



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**



**ISEL**



ESCOLA SUPERIOR DE  
TECNOLOGIA DA SAÚDE  
DE LISBOA  
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa  
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

# **Impressão 3D de estruturas híbridas de base polimérica para libertação controlada de compostos anti-inflamatórios**

Inês Ferreira Baptista

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de  
Mestre em Engenharia Biomédica

## Orientadores

Professora Doutora Ana Catarina Cardoso de Sousa (ISEL)

Professor Doutor Ivo Manuel Ferreira de Bragança (ISEL)

## Júri

Presidente: Professor Doutor Miguel Minhalma

Vogais: Professor Doutor Chris Hebert de Jesus Franco

Professora Doutora Ana Catarina Cardoso de Sousa

Dezembro de 2023



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer à minha orientadora Professora Doutora Ana Catarina Sousa por toda a ajuda, paciência e disponibilidade demonstradas ao longo deste trabalho.

Ao meu orientador Professor Doutor Ivo Bragança pelos conhecimentos transmitidos, auxílio e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço ao Instituto Superior de Engenharia de Lisboa e Área Departamental de Engenharia Química pela realização do trabalho experimental no Laboratório de Química Inorgânica, ao Centro de Química Estrutural, do Instituto Superior Técnico, por disponibilizar o acesso aos equipamentos de FTIR-ATR e à Área Departamental de Tecnologia Mecânica e Gestão Industrial, do Instituto Superior Técnico, por disponibilizar o acesso ao equipamento de ensaios de tração. Agradeço também ao Instituto Politécnico de Lisboa pelo apoio financeiro através do projeto IPL/2022/3DBioProd\_ISEL.

Um agradecimento enorme à Inês Amaral por todo o apoio, disponibilidade, muita paciência e conhecimentos transmitidos no laboratório que foram fundamentais no meu percurso. Pela amizade e momentos bem passados ao longo destes meses.

Aos meus colegas de laboratório, Luís Correia, Hugo Lapa e Rafaela Cabral, pelo bom ambiente em que trabalhei, pelo apoio e ajuda.

À Catarina Paz, agradeço imenso por ter estado sempre lá para me apoiar, por todas as longas conversas que tivemos, por ser a incrível amiga que é e por ter contribuído muito para que eu tenha conseguido terminar este trabalho com sucesso.

À Inês Chouzende e Diogo Barradas, pela excelente amizade, pelos nossos momentos de lazer e por todo o apoio ao longo destes meses.

À minha madrinha Catarina Henriques que foi um grande pilar ao longo destes anos de faculdade, agradeço pelos excelentes conselhos e grande amizade.

Aos meus amigos Tomás Costa e Ana Sofia pelo apoio, excelente amizade e por me ouvirem nos momentos menos bons.

Ao meu namorado, André, pelo apoio incondicional, por ser a minha companhia em todos os momentos bons e menos bons, por acreditar sempre em mim e por toda a paciência em lidar comigo.

À minha família, em especial aos meus pais, por nunca me deixarem desistir, pelo apoio ao longo deste percurso, por me ouvirem nos momentos de maior pressão e por, em nenhum momento terem duvidado de mim. Sem eles nada disto seria possível.

Por último, quero agradecer a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

## Resumo

A manufatura aditiva é considerada uma das tecnologias emergentes mais importantes dos últimos 10 anos. Entre as diferentes tecnologias de impressão 3D disponíveis, a estereolitografia (SLA) permite imprimir peças altamente detalhadas, num processo camada a camada, resultando numa eficiência avançada e num preço de produção mais baixo. A cura é feita por radiação ultravioleta, o que permite a produção de materiais biocompatíveis que não podem ser expostos a altas temperaturas. Esta área representa uma nova possibilidade para a produção de materiais híbridos, que combinam polímeros com agentes farmacêuticos ativos. Além disso, a utilização de polímeros e a tecnologia de impressão 3D promovem a sustentabilidade e a personalização dos tratamentos médicos, representando uma contribuição importante para a área da saúde.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo a potencial utilização de uma resina fotossensível, e uma mistura de polietilenoglicol e polietilenoglicol diacrilato como candidatos para produzir filmes e peças impressas em 3D, dopadas com diferentes fármacos (paracetamol, ibuprofeno e nimesulida) a fim de apresentarem possíveis propriedades anti-inflamatórias. Os filmes foram produzidos com cura a 405 nm e as peças 3D foram produzidas utilizando a técnica de SLA. Os materiais híbridos foram caracterizados química e mecanicamente, através da análise de FTIR-ATR, absorção de água e ensaios de tração, e os perfis de libertação foram registados em etanol, durante 48 horas, por espectrofotometria de UV-vis.

Na generalidade, os materiais híbridos produzidos com polietilenoglicol e polietilenoglicol diacrilato apresentaram maiores taxas de libertação dos fármacos revelando-se mais promissores para possíveis aplicações biomédicas.

**Palavras-chave:** Impressão 3D, Materiais híbridos, Libertação controlada, Polietilenoglicol.

## **Abstract**

Additive manufacturing is considered one of the most important emerging technologies in the last 10 years. Among the different 3D printing technologies available, stereolithography (SLA) allows to print highly detailed pieces, in a layer-by-layer process resulting in advanced efficiency and lower production price. The cured is provide by ultraviolet radiation which allows the production of biocompatible materials that cannot be exposed to high temperatures. This field represents a new possibility for the production of hybrid materials, which combine polymers with active pharmaceutical ingredients. In addition, the use of polymers and the 3D printing technology promote the sustainability and the personalization of medical treatments, representing an important contribution to the health field.

In this context, reports the potential use of a photosensitive resin and the mixture of polyethylene glycol and polyethylene glycol diacrylate as good candidates to the production of film and 3D print pieces, doped with different drugs (acetaminophen, ibuprofen and nimesulide) in order to present possible anti-inflammatory properties. Films were cured at 405 nm and 3D pieces produced using the stereolithography technique. Hybrid materials were chemical and mechanical characterized, through FTIR-ATR spectroscopy, water absorption and tensile tests. and the dissolution profiles were recorded in ethanol, for 48h, spectrophotometrically.

In general, the hybrid materials produced with polyethylene glycol and polyethylene glycol diacrylate showed higher drug release rates and were more promising for possible biomedical applications.

**Keywords:** 3D printing, Hybrid materials, Controlled release, Polyethylene glycol.



## Lista de Abreviaturas

<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>ATR</b>	Refletância total atenuada ( <i>Attenuated Total Reflection</i> )
<b>CAD</b>	Desenho assistido por computador ( <i>Computer-Aided Design</i> )
<b>COX</b>	Ciclooxigenase
<b>DLP</b>	Processo de Luz Digital ( <i>Digital light processing</i> )
<b>FTIR</b>	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier ( <i>Fourier Transform Infrared spectroscopy</i> )
<b>IBU</b>	Ibuprofeno
<b>MA</b>	Manufatura Aditiva
<b>MM</b>	Massa molecular
<b>NIM</b>	Nimesulida
<b>PAR</b>	Paracetamol
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PEGDA</b>	Polietilenoglicol diacrilato
<b>SLA</b>	Estereolitografia ( <i>Stereolithography</i> )
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-visível
<b>3D</b>	Tridimensional



# Índice Geral

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Índice Geral.....	viii
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Tabelas.....	xiv
1. Introdução.....	1
1.1. Sistemas de libertação controlada.....	2
1.2. Materiais híbridos para sistemas de libertação controlada.....	5
1.3. Resinas .....	6
1.4. Polietilenoglicol e seus derivados .....	7
1.5. Caulinite .....	9
1.6. Impressão 3D .....	10
1.6.1. Estereolitografia e Processamento Digital de Luz.....	12
1.7. Fármacos .....	14
1.7.1. Paracetamol .....	14
1.7.2. Ibuprofeno .....	15
1.7.3. Nimesulida.....	16
2. Materiais e Métodos.....	19
2.1. Reagentes.....	19
2.2. Preparação dos filmes.....	19
2.2.1. Produção dos filmes de resina Anycubic®.....	19
2.2.2. Produção dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite .....	20
2.2.3. Produção dos filmes de PEGDA/PEG .....	20
2.3. Produção de peças 3D .....	21

2.4.	Ensaio de absorção de água .....	21
2.5.	Espectrofotometria Ultravioleta-Visível .....	22
2.5.1.	Ensaio de Liberação Controlada .....	22
2.6.	Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier com Reflexão Total Atenuada .....	23
2.7.	Microscopia Ótica .....	23
2.8.	Ensaio de dureza .....	24
2.9.	Ensaio de tração .....	24
2.10.	Ensaio de compressão .....	25
3.	Resultados e Discussão .....	26
3.1.	Produção e caracterização de filmes e peças 3D .....	26
3.1.1.	Filmes de resina Anycubic® .....	27
3.1.2.	Filmes de resina Anycubic® e Caulinite .....	27
3.1.3.	Filmes de PEGDA/PEG .....	28
3.1.4.	Peças 3D de resina Anycubic® .....	29
3.1.5.	Peças 3D de PEGDA/PEG .....	31
3.2.	Análise morfológica por microscopia ótica .....	33
3.2.1.	Filmes de resina Anycubic® .....	33
3.2.2.	Filmes de resina Anycubic® e Caulinite .....	34
3.2.3.	Filmes de PEGDA/PEG .....	36
3.2.4.	Peças 3D de resina Anycubic® .....	36
3.2.5.	Peças 3D de PEGDA/PEG .....	37
3.3.	Análise de FTIR-ATR .....	37
3.4.	Ensaio de Liberação Controlada .....	40
3.4.1.	Filmes de resina Anycubic® .....	41
3.4.2.	Filmes de resina Anycubic® e Caulinite .....	42
3.4.3.	Filmes de PEGDA/PEG .....	44
3.4.4.	Peças 3D de resina Anycubic® .....	45
3.4.5.	Peças 3D de PEGDA/PEG .....	47

3.4.6. Análise conjunta dos resultados de libertação .....	49
3.5. Ensaios de absorção de água .....	52
3.6. Ensaios de tração .....	55
3.6.1. Resistência à tração e extensão máxima.....	55
3.6.2. Módulo de <i>Young</i> .....	58
3.7. Ensaios de dureza .....	60
3.8. Ensaios de compressão .....	61
4. Conclusões e Perspetivas Futuras .....	63
5. Bibliografia .....	66
Anexos.....	72
Anexo 1. Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Ancyubic® incorporadas com PAR e IBU.....	72
Anexo 2. Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Ancyubic® e Caulinite (85:15 m/m) incorporadas com PAR, IBU e NIM. ....	73
Anexo 3. Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Ancyubic® e Caulinite (70:30 m/m) incorporadas com IBU e NIM. ....	74
Anexo 4. Espectro de FTIR-ATR da amostra de PEGDA/PEG incorporada com IBU. ....	75

