

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Formas farmacêuticas inovadoras em neonatologia**

**Beatriz Anacleto Miranda**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto,  
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e e  
coorientado pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica Assistente no Hospital  
de Santa Maria

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2023**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Formas farmacêuticas inovadoras em neonatologia**

**Beatriz Anacleto Miranda**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto,  
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e e  
coorientado pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica Assistente no Hospital  
de Santa Maria

**2023**







## **Agradecimentos**

Quero agradecer a todos os que me acompanharam ao longo deste percurso desde o início desta caminhada e em especial:

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Joana Marto e Dra. Filipa Cosme Silva, pela disponibilidade constante e por não me deixarem desistir, motivando me sempre mesmo nos momentos complicados. Agradecer também por todo o conhecimento e materiais partilhados para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, ao meu irmão, e ao Pedro, por acreditarem sempre em mim. Por me compreenderem, motivarem e darem sempre o apoio necessário que tanto preciso.

Aos meus amigos, a cada um em especial, por terem sido a minha segunda família ao longo destes anos e principalmente pelo companheirismo, presença, compreensão e todas as conversas e paciência que foi necessária.



## **Resumo**

A população pediátrica apresenta características e necessidades físicas, sociais, cognitivas e farmacocinéticas distintas, dependendo da faixa etária em que se inserem, sendo estas diferenças mais marcadas nos recém-nascidos, que têm um organismo mais imaturo. Desta forma, a escolha dos excipientes e a formulação personalizada do medicamento são especialmente relevantes nessa população.

As soluções e suspensões são as formas farmacêuticas mais comumente utilizadas, apesar de serem volumosas, difíceis de transportar, exigirem manuseio e armazenamento em condições específicas. Na maioria das vezes, essas formas farmacêuticas apresentam um valor de osmolalidade elevado e conseqüentemente poderão ser menos toleradas. Assim, as formas farmacêuticas sólidas têm se mostrado uma boa alternativa, no entanto, muitas vezes enfrentam escassez de excipientes seguros para a utilização na população pediátrica além da dificuldade de adaptação das doses.

A impressão tridimensional é uma tecnologia inovadora e promissora para a formulação personalizada de medicamentos, possibilitando a produção de formas farmacêuticas sólidas ideais para a administração em recém-nascidos. Os métodos convencionais da indústria farmacêutica, embora amplamente utilizados, não permitem a personalização dos medicamentos produzidos, não tendo em consideração a variabilidade dos indivíduos, os diferentes perfis farmacocinéticos e farmacogenômicos. A impressão 3D possibilita tratamentos adaptados às necessidades específicas de cada indivíduo alcançando o efeito terapêutico desejado e melhorando o equilíbrio entre eficácia e toxicidade.

Nesta monografia, foi realizada uma revisão bibliográfica de modo a averiguar quais os polímeros que são possíveis de usar na impressão 3D por extrusão semissólida e a sua adequabilidade à população pediátrica. Também são abordadas as principais dificuldades da regulamentação de medicamentos obtidos por impressão 3D e progresso alcançado até o momento.

**Palavras-Chave:** Impressão 3D; pediatria; recém-nascidos; formas farmacêuticas sólidas; polímero



## **Abstract**

The pediatric population presents distinct physical, social, cognitive, and pharmacokinetic characteristics and needs according to their age group, with these differences being more pronounced in newborns, who have a more immature organism. Therefore, the choice of excipients and the personalized formulation is especially relevant in this population.

Solutions and suspensions are the most used pharmaceutical forms, despite being bulky, difficult to transport, requiring careful handling and storage under specific conditions. Most of the time, these pharmaceutical forms have a high osmolality value and may, consequently, be less tolerated. As a result, solid pharmaceutical forms have proven to be a good alternative, although they often face a lack of safe excipients for use in the pediatric population, in addition to the difficulty of adapting doses.

Three-dimensional printing is an innovative and promising technology for personalized drug formulation, allowing the production of solid pharmaceutical forms ideal for administration in newborns. Conventional methods in the pharmaceutical industry, although widely used, do not allow the individualization of the drugs produced, not considering the variability of individuals and their different pharmacokinetic and pharmacogenomic profiles. 3D printing enables treatments tailored to the specific needs of each individual, achieving the desired therapeutic effect, and improving the balance between efficacy and toxicity.

In this monograph, a literature review was conducted to determine which polymers are possible to use in 3D printing by semi-solid extrusion and their suitability for the pediatric population. The main challenges in the regulation of drugs obtained by 3D printing are also addressed, along with the progress achieved so far.

**Keywords:** 3D printing, pediatrics, newborns, biopolymers.



## Abreviaturas

ADH – *Anti Diuretic Hormone*

AGCC - Ácidos gordos de cadeia curta

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAD – Conceção Assistida por Computador

CHMP - *Committe for Medicinal Products for Human*

DD - *Deacetylation Degree*

DM – *Methylation degree*

EA – Acontecimento adverso

EU – União Europeia

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ETT- Equipa de Tecnologias Emergentes

FDA – Food and Drug Administration

FDM – *Fused Deposition Modeling*

GRAS - *Generally Recognized as Safe*

HMP – Highly Methylated Pectin

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

LMP – Low Methoxyl Pectin

NIR –*Near Infrared Spectroscopy*

ODTs – *Oral desintegration tables*

OSEL – Office of Science and Engineering Laboratories

PEG – Polietilenoglicol

PIP – Plano de Investigação Pediátrica

PVA – Álcool Polivinílico

PVP – Polivinilpirrolidona

SA- Substância Ativa

SLS – *Selective Laser Sintering*

SSE – *Semi-Solid Extrusion*

TAIM – Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

TFG- Taxa de filtração glomerular

# Índice

Agradecimentos.....	1
Resumo.....	3
Abstract.....	5
Índice de Figuras.....	11
Introdução .....	13
Capítulo I – Objetivos e Metodologia.....	15
Capítulo II - População Pediátrica .....	16
2.1 Farmacocinética .....	16
2.2. Desafios atuais das formas farmacêuticas pediátricas disponíveis no mercado....	18
2.3. Uso de medicamentos <i>off- label</i> em neonatologia .....	19
2.4. Produção de formas farmacêuticas sólidas adequadas à neonatologia.....	20
Capítulo III - Tecnologia de Impressão 3D .....	22
3.1. Diferentes tecnologias de impressão 3D .....	22
3.2. Semi-solid extrusion 3D printing (SSE) .....	24
3.3. Parâmetros críticos na extrusão Semissólida (SSE).....	25
Capítulo IV- Excipientes para impressão 3D .....	28
4.1. Amido .....	29
4.2. Pectina .....	32
4.3. Goma de Alfarroba .....	37
4.4. Maltodextrina .....	41
Capítulo V - Desafios na regulamentação de medicamentos impressos 3D .....	45
Capítulo VI - Perspetivas futuras da Impressão 3D na indústria farmacêutica.....	48
Capítulo VII - Conclusões .....	49
ANEXO I.....	51
Referências Bibliográficas.....	54



## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Adesão à medicação (média aritmética +/- intervalo de confiança de 95%) dos mini-comprimidos revestidos e não revestidos, bem como do xarope de glucose a 15% dos três ensaios clínicos realizados. Adaptado de (14) .....	21
<b>Figura 2 :</b> Tecnologias de impressão 3D utilizadas no fabrico de comprimidos orais. Adaptado de (17) .....	23
<b>Figura 3:</b> Curvas de viscosidade do amido de batata, milho e trigo representativas do processo de cozimento de amido. Adaptado de (23) .....	31
<b>Figura 4 :</b> Amostras representativas em escala macro e micro, módulo de Young, tensão de rutura (RS) e porosidade ( $\phi$ ) dos geles impressos em 3D com uma concentração de pectina de 15 g/L0. Adaptado de (29) .....	34
<b>Figura 5:</b> Amostras representativas em escala macro e micro, módulo de Young, tensão de rutura (RS) e porosidade ( $\phi$ ) dos geles impressos em 3D com uma concentração de pectina de 55 g/L. Adaptado de (29) .....	35
<b>Figura 6:</b> Capacidade de impressão do hidrogel de CMFs/Lbg. Adaptado de (46) .....	39
<b>Figura 7:</b> Aparência dos produtos impressos a partir de 1% de microfibras de celulose ao adicionar 4% de goma de alfarroba sob vários parâmetros de impressão. Adaptado de (46) .	40
<b>Figura 8:</b> Índice de gelificação volumétrica (a) das amostras obtidas usando os biopolímeros analisados e a aparência das amostras nos frascos observada imediatamente após a inversão (b), onde: (A) proteína de ervilha - PP; (B) proteína de trigo - WP; (C) goma gelana - GG; (D) goma konjac - KG; (E) inulina - INU; (F) maltodextrina - MD; (G) psyllium - PS; (H) goma tara - TG. De acordo com o teste de Turkey, os valores seguidos pela mesma letra (a–c) não diferem significativamente ( $p > 0,05$ ). Adaptado de (48).....	41
<b>Figura 9:</b> Deslocamento quadrático médio selecionado (MSD) dos biopolímeros analisados, em função do tempo de correlação. Adaptado de (48) .....	42
<b>Figura 10:</b> Índice de instabilidade dos biopolímeros analisados. Adaptado de (48) .....	42
<b>Figura 11 :</b> Comparação do impacto da concentração na força para fraturar um gel [N] (■) e na taxa de relaxamento [s-1] (○) de géis de maltodextrina. As barras de erro representam a média de pelo menos 3 repetições. A força necessária para fraturar um gel foi determinada por compressão e é representada pela média (e desvio padrão pelas barras de erro) de nove	

medições. A taxa de relaxamento, determinada usando RMN, é o expoente para um decaimento monoexponencial T2 usando a sequência de pulsos CPMG. Adaptado de (49) .....43

**Figura 12 :** Influência do tempo de gelificação e temperatura na resistência de um gel de 40% de maltodextrina, após ser mantido na temperatura especificada (10°C; 22°C; 60°C ♦) durante a duração da gelificação. A força necessária para fraturar o gel foi determinada por compressão e é representada pela média (e desvio padrão pelas barras de erro) de nove medições. Todas as medições foram realizadas à temperatura ambiente (22°C) e as amostras foram equilibradas por duas horas antes da análise. Adaptado de (49) .....44

## **Introdução**

A impressão tridimensional (3D) é uma tecnologia emergente, cujas origens remontam ao início da década de 1980. A sua aplicação tem sido amplamente explorada em diversos setores, incluindo a indústria farmacêutica. Através desta técnica de fabrico aditivo, é possível criar objetos complexos, de várias formas e tamanhos, a partir de um modelo digital tridimensional previamente projetado através de um software de design específico.

A impressão 3D destaca-se pela sua eficiência produtiva, permitindo a produção rápida e precisa de objetos, minimizando o desperdício de materiais durante o processo. Esta tecnologia tem demonstrado um enorme potencial no setor farmacêutico, possibilitando a produção personalizada de medicamentos, bem como a criação de formas farmacêuticas complexas e adaptadas às necessidades individuais dos utentes. No contexto da medicina personalizada, o objetivo consiste em considerar as características individuais de cada indivíduo, a fim de selecionar a substância ativa mais apropriada numa dose precisa, com um perfil de libertação otimizado, visando melhorar o efeito terapêutico. (1)

A população pediátrica possui particularidades distintas que dificultam aos profissionais de saúde a administração segura de medicamentos. Atualmente, no mercado existem poucos medicamentos com indicação específica de uso pediátrico, o que implica a necessidade de adaptação das especialidades farmacêuticas, expondo a população pediátrica a riscos de contaminação microbiológica e a excipientes inadequados ao seu consumo, mesmo em quantidades reduzidas.

A tecnologia de impressão 3D oferece a capacidade de fabricar formas farmacêuticas personalizadas, tendo em conta parâmetros como idade, peso e outras particularidades, permitindo a administração de doses adaptadas a necessidades específicas. Esta abordagem personalizada pode contribuir para uma terapia mais eficaz e segura, atendendo às necessidades específicas da população pediátrica, principalmente os recém-nascidos.(2)

Apesar dos inúmeros benefícios proporcionados pela tecnologia de impressão 3D, a sua integração enfrenta desafios específicos, que estão relacionados com a falta de histórico e experiência em comparação com as tecnologias tradicionais amplamente reconhecidas e utilizadas. Além disso, existem considerações regulamentares, económicas, legais e éticas a serem levadas em conta. Existem questões pertinentes, como a definição dos parâmetros críticos do processo para a produção de produtos por impressão 3D e os parâmetros críticos

que afetam a capacidade de impressão de diferentes materiais. Além disso, aspetos técnicos, como a reprodutibilidade e a precisão da dose, podem ser afetados pela resolução da impressão e pela homogeneidade da mistura. É necessário abordar estes desafios e considerações com rigor científico e analisar de forma criteriosa os impactos da tecnologia de impressão 3D no contexto farmacêutico.(3)

## Capítulo I – Objetivos e Metodologia

O conceito da impressão 3D apresenta uma revolução significativa no campo da produção de medicamentos personalizados. No entanto, a sua aplicação encontra-se acompanhada por inúmeros obstáculos intrínsecos devido à ausência de experiência prévia e de compreensão aprofundada nesta área.

Neste âmbito, os principais objetivos desta monografia são:

- Apresentar bio polímeros adequados para a formação de hidrogéis que, após a incorporação da substância ativas, possam ser impressos através da técnica de impressão 3D por extrusão semissólida;
- Identificar os desafios regulamentares relacionados com impressão 3D; e
- Discutir quais as perspectivas futuras de medicamentos produzidos através da impressão 3D.

A elaboração deste trabalho bibliográfico teve por base a análise e interpretação de diversos artigos científicos originais ou de revisão, bem como a consulta de livros e de diversas páginas na internet. As fontes para a obtenção de bibliografia eletrónica foram as plataformas: PubMed (disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e a plataforma EBSCO (disponível em: <https://www.ebsco.com/pt>), sendo que foram consultados artigos publicados entre os anos 2013 e 2023.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *3D printing, pediatric, biopolymer, hydrogel, starch, pectin, maltodextrin, locust bean gum, regulation, future perspectives.*

## Capítulo II - População Pediátrica

### 2.1 Farmacocinética

Fisiologicamente e anatomicamente os recém-nascidos são considerados como únicos no que concerne à farmacocinética. Estes apresentam um organismo que está em constante mudança e adaptação uma vez que a imaturidade dos órgãos altera profundamente não só a farmacocinética, mas também a toxicidade dos fármacos.

Existe uma grande variabilidade na absorção, metabolismo, distribuição e excreção de acordo com o peso e a idade.

