused
deposition modelling 3D-printed medicines: A design of experiments (DoE)
approach**

6. CAPÍTULO IV

6.1 APRESENTAÇÃO

Como toda tecnologia inovadora, a impressão 3D de formas farmacêuticas ainda apresenta uma série de lacunas no que diz respeito à sua formulação, materiais a serem utilizados, excipientes e suas funções, além dos parâmetros que influenciam suas propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas. Além disso, a série de modificações que podem ser efetuadas no *software* da impressora, com relação a estrutura interna das formas e sua constituição, também são bastante extensas. Fatores como a porcentagem de fármaco (SKOWYRA; PIETRZAK; ALHNAN, 2015), porcentagem de preenchimento (SAMARO *et al.*, 2020) e presença de canais na forma farmacêutica (BECK *et al.*, 2017), já se demonstraram capazes de influenciar as propriedades das formas produzidas, mas nunca foram estudadas de maneira conjunta.

Sendo assim, nesse capítulo, estão apresentados os resultados obtidos na primeira fase de estudos experimentais dessa tese, na qual foi avaliada a influência dos fatores porcentagem de fármaco, presença do formador de canal (manitol), e do percentual de preenchimento das formas sólidas sobre suas propriedades biofarmacêuticas, empregando um planejamento fatorial completo (2³). Os resultados deste estudo estão apresentados na forma de artigo, publicado no periódico *International Journal of Pharmaceutics*, 597 (2021) 120331 (Fator de impacto 2023: 5,8), e no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 147 – 158.

dos Santos J, Deon M, da Silva GS, Beck RCR. Multiple variable effects in the customisation of fused deposition modelling 3D-printed medicines: A design of experiments (DoE) approach. Int. J. Pharm. 2021; 597:120331. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120331

6.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO V. 3D printed matrix solid forms: Can the drug solubility
and dose customisation affect their controlled release behaviour?**

7. CAPÍTULO V

7.1 APRESENTAÇÃO

Uma vez compreendidos os efeitos de determinados parâmetros na impressão 3D, também é importante entender o papel da solubilidade do fármaco e seu efeito na liberação desses sistemas. Como já citado na introdução dessa tese, a dexametasona é um fármaco que se apresenta em três diferentes solubilidades. Assim, mostra-se como um fármaco modelo adequado para a investigação dos efeitos dessas diferentes características físico-químicas na liberação do fármaco de formas farmacêuticas produzidas por impressão 3D, pela técnica de deposição por modelagem fundida. Outro ponto importante, e considerado umas das principais vantagens atribuídas a impressão 3D de medicamentos, é a customização de doses, que pode ser obtida pela impressão de formas farmacêuticas de diferentes tamanhos. Mas teria essa mudança de tamanho um efeito na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica? Buscando respostas a esses questionamentos, o efeito da solubilidade do fármaco e da customização da dose na liberação do fármaco foi estudado.

Os resultados deste estudo estão apresentados na forma de artigo, publicado no periódico *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, (2023), 100153 (Fator de impacto 2023: 4,7), e no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 163 – 172.

dos Santos J, Balbinot GS, Buchner, S, Collares FM, Windbergs M, Deon M, Beck RCR. 3D printed matrix solid forms: Can the drug solubility and dose customisation affect their controlled release behaviour? Int. J. Pharm. X. 2023; 5:100153. doi: 10.1016/j.ijpx.2022.100153.