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Comparação das variações de concentração de um fármaco no plasma num sistema de libertação convencional (dosagem única) e num sistema de libertação controlada (dosagem controlada). Adaptado (Lichthy et al., 2010) .....	3
<b>Figura 2</b> – Estrutura molecular do PEG .....	7
<b>Figura 3</b> – Estrutura molecular do PEGDA .....	8
<b>Figura 4</b> – Estrutura molecular da Caulinite (Johnson & Arshad, 2014).....	9
<b>Figura 5</b> – Esquema da impressão por SLA. Adaptado (Li et al., 2023).....	12
<b>Figura 6</b> – Esquema da impressão por DLP. Adaptado (Li et al., 2023).....	13
<b>Figura 7</b> – Estrutura molecular do paracetamol.....	15
<b>Figura 8</b> – Estrutura molecular do ibuprofeno.....	16
<b>Figura 9</b> – Estrutura molecular da nimesulida .....	17
<b>Figura 10</b> – Impressora <i>Anycubic Photon Mono 4K</i> (ANYCUBIC, 2023a) .....	21
<b>Figura 11 – A</b> – Equipamento Zwick Shore A; <b>B</b> – Esquema representativo de cada lado de impressão das peças 3D .....	24
<b>Figura 12 – A</b> – Peça de auxílio para definir a dimensão das amostras; <b>B</b> – Equipamento Instron 5966 .....	25
<b>Figura 13</b> – Filmes de Resina Resina Anycubic®; <b>A)</b> R; <b>B)</b> R-PAR; <b>C)</b> R-IBU; <b>D)</b> R-NIM .....	27
<b>Figura 14</b> – Filmes de Resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m); <b>A)</b> R85K15; <b>B)</b> R85K15-PAR; <b>C)</b> R85K15-IBU; <b>D)</b> R85K15-NIM .....	28
<b>Figura 15</b> – Filmes de Resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m); <b>A)</b> R70K30; <b>B)</b> R70K30-PAR; <b>C)</b> R70K30-IBU; <b>D)</b> R70K30-NIM .....	28
<b>Figura 16</b> – Filmes de PEG/PEGDA; <b>A)</b> PP; <b>B)</b> PP-PAR; <b>C)</b> PP-IBU.....	29
<b>Figura 17</b> – Peças 3D de Resina Anycubic® de 5 mm; <b>A)</b> PR; <b>B)</b> PR-PAR; <b>C)</b> PR-IBU .....	31
<b>Figura 18</b> – Peças 3D de PEGDA/PEG de 5 mm; <b>A)</b> PPP; <b>B)</b> PPP-PAR; <b>C)</b> PPP-IBU .....	32
<b>Figura 19</b> – Imagens microscópicas de resina Anycubic® com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> R; <b>B)</b> R-PAR; <b>C)</b> R-IBU; <b>D)</b> R-NIM .....	34
<b>Figura 20</b> – Imagens microscópicas de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> R85K15; <b>B)</b> R85K15-PAR; <b>C)</b> R85K15-IBU; <b>D)</b> R85K15-NIM ...	35
<b>Figura 21</b> – Imagens microscópicas de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> R70K30; <b>B)</b> R70K30-PAR; <b>C)</b> R70K30-IBU; <b>D)</b> R70K30-NIM ...	35
<b>Figura 22</b> – Imagens microscópicas de PEGDA/PEG (90:10 m/m) com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> PP; <b>B)</b> PP-PAR; <b>C)</b> PP-IBU .....	36

<b>Figura 23</b> – Imagens microscópicas das peças impressas em 3D de resina Anycubic® com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> PR; <b>B)</b> PR-PAR; <b>C)</b> PR-IBU .....	36
<b>Figura 24</b> – Imagens microscópicas das peças impressas em 3D de PEGDA/PEG (90:10 m/m) com uma ampliação de 100x; <b>A)</b> PPP; <b>B)</b> PPP-PAR; <b>C)</b> PPP-IBU .....	37
<b>Figura 25</b> – Espetros de FTIR-ATR dos filmes de resina Anycubic® (R), dopado com NIM (R-NIM) e nimesulida (NIM). .....	38
<b>Figura 26</b> – Espetros de FTIR-ATR dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) (R70K30), dopado com PAR (R70K30-PAR), paracetamol (PAR) e Caulinite .....	39
<b>Figura 27</b> – Espetros de FTIR-ATR dos filmes PEGDA/PEG (PP), dopado com PAR (PP-PAR) e paracetamol (PAR) .....	40
<b>Figura 28</b> – Espetros de UV-Vis (em etanol) dos fármacos utilizados; <b>A)</b> PAR ( $4,4 \times 10^{-4}$ M); <b>B)</b> IBU ( $2,2 \times 10^{-3}$ M); <b>C)</b> NIM ( $1,3 \times 10^{-4}$ M) .....	41
<b>Figura 29</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic®, em função do tempo .....	41
<b>Figura 30</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m), em função do tempo .....	42
<b>Figura 31</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m), em função do tempo .....	43
<b>Figura 32</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de PEGDA/PEG (90:10 m/m), em função do tempo .....	45
<b>Figura 33</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças 3D de resina Anycubic® de 2 mm de espessura, em função do tempo .....	46
<b>Figura 34</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças 3D de resina Anycubic® de 5 mm de espessura, em função do tempo .....	47
<b>Figura 35</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças de PEGDA/PEG (90:10 m/m) de 2 mm de espessura, em função do tempo .....	48
<b>Figura 36</b> – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças de PEGDA/PEG (90:10 m/m) de 5 mm em função do tempo .....	49
<b>Figura 37</b> – Taxa de absorção de água dos filmes de resina Anycubic ( <b>A</b> ), resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) ( <b>B</b> ) e resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) ( <b>C</b> ), após 24h .....	53
<b>Figura 38</b> – Taxa de absorção de água dos filmes de PEGDA/PEG .....	54
<b>Figura 39</b> – Taxa de absorção de água das peças 3D de 5 mm produzidas com resina Anycubic® .....	54
<b>Figura 40</b> – Taxa de absorção de água das peças 3D de 5 mm produzidas com PEGDA /PEG .....	55

<b>Figura 41</b> – Gráficos tensão-extensão do filme R <b>(A)</b> e do filme R85K15 <b>(B)</b> ; Pontos da resistência máxima à tração <b>(C e D)</b> .....	56
<b>Figura 42</b> – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à tração dos filmes de resina Anycubic®; <b>A)</b> Resistência à tração máxima; <b>B)</b> Extensão máxima .....	56
<b>Figura 43</b> – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à tração dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite; <b>A)</b> Resistência à tração máxima; <b>B)</b> Extensão máxima.....	57
<b>Figura 44</b> – Módulo de <i>Young</i> dos filmes de resina Anycubic® <b>(A)</b> e resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) <b>(B)</b> .....	59
<b>Figura 45</b> – Dureza das peças 3D de resina Anycubic® <b>(A)</b> e de PEGDA/PEG <b>(B)</b> .	60
<b>Figura 46</b> – Gráficos compressão-extensão da peça PR <b>(A)</b> e da peça PPP <b>(B)</b> ; Pontos da resistência máxima à compressão <b>(C e D)</b> .....	61
<b>Figura 47</b> – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à compressão das peças 3D de resina Anycubic® <b>(A)</b> e das peças 3D de PEGDA/PEG <b>(B)</b> .....	62

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Parâmetros da resina Anycubic® .....	19
<b>Tabela 2</b> – Filmes poliméricos produzidos .....	26
<b>Tabela 3</b> – Parâmetros da resina Anycubic® para impressão de peças em 3D .....	29
<b>Tabela 4</b> – Tamanhos das peças impressas .....	29
<b>Tabela 5</b> – Peças de resina Anycubic® produzidas .....	30
<b>Tabela 6</b> – Dimensões das peças 3D de resina Anycubic® .....	31
<b>Tabela 7</b> – Peças de PEGDA/PEG produzidas .....	32
<b>Tabela 8</b> – Dimensões das peças 3D de PEGDA/PEG .....	33
<b>Tabela 9</b> – Resultados de liberação de fármacos, em etanol, dos diferentes filmes e peças 3D produzidas, no final de 24 h.....	50

## 1. Introdução

A combinação de dois ou mais materiais com diferentes propriedades, composições e morfologias resulta na produção de compósitos. Estes adquirem propriedades mecânicas, químicas e físicas novas ou melhoradas relativamente aos seus constituintes individuais. A matriz dos mesmos, pode ser constituída por diferentes componentes, como polímeros, cerâmicos ou metais, sendo que os de matriz polimérica são amplamente utilizados devido às suas vantagens como o baixo custo, o fabrico simples e uma vasta gama de aplicações, onde o as aplicações na área da saúde têm vindo a destacar-se. Devido às suas propriedades, muitos materiais compósitos de polímeros sintéticos e naturais biocompatíveis entraram, recentemente, no mercado comercial e alguns estão atualmente a ser investigados para utilização em aplicações biomédicas, tais como regeneração de ossos, produção de pele artificial, válvulas cardíacas, reparação de tendões e ligamentos e tratamento de feridas. A investigação médica tem alcançado alguns avanços significativos e vários órgãos artificiais, do corpo humano, podem ser atualmente produzidos utilizando materiais compósitos de biopolímeros biocompatíveis e sustentáveis (Biswal et al., 2020).

Tem sido explorada a utilização de diferentes materiais compósitos ou híbridos na criação de filmes para administração transdérmica de fármacos apresentando-se mais duradouros e fiáveis comparativamente aos sistemas de entrega convencionais, sendo que têm qualidades mecânicas superiores e uma baixa taxa de transmissão de humidade e vapor de água (Kaur & Singh, 2016).

Nas últimas duas décadas, as tecnologias de administração de fármacos por polímeros registaram avanços significativos. Os polímeros biodegradáveis têm sido a escolha ideal para muitos destes novos sistemas de administração e o desenvolvimento de sistemas poliméricos, baseados em polímeros naturais e sintéticos, estão a emergir rapidamente nos domínios farmacêuticos (Sung & Kim, 2020). Os polímeros têm sido utilizados para melhorar a absorção, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica, bem como para controlar a taxa de libertação de fármacos, reduzir a toxicidade, proteger os produtos farmacêuticos da deterioração antes da distribuição e direcionar os fármacos para o local de ação. Os polímeros naturais têm as vantagens de uma grande biodegradabilidade, biocompatibilidade, rentabilidade e respeito pelo ambiente, embora os polímeros sintéticos permitam a produção de produtos que podem ser personalizados (Chifiriuc et al., 2014).

Com a introdução da manufatura aditiva (MA), tem-se verificado uma mudança de paradigma, nos últimos anos, no sentido da conceção de sistemas de administração de

terapia individualizada, devido aos avanços contínuos na tecnologia para a criação de formas de dosagem com capacidades terapêuticas melhoradas. O potencial para criar soluções especializadas de medicamentos com elevada flexibilidade para escolher a quantidade, a forma e o tamanho do sistema de dosagem, para satisfazer as necessidades dos pacientes, é apenas uma das vantagens que este conceito tem em relação aos sistemas tradicionais de administração de fármacos (Beg et al., 2020).

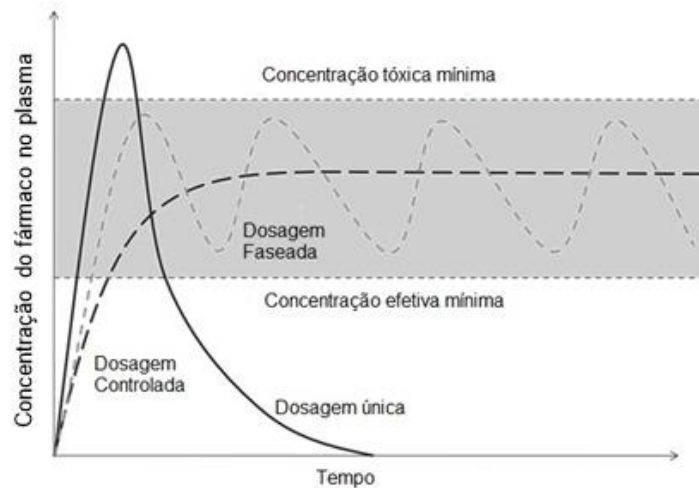
A estereolitografia (SLA), a primeira técnica de MA, cria objetos em 3D solidificando seletivamente resina líquida através de uma reação de fotopolimerização sendo assim, alvo de grande interesse devido à sua capacidade de produzir objetos com grande precisão, utilizando materiais fotopolimerizáveis (Huang et al., 2020).