Relativamente à absorção, a quantidade de substância ativa (SA) absorvida depois da administração oral de um medicamento é determinada principalmente pelo sistema gastrointestinal e tempo de esvaziamento gástrico.

É importante ter atenção à produção e secreção de ácido gástrico que afeta a ionização das substâncias – um pH elevado leva a que bases fracas tenham uma biodisponibilidade maior, enquanto os ácidos fracos têm uma biodisponibilidade mais diminuída. Nos recém-nascidos o pH do estômago varia entre 2 e 3, no entanto, após 24h, atinge valores mais alcalinos devido à imaturidade das células responsáveis pela secreção de ácido gástrico. Nos adultos os valores de pH são entre 1,4 - 2,0. Adicionalmente, a imaturidade da função biliar leva a uma redução da solubilização de SA lipofílica.(4,5)

Relativamente ao tempo de esvaziamento gástrico, este é maior comparativamente a um adulto, e a motilidade é irregular e imprevisível, o que não afeta apenas a SA, mas também excipientes usados, como os revestimentos entéricos das formulações. (6)

No que diz respeito à absorção percutânea, por apresentarem uma camada de pele fina, que não providência uma barreira eficaz, os recém-nascidos estão sujeitos a um maior risco de efeitos adversos e toxicidade. A administração retal não é aconselhada devido ao elevado número de contrações pulsáteis de amplitude no reto que podem aumentar a possibilidade de expulsão da forma farmacêutica em fases iniciais de desenvolvimento. (4)

Na distribuição, a composição corporal, que inclui parâmetros físicos e químicos de variáveis tais como o tamanho e massa dos recém-nascidos, circulação sanguínea, pH dos diferentes fluidos corporais, a distribuição de água nos compartimentos intra e extracelular são

os fatores chaves. Os recém-nascidos apresentam reservas de gordura corporal mais baixas comparando com os adultos, assim como uma percentagem de água corporal total superior à de crianças e adultos. Estas características têm um impacto profundo no volume de distribuição de fármacos lipofílicos (menor volume de distribuição) e hidrofílico (maior volume de distribuição) em recém-nascidos.(7)

A ligação às proteínas plasmáticas pelos fármacos também influencia a distribuição dos mesmos no organismo. Em comparação com os adultos, os recém-nascidos têm concentrações mais baixas da maioria das proteínas com ligações plasmáticas, uma condição que persiste durante pelo menos 10 a 12 meses.(5) Além disto, nos recém-nascidos, existe um aumento das concentrações de bilirrubina e de ácidos gordos livres, o que pode resultar numa ligação competitiva dos fármacos à albumina.

As enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos estão divididas em enzimas de fase I, envolvidas nos processos primários de oxidação, redução e hidrólise, e enzimas de fase II, responsáveis pela conjugação de compostos de fármacos com substância endógena que facilitam a sua excreção.

Na primeira fase o maior grupo de enzimas presente é o citocromo P450. Algumas enzimas estão logo presentes na fase uterina, enquanto outras não demonstram atividade até algum tempo depois do nascimento. A quantidade de enzimas do fígado num feto é cerca de 30-69% dos valores encontrados nos adultos e só aos dois anos de idade é que se torna possível atingir a atividade total das mesmas. Na segunda fase, a principal reação observada é a glucuronidação que consiste na adição de uma unidade de ácido glucurónico à molécula resultante da fase I, através das enzimas UDP- glucuronil transferases. No entanto, observam-se também reações de sulfatação, metilação e acetilação.(4,7)

A excreção é o passo final, e é importante para a remoção do fármaco ou metabolitos do corpo, realizando-se maioritariamente pela via renal ou hepática. Na população neonatal a taxa de filtração glomerular é baixa ao nascimento e aumenta de 10-20 para 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Os níveis de TFG (120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) normalmente observados em adultos são normalmente atingidos por volta dos dois anos de idade. (7)

## 2.2. Desafios atuais das formas farmacêuticas pediátricas disponíveis no mercado

O uso de formulações inadequadas em crianças pode levar a diversos problemas, tais como a dificuldade em engolir comprimidos de tamanho convencional, problemas de segurança com determinados excipientes e problemas de adesão à terapêutica.

Como referido anteriormente, as crianças não são pequenos adultos, e têm diferenças evidentes, nomeadamente ao nível farmacocinético. Devido a esta variabilidade, existe uma necessidade óbvia da existência de novas formulações adaptadas às crianças em todas as suas faixas etárias.(8)

Analisando as formas farmacêuticas mais usadas, nomeadamente as líquidas, podemos observar que normalmente são volumosas, de difícil transporte, necessitam de um manuseamento cuidadoso e armazenamento em condições específicas. No estado líquido, normalmente as substâncias ativas são mais suscetíveis a serem degradadas e com maior contaminação microbiológica, e por isso têm uma validade mais curta comparativamente a outras. (9) Além disto, um outro problema que se levanta são as formulações com osmolalidade elevada. A osmolalidade do leite materno é de cerca de 300 mOsm/Kg e a *American Academy of Pediatrics* recomenda que as formulações de nutrição entérica e leites tenham uma osmolalidade máxima de 450 mOsm/Kg, no entanto no mercado é possível encontrar formulações com valores muito superiores, o que tem sido associado a um desenvolvimento de complicações gastrointestinais em recém-nascidos. (10)

As formas farmacêuticas sólidas, por outro lado são mais facilmente transportadas, demonstram uma melhor estabilidade e o sabor é facilmente mascarado recorrendo à utilização de um revestimento. Nos comprimidos de desintegração oral, ODTs, o tamanho é uma vantagem, uma vez que apresentam um menor risco de asfixia. Adicionalmente, apresentam a possibilidade de serem consumidos sem utilização de água, revelando um grande potencial para utilização na população pediátrica, uma vez que estes podem ser formulados por várias técnicas como compressão direta, liofilização e, mais recentemente, com recurso à impressão 3D. (9,11)

### 2.3. Uso de medicamentos *off-label* em neonatologia

O uso *off-label* de medicamentos é considerado um problema global, principalmente na população pediátrica. Os medicamentos são aprovados para uma indicação e para uma população específica, normalmente a população adulta, o que proporciona que esta prática seja mais utilizada na população pediátrica.

Estudos efetuados em diferentes contextos, áreas terapêuticas e faixas etárias diferentes revelaram taxas elevadas de uso *off-label* de medicamentos em toda a população pediátrica, especialmente nos recém-nascidos. Pouco se sabe ainda sobre este tipo de prescrições, nomeadamente, sobre os possíveis danos e efeitos secundários devido aos riscos de erro na adaptação da dose de adultos para crianças bem como em toda a preparação da formulação. Estima-se que as utilizações *off-label* ultrapassem os 50%, em muitas áreas terapêuticas, e podem mesmo ser ineficazes ou pouco seguras para as crianças.(12)

De forma a minimizar esta prática clínica, surgiu o Regulamento 1901/2006 (Regulamento Pediátrico) com o objetivo de “facilitar o desenvolvimento e a acessibilidade dos medicamentos para uso pediátrico” e estabelecer obrigações e incentivos para as empresas farmacêuticas. Numa fase prévia à apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), as empresas devem estabelecer um “Plano de Investigação Pediátrico” (PIP) com o Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Se o PIP for cumprido, são acrescidos seis meses à proteção da patente do produto.(12)

Apesar desta condição, o tribunal de Justiça da UE afirma que “não existe nenhuma disposição que impeça os médicos de prescreverem um medicamento para indicações terapêuticas diferentes daqueles para as quais foi concebida uma autorização de introdução no mercado”, no entanto, a promoção do uso *off-label* é proibida (artigo 87º, diretiva 2001/83). Além disso, os titulares de autorização de introdução no mercado de comercialização (TAIM) são obrigados a comunicar os efeitos adversos (EA) decorrentes da utilização não autorizada (diretiva 2010/84). Por último, os fabricantes podem ser responsabilizados por danos resultantes da utilização de medicamentos *off-label* se tiverem ocultado informações sobre um EA conhecido (defeito de aviso).(12)

## 2.4. Produção de formas farmacêuticas sólidas adequadas à neonatologia.

Desde a adoção do Regulamento Pediátrico (CE) n.º 1901/2006 e do aparecimento de comités constituídos por especialistas em pediatria, uma parte significativa da investigação em farmacologia pediátrica centra-se na formulação dos medicamentos, determinando fundamentalmente se a dose da SA pode ser administrada com êxito nas crianças.(13)

A disponibilidade de uma forma farmacêutica adequada é uma das principais preocupações dos profissionais de saúde e familiares. Os medicamentos pediátricos têm de ser seguros, bem tolerados, fáceis de utilizar, transportáveis, facilmente produzidos, económicos, comercialmente viáveis e com impacto mínimo no estilo de vida da população alvo.

O *Committee for Medicinal Products for Human* (CHMP) salienta o interesse na utilização de formas orais sólidas em crianças pequenas com doenças prolongadas e que necessitam de medicação contínua. Recomenda também que, de um modo geral, as crianças sejam treinadas para engolir "comprimidos" a partir de uma idade relativamente precoce (3 a 5 anos). (13)

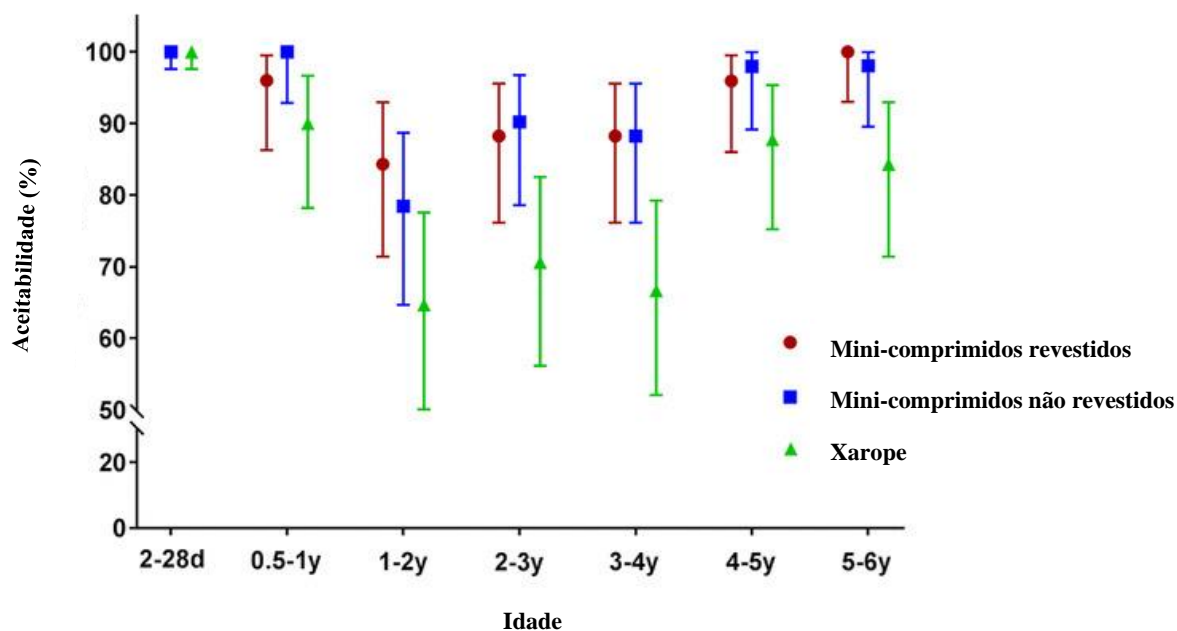
É do conhecimento geral, e está também refletido na diretriz da EMA, que a adequação das formas farmacêuticas orais sólidas devem ser justificadas em relação à idade e ao desenvolvimento neuro psicomotor, às condições de saúde, à doença e a todos os riscos associados à mastigação, asfixia, aspiração e sobredosagem ou subdosagem. No entanto, as novas formas de dosagem sólidas com atributos-chave melhorados, como os mini-comprimidos (definidos como comprimidos com diâmetro e altura inferiores a 3 mm), os comprimidos dispersíveis ou orodispersíveis e os filmes orodispersíveis, alargaram em muito as oportunidades de desenvolvimento de medicamentos pediátricos e alteraram significativamente os limites anteriores.(14)

Os mini-comprimidos têm normalmente um diâmetro de 2 ou 3 mm e incluem os mini-comprimidos convencionais (revestidos ou não revestidos) e os mini-comprimidos orodispersíveis. Os mini-comprimidos orodispersíveis oferecem a vantagem de uma desintegração muito rápida diretamente na boca, o que constitui uma enorme vantagem para os doentes com dificuldades de deglutição. Os filmes orodispersíveis consistem numa fina camada de polímero solúvel em água que se desintegra rapidamente na boca.