7.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO VI. Poly(ϵ -caprolactone) and Eudragit E blends
modulate the drug release profiles from FDM printlets**

8. CAPÍTULO VI

8.1 APRESENTAÇÃO

Escolher o polímero adequado para a produção de formas farmacêuticas por impressão 3D é imprescindível no desenvolvimento desses sistemas, tendo em vista o objetivo do formulador. Nos primeiros trabalhos apresentados nessa tese, a PCL, polímero com características hidrofóbicas, foi utilizado como matriz polimérica. Como resultado, as formas farmacêuticas produzidas apresentaram liberação controlada por longo período. Ainda assim, devido as boas características mecânicas e de printabilidade da PCL, ela ainda continua sendo um bom polímero para impressão 3D. Dessa forma, uma alternativa proposta nesta tese para aumentar a velocidade de liberação do fármaco a partir destas formas sólidas, foi o emprego de blendas da PCL com polímeros de características mais hidrofílicas. Assim, blendas de PCL com o polímero Eudragit E foram preparadas em diferentes proporções, e o efeito dessa mistura foi avaliado nas características de printabilidade e liberação de fármacos a partir das formas farmacêuticas sólidas impressas.

O manuscrito apresentado encontra-se publicado no periódico *International Journal of Pharmaceutics*, 647 (2023) 123533, fator de impacto (2023) 5,8, e no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 177 – 189.

dos Santos J, Kielholz T, Funk NL, Balbinot GS, Daitx TS, Petzhold CL, Buchner S, Collares FM, Windbergs M, Beck RCR. Poly(ϵ -caprolactone) and Eudragit E blends modulate the drug release profiles from FDM printlets. Int. J. Pharm. 2023; 647:123533. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123533.

8.2 ENCARTE DE PUBLICAÇÃO

**CAPÍTULO VII. Freeze-dried dexamethasone-loaded nanocapsules
intended for 3D printing of medicines: development and *in vitro* evaluation**

9. CAPÍTULO VII

9.1 APRESENTAÇÃO

No contexto dessa tese, o efeito da nanoestruturação de fármacos no desenvolvimento de formas farmacêuticas por impressão 3D também era objeto de estudo. No entanto, primeiramente se fez necessário, como etapa prévia, o desenvolvimento dessas partículas, sua caracterização e avaliação *in vitro*. Dessa forma, nanocápsulas poliméricas compostas por etilcelulose, como polímero, e contendo dexametasona, como fármaco-modelo, foram desenvolvidas e liofilizadas. A liofilização visou o aumento da estabilidade coloidal do sistema, em função do tempo de armazenamento. A avaliação *in vitro* das nanopartículas desenvolvidas frente a modelos celulares intestinais (Caco-2), tanto saudáveis como inflamados, foram realizadas durante período de doutorado sanduíche na Goethe Universität Frankfurt am Main, Alemanha, com supervisão da Professora Maike Windbergs, no período de outubro de 2022 a abril de 2023.

Os resultados obtidos estão apresentados na forma de manuscrito, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 195 – 223, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico

9.2 MANUSCRITO

10. DISCUSSÃO GERAL

Desde 2015, quando o primeiro medicamento fabricado por impressão 3D foi aprovado pelo órgão de regulação dos Estados Unidos, o FDA, houve um crescente interesse na utilização dessa técnica para a produção de novos produtos farmacêuticos, principalmente pela potencialidade de personalização de terapias demonstrada por esse método de produção (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021). Embora haja um crescente aporte de pesquisadores dedicados a explorar as possibilidades vislumbradas pela aplicação da impressão 3D no desenvolvimento e produção de medicamentos, questões primordiais ainda necessitam respostas. Uma grande quantidade de variáveis pode afetar o desempenho desses produtos, sejam elas relacionadas a composição da forma farmacêutica (fármaco, polímero e demais excipientes), ou até mesmo com as propriedades do software, no qual parâmetros de impressão podem ser alterados minimamente, e resultarão em formas com características distintas.