### **1.1. Sistemas de libertação controlada**

Os sistemas de libertação controlada de fármacos são caracterizados pelo fármaco ser transportado para o local de ação, minimizando o seu impacto nos tecidos afetados e efeitos secundários desfavoráveis. Além disso, estes sistemas aumentam as concentrações dos fármacos nos tecidos alvo e protege-os da rápida degradação ou eliminação, exigindo doses mais baixas dos mesmos (Wilczewska et al., 2012). Quando comparados com as formas de administração convencionais, estes métodos de administração proporcionam uma série de benefícios, incluindo maior eficácia, diminuição da ocorrência e intensidade dos efeitos secundários e toxicidade, taxa controlada, concentração mais uniforme dos fármacos na circulação sistémica, uma maior seletividade da ação farmacológica, e maior adesão e conveniência para o paciente (Gavasane, 2014).

Apesar das vantagens descritas, estes sistemas apresentam alguns inconvenientes como a potencial toxicidade do material, libertação imediata da dose ou libertação com potencial atraso no início, exigência de procedimentos cirúrgicos para inserção ou remoção do sistema e fabrico dispendioso (Aghabegi Moghanjoughi et al., 2016).

O principal objetivo de um sistema de libertação é disponibilizar o fármaco na região anatómica afetada e manter a sua concentração dentro de uma janela terapêutica, durante o período especificado (Figura 1).



**Figura 1** – Comparação das variações de concentração de um fármaco no plasma num sistema de libertação convencional (dosagem única) e num sistema de libertação controlada (dosagem controlada). Adaptado (Lichthy et al., 2010)

O desenvolvimento de sistemas de libertação controlada de fármacos requer a avaliação simultânea de uma série de elementos, incluindo propriedades dos fármacos, vias de administração, tipos de veículos de distribuição, mecanismos de libertação, capacidades de direcionamento e biocompatibilidade (Park & Mrsny, 2000).

Segundo Mehta & Chatterjee (2004), na prática a criação destes sistemas baseia-se no ajuste da magnitude e duração do efeito do fármaco e para tal, a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco devem ser entendidas de modo a criar sistemas de libertação controlada tão eficazes quanto possível. A principal consideração, na conceção experimental de estratégias terapêuticas, é a otimização do perfil da dose do fármaco ao longo do tempo, em locais alvo e não alvo. O ritmo de entrada e eliminação do fármaco no corpo, a sua taxa de entrega no local alvo e a sua taxa de remoção desse local, afetam o perfil do mesmo num determinado órgão ou célula alvo e, sendo assim, a farmacocinética desempenha um papel significativo no desenvolvimento de sistemas inovadores de administração de fármacos.

O principal obstáculo que, atualmente, restringe o uso generalizado da administração controlada de fármacos é a falta de uma ligação claramente estabelecida entre a concentração sistémica e o impacto terapêutico e, conseqüentemente, a taxa de entrada do fármaco necessária para uma resposta ótima. Em geral, praticamente todos os medicamentos têm efeitos ou atividades adicionais para além do seu uso terapêutico pretendido. A capacidade de minimizar os efeitos negativos, ligados a essencialmente a concentrações elevadas, é possível graças à capacidade das formulações únicas de administração de fármacos de reduzir a gama de concentrações dos mesmos e para melhorar a terapia

farmacológica, este princípio farmacodinâmico tem sido frequentemente aplicado (Mehta & Chatterjee, 2004).

Na área de administração de fármacos, os polímeros estão a desempenhar um papel cada vez mais significativo. Sendo macromoléculas com cadeias extremamente longas e uma gama de grupos funcionais, os polímeros podem ser combinados tanto com substâncias de baixo como de alto peso molecular e estes são utilizados numa variedade de aplicações farmacêuticas, incluindo ligantes em comprimidos, reguladores de viscosidade e fluxo para líquidos, suspensões e emulsões. Os polímeros podem ser utilizados como revestimentos de filme para melhorar a estabilidade do medicamento e alterar as suas propriedades de libertação. Quando um fármaco, ou outro agente ativo, é cuidadosamente misturado com um polímero, natural ou sintético, o agente ativo é libertado do material de uma forma pré-determinada e esta libertação pode ocorrer continuamente ou ciclicamente, durante um período prolongado, ou pode ser iniciada pelo ambiente externo ou por outros fatores, como pH, temperatura, presença de determinadas enzimas, estrutura e solubilidade do fármaco. Em qualquer caso, o objetivo de regular a administração do fármaco é produzir tratamentos mais bem-sucedidos, enquanto se elimina a possibilidade de sub e sobre-dosagens (Bhowmik et al., 2012; Gavasane, 2014).

Os sistemas de libertação controlada, com base em polímeros, podem ser classificados de acordo com três mecanismos: sistemas de difusão controlada, sistemas ativados por solventes e sistemas controlados quimicamente (biodegradáveis):

- Quando um agente ativo flui através do polímero, que constitui o sistema de libertação controlada, ocorre a difusão pela matriz polimérica e este entra em contacto com o ambiente circundante. Uma vez que o agente ativo tem uma distância gradualmente maior para percorrer e necessita de um tempo de difusão mais longo para ser libertado, utilizando este tipo de sistema, a taxa de libertação diminui normalmente com o tempo. Nestes sistemas, os agentes bioativos e as matrizes poliméricas devem ser escolhidos de forma que o fármaco possa difundir-se através dos poros ou da estrutura macromolecular do polímero sem alterar o próprio polímero após a introdução do sistema de distribuição no ambiente biológico (Deshmane et al., 2012).
- Nos sistemas ativados por solventes, os fármacos são incorporados em polímeros hidrofílicos ou em hidrogéis. Quando um solvente adequado é utilizado para envolver a matriz polimérica, a penetração do solvente na rede polimérica provoca uma alteração no volume da matriz. São criados espaços entre as cadeias de polímeros em resultado da expansão do volume do polímero, o que aumenta o fluxo de massa

do solvente e dá-se a libertação do fármaco (Borandeh et al., 2021; Liechty et al., 2010).

- A necessidade de remover um sistema de administração de fármacos depois de o agente ativo ter sido libertado é eliminada pelos polímeros biodegradáveis, que se decompõem no interior do corpo em resultado de processos biológicos normais. A maioria destes polímeros é feita para se decompor em moléculas biologicamente aceitáveis e progressivamente mais pequenas através da hidrólise das cadeias poliméricas (Deshmane et al., 2012).

## 1.2. Materiais híbridos para sistemas de libertação controlada

Conforme referido um material híbrido resulta da combinação de dois ou mais materiais, com propriedades físicas ou químicas diferentes que juntos têm características superiores às dos materiais individuais (Rajak et al., 2019).

As aplicações biomédicas para materiais híbridos de base polimérica incluem a engenharia de tecidos, medicina regenerativa, medicina dentária, e a produção de partes artificiais do corpo e, graças à facilidade de processamento dos polímeros, consistência, qualidades mecânicas suficientes, e biocompatibilidade, estes têm se tornado cada vez mais populares (Biswal et al., 2020).

Os materiais poliméricos, particularmente os biodegradáveis, estão atualmente a substituir outros tipos de biomateriais como metais, ligas e cerâmicas para a utilização em aplicações biomédicas devido à sua versatilidade, e podem ser divididos em polímeros biodegradáveis naturais ou sintéticos (Bhatia, 2016).

Os polímeros conhecidos como polímeros naturais são frequentemente extraídos de organismos vivos e muitos são utilizados em *scaffolds* com características hidrofílicas. Estas qualidades incluem uma biocompatibilidade adequada, menos imunogenicidade e uma degradação não tóxica. São frequentemente utilizados na criação de hidrogéis e como misturas em *scaffolds* sólidos pré-fabricados (Calori et al., 2020). Exemplos destes polímeros são proteínas como a albumina e o colagénio, ou polissacarídeos como o alginato, quitosano e ácido hialurónico (Gavasane, 2014).

Os polímeros naturais, apesar das inúmeras vantagens, também apresentam uma série de problemas, incluindo instabilidade, falta de fiabilidade, alterações estéticas ao nível do armazenamento, características de formulação imprevisíveis, contaminação microbiana e

variação de lote para lote. Para minimizar essas desvantagens, utilizam-se polímeros sintéticos biocompatíveis produzidos através de processos químicos como a polimerização (Bhatia, 2016; Gavasane, 2014).

Os polímeros sintéticos biodegradáveis podem ser fabricados numa variedade de geometrias com as necessárias propriedades de massa e podem ser produzidos com qualidade e pureza repetíveis. Estes polímeros têm sido amplamente explorados como matrizes artificiais para aplicações de engenharia de tecidos (Hacker et al., 2019). Exemplos destes polímeros são poliésteres, polianidridos, poliamidas, entre outros (Gavasane, 2014).

### 1.3. Resinas

A palavra "resina" foi utilizada pela primeira vez para definir produtos naturais que eram tipicamente descritos como materiais cuja cor variava entre o amarelo e o castanho, eram transparentes a opacos, macios a quebradiços, facilmente fundíveis, não podiam formar cristais, eram solúveis na maioria dos solventes orgânicos comuns e eram essencialmente insolúveis em água. Desde o desenvolvimento da indústria química, os materiais sintéticos que são utilizados para substituir as resinas naturais ou materiais com qualidades físicas comparáveis são também designados por resina.

As resinas são tipicamente produtos com uma massa molecular que, geralmente, não ultrapassa os 10,000 g/mol e as suas estruturas são frequentemente complexas e amorfas. Existem dois tipos de resinas: naturais e sintéticas (Collin et al., 2000). As resinas naturais são insolúveis em água e são, geralmente, segregadas das plantas ou no caso do Shellac com origem animal, mais propriamente de um inseto. Estas resinas são constituídas principalmente por ácidos carboxílicos, óleos essenciais e hidrocarbonetos. As principais utilizações destas resinas são em tintas de impressão, vernizes, adesivos e composição de polímeros (Kyei et al., 2022; Termentzi et al., 2011). As resinas sintéticas são descritas como resinas produzidas por processos químicos controlados, como a poliadição ou a policondensação, entre reagentes conhecidos que não possuem inerentemente propriedades semelhantes às das resinas (Collin et al., 2000).

As resinas epóxi, que são descritas como pré-polímeros de baixo peso molecular com mais de um grupo epóxi foram descobertas em 1909 por Prileschajew. São resinas termoendurecíveis que curam através de reações de cura, com uma grande variedade de agentes de cura e representam cerca de 70% do mercado destas resinas. As suas características dependem da formulação exata desses agentes e das resinas epoxídicas utilizadas. Estas resinas são atualmente muito utilizadas numa vasta gama de domínios

devido às suas excelentes propriedades mecânicas, elevada capacidade de adesão a muitos substratos e boa resistência ao calor e aos produtos químicos. Servem como materiais reforçados com fibras, adesivos de uso geral, revestimentos de alto desempenho e materiais de encapsulamento (Jin et al., 2015; Ma et al., 2016).

O processo de fabrico de resina epóxi permite a síntese desta resina a partir de uma variedade de compostos renováveis com grupos relacionados, fornecendo assim uma vasta gama de aplicações possíveis para a resina epóxi de base biológica. Além disso, uma vez que o grupo epóxi pode ter o seu anel aberto por uma amina, carboxilo ou anidrido durante a reação de cura, os sistemas de base biológica também podem ser criados como misturas com agentes de cura renováveis (Liu et al., 2021).

A melhor matéria-prima de base biológica é o óleo vegetal. Possui cadeias longas intrinsecamente ramificadas, mas também tem tipicamente ligações duplas insaturadas, proporcionando um local de reação de epoxidação. Devido à sua vasta gama de possibilidades de transformação química, disponibilidade universal e baixo custo, é o selecionado pela indústria química como uma alternativa. O óleo de rícino, o óleo de soja e o óleo de linhaça são os mais atrativos e amplamente utilizados (Liu et al., 2021; Ronda et al., 2013).

O óleo de soja é um dos recursos renováveis mais acessíveis e abundantes atualmente disponíveis. É frequentemente utilizado como um excelente substituto dos compostos à base de petróleo para criar resinas epóxi de base biológica. As ligações duplas C=C não conjugadas no óleo de soja, um triglicérido, são utilizadas como locais reativos e funcionalizadas através de epoxidação, transesterificação e acilação (Kumar et al., 2018).