Além disso, um pequeno número de estudos forneceu provas de que a utilização de formas sólidas orais em crianças estava associada a uma maior *compliance* e adesão à

medicação do que as formas líquidas. *Spomer et al.* mostraram num estudo cruzado aleatório aberto que, contrariamente à sua hipótese de investigação original, a aceitação de mini-comprimidos (2 mm de diâmetro) em 60 crianças dos 6 meses aos 6 anos foi pelo menos igual ou mesmo melhor do que dos xaropes, especialmente em crianças muito pequenas (6 a 12 meses de idade). (14)

Devido à surpreendente adesão aos mini-comprimidos na faixa etária das crianças dos 6 aos 12 meses de idade, colocou-se a questão de saber se as formas de dosagem sólidas poderiam ser adequadas para os recém-nascidos. Por conseguinte, foi efetuado um outro ensaio clínico em 151 recém-nascidos entre os 2 e os 28 dias de idade, tendo também em conta os recém-nascidos pré-termo tardios. Cada criança recebeu, de forma aleatória, um mini-comprimido não revestido ou xarope de glucose a 15%. Neste estudo, o *end-point* primário de adesão à medicação foi uma combinação dos critérios "completamente engolido" e "parcialmente engolido". Esta adesão foi de 100% tanto para o mini-comprimido não revestido como para o xarope. A capacidade de deglutição total como ponto final secundário foi mais elevada para o mini-comprimidos (82,2%) do que para o xarope (72,2%). Não ocorreu nenhum problema de deglutição com os mini-comprimidos ou com o xarope.(14)



**Figura 1:** Adesão à medicação (média aritmética +/- intervalo de confiança de 95%) dos mini- comprimidos revestidos e não revestidos, bem como do xarope de glucose a 15% dos três ensaios clínicos realizados. Adaptado de (14)

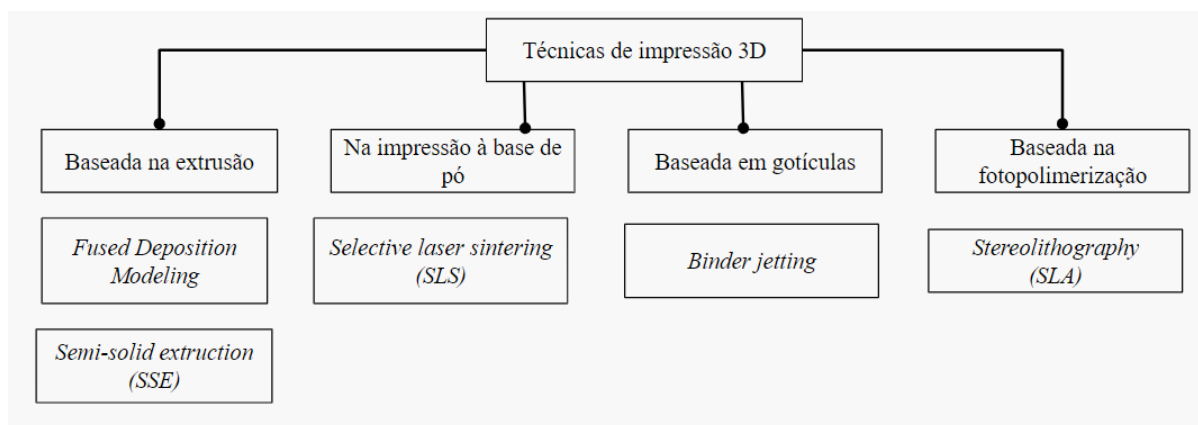
## Capítulo III - Tecnologia de Impressão 3D

A administração da dose correta de medicação pediátrica é uma tarefa difícil. Em comparação com os adultos, as crianças precisam de doses menores e de uma maior flexibilidade destas. Para este efeito, é necessário que os profissionais de saúde e cuidadores recorram a técnicas que muitas vezes podem levar à contaminação, erros de dose e alteração da absorção da SA. Devido a esta necessidade crescente de alternativas melhores e mais seguras, a impressão 3D surge como uma alternativa melhor e viável. (15)

A tecnologia de impressão 3D é altamente flexível e modifica o comprimido em resposta às necessidades dos doentes de uma forma simples em comparação com as tecnologias tradicionais de fabrico, onde o fabrico de formas farmacêuticas sólidas adequadas às necessidades fisiológicas de cada indivíduo se torna incomportável. Esta flexibilidade é bastante promissora, pois permite a obtenção de doses variadas através da simples manipulação da escala do software, formas farmacêuticas com diferentes formas geométricas e com a possibilidade de integração de várias substâncias ativas num só medicamento.(16)

### 3.1. Diferentes tecnologias de impressão 3D

A impressão 3D é uma tecnologia inovadora para a produção de formas farmacêuticas orais sólidas, com doses flexíveis e apropriadas à pediatria. Esta tecnologia realiza uma produção camada a camada, que engloba um conjunto de diferentes tecnologias que podem ser classificadas em quatro grupos principais: baseado na extrusão, baseado na fotopolimerização de cuba, baseado em gotículas, e impressão à base de pó. (17)



**Figura 2 :** Tecnologias de impressão 3D utilizadas no fabrico de comprimidos orais. Adaptado de (17)

Independentemente da técnica utilizada, o primeiro passo envolve a utilização de um software de conceção assistida por computador (CAD) para desenhar o objeto a ser impresso. De seguida o modelo 3D é exportado para a impressora com um ficheiro para ser fabricado camada a camada. Todo o processo é controlado por um computador, sendo assim possível reduzir o tempo, custo e material laboratorial que constitui uma vantagem relativamente aos processos convencionais de produção de medicamentos. (15)

Dentro das diversas técnicas, podemos encontrar a baseada na extrusão que engloba a *Fused Deposition Modeling* (FDM), na qual se podem observar filamentos termoplásticos a serem extrudidos a uma temperatura específica, sendo o filamento moldado e posteriormente depositado sobre a plataforma solidificando em várias camadas até formar o objeto pretendido.

No entanto, dentro desta técnica existe também a *Semi-solid extrusion 3D printing* ou *Direct Ink*, sendo que nesta é possível observar uma deposição sequencial de camadas de gel ou de uma pasta previamente formulada. No entanto, o que lhe confere grande vantagem, é o facto de não necessitar de altas temperaturas, o que é especialmente adequado para a produção de medicamentos, uma vez que algumas substâncias ativas são termolábeis. Esta é uma das técnicas mais promissoras para indústria farmacêutica, sendo por isso abordada com maior profundidade mais à frente. (15)

Relativamente à tecnologia de impressão com base em pó é a *Selective Laser Sintering* (SLS) que permite esta impressão (polímeros, cerâmicas e metais). Na SLS, é aplicado um feixe de laser sobre a plataforma de impressão que contém o pó fino (10 a 100 µm de diâmetro), o que aumenta a temperatura das partículas levando a que estas se fundam. Uma vez formada

uma camada, a plataforma move-se para baixo e é aplicada uma nova camada até à formação do objeto pretendido. (17)

A tecnologia baseada em gotículas consiste na aplicação de uma substância aglutinante com precisão a um substrato de pó. As partículas vão posteriormente fundir, solidificando em camada, sendo que o processo é repetido diversas vezes até o objeto ser produzido na sua totalidade. O processo ocorre à temperatura ambiente, evitando a oxidação e degradação térmica das substâncias ativas, produzindo comprimidos muito porosos e com grandes quantidades de SA. Assim, esta técnica está mais indicada para a produção de fórmulas de libertação imediata, rápida dissolução e formas farmacêuticas orodispersíveis. Apresenta, no entanto, a necessidade de um passo de secagem final, o que lhe confere uma desvantagem. (17)

Na impressão baseada na fotopolimerização, é necessário que um pré-polímero, macrómero ou monómero seja polimerizado pela luz (fotopolimerização) ou reticulado. Embora a impressão por fotopolimerização tenha uma resolução elevada, o tamanho do feixe é de, aproximadamente 25 um e requer um pós-processamento. (17)

### **3.2. Semi-solid extrusion 3D printing (SSE)**

A técnica de extrusão semissólida é atualmente utilizada para a produção de comprimidos. No entanto, estão a ser exploradas várias formas de utilização desta técnica para a produção de outras formas farmacêuticas e dispositivos médicos, abrangendo desde comprimidos mastigáveis, filmes orodispersíveis, supositórios até implantes. (15) Contudo, conforme mencionado anteriormente, o que lhe confere grande vantagem, é o facto de não necessitar de altas temperaturas, tornando-se especialmente apelativa uma vez que algumas substâncias ativas são termolábeis. Desta forma, esta monografia irá incidir nesta técnica, sendo que os polímeros e parâmetros críticos do processo, apenas se referem à mesma.

As matérias-primas a serem usadas podem estar na forma sólida, semissólida, gel ou pasta, com pontos de fusão relativamente baixos, e para aquisição da consistência ideal o material a imprimir pode ser aquecido ou misturado com um solvente ou mistura de solventes.

Relativamente à extrusão do material através da seringa pode ser realizada por vários meios: pneumático, mecânica ou sistema baseado em solenoide.

A extrusão por meio pneumático utiliza ar pressurizado para comprimir e extrudir o material. A alimentação da pressão do ar é diretamente ligada à seringa e a entrada do ar é controlada por um canal de ar na ponteira de impressão através de uma válvula *on-off*. Esta válvula é geralmente usada para prevenir que haja libertação de material quando não está a ser aplicada pressão, recomendada para matérias com baixa viscosidade. Todavia, é comum ser realizada pela sua simplicidade e por ser compatível com várias matérias-primas usadas na produção farmacêutica. Estes sistemas têm geralmente um elevado grau de precisão e um tempo de início de resposta rápida após o início do processo de extrusão, uma vez que o corpo da seringa pode ser instantaneamente pressurizado e o gás pode atingir pressões sem comprometer a integridade do sistema.

A extrusão mecânica aplica uma força mecânica diretamente na seringa podendo ser concebida em pistão ou através de um sistema com parafusos. Através da utilização do sistema baseado em pistão é possível adquirir um melhor controlo do fluxo de extrusão, enquanto o sistema baseado em parafusos proporciona mais controlo espacial e é mais adequado para matérias com viscosidade mais elevadas, comparativamente ao sistema anterior. O mecanismo é mais simples do que o sistema pneumático, e é também mais acessível e mais fácil de transportar, sem necessidade de um aparelho compressor de ar. Além disso, este sistema permite a fácil troca de seringas resultando num processo de impressão mais rápido.

No sistema baseado em solenoides a extrusão utiliza impulsos elétricos para abrir uma válvula localizada na base da seringa, cessando a força magnética que existe entre um êmbolo ferromagnético flutuante e um íman de anel ferromagnético e, desta forma, permite a dispensa de um determinado volume da seringa. Contudo, este sistema não é adequado para a impressão de materiais viscosos, muitas vezes utilizados no setor farmacêutico. Além disto, existem vários fatores que afetam a reprodutibilidade deste sistema, como o tempo decorrido entre a energização da bobina e a válvula, o que pode resultar num depósito irregular de material. (15)

### **3.3. Parâmetros críticos na extrusão Semissólida (SSE)**

Durante o processo de impressão, o gel ou a pasta, são extrudidos através de uma ponteira na base da seringa. O diâmetro desta ponteira é um parâmetro que afeta a precisão da impressão. Faz-se variar o diâmetro, utilizando um diâmetro inferior quando se pretende objetos de elevada resolução. Por outro lado, existe um risco de colapso menor ao serem

utilizados diâmetros maiores, uma vez que existem menos pontos de contacto e por isso a estrutura obtida é mais rígida. Além disso, ao serem utilizados diâmetros muito reduzidos, corre-se também o risco de bloqueio da seringa e obtenção de uma estrutura heterogénea. Relativamente ao tempo de impressão, também é influenciado por esta variável, uma vez que diâmetros mais pequenos requerem maior tempo de impressão.

A velocidade de deslocação da ponteira é também um fator relevante. Em geral, uma alta velocidade de deslocação da ponteira resulta numa menor deposição de material, produzindo filamentos com diâmetros menores que podem levar a quebras. Em contrapartida, uma velocidade mais lenta pode resultar em instabilidade de fluxo e na formação de imperfeições.

Numa impressão que dependa do aquecimento das matérias-primas, a temperatura de impressão é um outro parâmetro a ter em consideração, uma vez que a viscosidade do material a ser impresso é diretamente correlacionado com a temperatura. Antes da impressão, a mistura homogénea da seringa é aquecida até atingir uma viscosidade possível de ser extrudida pela ponteira. No entanto, se o material estiver líquido, a estrutura não será capaz de reter a forma pré-definida e poderá também observar-se um fluxo irregular pela seringa. Por outro lado, se é demasiado viscoso a ponteira pode bloquear e o material não escoar.(15)

A posição da ponteira da seringa aquando da impressão é também um parâmetro crítico. A distância entre a ponteira e a plataforma de impressão deve ser calibrada de acordo com a viscosidade do material. Se a distância for demasiado grande, o material extrudido pode acumular-se na extremidade da ponteira e não aderir à plataforma, enquanto se esta estiver demasiado próxima pode haver um fluxo de material insuficiente e inconsistente resultando numa deposição incompleta. A posição da ponteira de impressão pode ser controlada utilizando um sistema computacional e tem a possibilidade de mover-se para cima e para baixo, bem como da esquerda para a direita para cobrir os eixos Z, X e Y.

Após a extrusão do material, o efeito da gravidade pode causar uma mudança na forma da estrutura ao longo do tempo e o tamanho pode variar em função do processo de arrefecimento ou de secagem. A secagem apenas é necessária se for utilizado um solvente ou uma combinação de solventes que requer uma etapa final de evaporação destes para assegurar a solidificação através da colocação, por exemplo, das estruturas numa estufa de vácuo. (15)

### 3.4. Polímeros utilizados na impressão 3D

Os polímeros são uma categoria de excipientes muito versáteis e amplamente utilizados na produção de medicamentos. De modo a permitir a sua utilização no âmbito da produção de medicamentos, devem de ser biocompatíveis, facilmente eliminados do organismo, permitir a libertação da SA e não interagir com ela. Devem também ser ajustados à técnica de impressão 3D e à forma farmacêutica pretendida, sendo que o polímero pode apresentar-se em filamento, pó, pasta, hidrogel, como solução ou como suspensão coloidal. (17)

Na técnica de impressão por extrusão semissólida, para que possamos utilizar uma substância como polímero em impressão 3D, é necessário considerar principalmente as suas propriedades reológicas, como a tensão de cisalhamento e viscosidade que lhe permita ser processada por extrusão. A viscosidade pretendida deve ser suficientemente elevada para permitir a manutenção da forma após a extrusão. No entanto, não pode ser demasiado elevada para que possa ser extrudida pela ponteira de impressão.

Na literatura encontra-se vários polímeros como o álcool polivinílico (PVA), a polivinilpirrolidona (PVP) e o polietilenoglicol (PEG) e a utilização ampla destes na impressão 3D de medicamentos. No entanto, será que são seguros para administrar a um recém-nascido?

Relativamente ao metabolismo do PEG, por exemplo, este depende da ADH e das desidrogenases, mas estas enzimas não estão disponíveis em quantidades adequadas para a eliminação do PEG em bebés e crianças com menos de 4 anos, o que leva a diferentes efeitos adversos, tais como hipotensão, arritmia ou hemólise. (18)

Assim, aliada há necessidade de uma tecnologia adequada de produção de formas farmacêuticas flexíveis e personalizadas, surge também a necessidade de excipientes seguros para utilizar nas mesmas. Neste sentido, é importante recorrer à nutrição e procurar por matérias-primas utilizadas na alimentação que possamos utilizar como um polímero seguro para a impressão de medicamentos de uso pediátrico. Assim, neste sentido procuramos excipientes já utilizados na alimentação pediátrica e com características possíveis de utilizar na impressão 3D.

## Capítulo IV- Excipientes para impressão 3D

Os polímeros são uma categoria versátil de excipientes que consistem em unidades estruturais repetidas, que formam macromoléculas. Existem três principais classes de polímeros, baseados na sua origem: polímeros naturais, polímeros semi-sintéticos e polímeros sintéticos. Os polímeros naturais são derivados de fontes naturais, como plantas, algas, microrganismos e animais. Em comparação com as outras duas classes, os polímeros naturais são económicos, obtidos de fontes renováveis, potencialmente biodegradáveis e biocompatíveis devido à sua origem. Muitos desses polímeros são componentes comuns da dieta humana. Utilizando estes polímeros, é possível formar hidrogéis com características hidrofílicas, biodegradáveis e biocompatíveis, o que os torna adequados para o contacto com os seres humanos.