Por esses motivos, na primeira etapa prática desse trabalho (Capítulo IV), estudamos os parâmetros que isolados ou concomitantemente, poderiam afetar a liberação do fármaco das formas sólidas produzidas, principalmente nas primeiras horas, vislumbrando o desenvolvimento de um sistema com um baixo efeito *burst* na liberação do fármaco. Uma das características mais exploradas pelos pesquisadores na produção de formas farmacêuticas por impressão 3D é a porcentagem de preenchimento dos impressos, uma vez que ela pode ser ajustada diretamente no software da impressora, e permite variações de zero a cem (KORTE; QUODBACH, 2018). Assim, perfis de liberação podem ser modulados conforme o preenchimento, ao mesmo tempo que a dose do produto final também pode ser modificada, considerando que um menor preenchimento, resulta em menos material depositado, e conseqüentemente menos fármaco presente na formulação final. O contrário também se aplica, ou seja, quanto maior o preenchimento, mais fármaco presente (ELKASABGY; MAHMOUD; MAGED, 2020). Nesse sentido, uma forma de modular a liberação, mas sem afetar a dose no impresso, pode ser a adição de formadores de canais à formulação. Quando em contato com o meio de liberação, os formadores de

canais solubilizam, formando como o próprio nome refere, canais, que servirão de caminho para que o meio permeie a forma, solubilizando o fármaco que está no seu interior (ALDERBORN, 2015). Em formulações que aliam um perfil de preenchimento que propicie a entrada de meio (como é o caso do 50% de preenchimento que foi usado durante o capítulo IV desse trabalho), a presença de formador de canal age sinergicamente na modulação do perfil de liberação.

Além disso, as características inerentes ao fármaco de escolha também podem afetar na liberação do mesmo. Devido a isso, na sequência desse trabalho (Capítulo V), a formulação que apresentou perfil de liberação mais rápido no trabalho anterior foi escolhida, e foi impressa, porém com fármacos de características distintas. Nesse caso a dexametasona continua sendo um bom fármaco modelo, por apresentar-se nas formas hidrofóbicas como DEX base e DEX-A e também hidrofílica com caso da DEX-F (EINMAHL et al., 1999). Como já era esperado, a DEX-F teve uma velocidade maior de liberação da forma impressa, devido a suas características físico-químicas, chegando a aproximadamente 50%, mesmo impressa em uma matriz hidrofóbica como a PCL. Outro fato interessante encontrado aqui, é que ao imprimirmos formas com o fármaco de mesma natureza, mas com tamanhos diferentes, e por consequência diferentes doses, o perfil de liberação permaneceu inalterado e sobreposto. Trata-se, portanto, de um achado interessante ao se comparar aos comprimidos obtidos por compressão, no qual esse resultado é dificilmente alcançado pela mudança na relação superfície volume e até mesmo em relação a outras formas impressas por 3D e que demonstraram a influência da relação superfície volume na liberação do fármaco (Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets GOYANES *et al.*, 2015). Quando se fala em medicina personalizada esse resultado é de extrema importância, uma vez que, embora haja um aumento ou diminuição da dose, que será alcançada pelo aumento ou diminuição do tamanho da formulação, não deve haver uma diferença no tempo de ação desse medicamento entre diferentes indivíduos.

Além dos parâmetros citados, a escolha do polímero que irá compor primordialmente a formulação, como no caso da técnica FDM, ou de outros materiais utilizados por diferentes técnicas de impressão 3D, afetam diretamente

a qualidade e as características do produto final. A PCL é um poliéster alifático linear, biocompatível e biodegradável, que vem sendo bastante utilizada para a produção de implantes e *scaffolds* (HOLLÄNDER *et al.*, 2016; VIIDIK *et al.*, 2021). A PCL foi escolhida para compor esse trabalho pelos motivos citados, e por ser um material que não sofre erosão e nem incha, constituindo-se dessa forma de um material adequado para avaliar a influência de outros parâmetros na liberação, por não ser capaz de interferir na mesma, num curto espaço de tempo. Com o uso da PCL foi possível atribuir a porcentagem de preenchimento, porcentagem de fármaco, presença de formador canal, dose e solubilidade do fármaco como fatores que influenciam a liberação a partir das formas sólidas. Além disso, o uso da PCL e os resultados obtidos evidenciaram o potencial desse material e dos impressos para o desenvolvimento de implantes intratumorais contendo DEX.