### 1.4. Polietilenoglicol e seus derivados

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero sintético de poliéter solúvel em água que consiste em subunidades repetidas (Figura 2). Este polímero tem grupos hidróxilo terminais que aumentam a sua polaridade e o tornam mais iterativo com substâncias polares (Mansour et al., 2015). O óxido de etileno e a água reagem sob pressão com um catalisador presente para produzir polímeros de PEG (R. Rowe et al., 1994).

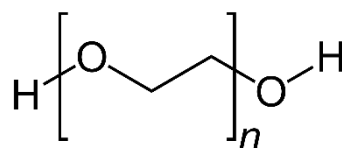
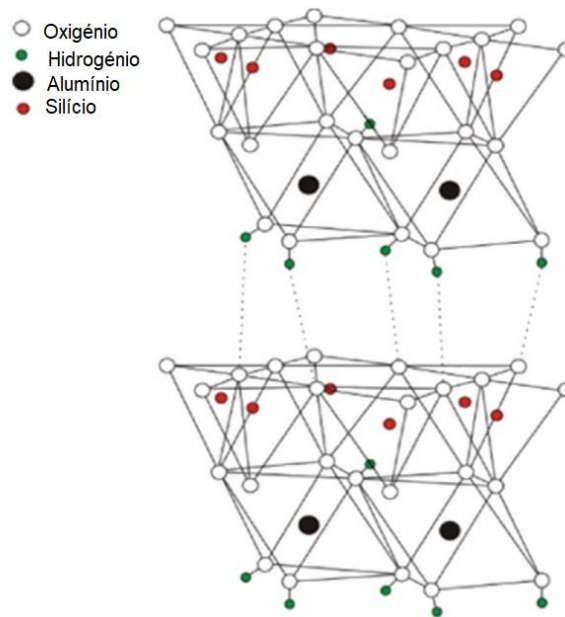


Figura 2 – Estrutura molecular do PEG



## 1.5. Caulinite

Caulinite pertence à classe de compostos conhecidos como argilas. A sua estrutura é constituída por folhas de silicato unidas a camadas de óxido/hidróxido de alumínio (Figura 4). Este mineral tem uma grande área de superfície específica, elevada brancura, forte flexibilidade, fácil dispersão, e excelente isolamento elétrico e deste modo é uma matéria-prima comum utilizada na produção de materiais de construção, revestimentos, borracha, plásticos, materiais resistentes ao fogo, produtos químicos e têxteis (H. Wang et al., 2011; B. Zhang et al., 2019).



**Figura 4** – Estrutura molecular da Caulinite (Johnson & Arshad, 2014)

Este mineral é utilizado em procedimentos cirúrgicos como material de pulverização e como diluente de comprimidos ou cápsulas, como agente de suspensão e como absorvente para doenças gastrointestinais. Além de fornecer uma camada protetora calmante sobre a mucosa irritada do aparelho digestivo, as argilas funcionam como um absorvente para absorver toxinas e microrganismos patogênicos (Murray, 2006). Devido às suas excepcionais qualidades físicas e químicas, este mineral tem sido utilizado como excipiente ou ingrediente ativo em numerosas aplicações farmacêuticas. Para além das suas aplicações farmacêuticas tradicionais, a Caulinite e os seus derivados são atualmente considerados um material promissor em muitos domínios de inovação biomédica, como a administração de medicamentos, proteínas e genes, devido à sua elevada interação molecular, bioadesão e capacidade de absorção celular. Devido à sua bioatividade não prejudicial, esta tem sido utilizada como agente ativo para o tratamento de algumas doenças comuns (Awad et al., 2017).

Tendo em conta estes pressupostos, a aplicação da Caulinite nos cuidados de saúde é altamente interessante no futuro, particularmente à medida que as indústrias farmacêutica e cosmética avançam. Na investigação biomédica, pode ser vista como um geomaterial natural promissor para a criação de novos derivados que podem ajudar nos ensaios de descoberta de novos sistemas terapêuticos e vias de tratamento para doenças de desafio global como o cancro e o Alzheimer, doenças crónicas músculo-esqueléticas e geriátricas e contra vírus e bactérias resistentes a antibióticos (Awad et al., 2017).

### 1.6. Impressão 3D

Hideo Kodama é geralmente considerado como tendo impresso o primeiro objeto sólido de um design digital, contudo o crédito é atribuído a Charles Hull, um engenheiro de software e, sendo assim, a impressão tridimensional (3D) teve início na década de 1980. Hull criou a primeira tecnologia de impressão 3D, chamada de SLA, que utilizava um laser controlado por computador para solidificar camada a camada, criando objetos tridimensionais a partir de modelos digitais sendo o formato de arquivo digital ainda, atualmente, o mais utilizado em impressão 3D, *Standard Tessellation Language* (STL). Hull fundou a 3D Systems, produção e venda de máquinas de Estereolitografia e a primeira impressora SLA comercial foi produzida por esta empresa em 1988 (Gokhare et al., 2017; Su & Al'Aref, 2018).

Na mesma década, Carl R. Deckard patenteou a primeira máquina de sinterização seletiva a laser (SLS), que era capaz de fundir partículas de pós de plástico e fazer objetos sólidos 3D ao usar um laser de alta energia. Um dos métodos mais comum, modelagem por deposição fundida (FDM) que cria peças através da deposição de finas camadas de material termoplástico fundido, foi inventado em 1989 por Scott Crump e comercializada pela Stratasays. O uso de software de desenho assistido por computador (CAD) para projetar objetos de impressoras 3D foi desenvolvido pela empresa EOS na Alemanha (Kabir et al., 2020).

A impressão 3D, também conhecida como MA, é uma tecnologia que permite a construção de objetos através da adição camada a camada de um determinado material, ao contrário do fabrico tradicional que é de manufatura subtrativa e, desde a sua criação, a tecnologia tem aplicações em diversos campos como a indústria automóvel, eletrónica, médica, entre outras (Horvath, 2014; Lim et al., 2018). A seleção dos materiais utilizados e design para a MA dependem principalmente da aplicação e métodos de fabricação, incluindo assim hidrogéis, termoplásticos, metais e cerâmicas, resinas, entre outros, bem como uma combinação desses materiais. Por exemplo, hidrogéis são o material escolhido para

## Introdução

aplicações biológicas, como órgãos, tecidos, *scaffolds* e outras estruturas 3D. Entre as variadas técnicas de impressão, as mais exploradas para aplicações médicas são SLA, SLS, FDM e impressão *inkjet* e cada técnica difere em como as camadas são estruturadas, bem como os materiais de impressão usados (Kalaskar, n.d.; Karakurt & Lin, 2020).

Existem vários tipos de impressoras 3D, mas o processo básico é o mesmo: primeiramente cria-se o modelo digital do objeto a ser impresso, geralmente através de um software *Computer-Aided Design* (CAD). Antes da impressão do modelo 3D, este deve ser processado por meio de um software de fatiamento (*slicer*) que converte o mesmo numa série de camadas finas produzindo os códigos G e estes contêm instruções para a impressora. A impressora 3D segue essas instruções que fatia o objeto em camadas sucessivas muito finas de um certo material para a construção do modelo e essas camadas correspondem às secções transversais virtuais do modelo CAD (Gokhare et al., 2017; Kabir et al., 2020).

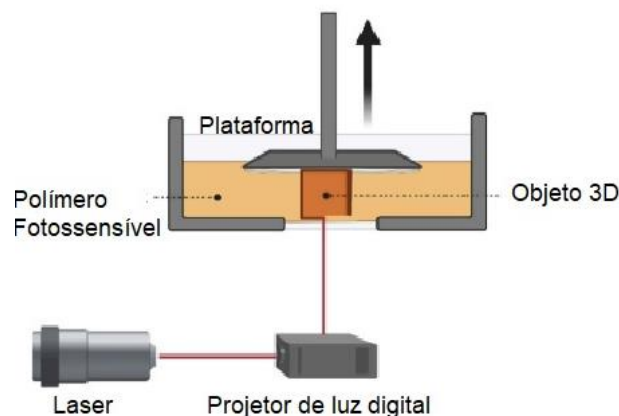
Algumas das principais motivações da MA para aplicações farmacêuticas são a complexidade do produto pois a impressão 3D pode produzir objetos complexos e com formas irregulares que seriam difíceis de criar com processos de fabricação tradicionais; personalização dado que permite a produção de objetos personalizados, adaptados às necessidades e especificações individuais sendo particularmente útil em aplicações médicas, como próteses, onde cada paciente tem necessidades e dimensões diferentes; a natureza de prototipagem rápida da MA e relativa facilidade de uso significa que a fabricação pode ser realizada no local; redução de custos, especialmente em produções de pequenas quantidades ou em protótipos, onde a fabricação em massa não é económica (Lim et al., 2018).

O uso da MA trouxe à indústria farmacêutica a possibilidade da personalização da dose de um certo fármaco com alta flexibilidade para selecionar a quantidade, forma e tamanho. Mesmo quando administrada a mesma dose, pode haver diferenças inter-individuais significativas em resposta a fármacos e posto isto, a medicina personalizada pode resultar num menor risco de efeitos adversos devido a essas dosagens, fora da janela terapêutica, o que pode levar ao aumento da adesão e maior satisfação dos pacientes. Ao encontro da entrega de medicamentos, as aplicações biomédicas da impressão 3D encontram-se em vários ramos, como por exemplo, a impressão de estruturas artificiais como a substituição de ossos deformados em cirurgias ortopédicas e odontológicas, preparação de narizes artificiais, córnea e *pacemakers* cardíacos (Beg et al., 2020; Chen et al., 2020).

### 1.6.1. Estereolitografia e Processamento Digital de Luz

Os processos baseados em líquidos foram os primeiros a surgir com a comercialização da SLA e esta utiliza a técnica de foto-polimerização para a solidificação controlada de uma resina líquida ao utilizar raios de luz ultravioleta (UV) para propagar um processo de polimerização em cadeia. Sendo assim, a resina quando exposta a estes raios, é curada e solidificada em camadas (Kafle et al., 2021).

A SLA utiliza um raio laser UV de baixa energia (maioritariamente um feixe entre 355-405 nm) controlado por computador ou um projetor de luz digital, para a radiação de luz num determinado padrão, na superfície de uma resina (Figura 5) (Kalaskar, n.d.). Isto faz com que a resina seja solidificada a uma profundidade definida, fazendo-a aderir a uma plataforma de apoio. A camada construída é então revestida com resina líquida após a primeira camada ter sido foto-polimerizada. A plataforma é afastada da superfície e a segunda camada é curada. Este processo é repetido até que o objeto 3D seja construído na sua totalidade. Uma estrutura “verde” é obtida após a lavagem da resina extra. A fim de melhorar as qualidades mecânicas das estruturas, é frequentemente utilizada luz UV para se proceder à pós-cura, dado que a conversão dos grupos reativos se encontra geralmente incompleta (Melchels et al., 2010).



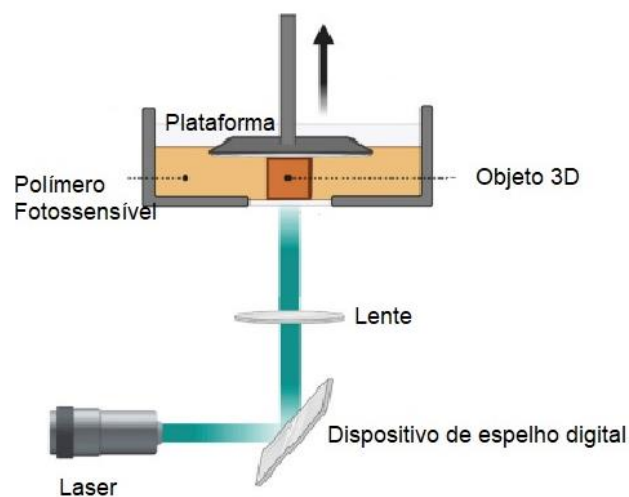
**Figura 5** – Esquema da impressão por SLA. Adaptado (Li et al., 2023)

As resinas típicas para este tipo de impressão 3D são resinas de base acrílica e epóxi, e incluem um monómero ou oligómero, que são pré-polímeros reativos essencialmente responsáveis pelas características da peça, após uma reação de polimerização. Incluem também um diluente, uma substância de baixo peso molecular e de baixa viscosidade, utilizada para alterar a viscosidade de uma resina ou aumentar a sua solubilidade. Para além disto, é necessário um fotoiniciador para iniciar a foto-polimerização (Corbel et al., 2011; Kafle et al., 2021).