Os hidrogéis são sistemas múltiplos que formam uma rede polimérica tridimensional, onde a água preenche os espaços entre as macromoléculas. A sua estrutura polimérica expande-se quando dispersa em água, produzindo uma dispersão estável devido às ligações de hidrogénio.(19)

A formação dos hidrogéis ocorre pela reticulação do polímero, que pode ocorrer por meio de interações covalentes e não covalentes, resultando na gelificação do sistema. A estrutura dos hidrogéis pode ser projetada e modificada para apresentar propriedades mecânicas específicas, através da introdução de novos grupos funcionais. Sob um ponto de vista económico, estes hidrogéis oferecem uma contribuição significativa para a economia circular, uma vez que é possível obter um material verde com um baixo custo de produção.

Os géis derivados de polissacarídeos naturais têm um certificado GRAS (*Generally Recognized as Safe*), o que permite a sua utilização como material de encapsulamento de fármacos para administração oral. Esse certificado é concedido a substâncias que são consideradas geralmente seguras e não apresentam riscos significativos para a saúde humana quando utilizadas em alimentos e produtos farmacêuticos. (20)

Dentro da categoria dos polímeros naturais, será adotada uma abordagem analítica focada para aqueles que são mais abundantes no ambiente, de forma a promover a sustentabilidade. Além disso, será dada atenção aos polímeros que já são introduzidos na alimentação dos recém-nascidos.

Neste contexto, da análise de leites disponíveis nas farmácias comunitárias, identifica-se que os polímeros já utilizados na alimentação de um RN são: o amido, a pectina, a goma de alfarroba e a maltodextrina.

Inicialmente a procura centrou-se nos leites anti regurgitação, utilizados desde o nascimento, por terem uma consistência mais gelatinosa, e de seguida foi alargada aos restantes leites. Os leites analisados estão retratados na tabela no anexo I.

Desta forma, serão analisadas as características destes polímeros, a sua capacidade de formar um gel e posteriormente a sua capacidade de impressão 3D por extrusão semissólida.

#### **4.1. Amido**

O amido é uma macromolécula biológica que desempenha um papel importante na dieta dos seres humanos. Trata-se de um polissacarídeo composto por unidades de glucose, ligadas por ligações glicosídicas, e é produzido pelas plantas como uma forma de armazenar energia.

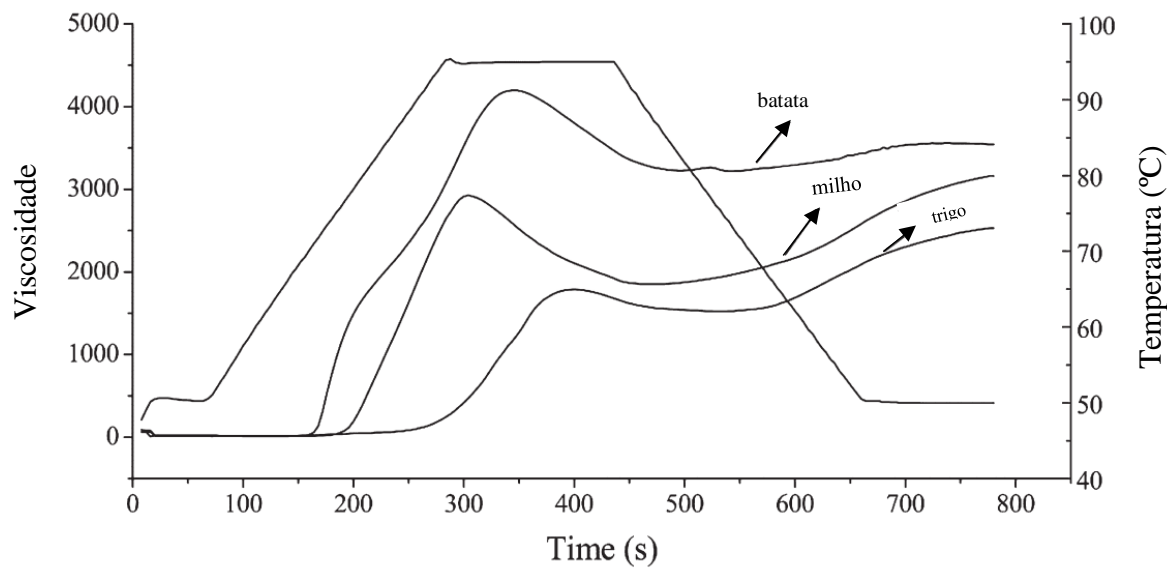
O amido apresenta várias vantagens significativas para utilização na indústria, tais como o seu baixo custo e abundância de fontes. Apesar de ser raramente utilizado na sua forma nativa devido à baixa solubilidade e pouca estabilidade, é possível alterar as suas propriedades através de métodos físicos, químicos e enzimáticos. Essas modificações permitem ajustar as propriedades reológicas do amido, conferindo propriedades únicas que influenciam o comportamento do amido em termos de viscosidade, elasticidade e comportamento de fluxo, o que é importantes para a formulação de alimentos, produtos farmacêuticos e outros materiais.(21)

O amido pode ser encontrado em diversas fontes, diferenciando-se na sua estrutura granular, propriedades físico-químicas e funcionais. As concentrações de amilose e amilopectina, que são os principais constituintes do amido, variam entre as diferentes fontes, resultando em grânulos de tamanhos e formas distintas.

Cada grânulo de amido é constituído por uma camada exterior de amilose e um núcleo interno de amilopectina. A parte exterior do grânulo é amorfa, enquanto o interior é cristalino. Essa estrutura granular contribui para as propriedades físicas e funcionais do amido, como a capacidade de gelificação, retenção de água, viscosidade e a capacidade de recristalizar e de se reorganizar. (22)

Para que o amido possa ser utilizado como polímero, é necessário que seja homogeneizado com um solvente, a água, formando uma pasta gelatinosa. Nesse sentido, vários estudos têm sido realizados na área alimentar para a impressão de alimentos, o que permite tirar algumas conclusões sobre as propriedades dos materiais impressos à base de amido e aplicá-las à área farmacêutica. As propriedades reológicas das pastas de impressão podem ser usadas para prever a capacidade de impressão e a qualidade dos comprimidos resultantes. Foi concluído que o amido gelatinizado e extrudido através de uma impressora 3D produz uma estrutura uniforme e compacta. O estudo de *Huchin et al.* verificou que tanto o amido de batata como o de milho exibiam um comportamento viscoelástico semelhante a um gel, o que possibilitou o uso do amido como material para a impressão 3D. Em 2009, *Cisneros e Zevillanos* estudaram as características reológicas do amido de batata e de milho, corroborando as informações anteriores.(23)

Com base nessa informação, foi realizado um novo estudo conduzido por *Zheng et al* com o objetivo de comparar as propriedades das estruturas impressas usando diferentes tipos de amido: amido de batata, milho e trigo. Os investigadores observaram que o amido de batata formava objetos ligeiramente mais deformados devido à adesão parcial do material às paredes internas da impressora 3D, comparativamente ao amido de milho e trigo, que produziram objetos com melhor precisão e com superfícies mais lisas. As características observadas foram explicadas pelo facto de o amido de batata apresentar um maior teor de amilose, o que resulta numa maior viscosidade e taxa de gelatinização mais rápida, dificultando a extrusão. Isso leva a uma maior adesão às paredes internas da impressora e à formação de objetos com microestrutura mais porosa.(23)



**Figura 3:** Curvas de viscosidade do amido de batata, milho e trigo representativas do processo de cozimento de amido. Adaptado de (23)

No que diz respeito à dureza do material obtido, todos os objetos apresentaram um aumento gradual da dureza ao longo de 24 horas. Essa rigidez do gel foi explicada pela sinérese da água e pela recristalização da amilose e da amilopectina. (23)

O comportamento dos materiais obtidos da impressão 3D dependem não só da fonte de origem, mas também do pré-processamento do amido. O amido pode ser modificado para satisfazer as condições de impressão, e essa modificação pode ser física, química ou enzimática.

A modificação física inclui tanto a modificação térmica quanto a não térmica, mas ambas alteram a estrutura microcristalina, a integridade dos grânulos e as propriedades físico-químicas do amido. Uma técnica não térmica promissora é a emissão de impulsos elétricos, que já é utilizada na produção de alimentos por impressão 3D. Estes são impulsos de curta duração (nano a milissegundos) e com uma intensidade de 80 KV/cm. Os impulsos elétricos levam à desintegração das cadeias compactas de amido, afetando a estrutura interna, reduzindo o tamanho da molécula e diminuindo a viscosidade aparente. (21,24) Quanto às técnicas térmicas, incluem, por exemplo, o aquecimento por micro-ondas, que permite obter uma rápida uniformização do amido.

A modificação química do amido envolve a alteração dos grupos hidroxilo presentes na molécula, através da incorporação de novos grupos funcionais que conferem novas

propriedades ao amido. Uma técnica segura utilizada para modificar o amido é a tecnologia do ozono. O ozono é capaz de quebrar as ligações glicosídicas da amilose e da amilopectina, e as reações de oxidação levam à substituição dos grupos hidroxilo por grupos carbonilo ou carboxilo. Posteriormente, o ozono pode ser facilmente convertido em oxigênio não deixando nenhum resíduo, o que lhe confere grande vantagem. (25)

Na modificação enzimática, é possível alterar a estrutura e o tamanho das moléculas de amido através da quebra de ligações glicosídicas antigas e da formação de novas ligações glicosídicas. Isso permite modificar as propriedades gelatinosas do amido e reduzir a viscosidade.

Finalmente, em relação à metabolização do amido, este é de composto em moléculas de glucose por enzimas digestivas no intestino delgado, como a alfa-amilose. Embora a alfa-amilose não seja produzida nas quantidades observadas em adultos, são encontradas nos recém-nascidos enzimas suficientes para degradar a pequena quantidade de amido que poderia estar presente no comprimido. Posteriormente, as moléculas de glucose podem ser absorvidas pela corrente sanguínea e utilizadas como fonte de energia pelas células do corpo.

## 4.2. Pectina

A pectina é um heteropolissacarídeo aniônico presente na parede celular das plantas. É composta por longas cadeias de unidades de ácido poligalacturónico ligadas entre si por ligações alfa-1,4 glicosídicas que podem ser metiladas. (20) Com base no grau de metilação (DM), a pectina é geralmente classificada como pectina de alta metilação (HMP) ou baixa metoxil pectina (LMP), com valores de DM acima ou abaixo de 50%, respetivamente. Esse grau de metilação tem um impacto significativo nas propriedades funcionais da pectina e nas formulações que a utilizam como base.(26)

Na presença de HMP, a formação de geles ocorre por meio da formação de ligações de hidrogénio e interações hidrofóbicas entre duas cadeias de pectina, em meio ácido ( $\text{pH} < \text{pKa}$ ) e na presença de um elevado teor de açúcar. A sacarose é frequentemente utilizada como aditivo para a preparação de gel HMP, mas pode ser substituída por outros açúcares, como a glucose ou a frutose. Uma concentração elevada de sacarose reduz a atividade da água, que é necessária para promover interações entre cadeias de pectina, em vez de interações entre cadeias e o

solvente, enquanto o pH baixo protona os resíduos de carboxilato, minimizando a repulsão eletrostática. (27)

Na presença de LMP, esta apresenta numerosos grupos carboxilo carregados negativamente, assim ao adicionar um catião divalente à mistura com o cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ocorrem interações entre os grupos carboxilo e o catião, formando um hidrogel. Os geles LMP são estabilizados por ligações de pontes de cálcio entre dois carboxilatos de duas cadeias diferentes, em vez de ligações de hidrogénio e interações hidrofóbicas.

Para além disso, a pectina apresenta uma boa relação custo-benefício, alta biocompatibilidade, viscosidade adequada e uma rápida taxa de gelificação, características que a tornam interessante para a sua utilização como polímero para impressão 3D. Esta aplicação já está a ser explorada na área da impressão de alimentos e na bioimpressão de tecidos. O resultado encorajador obtido na relação estrutura e função da pectina nos últimos anos têm despertado o interesse dos investigadores para as vantagens da adaptação de hidrogéis de pectina em formulações personalizadas.(27,28)

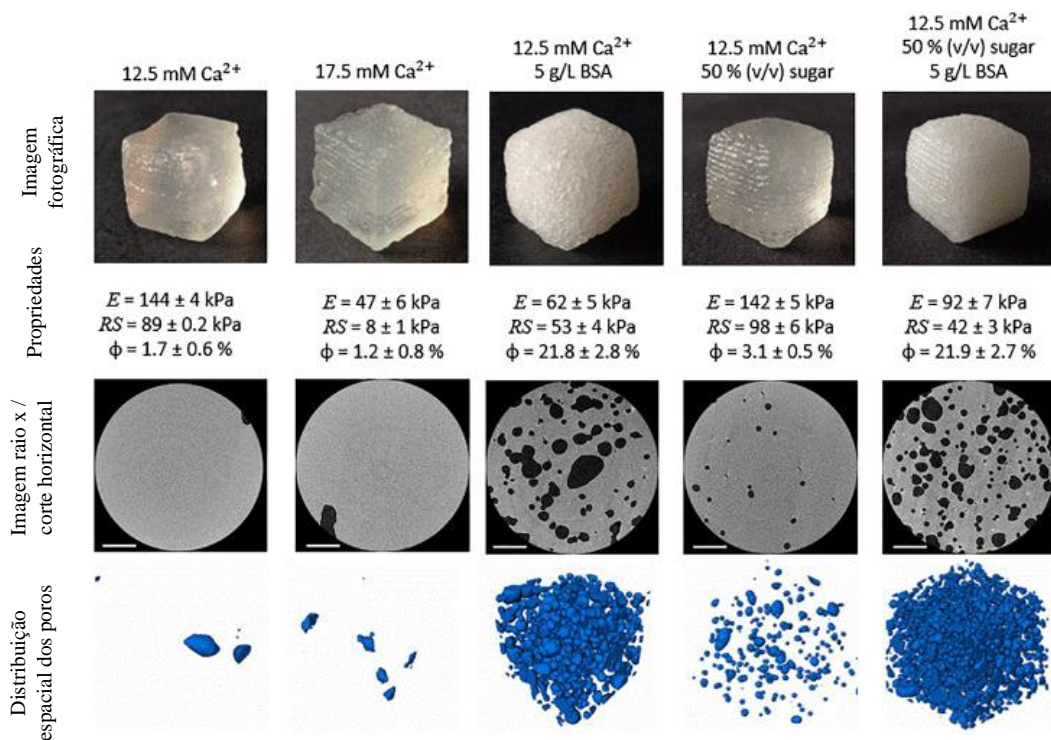
O estudo conduzido por *Valérie Vancauwenberghe* et al teve como objetivo a impressão 3D de alimentos porosos à base de pectina através da técnica de impressão por extrusão, à temperatura ambiente. Em primeiro lugar foi realizado um estudo de reologia com uma mistura de  $\text{Ca}^{2+}$ /pectina para destacar a importância da adição de cálcio para obter geles de pectina imprimíveis. Posteriormente, foram produzidas pastas de impressão baseadas na pectina LMP à qual foi incorporado xarope de açúcar e albumina de soro bovino como proteína surfactante para fornecer uma porosidade específica.(29) Com o primeiro ensaio foi possível concluir que a concentração de  $\text{CaCl}_2$  precisa de ser ajustada com cuidado em relação à concentração de pectina; caso contrário, a deposição regular da pasta pode ser comprometida. Teoricamente, todos os iões  $\text{Ca}^{2+}$  devem ser completamente consumidos para formar o gel. Portanto, a concentração de  $\text{CaCl}_2$  deve ser calculada com base na concentração de grupos  $\text{COO}^-$  na solução de pectina para obter uma gelificação adequada e manter a viscosidade necessária para a impressão 3D.