Além da PCL, outros polímeros também têm sido utilizados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos por impressão 3D, tais como os metacrilatos, conhecidos vastamente sob a marca Eudragit®. Por terem a mesma estrutura básica, porém com substituintes diferentes, os polímeros da família Eudragit possuem características físico-químicas distintas, o que os proporcionam inúmeras versatilidades. Polímeros como o Eudragit E tem sido vastamente utilizado para a impressão de comprimidos de liberação imediata (SADIA *et al.*, 2016) e também como agentes mascaradores de sabor (WANG *et al.*, 2020). Considerando que o emprego da PCL como polímero principal resultou em perfil de liberação prolongado a partir das formas sólidas produzidas, que nos levou a discussão sobre o desenvolvimento de implantes customizáveis (tamanho e dose, por exemplo, além do perfil de liberação), testar outros materiais poliméricos que possam ser utilizados para administração oral de fármacos, ou seja com uma velocidade de liberação não tão lenta do fármaco, nos parece ser um caminho promissor. Entre esses materiais alternativos, estão os representantes da família Eudragit, considerando sua versatilidade e propriedades termoplásticas. As considerações acima nos levaram a realizar uma revisão da literatura sobre o emprego de polímeros da família Eudragit em técnicas de extrusão por fusão a quente, conjugadas ou não a impressão 3D. Essa revisão deu

origem ao artigo de revisão constante no Capítulo III desta tese. Os dados colhidos no campo da teoria se mostraram aplicáveis na prática pela realização de blendas poliméricas entre PCL e Eudragit E, em diferentes proporções, que trouxeram aumento na velocidade de liberação da dexametasona dos sistemas desenvolvidos (Capítulo VII). Além disso a avaliação da printabilidade e características reológicas dos filamentos mostraram que apesar do aumento da proporção de Eudragit E ser interessante para que se tenha melhores características de liberação do fármaco, mecanicamente a PCL atua estabilizando o filamento, possibilitando assim que o mesmo seja obtido pelo processo de impressão 3D.

A impressão 3D de produtos farmacêuticos tem chamado atenção pelo fato de gerar inúmeras possibilidades, tais como personalizar terapias, facilitar a prática clínica e desenvolver novos sistemas de liberação de fármacos (SEOANE-VIAÑO *et al.*, 2021). Neste contexto, portas tem se aberto para que a impressão 3D se alie ao uso de outras plataformas tecnológicas, tais como a nanotecnologia. Produtos na escala nano podem ser úteis para melhorar características mecânicas de filamentos e tintas utilizados na impressão (TAMJID *et al.*, 2020), aumentar a adesão celular em *scaffolds* impressos (MONDAL *et al.*, 2020), propiciar atividade antibacteriana (DENG, Y. *et al.*, 2020), funcionar como sistemas estímulo-resposta (NIGOGHOSSIAN *et al.*, 2020) e/ou teranósticos (CEYLAN *et al.*, 2019), e claro carregar fármacos e moléculas bioativas, protegendo-os e melhorando suas propriedades (ALLAHHAM *et al.*, 2020; LIU; TAGAMI; OZEKI, 2020). Ao mesmo tempo, além do auxílio das nanoestruturas na melhora das propriedades de materiais impressos em 3D, as formas impressas por 3D podem funcionar como um meio de entrega de nanossistemas ou seus bioativos encapsulados. Esses nanossistemas são produzidos geralmente na forma líquida ou em pó, e, por vezes, tem pouca estabilidade, ou até mesmo pouca aceitação por parte tanto dos pacientes, como do mercado. Destacam-se na utilização em associação com a impressão 3D as nanoestruturas inorgânicas, como nanopartículas de prata (RAZZI *et al.*, 2020) e nanopartículas de sílica mesoporosa (MIN *et al.*, 2015),

até nanopartículas orgânicas, como as nanopartículas poliméricas (WEI *et al.*, 2020) e as formadas por celulose (AJDARY *et al.*, 2020).