## Introdução

A profundidade da cura, a espessura da camada e o procedimento pós cura são as três principais variáveis que têm um impacto significativo na qualidade dos produtos impressos por SLA (Kafle et al., 2021). Os fármacos podem ser combinados com o fotopolímero antes da impressão e ficarem incorporados nas matrizes endurecidas, o que constitui uma vantagem fundamental da impressão SLA. Esta técnica também tem uma resolução melhor do que outras técnicas de impressão 3D (20  $\mu\text{m}$  vs. 50-200  $\mu\text{m}$  para outras tecnologias de fabrico), que é apenas limitada pela largura do feixe de laser focado (J. Wang et al., 2016). Segundo um estudo de Healy et al., onde se produziram, através da SLA, duas formas de dosagem oral de concentrações diferentes de fármacos, nomeadamente 2,50% e 5,00%, com paracetamol e aspirina, e utilizaram uma nova fórmula de resina fotopolimerizável baseada numa mistura de monómeros, a taxa de libertação controlada e a cinética de libertação foram melhoradas como resultado da impressão 3D (Healy et al., 2019).

O Processamento Digital de Luz (DLP) foi desenvolvido pela Texas Instruments na década de 80 e a ideia por detrás da impressão DLP é semelhante à da SLA na medida em que ambas utilizam resina fotossensível que é curada e moldada por irradiação de luz UV. No entanto, as técnicas e os métodos de trabalho são distintos. DLP utiliza um dispositivo espelhado digital para projetar os gráficos transversais do modelo na superfície da resina líquida fotossensível para que esta sofra o processo de foto-polimerização camada a camada como está representado na Figura 6 (Tan et al., 2021).



**Figura 6** – Esquema da impressão por DLP. Adaptado (Li et al., 2023)

Esta técnica apresenta algumas vantagens comparativamente à SLA como a rapidez na velocidade de trabalho, a taxa de cura ser superior dado que o DLP pode formar uma camada inteira de uma só vez e a alta precisão. Contudo, o tamanho do projetor é pequeno para garantir esta alta precisão e sendo assim só pode imprimir peças de tamanho mais pequeno. Outra desvantagem associada a esta técnica é que como são necessários um

sistema de controlo de nível de líquidos e um dispositivo ótico de imagem o custo da impressora DLP é mais elevado (Quan et al., 2020; Tan et al., 2021).

### **1.7. Fármacos**

A medicina humana é praticada em todo o mundo ao utilizar produtos farmacêuticos de uma vasta gama de classificações terapêuticas. As substâncias farmacologicamente ativas são substâncias utilizadas para prevenir, diagnosticar ou curar uma doença, bem como para restaurar, corrigir ou modificar funções orgânicas. Mais de 4000 compostos com características físico-químicas e biológicas diversas, bem como mecanismos de ação bioquímicos únicos, constituem os produtos farmacêuticos. A maioria destes produtos é tomada por via oral e alguns medicamentos são metabolizados após a administração, enquanto outros permanecem inalterados antes de serem eliminados (Whitacre, 2010).

Das diferentes ações terapêuticas os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados em todo o mundo.

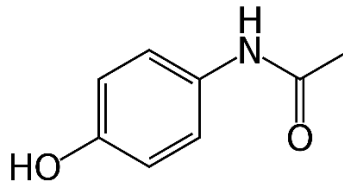
Os AINEs são um grupo de medicamentos com ação analgésica e antipirética que são usados para reduzir a inflamação, a dor e a febre. Estes fármacos inibem a enzima cicloxigenase (COX), enzima responsável pela produção de substâncias químicas no corpo chamadas prostaglandinas, que são compostos lipídicos derivados enzimaticamente de ácidos gordos e são segregados na corrente sanguínea, causando assim febre, inflamação, contração muscular e outros processos corporais. Os AINEs são comumente usados para tratar uma ampla variedade de condições, incluindo artrite, dores musculares, lesões desportivas, dores de cabeça e cólicas menstruais (I & V, 2019; Whitacre, 2010).

Os AINEs são geralmente considerados seguros para uso ocasional e de curto prazo, mas também podem ter efeitos colaterais. Esses efeitos colaterais podem incluir irritação gástrica, úlceras no estômago e intestino, sangramento gastrointestinal, danos nos rins e fígado, e complicações do trato respiratório (Bindu et al., 2020) . Algumas pessoas também podem ser alérgicas a AINEs, o que pode causar reações alérgicas graves.

#### **1.7.1. Paracetamol**

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um dos medicamentos mais utilizados e conhecido desde 1955 pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas, em particular devido ao facto de estar disponível como medicamento de venda livre numa variedade de formas tais como comprimidos, líquidos, supositórios e líquidos intravenosos

(Lancaster et al., 2015; Yoon et al., 2016). Tem massa molar de 151,63 g/mol e a sua estrutura molecular (Figura 7) apresenta os grupos funcionais fenol e amida.



**Figura 7** – Estrutura molecular do paracetamol

Este fármaco atua de forma diferente dos AINEs em termos de funcionamento. O seu modo de ação exato não é claro, mas parece inibir preferencialmente a COX no cérebro e, por conseguinte, pode aliviar a dor e a febre. Pode também impedir o sistema nervoso central de produzir prostaglandinas. O paracetamol tem um efeito antipirético ao afetar diretamente o hipotálamo (Agrawal & Khazaeni, 2023).

É frequentemente utilizado para tratar a dor aguda ou crónica ligeira a moderada, incluindo osteoartrite, dores de cabeça, enxaquecas, dores de dentes e cólicas menstruais e este é seguro para uso em adultos e crianças, tem poucas interações medicamentosas negativas e é bem tolerado (Guggenheimer & Moore, 2011).

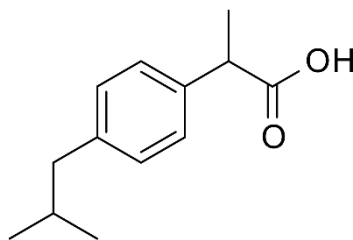
Quando utilizado em pequenas doses, é muito seguro, mas como a janela de segurança é muito pequena, podem ocorrer lesões hepáticas dependentes da dose (Lee, 2017). No entanto, ao contrário dos AINEs, este fármaco não provoca dano gastrointestinal nem efeitos cardiorrenais indesejáveis (Bertolini et al., 2006).

A ausência de inibição da agregação plaquetária, que é uma preocupação quando se toma aspirina ou AINEs para tratar a dor cirúrgica pós-operatória, é uma propriedade útil do paracetamol. Este tem sido tipicamente considerado como o medicamento não opióide de eleição para os doentes que não conseguem tolerar a irritação gastrointestinal provocada pela utilização de aspirina ou AINEs ou que sofreram hemorragia gástrica (Guggenheimer & Moore, 2011).

### 1.7.2. Ibuprofeno

O ácido isobutilpropanoicofenólico, vulgarmente conhecido como ibuprofeno é o AINE mais comumente usado e prescrito. Este deriva do ácido propiónico e é inibidor não seletivo da COX, que é amplamente utilizado para aliviar a dor, reduzir a inflamação e baixar a febre. Age igualmente como o paracetamol, ou seja, inibe a produção de prostaglandinas

causadoras da dor e inflamação, neste caso, as prostaglandinas PGE2 e PGI2 (Irvine et al., 2018; Poutoglidou et al., 2021). Tem a massa molecular de 206,29 g/mol e a sua estrutura encontra-se na Figura 8, contendo os grupos funcionais isobutilo e carboxilo.



**Figura 8** – Estrutura molecular do ibuprofeno

Devido à sua curta meia-vida biológica (2 h), elevada atividade farmacológica e tamanho molecular aceitável de cerca de 1,0-0,6 nm, tem sido objeto de investigação como fármaco modelo para a administração sustentada e controlada de fármacos (Öner et al., 2011). Atualmente, este fármaco é administrado principalmente por via oral sob a forma de comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções orais (Irvine et al., 2018).

O ibuprofeno é indicado para dores menstruais, dores de dentes, dores de cabeça e enxaqueca, lesões leves e lesões desportivas. Em crianças, é usado principalmente para o controlo de reações febris que acompanham infeções e estados de dor menores (Rainsford, 2009).

De todos os AINEs, o ibuprofeno parece apresentar a menor taxa de efeitos adversos gastrointestinais. A dose máxima diária média deste fármaco é de 1200 mg, pelo que este fenómeno só ocorre com doses mais baixas do medicamento. Gastrite, indigestão, azia, dor de cabeça, tonturas, hipertensão e úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal são os principais efeitos adversos do ibuprofeno que dependem da dose administrada (Carreras et al., 2013; Irvine et al., 2018).

### **1.7.3. Nimesulida**

Com poderosas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas que foram demonstradas em vários ensaios clínicos e para uma vasta gama de condições de dor, a nimesulida é um inibidor preferencial da COX-2. Após 30 anos de utilização clínica, a nimesulida demonstrou um alívio rápido e duradouro da dor, um perfil de segurança favorável e uma menor propensão para produzir efeitos gastrointestinais negativos (Kress et al., 2016).

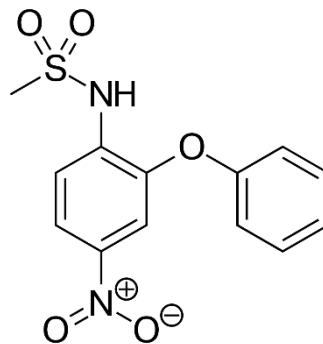
Para uma vasta gama de problemas, incluindo artrites, problemas músculo-esqueléticos, dores de cabeça, dores oncológicas e doenças vasculares, este medicamento

## Introdução

é frequentemente utilizado por via oral, duas vezes por dia, em doses de 100 mg (Catarro et al., 2019).

Segundo Suleyman et al. (2008), apesar de este anti-inflamatório ser geralmente bem tolerado, pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. Os efeitos mais comuns incluem dor de cabeça, tonturas, náuseas, dor abdominal, diarreia e erupções cutâneas. Em casos raros, a nimesulida pode causar problemas hepáticos graves (Suleyman et al., 2008).

A estrutura molecular da nimesulida confere as suas propriedades farmacológicas e a presença do grupo sulfonamida é importante para a interação deste fármaco com as proteínas do organismo e o que confere ação anti-inflamatória à nimesulida (Suleyman et al., 2008). A sua massa molecular é 308,31 g/mol e a estrutura está representada na Figura 9.



**Figura 9** – Estrutura molecular da nimesulida



## 2. Materiais e Métodos

### 2.1. Reagentes

O desenvolvimento do trabalho experimental de produção de filmes e peças 3D com potenciais propriedades anti-inflamatórias iniciou-se com a seleção das matrizes poliméricas.

A primeira matriz polimérica a ser selecionada foi a resina comercial *Anycubic Colored UV Resin*, adquirida à Anycubic®. Esta resina apresenta as características descritas na Tabela 1 (ANYCUBIC, 2023b).