As pastas para impressão com 15 g/L de pectina apresentaram propriedades reológicas e mecânicas mais sensíveis à concentração inicial de iões  $\text{Ca}^{2+}$ . Nesses sistemas de pectina, menos iões  $\text{Ca}^{2+}$  eram necessários para ligar todas as cadeias de pectina e ocupar todas as junções cruzadas disponíveis. Isso foi refletido nas medições reológicas em que os geles de 15 g/L de pectina foram qualificados como geles fortes e, portanto, continham uma rede de

polímero altamente entrelaçada com um valor de R superior a 0,5. O “R” refere-se à relação entre a concentração de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e a concentração de ácido galacturónico na pasta. Essa relação R é usada para descrever a quantidade relativa de íons de cálcio disponíveis para formar ligações cruzadas com as moléculas de pectina durante o processo de gelificação. Portanto, este valor é uma medida crítica para controlar a formação do gel de pectina na pasta e garantir uma impressão bem-sucedida com as propriedades desejadas.(29–31)

No ensaio seguinte, foram impressos vários objetos utilizando parâmetros de impressão pré-estabelecidos.

Nas figura 4 e 5 podemos comparar o efeito da composição da pasta nas estruturas macro e microscópicas, bem como nas propriedades dos gels impressos para concentrações de pectina de 15g/L e 55 g/L.



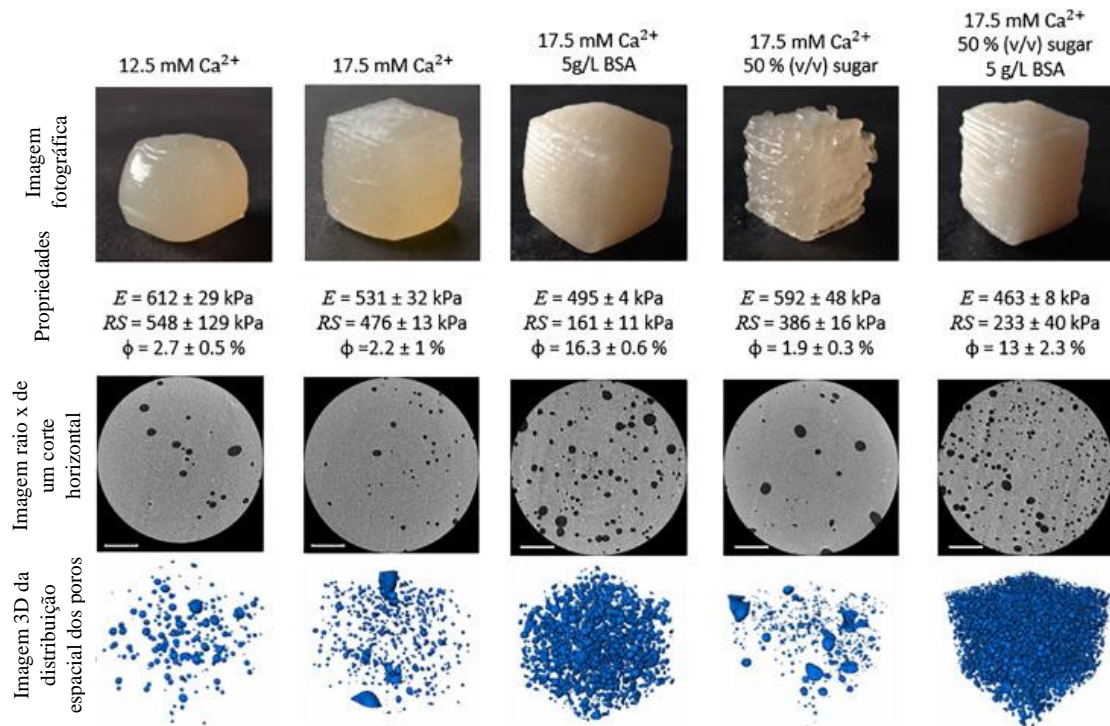
**Figura 4** : Amostras representativas em escala macro e micro, módulo de Young, tensão de rutura (RS) e porosidade ( $\phi$ ) dos gels impressos em 3D com uma concentração de pectina de 15 g/L0. Adaptado de (29)

A impressão do objeto composta por 15 g/L de pectina com 17,5 mM de  $\text{CaCl}_2$  foi irregular, embora, mas nítida, o gel apresentava um valor de R de 0,7, que impactou negativamente as condições de impressão, bem como as propriedades dos objetos impressos

em 3D, durante a extrusão, a consistência do gel dificultou a quebra e resultou numa deposição irregular.

Na figura 5, com concentrações de pectina de 15 g/L, a adição de açúcar pareceu melhorar a qualidade do objeto impresso, por outro lado com concentrações de pectina de 55 g/L a qualidade parece ter sido inferior, representada na figura 6. (29)

Na impressão do objeto constituído por 55 g/L de pectina com 17,5 mM de  $\text{CaCl}_2$  e 50% de açúcar, a extrusão parou automaticamente várias vezes, possivelmente devido a alta viscosidade. Embora o açúcar não seja essencial para a formação de geles de pectina LM, foi demonstrado que ele aumenta as propriedades viscoelásticas. Esse aumento de viscosidade foi observado durante o processo de impressão e melhorou a capacidade de impressão e a qualidade da construção na maioria dos casos. No entanto, pastas altamente viscosas exigiam uma pressão mais alta para serem depositadas de maneira regular. Isso pode levar ao bloqueio da bomba de seringa, o que foi observado nesta amostra.(29)



**Figura 5:** Amostras representativas em escala macro e micro, módulo de Young, tensão de rutura (RS) e porosidade ( $\phi$ ) dos geles impressos em 3D com uma concentração de pectina de 55 g/L. Adaptado de (29)

A adição de açúcar, como observado, resultou num aumento na viscosidade da pasta, o que afetou positivamente a capacidade de impressão e a qualidade da construção. No entanto, esse aumento de viscosidade dificultou a capacidade de impressão quando a concentração de pectina era alta. Para essas formulações, é necessário menos cálcio para obter uma fluidez adequada. A concentração de pectina teve um efeito positivo na firmeza, elasticidade e resistência dos geles impressos.

No objeto constituído por 55 g/L de pectina com 12,5 mM de  $\text{CaCl}_2$  em água, observou-se uma ligeira expansão durante a impressão e os objetos impressos incharam ligeiramente após um tratamento pós-impressão, comprometendo assim a sua forma tridimensional final. Este fenómeno pode ser explicado por um valor baixo de  $R$ , devido a uma quantidade insuficiente de  $\text{Ca}^{2+}$ , que leva a uma deposição parcial da pasta durante a impressão e a um inchaço durante o pós-tratamento subsequente. O gel não estava suficientemente ligado aos iões  $\text{Ca}^{2+}$  para manter a sua forma após a deposição, levando a que se observem desvios da forma real em relação ao *design* em 3D. O tratamento pós-impressão permitiu que os iões de  $\text{Ca}^{2+}$  se difundissem nos objetos impressos, alterando assim a concentração final de  $\text{Ca}^{2+}$  no objeto impresso e completando a gelificação.(29)

Relativamente à excreção da pectina do organismo, esta não é digerida pelas enzimas intestinais dos recém-nascidos e é diretamente encaminhada para o cólon, onde sofre metabolização por determinadas bactérias intestinais, como as *Bifidobacterium* e as *Lactobacillus*. Essas bactérias, que são tradicionalmente alvo de pré-bióticos, contribuindo para o aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta. É importante ressaltar que essas bactérias estão naturalmente presentes nos recém-nascidos, e tanto as *Bifidobacterium* quanto as *Lactobacillus* são considerados parte da comunidade microbiana normal que coloniza o trato gastrointestinal humano, incluindo os intestinos dos recém-nascidos.(32–35)

A *Bifidobacterium* é um dos géneros predominantes de bactérias encontradas no intestino dos bebés. A maioria dos estudos em bebés tem se baseado em amostras fecais utilizando as técnicas clássicas de cultivo em meios específicos. Esta espécie é particularmente abundante em bebés alimentados com leite materno, uma vez que este contém pré-bióticos que promovem o crescimento de espécies de *Bifidobacterium*. As espécies de *Bifidobacterium* desempenham um papel crucial no estabelecimento de uma microbiota intestinal saudável nos bebés e estão envolvidos em várias atividades benéficas, como a fermentação de fibras

alimentares, a produção de ácidos gordos de cadeia curta e a melhoria da função imunológica.(36–38)

O *Lactobacillus* é outro género de bactéria frequentemente encontrada na microbiota intestinal dos recém-nascidos. Dentre os vários componentes do leite materno, é possível encontrar as bactérias do género *Lactobacillus spp.* Esses organismos exercem um efeito multidirecional e promotor da saúde no corpo dos recém-nascidos que consomem leite materno. As espécies de *Lactobacillus* são produtoras de ácido láctico e contribuem para a manutenção de um ambiente intestinal equilibrado. Elas podem auxiliar na digestão, na absorção de nutrientes e modular as respostas imunológicas.(39,40)

### 4.3. Goma de Alfarroba

A goma de Alfarroba (*Locust Bean Gum* - LBG) é um polissacárido de origem vegetal que pertence à família dos *galactomanaos*, cuja estrutura é composta por  $\beta$ -(1-4) - manose ramificadas aleatoriamente por  $\alpha$ -(1-6)-galactose. A goma de alfarroba apresenta elevada solubilidade em água, viscosidade e biocompatibilidade. Devido a estas características, é amplamente utilizada como modificador de textura e reologia em sistemas alimentares, sendo especialmente adequada para melhorar as propriedades de geles. Contudo, a capacidade de impressão de LBG tem sido pouco explorada devido à sua fraca capacidade intrínseca de formar um hidrogel, que na forma nativa, não permite a sua extrusão.(41)

Quando em dispersão aquosa, verificam-se diferentes graus de interação da LBG com a água envolvente: os blocos de manose formam interações por pontes de hidrogénio com água; por outro lado os blocos de galactose, com uma menor afinidade com a água, tendem a agrupar-se, formando zonas de junção.(42–44)


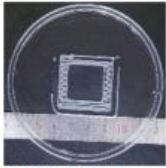
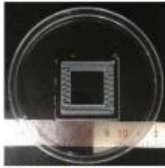
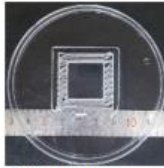



Quando a solução é congelada, a água forma cristais de gelo e a goma de alfarroba concentra-se nessas áreas, criando uma rede sólida e estruturada – o gel. Ao descongelarmos a mistura, a goma de alfarroba continua a interagir com a água, mantendo o gel com uma estrutura firme.(44,45)

Vários fatores exercem influência na formação do gel, tais como a quantidade de goma utilizada, a velocidade de congelamento e descongelamento, e a temperatura do processo. Repetir o ciclo de congelamento e descongelamento pode aumentar a força do gel resultante.

A interação da goma de alfarroba com a água é o fator-chave responsável pela formação do gel e das suas propriedades.(44)

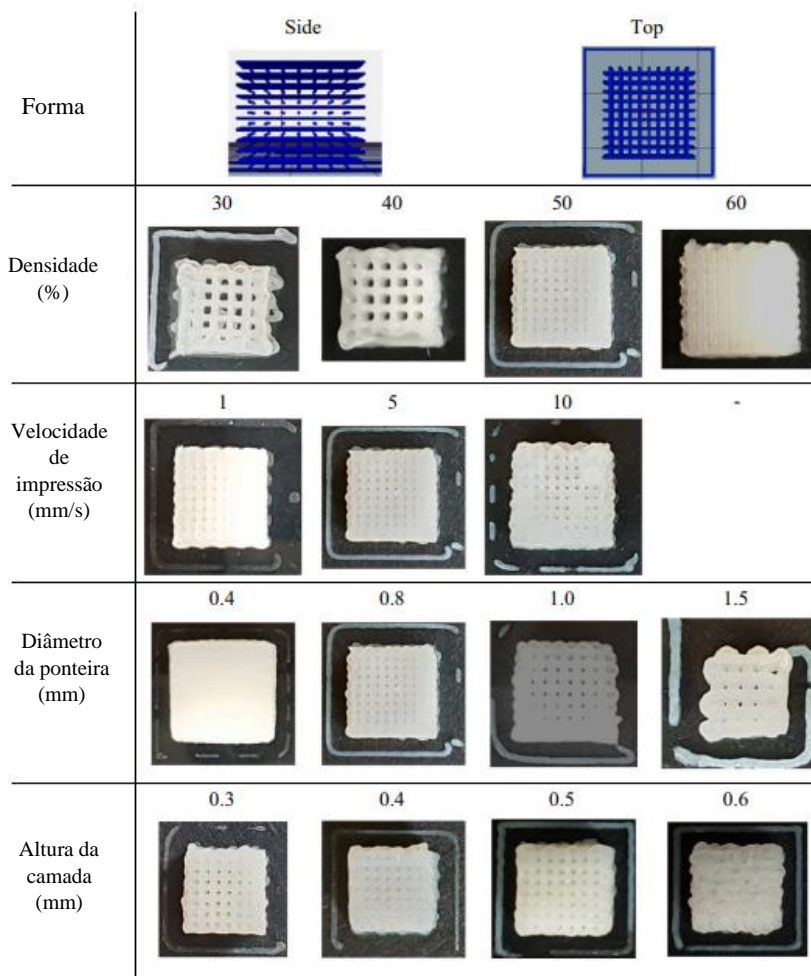
A goma de alfarroba é raramente usada isoladamente, devido ao facto de normalmente formar um gel fraco de difícil extrusão, como referido anteriormente. Desta forma, *Olajide et.al.* conduziram um estudo que destaca a importância da combinação da goma de alfarroba com a celulose (CMFs) para aplicação na impressão 3D.(46) Neste estudo, analisou-se a influência da concentração de LBG na morfologia do gel. Foi observado que, com uma concentração de 1% de LBG, a matriz forma uma rede fibrosa e menos compacta. À medida que a concentração de LBG aumentava, a morfologia do gel tornou-se mais suave, compacta e homogênea. Este efeito pode ser atribuído ao aumento das ligações glicosídicas, que melhoram a ligação química e física dos polímeros na estrutura. Esta morfologia mais suave do gel resulta numa melhoria na fluidez do gel, na deposição dos filamentos e na estabilidade pós-impressão das estruturas. Ainda que neste estudo, o hidrogel CMFs/LBG exibiu um comportamento de fluido tixotrópico, o que significa que a viscosidade aparente diminuiu com o aumento da taxa de cisalhamento. As constantes da lei de Potência ( $K'$  e  $K''$ ) aumentaram à medida que os níveis de LBG na matriz foram aumentados, provavelmente devido a uma melhoria na formação da rede de macromoléculas através de ligações de hidrogénio. Este resultado demonstra uma melhor capacidade de impressão do gel, indicando o potencial deste gel para aplicação em processos de impressão 3D.(47)