Em estudos prévios, nosso grupo de pesquisa já havia demonstrado, pela primeira vez, a possibilidade de incorporar nanocápsulas poliméricas a sistemas impressos por 3D, como uma plataforma inovadora para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (BECK *et al.*, 2017). Nesse estudo, as formas sólidas foram primeiramente impressas pelo método FDM, usando PCL ou Eudragit RL 100 como matrizes poliméricas. No passo seguinte à impressão, as formas sólidas foram deixadas em contato, por imersão, com as nanocápsulas a fim de que essas penetrassem na estrutura polimérica. Através dessa abordagem foi possível obter com sucesso sistemas carreadores das nanopartículas impressos por 3D. É reconhecido na literatura, porém, que as técnicas de imersão em soluções não são as mais efetivas para o carregamento de fármacos em matrizes poliméricas, uma vez que acontecem de forma passiva (GOYANES *et al.*, 2015c). A alternativa mais efetiva que vem sendo utilizada, e com alta porcentagem de sucesso, é a obtenção dos filamentos já carregados com o fármaco pela técnica de extrusão a quente (BANDARI *et al.*, 2021), mas que tem sido pouco explorada para sistemas nanocarreadores, considerando os desafios desta aliança. Sendo assim, nós hipotetizamos que a secagem dessas nanopartículas facilite a sua incorporação nos filamentos para posterior impressão.

Para isso, porém, é necessário que as nanopartículas não sejam desestabilizadas durante os processos de extrusão e impressão, uma vez que ambos são feitos sob altas temperaturas. Dessa forma a etilcelulose foi escolhida para a produção de nanocápsulas contendo DEX, uma vez que essa possui ponto de fusão elevado, e que em um futuro cenário onde as nanocápsulas sejam incorporadas aos filamentos, isso não cause nenhum dano a sua parede polimérica. Portanto, no capítulo VII deste trabalho, o desenvolvimento e caracterização dos sistemas nanométricos contendo dexametasona, e usando etilcelulose como polímero, foi descrito, bem como sua secagem, a posterior avaliação *in vitro* frente a células humanas. Os resultados encontrados demonstraram ser promissores para a posterior incorporação desses sistemas em

filamentos e impressão de formas sólidas como uma nova plataforma para o desenvolvimento de novos nanomedicamentos.

Com o desenvolvimento dessa tese, foi possível avançar no conhecimento relacionado ao uso da impressão 3D como uma estratégia para a personalização de terapias. Aqui podemos observar a capacidade de excipientes já usados na produção de formas farmacêuticas tradicionais, em também modular a liberação de fármacos das formas impressas, reforçar a importância de se atentar às características tanto do fármaco quanto dos polímeros, dependendo do objetivo do formulador. Esse trabalho abre portas para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos por impressão 3D bem como se mostra promissor no que diz respeito à aliança de tecnologias como a nanotecnologia e a impressão 3D.