**Tabela 1** – Parâmetros da resina Anycubic®

<b>Dureza</b>	82 D
<b>Viscosidade</b>	150-220 mpa/s
<b>Tempo de cura</b>	6-10 s
<b>Comprimento de onda</b>	405 nm
<b>Força de flexão</b>	50-70 MPa
<b>Força de extensão</b>	36-45 MPa
<b>Alongamento na rotura</b>	11-20 %

A segunda matriz polimérica a ser testada foi uma mistura de PEGDA 700 e PEG 1000, ambos adquiridos à Merck. O fotoiniciador utilizado foi adquirido à BLDpharm.

Os fármacos utilizados foram o paracetamol (PAR), o ibuprofeno (IBU) e a nimesulida (NIM). Os últimos dois foram adquiridos à Thermo Fisher Scientific enquanto o PAR foi adquirido à Sigma-Aldrich. A Caulinite foi adquirida à Acros Organics.

### 2.2. Preparação dos filmes

#### 2.2.1. Produção dos filmes de resina Anycubic®

Os filmes de resina Anycubic® foram produzidos, em placas de Petri, por cura com irradiação UV. A quantidade de resina necessária foi determinada para que a espessura de cada filme fosse de 1 mm. Os filmes foram incorporados com 10% (m/m) dos compostos anti-inflamatórios relativamente à massa de resina utilizada. Estes compostos foram dissolvidos em 1mL de etanol e adicionados à resina. Posteriormente, esta mistura foi homogeneizada,

com recurso a agitação magnética e sem aquecimento durante, em média, 5 minutos. Após homogeneização verteu-se a mistura para uma placa de Petri, que foi colocada entre 2-5 minutos, sob uma lâmpada UV de 405 nm.

### **2.2.2. Produção dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite**

Os filmes de resina Anycubic® e Caulinite foram produzidos, em placas de Petri, por cura com irradiação UV. A quantidade de resina necessária foi determinada para que a espessura de cada filme fosse de 1 mm. Os filmes foram produzidos com 85% e 70% de resina Anycubic® à qual foi acrescentado 15% e 30% de Caulinite, respetivamente. Estes filmes, à semelhança dos anteriores, foram também incorporados com uma percentagem dos fármacos de 10% (m/m) relativamente à massa total de resina utilizada. Os compostos foram dissolvidos em 1mL de etanol e adicionados à mistura da resina mais o Caulinite. Posteriormente, esta mistura foi homogeneizada, com recurso a agitação magnética e sem aquecimento durante, em média, 5 minutos. Após homogeneização verteu-se a mistura para uma placa de Petri, que foi colocada entre 2-8 minutos, sob uma lâmpada UV de 405 nm.

### **2.2.3. Produção dos filmes de PEGDA/PEG**

Os filmes de PEGDA/PEG foram produzidos, em placas de Petri, por cura com irradiação UV. As percentagens de PEGDA e PEG foi respetivamente de 90% e 10%. Os filmes foram incorporados com uma percentagem dos fármacos de 10% (m/m) relativamente à massa total de polímero utilizado. De modo a reduzir o tempo de cura dos filmes foi acrescentado a cada filme, um fotoiniciador, etil fenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfinato, numa quantidade de 1% (m/m) relativamente à massa de polímero utilizado. Os compostos utilizados em conjunto com o fotoiniciador foram primeiramente dissolvidos em 1mL de etanol, com recurso a agitação magnética, sem aquecimento. Os dois polímeros foram submetidos a uma temperatura de 100 °C de modo a ficarem líquidos. A mistura do fármaco juntamente com o fotoiniciador foi adicionada à mistura dos polímeros e mantida em agitação e a uma temperatura de aproximadamente 50 °C até a homogeneização total. A mistura composta foi posteriormente transferida para a placa de Petri e colocada sob luz UV de 405 nm, durante 2 minutos.

### 2.3. Produção de peças 3D

As peças para impressão 3D foram desenhadas num software de CAD 3D, *Solidworks*. Foram desenhados 4 tipos de peças com um formato cilíndrico, com dimensões distintas, apresentando diâmetros de 10 ou 15 mm e alturas de 5 mm ou 2 mm. As peças foram impressas na impressora 3D *Anycubic Photon Mono 4K*, com um tanque que já tinha sido adequado em trabalhos prévios de modo a reduzir a quantidade de resina e dos compostos para a impressão das peças pretendidas (Figura 10).



**Figura 10** – Impressora *Anycubic Photon Mono 4K* (ANYCUBIC, 2023a)

Para imprimir as peças 3D foi utilizada uma quantidade de resina de 10 g. As peças apresentam a mesma percentagem de composto dos filmes previamente mencionados, de 10% (m/m). No caso da mistura de PEGDA/PEG foi utilizado um volume de 10 mL com as mesmas percentagens utilizadas na preparação dos filmes e foi ainda acrescentado o fotoiniciador selecionado, na mesma quantidade utilizada nos filmes. As duas matrizes foram colocadas diretamente no tanque de impressão e posteriormente foi adicionada a mistura do fármaco dissolvido em 2mL de etanol e homogeneizados com uma vareta de vidro.

### 2.4. Ensaios de absorção de água

Os ensaios de absorção de água permitem avaliar a capacidade do polímero em absorver água, bem como as mudanças nas propriedades físicas e químicas do material devido à absorção de água. Essas informações são cruciais para o desenvolvimento e seleção de matrizes poliméricas adequadas para sistemas de libertação controlada de fármacos, garantindo assim a eficácia e a estabilidade do processo de entrega do fármaco ao longo do tempo.

Para a realização destes ensaios, foram cortadas duas amostras retangulares de tamanho 1x2 cm de cada filme. De seguida, estas amostras foram pesadas ( $m_i$ ) e colocadas, em balões de Erlenmeyer, com 20 mL de água destilada onde estiveram 24 h dentro de água, à temperatura ambiente. Passadas estas 24 h, retiraram-se as amostras dos balões e secaram-se em papel absorvente. Pesou-se de novo as amostras ( $m_f$ ) e através da seguinte fórmula, a taxa de absorção de água foi calculada (Aji et al., 2012):

$$\text{Taxa de absorção de água (\%)} = \frac{m_f - m_i}{m_i} \times 100$$

No caso das peças 3D, o procedimento foi exatamente o mesmo, apenas foram selecionadas duas peças de espessura idênticas, neste caso as de maior espessura, de cada mistura para se proceder ao cálculo da taxa de absorção de água.

## 2.5. Espectrofotometria Ultravioleta-Visível

A espectrofotometria Ultravioleta-Visível (UV-Vis) baseia-se no método de, quando o fóton incidente tem energia igual à diferença entre os dois estados permitidos dos eletrões de valência, as moléculas absorvem luz. Assim, a absorção de luz ocorre quando a energia de um fóton eleva um eletrão a um estado de energia mais elevado. O espectro de absorção UV-Vis representa a capacidade de uma molécula para absorver luz em função do comprimento de onda e depende da estrutura molecular. A identificação de compostos e a avaliação das propriedades físico-químicas podem beneficiar da utilização do espectro UV-Vis. As leis de Lambert e de Beer fornecem uma explicação quantitativa para a forma como a luz UV e a luz visível são absorvidas. A lei de Lambert afirma que, independentemente da intensidade da luz incidente, uma quantidade igual de luz é absorvida por cada camada do material através do qual a luz está a fluir. Como resultado, a intensidade da luz diminui exponencialmente ao longo do trajeto da mesma. De acordo com a lei de Beer, a concentração de amostra no material que a luz atravessa determina a quantidade de luz que é absorvida (Østergaard, 2016). Neste trabalho foi utilizado um espectrofotómetro da *Agilent Technologies Carry 60 UV-Vis*.

### 2.5.1. Ensaios de Libertação Controlada

Os ensaios de libertação controlada foram realizados em etanol, solvente onde se garantia a solubilidade dos compostos em estudo. Para isso foram cortadas amostras de todos os filmes produzidos, de forma circular, com um diâmetro de 0,9 cm. As amostras foram colocadas em balões de Erlenmeyer com 20 mL a 200 mL de etanol. Os ensaios foram realizados em duplicado e a libertação foi quantificada por espectrofotometria UV-Vis. Na

primeira hora foram feitas leituras de 15 em 15 min, e posteriormente de 30 em 30 minutos, até perfazer um total de 4 horas (h). De seguida os intervalos de medição tornaram-se mais espaçados até obter o ponto final, às 48 h de ensaio.

Também se realizaram ensaios de libertação das peças 3D produzidas. Para tal, foram testadas peças de 2 espessuras diferentes, de 2 mm e de 5 mm. O procedimento para a execução dos ensaios foi o mesmo aplicado aos filmes poliméricos.

### **2.6. Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformadas de Fourier com Reflexão Total Atenuada**

A investigação da forma como a luz infravermelha interage com a matéria é conhecida como espectroscopia de infravermelhos. Os comprimentos de onda absorvidos por uma amostra quando lhe é dirigido um feixe de infravermelhos dependem das vibrações moleculares da substância. Como resultado, é possível extrair informação química e estrutural de um material utilizando a sua absorção de luz infravermelha.

A espectroscopia FTIR-ATR requer a direção da luz infravermelha numa interface entre uma amostra na superfície do elemento de reflexão interna (IRE), que pode ser um prisma de seleneto de zinco, diamante, silício ou germânio, e um material transparente infravermelho com um índice de refração elevado. A reflexão interna total ocorre porque o ângulo de incidência do feixe é superior ao ângulo crítico e deste modo é assim criada uma onda estacionária de radiação, conhecida como onda evanescente, na superfície refletora, que interage com a amostra atenuando o feixe de luz infravermelha que sai do IRE (Glassford et al., 2013).

Os espectros de FTIR-ATR foram obtidos através de um equipamento Shimadzu IRA Affinity-1S. Estes espectros foram adquiridos por cada amostra dos filmes produzidos e respetivos compostos anti-inflamatórios, obtidos entre 4000 e 650  $\text{cm}^{-1}$ .

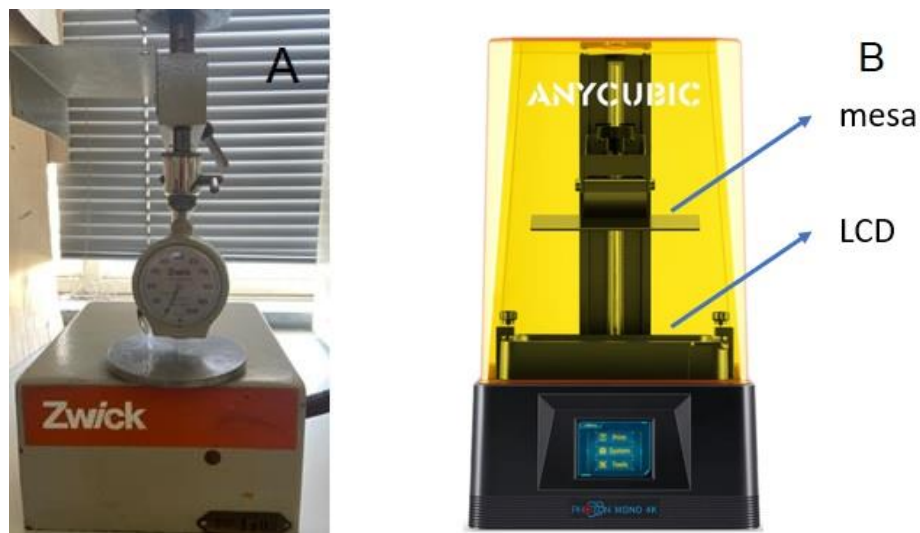
### **2.7. Microscopia Ótica**

Os filmes produzidos e as peças impressas em 3D das respetivas matrizes poliméricas foram analisadas num microscópio ótico Zeiss com lente ocular de 10x recorrendo a objetivas de ampliação de 100x, para análise da dispersão dos fármacos. As imagens apresentadas foram adquiridas através de um telemóvel.