A capacidade de impressão da pasta de hidrogel de CMFs/LBG foi avaliada conforme ilustrado na figura 6. Embora todas as amostras tenham demonstrado um ajuste relativamente aceitável em termos de largura e comprimento, a amostra com 3% de LBG revelou-se inadequada para o modelo 3D, exibindo um erro dimensional de aproximadamente 28,9%. Como resultado, as amostras contendo 4% de LBG, que apresentaram o menor erro dimensional, foram selecionadas para impressão 3D. (46)

	LBG1	LBG3	LBG5	LBG7
Imagem do quadrado em 2D				
	$3.61 \pm 0.04^b$ $0.69 \pm 0.04^b$	$3.23 \pm 0.03^a$ $0.58 \pm 0.02^a$	$3.26 \pm 0.02^a$ $0.62 \pm 0.03^a$	$3.28 \pm 0.01^a$ $0.63 \pm 0.04^{ab}$
Imagem do quadrado em 3D				
Largura (cm)	$1.65 \pm 0.02^c$	$1.53 \pm 0.02^b$	$1.48 \pm 0.01^a$	
Comprimento (cm)	$1.77 \pm 0.01^c$	$1.58 \pm 0.01^b$	$1.36 \pm 0.02^a$	
Altura (cm)	$0.62 \pm 0.04^a$	$1.04 \pm 0.02^b$	$1.00 \pm 0.04^b$	
Volume (cm <sup>3</sup> )	$1.82 \pm 0.11^a$	$2.52 \pm 0.09^c$	$2.03 \pm 0.06^b$	
Erro dimensional (%)	$28.91 \pm 0.21^c$	$1.56 \pm 0.08^a$	$20.70 \pm 1.07^b$	

**Figura 6:** Capacidade de impressão do hidrogel de CMFs/Lbg. Adaptado de (46)

Foram otimizados vários parâmetros de impressão utilizando amostras contendo 4% de LBG. Entre os parâmetros ajustados estão a densidade de preenchimento, velocidade de impressão, diâmetro da ponteira e altura da camada. As estruturas impressas foram avaliadas em termos de aparência e dimensões, cujos resultados estão representados na Figura 6.



**Figura 7:** Aparência dos produtos impressos a partir de 1% de microfibras de celulose ao adicionar 4% de goma de alfarroba sob vários parâmetros de impressão. Adaptado de (46)

Com base na literatura disponível, a utilidade da LBG para a impressão 3D ainda não está completamente esclarecida, pelo que mais estudos serão necessários. No entanto, há indícios da sua utilidade como modificador da consistência em processos de impressão 3D

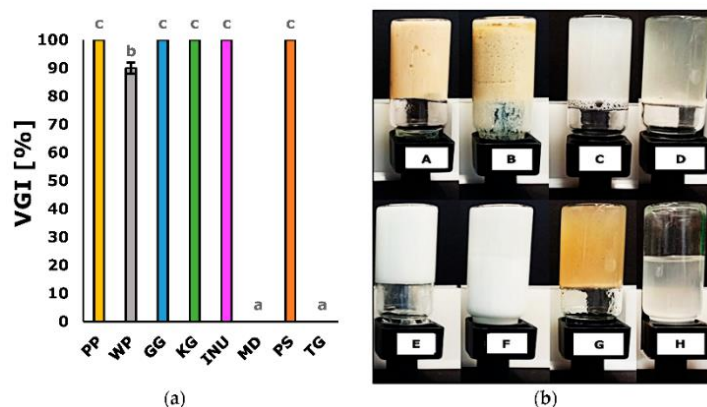
#### 4.4. Maltodextrina

A maltodextrina é um carboidrato amplamente utilizado na indústria alimentar e farmacêutica, obtido a partir da hidrólise parcial do amido. Quanto à sua composição, trata-se de um oligossacarídeo composto por cadeias curtas de glicose, resultantes da quebra das ligações de amido por processos enzimáticos ou ácidos. A sua estrutura química difere do amido, sendo composta por unidades de glicose, porém mais simples e de menor tamanho molecular.

O processo de hidrólise é essencial para reduzir o tamanho das moléculas de amido e obter diferentes valores de equivalente de dextrose (DE), que indicam o grau de hidrólise e, portanto, a quantidade de dextrose presente no produto final.

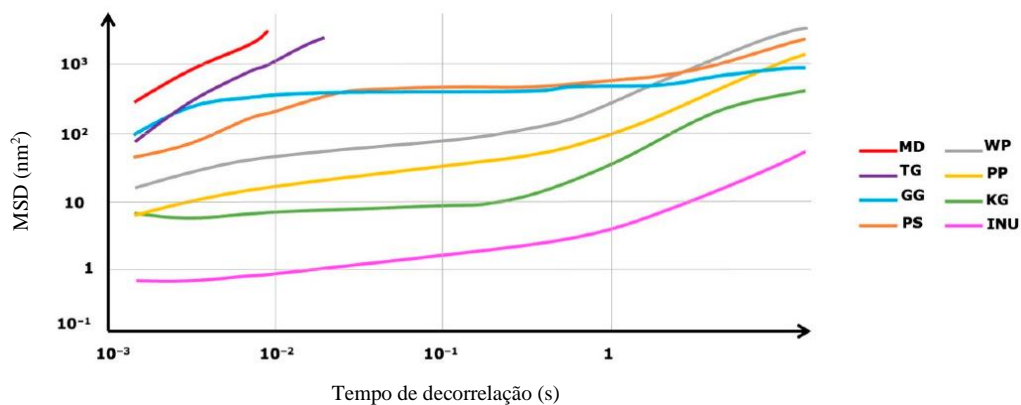
Devido à solubilidade em água e à notável capacidade de retenção de água, a maltodextrina é amplamente utilizada na indústria alimentar para diversas aplicações, nomeadamente como espessante e expensor de volume. Esta propriedade torna-a particularmente útil para melhorar a textura, consistência e estabilidade de alimentos e bebidas.

Com o objetivo de investigar a capacidade de gelificação da maltodextrina, foi realizado um estudo comparativo com outros polímeros. Em relação ao índice de gelificação volumétrica, a maltodextrina foi o polímero que apresentou menor valor.



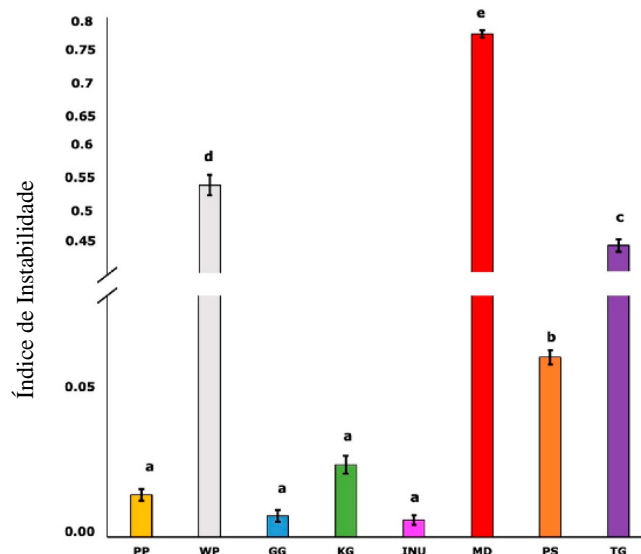
**Figura 8:** Índice de gelificação volumétrica (a) das amostras obtidas usando os biopolímeros analisados e a aparência das amostras nos frascos observada imediatamente após a inversão (b), onde: (A) proteína de ervilha - PP; (B) proteína de trigo - WP; (C) goma gelana - GG; (D) goma konjac - KG; (E) inulina - INU; (F) maltodextrina - MD; (G) psyllium - PS; (H) goma tara - TG. De acordo com o teste de Turkey, os valores seguidos pela mesma letra (a–c) não diferem significativamente ( $p > 0,05$ ). Adaptado de (48)

Relativamente ao deslocamento médio quadrático (MSD), fornece informação sobre a difusão de partículas num sistema, o MSD aumenta linearmente com o tempo, quanto maior o o valor mais livremente as partículas se movimentam levando à conclusão de que o sistema está no estado líquido. Quando as amostras examinadas passam de uma solução para um gel, os perfis de MSD atingem um platô, indicando que as partículas não se conseguem mover após a formação da rede tridimensional. Na figura 7, a maltodextrina apresenta uma curva mais linear, o que indica que está na fase de solução, uma vez que a curva não linear é observada durante a transição do estado fluido para o estado sólido.(48)



**Figura 9:** Deslocamento quadrático médio selecionado (MSD) dos biopolímeros analisados, em função do tempo de correlação. Adaptado de (48)

No que diz respeito ao equilíbrio sólido-líquido (SLB), verifica-se uma relação direta com as propriedades viscoelásticas das amostras, refletindo a alteração na relação entre os comportamentos semelhantes a líquido e semelhantes a sólido. A maltodextrina apresentou o maior valor, sugerindo estar no estado líquido em vez de no estado de gel.(48)

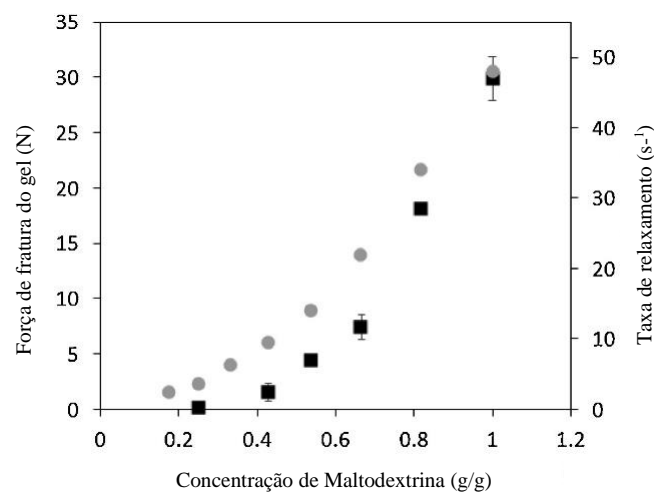


**Figura 10:** Índice de instabilidade dos biopolímeros analisados. Adaptado de (48)

Os resultados deste estudo indicam a ausência de estrutura gelificada nas amostras de maltodextrina analisadas, o que pode ser explicado pela influência da temperatura no processo de gelificação de uma solução de maltodextrina. Com base no estudo de *Kanyuck et.al.* sobre a influência da temperatura na formação de redes de geles de maltodextrina de baixo DE, pode-se afirmar que uma alta temperatura de indução pode enfraquecer a estrutura gelificada da maltodextrina.(48)

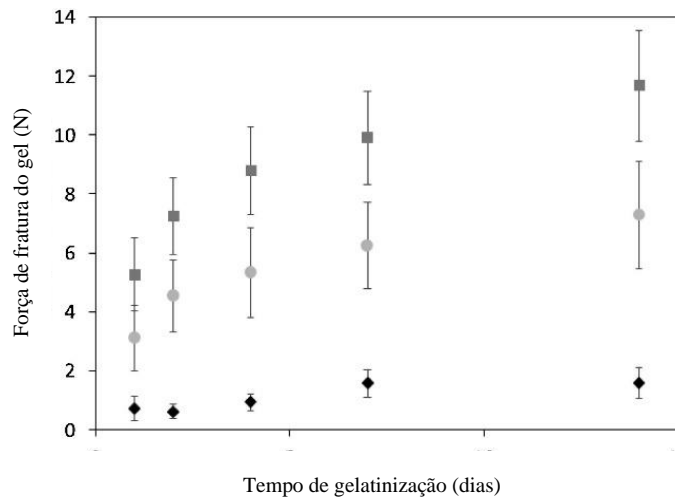
A gelificação da maltodextrina ocorre em concentrações relativamente elevadas (10-20%), através de associações de cadeias de dupla hélice com cadeias mais longas para formar uma rede contínua. Concentrações mais altas resultam em geles mais fortes e sólidos, com propriedades de fratura típica de um gel frágil.(49)

Neste estudo, observou-se que a uma concentração de 10 % de maltodextrina não se formou gel, enquanto a 15% formou-se um gel branco e que a concentrações de 40% foi observado um gel firme, mas quebradiço. A concentração do polímero na solução claramente diferenciou a extensão da gelificação que ocorreu.