11. CONCLUSÕES

- As revisões bibliográficas realizadas pavimentaram o conhecimento necessário ao desenvolvimento da tese;
- Formas sólidas compostas por PCL e contendo dexametasona foram desenvolvidas por impressão 3D pela técnica FDM, a partir de um planejamento fatorial;
- Fatores como porcentagem de fármaco, porcentagem de preenchimento e presença de formador de canal nas formulações impressas foram capazes de modular a liberação do fármaco;
- As formas sólidas produzidas com PCL apresentam potencial para o desenvolvimento de implantes tumorais;
- A utilização de fármacos com diferentes características de solubilidade aquosa levou à obtenção de diferentes perfis de liberação, mesmo considerando sua composição como uma matriz hidrofóbica;
- O tamanho, e por consequência a dose, das formas sólidas não foram capazes de influenciar o perfil de liberação do fármaco a partir das matrizes inertes compostas por PCL, permitindo o ajuste de doses, sem alteração no seu perfil biofarmacêutico avaliado;
- O aumento da porcentagem de Eudragit E em blendas com PCL foi capaz de aumentar a velocidade de liberação da DEX, sem perder as características de printabilidade;
- Foram desenvolvidas nanocápsulas poliméricas formadas por etilcelulose como polímero principal, contendo dexametasona, que puderam ser secas pela técnica de liofilização, empregando manitol como crioprotetor.
- As nanocápsulas secas apresentaram recuperação do tamanho nanométrico após redispersão aquosa e se mostraram promissoras para aprofundar futuramente a aliança destas partículas com a impressão 3D.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFSANA *et al.* 3D Printing in Personalized Drug Delivery. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 24, n. 42, p. 5062–5071, 2019.
- ALDERBORN, Göran. Comprimidos e Compactação. *In*: AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. (org.). **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier, 2015. p. 484–527.
- BASHIR, Qaiser; ACOSTA, Mark. Comparative Safety, Bioavailability, and Pharmacokinetics of Oral Dexamethasone, 4-mg and 20-mg Tablets, in Healthy Volunteers Under Fasting and Fed Conditions: A Randomized Open-label, 3-way Crossover Study. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, [s. l.], v. 20, n. 11, p. 768–773, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.06.022>.
- BECK, R. C.R. *et al.* 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 528, n. 1–2, p. 268–279, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.074>.
- CEYLAN, Hakan *et al.* 3D-Printed Biodegradable Microswimmer for Theranostic Cargo Delivery and Release. **ACS Nano**, [s. l.], v. 13, p. 3353–3362, 2019.
- DE OLIVEIRA, Thayse Viana *et al.* Redispersible 3D printed nanomedicines : An original application of the semisolid extrusion technique. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 624, n. July, p. 122029, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122029>.
- DENG, Yi *et al.* A Bacteria-Triggered pH-Responsive Osteopotentiating Coating on 3D-Printed Polyetheretherketone Scaffolds for Infective Bone Defect Repair. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 59, n. 26, p. 12123–12135, 2020.
- DENG, Siyuan *et al.* Polymeric nanocapsules as nanotechnological alternative for drug delivery system: Current status, challenges and opportunities. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 10, n. 5, 2020.
- DOS SANTOS, Juliana *et al.* 3D printed matrix solid forms: Can the drug

solubility and dose customisation affect their controlled release behaviour?.

International Journal of Pharmaceutics: X, [s. l.], v. 5, n. December 2022, p. 100153, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100153>.

DOS SANTOS, Juliana *et al.* 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. **Advanced Functional Materials**, [s. l.], v. 31, n. 16, p. 2009691, 2021.

DUMPA, Nagireddy *et al.* 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 600, n. December 2020, p. 120501, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120501>.

DURGA PRASAD REDDY, R.; SHARMA, Varun. Additive manufacturing in drug delivery applications: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 589, n. August, p. 119820, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119820>.

DRUG BANK, 2023 disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB01234>. Acesso em 12 de agosto de 2023.

EINMAHL, S *et al.* Concomitant and controlled release of dexamethasone and 5-fluorouracil from poly (ortho ester). **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 185, n. 2, p. 189–198, 1999.

ELKASABGY, Nermeen A.; MAHMOUD, Azza A.; MAGED, Amr. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 588, n. August, p. 119732, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>.

FANOUS, Marina *et al.* Development of immediate release 3D-printed dosage forms for a poorly water-soluble drug by fused deposition modeling: Study of morphology, solid state and dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 599, p. 120417, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120417>.

GHARIBSHAHIAN, Maliheh *et al.* Recent advances on 3D-printed PCL-based composite scaffolds for bone tissue engineering. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 11, n. June, 2023.