## 2.8. Ensaios de dureza

Para a medição da dureza das peças impressas em 3D foi usado o equipamento Zwick Shore A de acordo com a norma ISO-868 (Figura 11 – A). É um método de medição de simples manuseio facilmente executado através de equipamentos portáteis e é feito quando um indentador, carregado através de uma mola com características específicas, penetra no interior do material. Quanto mais duro for o material, tanto menor é a penetração, mas consequentemente é maior a carga do indentador (ZwickRoell, 2023).

Para determinar a dureza das peças produzidas foram feitas 5 medições em cada um dos lados da peça 3D, do lado da mesa e do lado do LCD (*Liquid Crystal Display*), e determinada a média.



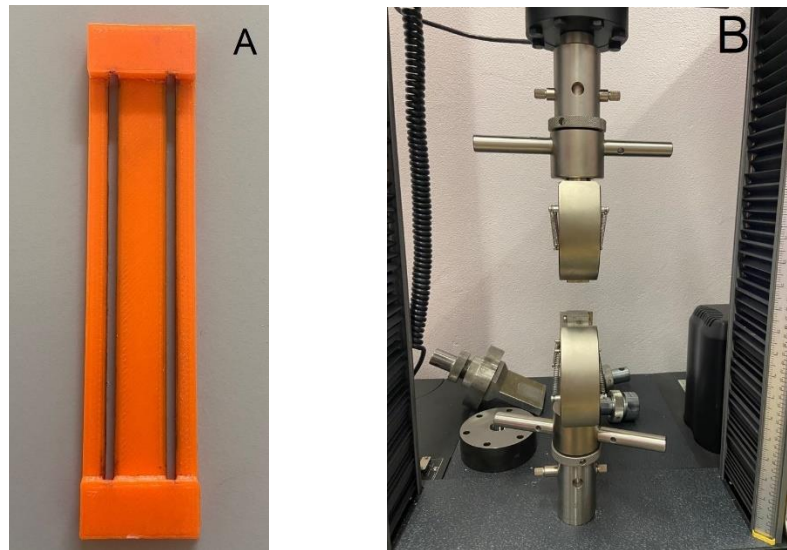
**Figura 11 – A –** Equipamento Zwick Shore A; **B –** Esquema representativo de cada lado de impressão das peças 3D

## 2.9. Ensaios de tração

Um ensaio de tração consiste em aplicar uma força uniaxial num dado material, tendendo a alongá-lo até ao momento da sua fratura e para tal, uma amostra com tamanho standard é colocada numa máquina de testes mecânicos de modo a registar a força e o deslocamento durante os ensaios (Instron, 2023b).

Para a realização dos ensaios de tração foi utilizado o equipamento Instron 5966 e neste trabalho, como os materiais usados são de origem polimérica, foi aplicada a norma ASTM D882 para definir os valores da forma geométrica dos provetes a testar. As amostras no geral devem apresentar uma espessura inferior a 1 mm e 50 mm de comprimento. Assim,

os filmes foram cortados com dimensões de 50x10 mm e de modo a obter amostras uniformes foi utilizado um molde impresso em 3D representado na Figura 12 – A.



**Figura 12 – A –** Peça de auxílio para definir a dimensão das amostras; **B –** Equipamento Instron 5966

### 2.10. Ensaios de compressão

Os ensaios de compressão são realizados através da aplicação de pressão de compressão a um provete (geralmente de geometria cuboide ou cilíndrica) utilizando placas ou dispositivos específicos numa máquina de ensaio universal. O objetivo destes ensaios é verificar o comportamento de um material sob pressão (Instron, 2023c).

Para a realização dos ensaios de compressão foi utilizado o equipamento Instron 5966, tendo sido aplicada a norma ASTM D695 dado que os materiais em estudo são de origem polimérica. Como as amostras devem apresentar uma estrutura cilíndrica foram testadas as peças 3D de 5 mm de espessura e 10 mm de diâmetro.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Produção e caracterização de filmes e peças 3D

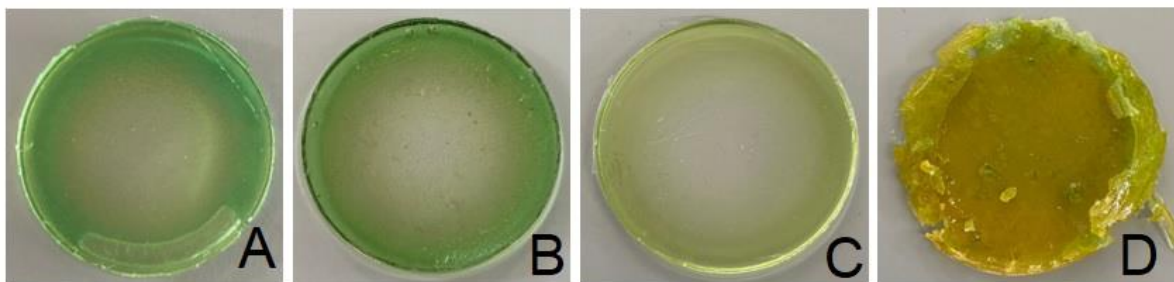
Este trabalho iniciou-se com a produção de filmes com duas bases poliméricas distintas, nomeadamente a resina Anycubic® e uma mistura de PEGDA com PEG (90:10 m/m). De forma a conferir porosidade à matriz de resina Anycubic® foi utilizada Caulinite, um material inorgânico, em duas percentagens, resultando duas combinações distintas de resina Anycubic® e Caulinite [85:15 e 70:30 (m/m)]. Todos os filmes foram incorporados com 10% (m/m) dos compostos anti-inflamatórios, paracetamol, ibuprofeno e nimesulida e estes foram referenciados de acordo com as seguintes designações apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2** – Filmes poliméricos produzidos

<b>Filmes</b>		
<b>Base Polimérica</b>	<b>Composto</b>	<b>Designação</b>
<b>Resina Anycubic®</b>	-	R
	10% de paracetamol	R-PAR
	10% de ibuprofeno	R-IBU
	10% de nimesulida	R-NIM
<b>Resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m)</b>	-	R85K15
	10% de paracetamol	R85K15-PAR
	10% de ibuprofeno	R85K15-IBU
	10% de nimesulida	R85K15-NIM
<b>Resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m)</b>	-	R70K30
	10% de paracetamol	R70K30-PAR
	10% de ibuprofeno	R70K30-IBU
	10% de nimesulida	R70K30-NIM
<b>PEGDA/PEG (90:10 m/m)</b>	-	PP
	10% de paracetamol	PP-PAR
	10% de ibuprofeno	PP-IBU

### 3.1.1. Filmes de resina Anycubic®

Os filmes de resina Anycubic® foram produzidos de acordo com a metodologia descrita no ponto 2.2.1 do capítulo Materiais e Métodos. Todos os filmes foram produzidos com aproximadamente 1 mm de espessura e após cura revelaram-se pouco flexíveis e bastante frágeis e quebradiços. Os filmes controle (R), dopado com PAR (R-PAR) e dopado com IBU (R-IBU), curaram em 2 minutos e apresentaram a cor verde, consequência da cor da resina, enquanto o filme dopado com NIM (R-NIM) necessitou de 5 minutos, sob lâmpada a 405 nm e apresentou um tom mais amarelado, consequência da cor da NIM. Após retirados da placa de Petri os filmes apresentaram os aspeto e cores apresentados na Figura 13.

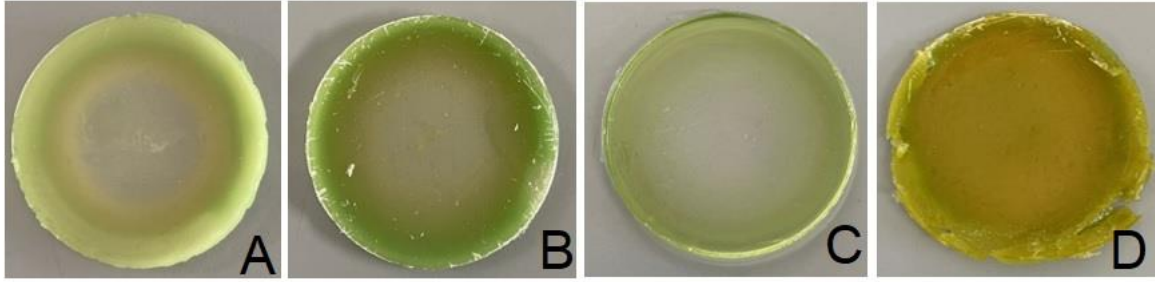


**Figura 13** – Filmes de Resina Resina Anycubic®; **A)** R; **B)** R-PAR; **C)** R-IBU; **D)** R-NIM

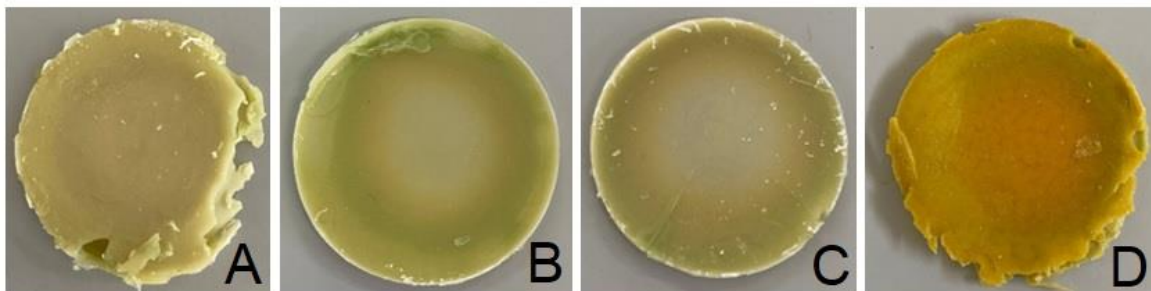
A análise das imagens apresentadas na Figura 10, revela uma diferença evidente no filme R-NIM, sugerindo que a NIM influencia de forma diferente a cura da resina.

### 3.1.2. Filmes de resina Anycubic® e Caulinite

Os filmes de resina Anycubic® e Caulinite foram produzidos de acordo com a metodologia descrita no ponto 2.2.2 do capítulo Materiais e Métodos. Após a cura entre 2 e 8 minutos, os filmes apresentavam uma espessura de aproximadamente 1 mm. Comparativamente aos filmes produzidos com resina Anycubic®, estes demonstram um verde menos intenso e uma coloração um pouco amarelada devido à junção da Caulinite, como está representado na Figura 14 e 15. O filme dopado com NIM é o que apresenta um aspeto ainda mais amarelado, consequência da cor amarela desse composto. Os filmes preparados com esta mistura apresentaram maior porosidade e menor fragilidade comparativamente aos filmes produzidos com resina Anycubic®.



**Figura 14** – Filmes de Resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m); **A)** R85K15; **B)** R85K15-PAR; **C)** R85K15-IBU; **D)** R85K15-NIM



**Figura 15** – Filmes de Resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m); **A)** R70K30; **B)** R70K30-PAR; **C)** R70K30-IBU; **D)** R70K30-NIM

### 3.1.3. Filmes de PEGDA/PEG

Os filmes de PEGDA/PEG foram produzidos de acordo com a metodologia descrita no ponto 2.2.3 do capítulo Materiais e Métodos. Após o processo de cura, de aproximadamente 2 minutos, os filmes apresentavam uma espessura de sensivelmente 1 mm. Todos os filmes produzidos com esta mistura de polímeros incluem 1% de etilfenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfinato, selecionado como fotoiniciador. Todos os filmes têm um aspeto transparente tanto no filme controlo (PP), como nos filmes incorporados com PAR e IBU como se pode verificar na Figura 16. Não foi possível produzir o filme dopado com NIM dado que não se realiza o processo de cura com esta base polimérica. Comparativamente aos filmes anteriormente mencionados apresentaram maior fragilidade e após a cura, os filmes encontravam-se ligeiramente viscosos pelo que foram limpos com etanol.