**Figura 11** : Comparação do impacto da concentração na força para fraturar um gel [N] (■) e na taxa de relaxamento [s<sup>-1</sup>] (●) de géis de maltodextrina. As barras de erro representam a média de pelo menos 3 repetições. A força necessária para fraturar um gel foi determinada por compressão e é representada pela média (e desvio padrão pelas barras de erro) de nove medições. A taxa de relaxamento, determinada usando RMN, é o expoente para um decaimento monoexponencial T2 usando a sequência de pulsos CPMG. Adaptado de (49)

Para determinar o ponto de equilíbrio da gelificação, foi realizada a medição da resistência do gel ao longo de 14 dias em três temperaturas diferentes. Em cada ponto temporal, os geles formados a 10°C demonstraram ser significativamente mais resistentes do que aqueles formados a 22°C e 60°C. Concluindo assim que a temperatura e o tempo de gelificação destacam-se como parâmetros-chaves na determinação das propriedades do gel de maltodextrina.(49)



**Figura 12 :** Influência do tempo de gelificação e temperatura na resistência de um gel de 40% de maltodextrina, após ser mantido na temperatura especificada (10°C; 22°C; 60°C ♦) durante a duração da gelificação. A força necessária para fraturar o gel foi determinada por compressão e é representada pela média (e desvio padrão pelas barras de erro) de nove medições. Todas as medições foram realizadas à temperatura ambiente (22°C) e as amostras foram equilibradas por duas horas antes da análise. Adaptado de (49)

A maltodextrina tem sido utilizada na impressão 3D, no entanto, a pesquisa realizada não revelou nenhum artigo onde a maltodextrina tenha sido utilizada como único polímero para a preparação da pasta gelatinosa destinada à extrusão. Em vez disso, é frequente encontrá-la em formulações combinadas com outros polímeros, como a pectina, por exemplo.

No Hospital Universitário Clínico de Santiago de Compostela, em Espanha, foram desenvolvidos comprimidos mastigáveis de isoleucina através do uso da tecnologia de impressão 3D. Esta abordagem foi adotada devido à necessidade constante de ajustes rigorosos de dosagem, levando em consideração a idade, peso e níveis sanguíneos dos pacientes submetidos a tratamento oral para a doença da urina com odor a xarope de ácer (MSUD). Para a preparação das formulações dos comprimidos mastigáveis, foram utilizados como excipientes a sacarose, pectina, maltodextrina, água, aromatizantes e corantes.(50)

## Capítulo V - Desafios na regulamentação de medicamentos impressos 3D

Apesar das vantagens já apresentadas para a impressão 3D, os produtos fabricados por meio desta técnica tendem a ser mais dispendiosos em comparação aos métodos convencionais. Esse aumento de custo pode ser atribuído a diversos fatores, tais como: a proteção da tecnologia por meio de patentes, a necessidade de ensaios sofisticados, especialmente quando se trata de medicamentos personalizados, e as diretrizes regulamentares ainda em desenvolvimento neste campo.

Estes fatores contribuem para a complexidade e custo adicional associados à produção de medicamentos impressos em 3D. No entanto, à medida que a tecnologia avança e se torna mais difundida, é esperado que ocorram melhorias nos processos, padronização e regulação, o que pode resultar em redução de custos e maior acessibilidade aos produtos.

Apenas num período de quatro décadas, esta tecnologia obteve um sucesso notável. A impressão 3D quebra todas as limitações da indústria farmacêutica, pois esta deve evitar desvios em relação aos processos de fabrico estabelecidos, tornando a concepção dos produtos um pouco conservadora. No atual contexto, as indústrias farmacêuticas não podem ignorar a tecnologia de impressão 3D, esta tecnologia está agora a integrar-se no espaço farmacêutico. Um exemplo disso é o medicamento *Spritam* (levetiracetam), que já está disponível no mercado com esta tecnologia, representando uma evolução significativa na indústria farmacêutica, abrindo novas possibilidades e desafios para o desenvolvimento e produção de medicamentos. (51,52)

No que diz respeito aos ensaios e métodos de análise do processo de impressão 3D, os métodos de caracterização destrutiva *in vitro*, os ensaios de desintegração ou outros ensaios específicos dos produtos, podem não ser uma solução prática por diversas razões. Por exemplo, o tamanho limitado da amostra, é necessário um tamanho de amostra significativo para obter resultados confiáveis e estatisticamente significativos em ensaios destrutivos. Na impressão 3D, onde os objetos frequentemente têm uma pequena escala ou são personalizados, pode não ser viável ou prático criar várias amostras idênticas para testes destrutivos.

Portanto, é vantajoso utilizar métodos não destrutivos, como a espectroscopia de infravermelho (NIR) ou espectroscopia Raman e a imagiologia de raios-X. Estes métodos permitem a avaliação

das propriedades dos objetos sem lhes causar dano, fornecendo informações sobre a estrutura interna, defeitos e propriedades dos materiais dos objetos impressos em 3D, tornando-os mais adequados para o controle e avaliação de qualidade.(51)

Adicionalmente, a modificação dos parâmetros de impressão, como o tamanho e a forma, pode impactar o desempenho da impressora 3D e, conseqüentemente, afetar as características globais do produto resultante. Essas alterações podem influenciar significativamente o teor de fármaco contido no medicamento, bem como a sua biodisponibilidade. Portanto, é essencial realizar ensaios específicos que levem em consideração a variação dos fatores de impressão, garantindo assim a qualidade e a eficácia dos produtos farmacêuticos fabricados por impressão 3D.(53)

A Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) emitiu uma orientação em 2007 intitulada “Considerações Técnicas para Dispositivos Fabricados por Aditivos”, com o propósito de fornecer uma visão preliminar da FDA sobre as considerações técnicas envolvidas na produção por aditivos e fornecer recomendações para ensaios e caracterização dos dispositivos médicos. No entanto, até ao momento, não existem diretrizes específicas da FDA em relação a medicamentos produzidos por impressão 3D. (16)

Ainda há várias questões em aberto nesta área, no entanto, a FDA está empenhada em avaliar a eficácia da impressão 3D por meio da sua própria investigação. Para isso, a FDA está a utilizar os seus laboratórios do gabinete de Laboratórios de Ciência e Engenharia (OSEL), bem como os laboratórios de Mecânica de Sólidos e Desempenho Funcional e Uso de Dispositivos. Esta investigação contínua é essencial para a compreensão dos desafios, riscos e benefícios associados à aplicação da impressão 3D nestes setores e para o estabelecimento de diretrizes regulatórias adequadas. (51)

As principais questões que se colocam para a regulamentação dos medicamentos impressos pela tecnologia 3D são a definição dos parâmetros críticos do processo de um produto impresso 3D e dos parâmetros críticos que afetam a capacidade de impressão de diferentes materiais.(54)

Teoricamente, os comprimidos fabricados através da impressora 3D contêm uma “dose personalizada”. No entanto, é a autoridade legal das agências reguladoras que garante que uma quantidade exata do medicamento está a ser administrada a um doente, tornando necessário um mecanismo de validação adequado. Nesse sentido, a FDA estabeleceu uma equipa de tecnologias emergentes (ETT) composta por diversos especialistas da área farmacêutica, com

o objetivo de promover a avaliação da regulamentação de inovações emergentes, como a impressão 3D. (51)

## **Capítulo VI - Perspetivas futuras da Impressão 3D na indústria farmacêutica.**

Atualmente, as técnicas de impressão 3D enfrentam muitos desafios. No entanto, há uma convicção sólida entre os investigadores e cientistas de que a impressão 3D possui um potencial significativo para se tornar um elemento de mudança na futura farmacoterapia, principalmente no desenvolvimento de medicamentos personalizados, que oferecem flexibilidade e a desejada versatilidade.

Numa perspetiva industrial futura, é crucial que a investigação na área da impressão 3D se concentre nos materiais base. Nesse sentido, é necessário utilizar métodos de caracterização inovadores e altamente sofisticados para avaliar a semelhança das formas farmacêuticas impressas em 3D com os respetivos desenhos CAD. Neste contexto, estudos reológicos, métodos de caracterização de misturas de polímeros e misturas de polímeros e fármacos, podem desempenhar um papel crucial na caracterização da matéria-prima.<sup>(55)</sup> Por último, é importante a aquisição de competências técnicas com uma formação mais interdisciplinar para os operadores das tecnologias de impressão 3D e sistemas de controlo da qualidade.

Para além da impressão 3D, está a surgir um novo avanço em várias aplicações e domínios: a impressão tetra dimensional (4D). Esta tecnologia utiliza o tempo como a quarta dimensão para criar estruturas inteligentes. Ao contrário da impressão 3D, em que os objetos mantêm a sua forma e propriedades ao longo da sua vida útil, os objetos 4D têm a capacidade de responder a estímulos externos, tais como água, pH, luz, temperatura e outras radiações eletromagnéticas, uma vez que são pré-definidos e pré-programados. Estes objetos são conhecidos como materiais com memória e têm o potencial de serem utilizados no desenvolvimento de medicamentos regenerativos e engenharia de tecidos.

Um exemplo concreto é a produção de um hidrogel expansível á base de poli(N-isopropilamida) dependente da temperatura, que pode ser utilizado para a administração de medicamentos a uma taxa predeterminada. Embora o progresso na impressão 4D no domínio farmacêutico seja ainda limitado, esta tecnologia parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de formas farmacêuticas no futuro.<sup>(55,56)</sup>

## Capítulo VII - Conclusões

A formulação e produção de formas farmacêuticas adequadas para uso pediátrico representam uma questão emergente e de grande relevância na indústria farmacêutica, não podendo ser subestimada. Contudo, a personalização dessas formas farmacêuticas para cada paciente torna-se desafiante quando se utilizam as técnicas de produção convencionais.

Neste sentido, a impressão 3D surge como a solução mais viável para enfrentar esta problemática. Ao longo da monografia, foram abordados alguns polímeros naturais que apresentam a capacidade de formar hidrogéis e, conseqüentemente, podem ser utilizados na produção de comprimidos por meio da técnica impressão por extrusão semissólida.

O amido revela-se particularmente favorável para a impressão 3D de comprimidos, oferecendo uma excelente base para a formulação de medicamentos personalizados. A sua disponibilidade, baixo custo e biocompatibilidade tornam-no uma escolha atrativa para aplicações farmacêuticas, proporcionando uma via promissora para o desenvolvimento de formas farmacêuticas adaptadas às necessidades individuais dos pacientes.

No que se refere à pectina, apresenta características como uma boa relação custo-benefício, uma alta biocompatibilidade, viscosidade adequada e uma rápida taxa de gelificação, o que a torna interessante como um bio polímero para impressão 3D.

A maltodextrina e a goma de alfarroba, embora possuam a capacidade de formar um hidrogel, as mesmas encontram-se na bibliografia associadas ao amido e à pectina de forma a melhorar a sua capacidade de impressão.

Deste modo, é necessário realizar novos estudos sobre a viabilidade do uso destes polímeros na impressão 3D, considerando que já estão introduzidos na alimentação dos recém-nascidos e apresentam algum nível de segurança nesta população.

Apesar de todas as vantagens mencionadas, é importante ressaltar que a impressão 3D de comprimidos ainda enfrenta desafios significativos. Um dos principais desafios consiste na definição clara dos parâmetros críticos do processo de fabrico de um produto impresso em 3D, bem como dos parâmetros críticos que afetam a capacidade de impressão de diferentes materiais.

A definição precisa dos parâmetros mencionados é fundamental para garantir a qualidade, consistência e segurança dos comprimidos produzidos por meio da impressão 3D. É imprescindível realizar pesquisas adicionais e estudos científicos para compreender em detalhe como otimizar e controlar esses parâmetros, levando em consideração fatores como a estabilidade do medicamento, a dosagem correta, a uniformidade da forma farmacêutica e a dissolução adequada.

O avanço neste campo requer uma colaboração interdisciplinar entre cientistas, engenheiros farmacêuticos e órgãos reguladores, a fim de estabelecer diretrizes claras e padrões de qualidade para a impressão 3D de comprimidos. Somente através de uma abordagem rigorosa e científica será possível superar estes desafios e alcançar todo o potencial desta tecnologia na produção de medicamentos personalizados.

# ANEXO I

**Tabela 1:** Constituição dos leites analisados

Marca do leite	Tipo de leite	Constituição
Novolac	AR Digest +	Leite desnatado, <b>maltodextrinas</b> , óleos vegetais (palma, soja, coco), lactose (leite), espessante ( <b>pectina, goma de alfarroba</b> ), <b>amido</b> de tapioca, óleo de peixe (DHA) (leite), emulsionante (lecitina de soja). Bitartarato de colina, cloreto de cálcio, citrato tricálcico, vitaminas (C, E, ácido pantoténico, niacina, tiamina, riboflavina, A, B6, ácido fólico, K, D, biotina, B12), L-cistina, inositol, L-triptofano. Cloreto de potássio, óleo de <i>Mortierella alpina</i> (ARA) (leite), fosfato tricálcico, taurina, fosfato dissódico, sulfato ferroso, cloreto de sódio, L-carnitina, óxido de magnésio, sulfato de zinco. Antioxidantes (extrato rico em tocoferóis), selenito de sódio, sulfato de cobre, iodeto de potássio, sulfato de manganês.
Novolac	Rice +	<b>Maltodextrinas</b> , óleos, proteínas hidrolisadas de arroz, espessante ( <b>pectina, goma de alfarroba</b> ), emulsionante (ésteres de ácido cítrico de mono e diglicerídeos), <b>amido de tapioca</b> , fosfato monocálcico, cloreto de cálcio, fosfato tricálcico, bitartarato de colina, sulfato de magnésio, citrato trissódico, citrato tripotássico, óleo de microalga <i>Schizochytrium</i> sp. (DHA), L-lisina, vitaminas (ácido ascórbico, acetato de DL-alfa-tocoferilo, D-pantotenato de cálcio, nicotinamida, riboflavina, cloridrato de tiamina, acetato de retinilo, cloridrato de piridoxina, ácido fólico, fitomenadiona, D-biotina, colecalciferol, cianocobalamine), citrato tricálcico, pirofosfato férrico, L-isoleucina, L-triptofano, cloreto de potássio, óleo de <i>Mortierella alpina</i> (ARA), taurina, L-cistina, cloreto de sódio, inositol, sulfato de zinco, L-carnitina, antioxidantes (extrato rico em tocoferóis, palmitato de ascorbilo), selenito de sódio, sulfato de cobre, iodeto de potássio, L-leucina, sulfato de manganês.