GOYANES, Alvaro *et al.* 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-

- ASA and 5-ASA) tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 89, p. 157–162, 2015a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.003>.
- GOYANES, Alvaro *et al.* Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 494, n. 2, p. 657–663, 2015b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.
- GOYANES, Alvaro *et al.* Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 496, n. 2, p. 414–420, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015c.10.039>.
- GUTERRES, Sílvia S.; ALVES, Marta P.; POHLMANN, Adriana R. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. **Drug Target Insights**, [s. l.], v. 2, p. 147–157, 2007.
- HILL, Shaynan *et al.* Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half-Tablets of 6 Commonly Split Medications. **Journal of Managed Care Pharmacy**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 253–261, 2009. Disponível em: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2009.15.3.253>.
- HOLLÄNDER, Jenny *et al.* Three-Dimensional Printed PCL-Based Implantable Prototypes of Medical Devices for Controlled Drug Delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 105, n. 9, p. 2665–2676, 2016.
- HORBY, Peter *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], p. 1–11, 2020.
- JACOB, Shery *et al.* 3D Printing Technologies: Recent Development and Emerging Applications in Various Drug Delivery Systems. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 220, 2020.
- JOO, Yechan *et al.* The advent of a novel manufacturing technology in pharmaceutics : superiority of fused deposition modeling 3D printer. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, [s. l.], v. 50, p. 131–145, 2020.
- KORTE, Carolin; QUODBACH, Julian. 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 3333–3342, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-018-1017-0>.

- MONDAL, Sudip *et al.* Hydroxyapatite nano bioceramics optimized 3D printed poly lactic acid scaffold for bone tissue engineering application. **Ceramics International**, [s. l.], v. 46, p. 3443–3455, 2020.
- MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 385, n. 1–2, p. 113–142, 2010.
- MUHINDO, Derick *et al.* Recent Advances in the Applications of Additive Manufacturing (3D Printing) in Drug Delivery: A Comprehensive Review. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 1–22, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02524-9>.
- NIGOGHOSSIAN, Karina *et al.* Upconversion 3D Printed Composite with Multifunctional Applications for Tissue Engineering and Photodynamic Therapy. **Journal of Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 638–652, 2020.
- OTTO, Daniel P; OTTO, Anja; DE VILLIERS, Melgardt M. Differences in physicochemical properties to consider in the design, evaluation and choice between microparticles and nanoparticles for drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 763–777, 2015. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2015.988135>.
- PUNDOLE, Xerxes; SUAREZ-ALMAZOR, Maria E. Cancer and Rheumatoid Arthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 445–462, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.05.003>.
- SAMARO, A. *et al.* Screening of pharmaceutical polymers for extrusion-Based Additive Manufacturing of patient-tailored tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 586, n. June, 2020.
- SEOANE-VIAÑO, Iria *et al.* Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 174, p. 553–575, 2021.
- SERRANO, Dolores R. *et al.* 3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 313, 2023.
- SKOWYRA, Justyna; PIETRZAK, Katarzyna; ALHNAN, Mohamed A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused

- deposition modelling (FDM) 3D printing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 68, p. 11–17, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>.
- SOUMYA, S.; JOE, I. Hubert. A combined experimental and quantum chemical study on molecular structure, spectroscopic properties and biological activity of anti-inflammatory Glucocorticosteroid drug, Dexamethasone. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1245, p. 130999, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130999>.
- SWETLEDGE, Sean *et al.* Distribution of polymeric nanoparticles in the eye: implications in ocular disease therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00745-9>.
- TAMJID, Elnaz *et al.* Sustainable drug release from highly-porous and architecturally-engineered composite scaffolds prepared by 3D printing. **Journal of Biomedical Materials Research A**, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 1426–1438, 2020.
- TELEANU, Daniel Mihai *et al.* Neurotoxicity of Nanomaterials : An Up-to-Date Overview. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 9, n. 96, p. 1–14, 2019.
- TRENFIELD, Sarah J. *et al.* Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 1081–1094, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
- URBAŃSKA, Justyna; KAREWICZ, Anna; NOWAKOWSKA, Maria. Polymeric delivery systems for dexamethasone. **Life Sciences**, [s. l.], v. 96, n. 1–2, p. 1–6, 2014.
- VIIDIK, Laura *et al.* Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], n. May, p. 105619, 2021.
- ZHANG, Weisen *et al.* Development of Polymeric Nanoparticles for Blood–Brain Barrier Transfer—Strategies and Challenges. **Advanced Science**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 2003937, 2021.

13. BIOGRAFIA

A autora da tese é Farmacêutica (2016) e Mestre em Ciências Farmacêuticas (2019) formada pela Universidade Federal de Santa Maria. Durante o período de graduação e mestrado, focou seus estudos no desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para a avaliação de produtos farmacêuticos.

Em 2019, iniciou os estudos de doutorado sob orientação do Prof, Dr. Ruy Carlos Ruver Beck no Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, focando seus estudos no desenvolvimento e caracterização de formas farmacêuticas sólidas por impressão 3D, bem como a incorporação de materiais nanoestruturados a esses sistemas. No período de outubro de 2022 a abril de 2023, realizou período de doutorado sanduíche na Goethe University/ Frankfurt am Main, Alemanha.

Ainda em 2022, idealizou em parceria com colegas, a Start-up Formula 3D, focada no desenvolvimento de soluções inovadoras por impressão 3D no campo da medicina personalizada.

Colaborações publicadas durante o período do curso de doutorado:

- 1) Chaves, P.S., **Dos Santos, J.**, Pohlmann, A.R., Guterres, S.S., Beck, R.C.R., Santos, J. Dos, Pohlmann, A.R., Guterres, S.S., 2020. Sublingual tablets containing spray-dried carvedilol-loaded nanocapsules: development of an innovative nanomedicine. *Pharm. Dev. Technol.* 0, 1–10. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1785498>
- 2) Fontana, M.C., Laureano, J.V., Forgearini, B., **Dos Santos, J.**, Pohlmann, A.R., Guterres, S.S., Araujo, B.V. De, Beck, R.C.R., 2020. Spray-dried raloxifene submicron particles for pulmonary delivery: Development and in vivo pharmacokinetic evaluation in rats. *Int. J. Pharm.* 585, 119429. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119429>
- 3) de Oliveira, T.V., de Oliveira, R.S., **dos Santos, J.**, Funk, N.L., Petzhold, C.L., Beck, R.C.R., 2022. Redispersible 3D printed nanomedicines: An

- original application of the semisolid extrusion technique. *Int. J. Pharm.* 624, 122029. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122029>
- 4) Schmidt, L.M., **dos Santos, J.**, de Oliveira, T.V., Funk, N.L., Petzhold, C.L., Benvenuti, E.V., Deon, M., Beck, R.C.R., 2022. Drug-loaded mesoporous silica on carboxymethyl cellulose hydrogel: Development of innovative 3D printed hydrophilic films. *Int. J. Pharm.* 620, 121750. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121750>
- 5) de Oliveira, R.S., Funk, N.L., **Santos, J.**, de Oliveira, T.V., de Oliveira, E.G., Petzhold, C.L., Costa, T. M. H., Benvenuti, E.V., Deon, M., Beck, R.C.R., 2023. Bioadhesive 3D-Printed Skin Drug Delivery Polymeric Films: From the Drug Loading in Mesoporous Silica to the Manufacturing Process. *Pharmaceutics* 15, 20.
- 6) Funk, N.L.; Leão, J.; **dos Santos, J.**; de Oliveira, J.V.R.; de Andrade, D.F.; Beck, R.C.R. Nanomedicines obtained by 3D printing. *In: ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*, 2. ed., Springer, *In press*.