Aptamil	AR	<p>Lactose (do leite de vaca), óleos vegetais (palma, coco, colza, girassol, girassol rico em ácido oleico), leite desnatado, soro desmineralizado (do leite de vaca), galacto-oligossacáridos (do leite de vaca), <b>espessante (goma de alfarroba)</b>, concentrado de soro (do leite de vaca), fosfato de cálcio, óleo de peixe, seroproteína (do leite de vaca), fruto-oligossacáridos, óleo de Mortierella alpina, cloreto de colina, citrato de potássio, citrato de sódio, cloreto de potássio, ácido L-ascórbico, cloreto de magnésio, emulsionante (lecitina de soja), inositol, taurina, carbonato de cálcio, sulfato ferroso, L-triptofano, sulfato de zinco, L-ascorbato de sódio, L-carnitina, acetato de DL-alfa-tocoferilo, sal sódico de uridina-5'-monofosfato, citidina-5'-monofosfato, antioxidante (palmitato de ascorbilo), adenosina-5'-monofosfato, D-pantotenato de cálcio, sal sódico de inosina-5'-monofosfato, nicotinamida, sal sódico de guanosina-5'-monofosfato, sulfato de cobre, DL-alfa tocoferol, palmitato de retinilo, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, riboflavina, ácido pteroilmonoglutâmico, iodeto de potássio, sulfato de manganês, selenito de sódio, fitomenadiona, colecalciferol, D-biotina, cionocobalamina.</p>
Nutribén	A.R. PRO- alfa	<p>Lactose (do leite de vaca), óleos vegetais (palma, coco, colza, girassol, girassol rico em ácido oleico), leite desnatado, soro desmineralizado (do leite de vaca), galactooligossacáridos (do leite de vaca), espessante (<b>goma de alfarroba</b>), concentrado de soro (do leite de vaca), fosfato de cálcio, óleo de peixe, seroproteína (do leite de vaca), frutooligossacáridos, óleo de Mortierella alpina, cloreto de colina, citrato de potássio, citrato de sódio, cloreto de potássio, ácido Lascórbico, cloreto de magnésio, emulsionante (lecitina de soja), inositol, taurina, carbonato de cálcio, sulfato ferroso, Ltriptofano, sulfato de zinco, Lascorbato de sódio, Lcarnitina, acetato de DLalfatocoferilo, sal sódico de uridina5'monofosfato, citidina5'monofosfato, antioxi dante (palmitato de ascorbilo), adenosina5'monofosfato, Dpantotenato de cálcio, sal sódico de inosina5'monofosfato, nicotinamida, sal sódico de guanosina5'monofosfato, sulfato de cobre, DLalfa tocoferol, palmitato de retinilo, cloridrato de tiamina, clori drato de piridoxina, riboflavina,</p>

		<p>ácido pteroilmonoglutâmico, iodeto de potássio, sulfato de manganês, selenito de sódio, fitomenadiona, colecalciferol, Dbiotina, cianocobalamina.</p>
Aptamil	Confort	<p>Hidrolisado de seroproteínas (do leite de vaca), óleos vegetais (palma, colza, girassol, girassol rico em ácido oleico, coco), xarope de glicose, galacto oligossacáridos (do leite de vaca), <b>maltodextrina, amido (da batata e do milho)</b>, lactose (do leite de vaca), fruto oligossacáridos, óleo de peixe, di hidrogenofosfato de potássio, fosfato de cálcio, cloreto de cálcio, cloreto de colina, óleo de Mortierella alpina hidrogenofosfato de magnésio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, ácido L ascórbico, inositol, taurina, sulfato ferroso, L carnitina, sulfato de zinco, sal sódico de uridina 5 monofosfato, acetato de DL alfa tocoferilo citidina 5 monofosfato, D pantotenato de cálcio, adenosina 5 monofosfato, sulfato de cobre, riboflavina, emulsionante (lecitina de soja palmitato de retinilo cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, iodeto de potássio, ácido pteroilmonoglutâmico, antioxidante (palmitato de ascorbilo), sulfato de manganês, selenito de sódio, fitomenadiona colecalciferol D biotina, cianocobalamina.</p>

## Referências Bibliográficas

1. Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. Vol. 22, AAPS PharmSciTech. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
2. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? Vol. 14, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. Shenyang Pharmaceutical University; 2019. p. 465–79.
3. Algahtani MS. Assessment of Pharmacist's Knowledge and Perception toward 3D Printing Technology as a Dispensing Method for Personalized Medicine and the Readiness for Implementation. Pharmacy. 23 de Março de 2021;9(1):68.
4. Sage DP, Kulczar C, Roth W, Liu W, Knipp GT. Persistent pharmacokinetic challenges to pediatric drug development. Front Genet. 2014;5(JUL):1–15.
5. De Rose DU, Cairoli S, Dionisi M, Santisi A, Massenzi L, Goffredo BM, et al. Therapeutic drug monitoring is a feasible tool to personalize drug administration in neonates using new techniques: An overview on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonatal age. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–25.
6. Mørk ML, Andersen JT, Lausten-Thomsen U, Gade C. The Blind Spot of Pharmacology: A Scoping Review of Drug Metabolism in Prematurely Born Children. Vol. 13, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2022.
7. O'Hara K, Wright IMR, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: Evidence base, paradigms and the future. Br J Clin Pharmacol. 1 de Dezembro de 2015;80(6):1281–8.
8. Thabet Y, Klingmann V, Breitzkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. J Clin Pharmacol. 1 de Outubro de 2018;58:S26–35.
9. Ivanovska V, Rademaker CMA, Van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. Vol. 134, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2014. p. 361–72.

10. Galande AD, Khurana NA, Mutalik S. Pediatric dosage forms-challenges and recent developments: A critical review. *J Appl Pharm Sci.* 1 de Julho de 2020;10(7):155–66.
11. Fernández Polo A, Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Oliveras Arenas M, Castillo Salinas F, Hidalgo Albert E. Osmolalidad de las formas farmacéuticas orales líquidas en un hospital para su aplicación en neonatos. *Farmacia Hospitalaria.* 2007;31(5):311–4.
12. van Kampen EEM, Ayyoubi S, Willemsteijn L, van Bommel KJC, Ruijgrok EJ. The Quest for Child-Friendly Carrier Materials Used in the 3D Semi-Solid Extrusion Printing of Medicines. *Pharmaceutics.* 1 de Janeiro de 2023;15(1).
13. Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D. Solid oral forms availability in children: A cost saving investigation. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):1080–9.
14. Thabet Y, Klingmann V, Breikreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol.* 1 de Outubro de 2018;58:S26–35.
15. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. Vol. 332, *Journal of Controlled Release.* Elsevier B.V.; 2021. p. 367–89.
16. Panraksa P, Zhang B, Rachtanapun P, Jantanasakulwong K, Qi S, Jantrawut P. ‘Tablet-in-Syringe’: A Novel Dosing Mechanism for Dysphagic Patients Containing Fast-Disintegrating Tablets Fabricated Using Semisolid Extrusion 3D Printing. *Pharmaceutics.* 1 de Fevereiro de 2022;14(2).
17. Abaci A, Gedeon C, Kuna A, Guvendiren M. Additive manufacturing of oral tablets: Technologies, materials and printed tablets. Vol. 13, *Pharmaceutics.* MDPI AG; 2021. p. 1–27.
18. Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. Vol. 13, *International Journal of General Medicine.* Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 1051–66.
19. Bahú JO, de Andrade LRM, de Melo Barbosa R, Crivellin S, da Silva AP, Souza SDA, et al. Plant Polysaccharides in Engineered Pharmaceutical Gels. Vol. 9, *Bioengineering.* MDPI; 2022.

20. Bahú JO, de Andrade LRM, de Melo Barbosa R, Crivellin S, da Silva AP, Souza SDA, et al. Plant Polysaccharides in Engineered Pharmaceutical Gels. Vol. 9, Bioengineering. MDPI; 2022.
21. Chen Y, McClements DJ, Peng X, Chen L, Xu Z, Meng M, et al. Starch as edible ink in 3D printing for food applications: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2022.
22. Mohamed AA, Alqah H, Alamri MS, Hussain S, Qasem AA, Ibraheem MI, et al. Physicochemical Properties of Enzymatically Modified Starches. *Processes*. 1 de Dezembro de 2021;9(12).
23. Zheng L, Yu Y, Tong Z, Zou Q, Han S, Jiang H. The characteristics of starch gels molded by 3D printing. *J Food Process Preserv*. 1 de Julho de 2019;43(7).
24. Maniglia BC, Pataro G, Ferrari G, Augusto PED, Le-Bail P, Le-Bail A. Pulsed electric fields (PEF) treatment to enhance starch 3D printing application: Effect on structure, properties, and functionality of wheat and cassava starches. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 1 de Março de 2021;68.
25. Oladebeye AO, Oshodi AA, Amoo IA, Karim AA. Functional, thermal and molecular behaviours of ozone-oxidised cocoyam and yam starches. *Food Chem*. 2013;141(2):1416–23.
26. Agarwal T, Costantini M, Maiti TK. Extrusion 3D printing with Pectin-based ink formulations: Recent trends in tissue engineering and food manufacturing. *Biomedical Engineering Advances*. Dezembro de 2021;2:100018.
27. Chan SY, Choo WS, Young DJ, Loh XJ. Pectin as a rheology modifier: Origin, structure, commercial production and rheology. Vol. 161, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd; 2017. p. 118–39.
28. Agoda-Tandjawa G, Durand S, Gaillard C, Garnier C, Doublier JL. Rheological behaviour and microstructure of microfibrillated cellulose suspensions/low-methoxyl pectin mixed systems. Effect of calcium ions. *Carbohydr Polym*. 15 de Janeiro de 2012;87(2):1045–57.
29. Vancauwenberghe V, Katalagarianakis L, Wang Z, Meerts M, Hertog M, Verboven P, et al. Pectin based food-ink formulations for 3-D printing of customizable porous food

- simulants. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 1 de Agosto de 2017;42:138–50.
30. Moslemi M. Reviewing the recent advances in application of pectin for technical and health promotion purposes: From laboratory to market. Vol. 254, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd; 2021.
  31. Padma Ishwarya S, Sandhya R, Nisha P. Advances and prospects in the food applications of pectin hydrogels. Vol. 62, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 4393–417.
  32. Garcia-Gutierrez E, O'Connor PM, Colquhoun IJ, Vior NM, Rodríguez JM, Mayer MJ, et al. Production of multiple bacteriocins, including the novel bacteriocin gassericin M, by *Lactobacillus gasseri* LM19, a strain isolated from human milk. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1 de Maio de 2020;104(9):3869–84.
  33. Pascale N, Gu F, Larsen N, Jespersen L, Respondek F. The Potential of Pectins to Modulate the Human Gut Microbiota Evaluated by In Vitro Fermentation: A Systematic Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
  34. Firrman J, Mahalak K, Bobokalonov J, Liu LS, Lee JJ, Bittinger K, et al. Modulation of the Gut Microbiota Structure and Function by Two Structurally Different Lemon Pectins. *Foods*. 1 de Dezembro de 2022;11(23).
  35. Ferreira-Lazarte A, Kachrimanidou V, Villamiel M, Rastall RA, Moreno FJ. In vitro fermentation properties of pectins and enzymatic-modified pectins obtained from different renewable bioresources. *Carbohydr Polym*. 1 de Novembro de 2018;199:482–91.
  36. Lawson MAE, O'Neill IJ, Kujawska M, Gowrinadh Javvadi S, Wijeyesekera A, Flegg Z, et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote *Bifidobacterium* interactions within a single ecosystem. *ISME Journal*. 1 de Fevereiro de 2020;14(2):635–48.
  37. James K, Bottacini F, Contreras JIS, Vigoureux M, Egan M, Motherway MO, et al. Metabolism of the predominant human milk oligosaccharide fucosyllactose by an infant gut commensal. *Sci Rep*. 1 de Dezembro de 2019;9(1).

38. Saturio S, Nogacka AM, Alvarado-jasso GM, Salazar N, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, et al. Role of bifidobacteria on infant health. Vol. 9, *Microorganisms*. MDPI; 2021.
39. Lugonja NM, Loncarevic BD, Stankovic DM, Marinkovic VS, Ljesevic MB, Spasic SD, et al. investigation of pectin as a prebiotic, antioxidant and antimicrobial agent for the bacteria selected from human milk of mothers of premature infants. *Minerva Biotechnology and Biomolecular Research*. 2021;33(2):86–92.
40. Łubiech K, Twarużek M. Lactobacillus bacteria in breast milk. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
41. Barak S, Mudgil D. Locust bean gum: Processing, properties and food applications-A review. Vol. 66, *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V.; 2014. p. 74–80.
42. Barak S, Mudgil D. Locust bean gum: Processing, properties and food applications-A review. Vol. 66, *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V.; 2014. p. 74–80.
43. Petitjean M, Isasi JR. Locust Bean Gum, a Vegetable Hydrocolloid with Industrial and Biopharmaceutical Applications. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
44. Adedeji OE, Choi JY, Park GE, Kang HJ, Aminu MO, Min JH, et al. Formulation and characterization of an interpenetrating network hydrogel of locust bean gum and cellulose microfibrils for 3D printing. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 1 de Agosto de 2022;80.
45. Petitjean M, Isasi JR. Locust Bean Gum, a Vegetable Hydrocolloid with Industrial and Biopharmaceutical Applications. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
46. Adedeji OE, Choi JY, Park GE, Kang HJ, Aminu MO, Min JH, et al. Formulation and characterization of an interpenetrating network hydrogel of locust bean gum and cellulose microfibrils for 3D printing. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 1 de Agosto de 2022;80.
47. Petitjean M, Isasi JR. Chitosan, xanthan and locust bean gum matrices crosslinked with  $\beta$ -cyclodextrin as green sorbents of aromatic compounds. *Int J Biol Macromol*. 1 de Junho de 2021;180:570–7.

48. Hilal A, Florowska A, Florowski T, Wroniak M. A Comparative Evaluation of the Structural and Biomechanical Properties of Food-Grade Biopolymers as Potential Hydrogel Building Blocks. *Biomedicines*. 1 de Setembro de 2022;10(9).
49. Kanyuck KM, Mills TB, Norton IT, Norton-Welch AB. Temperature influences on network formation of low DE maltodextrin gels. *Carbohydr Polym*. 15 de Agosto de 2019;218:170–8.
50. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm*. 15 de Agosto de 2019;567.
51. Kumar Gupta D, Ali MH, Ali A, Jain P, Anwer MK, Iqbal Z, et al. 3D printing technology in healthcare: applications, regulatory understanding, IP repository and clinical trial status. Vol. 30, *Journal of Drug Targeting*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 131–50.
52. Horst A, McDonald F. Uncertain but not unregulated: Medical product regulation in the light of three-dimensional printed medical products. *3D Print Addit Manuf*. 1 de Outubro de 2020;7(5):248–57.
53. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.
54. Pettersson AB V., Ballardini RM, Mimler M, Li P, Salmi M, Minssen T, et al. Legal issues and underexplored data protection in medical 3D printing: A scoping review. *Front Bioeng Biotechnol*. 27 de Fevereiro de 2023;11.
55. Parhi R. A review of three-dimensional printing for pharmaceutical applications: Quality control, risk assessment and future perspectives. Vol. 64, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Editions de Sante; 2021.
56. Chu H, Yang W, Sun L, Cai S, Yang R, Liang W, et al. 4D printing: A review on recent progresses. Vol. 11, *Micromachines*. MDPI AG; 2020.