**Figura 16** – Filmes de PEG/PEGDA; **A)** PP; **B)** PP-PAR; **C)** PP-IBU

### 3.1.4. Peças 3D de resina Anycubic®

As peças de resina Anycubic® impressas em 3D foram produzidas através da técnica DLP. Os parâmetros de impressão foram modificados de modo a imprimir as peças com o maior rigor possível. Esta resina tem indicação dos limites dos parâmetros como está descrito na Tabela 3.

**Tabela 3** – Parâmetros da resina Anycubic® para impressão de peças em 3D

Parâmetro	Valores recomendados
<b>Camadas inferiores</b>	4 - 10
<b>Tempo de exposição das camadas inferiores</b>	20 – 80 s
<b>Tempo de exposição normal</b>	3 – 15 s

Tal como foi referido no tópico 2.3 do capítulo Materiais e Métodos, as peças foram produzidas com 4 modelos circulares distintos, com diâmetros de 10 e 15 mm e alturas de 2 e 5 mm que estão referidas na Tabela 4.

**Tabela 4** – Tamanhos das peças impressas

	Diâmetro (mm)	Altura (mm)
<b>Peça 1</b>	10	2
<b>Peça 2</b>	10	5
<b>Peça 3</b>	15	2
<b>Peça 4</b>	15	5

As peças foram nomeadas de acordo com as seguintes designações, descritas na Tabela 5.

**Tabela 5** – Peças de resina Anycubic® produzidas

<b>Peças</b>		
<b>Base polimérica</b>	<b>Composto</b>	<b>Designação</b>
<b>Resina Anycubic®</b>	-	PR
	10% de paracetamol	PR-PAR
	10% de ibuprofeno	PR-IBU

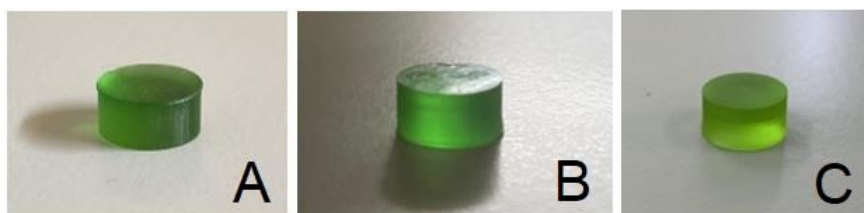
Estas dimensões foram alcançadas durante a impressão das peças de resina Anycubic®, ajustando os parâmetros sugeridos. Neste caso, foram utilizados os seguintes valores:

- Camadas inferiores: 4
- Tempo de exposição das camadas inferiores: 50 s
- Tempo de exposição normal: 14 s

Após inúmeras tentativas de impressão, determinou-se que estes eram os valores que produziam peças de maior qualidade e com as dimensões desejadas. Seguiu-se então o processo de impressão das peças com os compostos anti-inflamatórios escolhidos, numa quantidade de 10% (m/m) em relação à massa de resina utilizada. À semelhança do que foi feito com os filmes dopados, os compostos foram dissolvidos em etanol e adicionados à resina. Verificou-se que não foi possível utilizar os parâmetros escolhidos para a produção de peças incorporadas com os fármacos, sendo necessário um novo ajuste dos parâmetros de impressão de acordo com o seguinte:

- Camadas inferiores: 4
- Tempo de exposição das camadas inferiores: 20 s
- Tempo de exposição normal: 14 s

Observa-se que as peças impressas incorporadas com os compostos apresentam as medidas pretendidas comparativamente às medidas das peças apenas com resina Anycubic® e todas elas apresentam-se como pouco frágeis e bastante resistentes. A dificuldade de cura do filme R-NIM foi indicativa que poderia ser difícil a produção de peças 3D e, efetivamente, apesar das várias tentativas, alterando os parâmetros de impressão, não foi possível obter peças com NIM. Na Figura 17 estão apresentadas tanto a peça controlo (**A**) como as peças dopadas com PAR e IBU (**B e C**).



**Figura 17** – Peças 3D de Resina Anycubic® de 5 mm; **A)** PR; **B)** PR-PAR; **C)** PR-IBU

O diâmetro e altura de cada peça não apresentaram diferenças significativas, tendo todas as peças valores semelhantes apesar de se observar uma ligeira diminuição na dimensão do diâmetro nas peças incorporadas com os fármacos (Tabela 6).

**Tabela 6** – Dimensões das peças 3D de resina Anycubic®

		PR	PR-PAR	PR-IBU
<b>Peça 1</b>	Diâmetro (mm)	10,00	9,60	9,68
	Altura (mm)	2,07	2,21	2,13
<b>Peça 2</b>	Diâmetro (mm)	10,03	9,80	9,88
	Altura (mm)	5,13	5,22	5,15
<b>Peça 3</b>	Diâmetro (mm)	15,00	14,82	14,89
	Altura (mm)	2,11	2,24	2,20
<b>Peça 4</b>	Diâmetro (mm)	14,95	14,82	14,82
	Altura (mm)	5,10	5,20	5,18

### 3.1.5. Peças 3D de PEGDA/PEG

Para além das peças de resina Anycubic®, foram impressas também peças com a junção de dois polímeros sintéticos PEGDA e PEG com o fotoiniciador selecionado. Devido à natureza da mistura foi necessário ajustar novamente os parâmetros de impressão uma vez que os utilizados na produção de peças de resina Anycubic® produzia peças ligeiramente deformadas. Como resultado, o método foi otimizado por alteração dos parâmetros fundamentais até ser possível produzir peças 3D com os seguintes parâmetros:

- Camadas inferiores: 4
- Tempo de exposição das camadas inferiores: 10 s
- Tempo de exposição normal: 10 s

As peças foram nomeadas de acordo com as seguintes designações, descritas na Tabela 7.

**Tabela 7** – Peças de PEGDA/PEG produzidas

Peças		
Base polimérica	Composto	Designação
PEGDA/PEG	-	PPP
	10% de paracetamol	PPP-PAR
	10% de ibuprofeno	PPP-IBU

Tal como nos filmes dopados, as peças foram produzidas com quantidades de fármaco de 10% (m/m) relativamente à massa de polímero utilizada. A quantidade de fotoiniciador usada foi igual à utilizada nos filmes, com 1% (m/m). As peças apresentaram uma fragilidade maior comparativamente às peças produzidas com resina Anycubic®, com tendência para quebrar um pouco. Não foi possível imprimir peças incorporadas com NIM. Na Figura 18 estão apresentadas tanto a peça controlo (**A**) como as peças dopadas (**B e C**) produzidas com a mistura PEGDA/PEG.



**Figura 18** – Peças 3D de PEGDA/PEG de 5 mm; **A**) PPP; **B**) PPP-PAR; **C**) PPP-IBU

O valor do diâmetro e altura da peça controlo apresentaram as medidas desejadas. À semelhança das peças de resina Anycubic® dopadas, em algumas das peças de PEGDA/PEG incorporadas com os compostos apresentaram também uma ligeira diminuição na dimensão do diâmetro, principalmente nas dopadas com PAR. Estes valores apresentam-se descritos na Tabela 8.

**Tabela 8** – Dimensões das peças 3D de PEGDA/PEG

		<b>PPP</b>	<b>PPP-PAR</b>	<b>PPP-IBU</b>
<b>Peça 1</b>	Diâmetro (mm)	10,80	9,44	10,10
	Altura (mm)	2,04	1,93	2,10
<b>Peça 2</b>	Diâmetro (mm)	10,50	9,37	9,80
	Altura (mm)	5,08	4,89	4,98
<b>Peça 3</b>	Diâmetro (mm)	15,50	14,68	14,96
	Altura (mm)	2,10	2,00	2,15
<b>Peça 4</b>	Diâmetro (mm)	15,30	14,53	14,80
	Altura (mm)	5,04	4,96	5,00

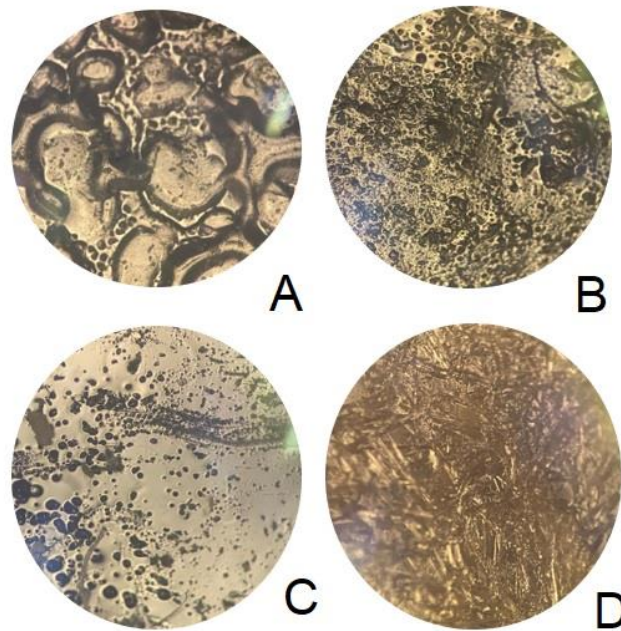
Apesar das ligeiras diferenças, as peças obtidas apresentavam um aspeto médio semelhante, sugerindo que a mistura PEGDA/PEG, em estudo, pode ser utilizada como suporte para alguns fármacos de estrutura semelhante ao PAR e IBU.

### **3.2. Análise morfológica por microscopia ótica**

Conforme referido, neste trabalho foram produzidos filmes de resina Anycubic®, filmes de resina Anycubic® e Caulinite e filmes de PEGDA/PEG, sem e com incorporação dos diferentes fármacos em estudo, designadamente o PAR, o IBU e a NIM. De acordo com o esperado, consequência das diferenças do material de base, observaram-se diferenças morfológicas, que se atribuem essencialmente às diferenças de densidade dos filmes.

#### **3.2.1. Filmes de resina Anycubic®**

Os filmes de resina Anycubic® analisados por microscopia ótica, apresentam alterações significativas entre eles, conforme pode ser observado na Figura 19.

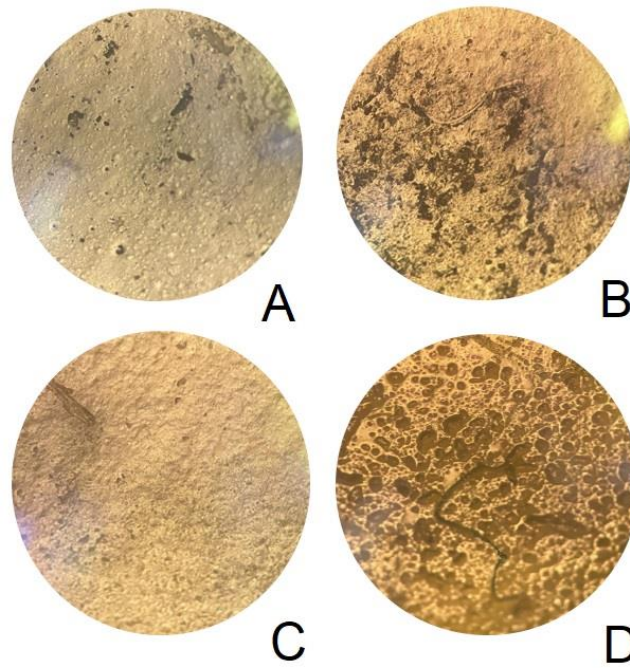


**Figura 19** – Imagens microscópicas de resina Anycubic® com uma ampliação de 100x; **A)** R; **B)** R-PAR; **C)** R-IBU; **D)** R-NIM

Todos os filmes se apresentam homogêneos à escala macroscópica, já à escala microscópica observam-se alguns defeitos e “bolhas” que não são visíveis à vista desarmada. Verificou-se que a incorporação dos compostos ativos modificou as características visuais relativamente à imagem controlo (**A**), as imagens **B** e **C** apresentam uma espécie de “bolhas” e a imagem **D** apresenta rugosidades.

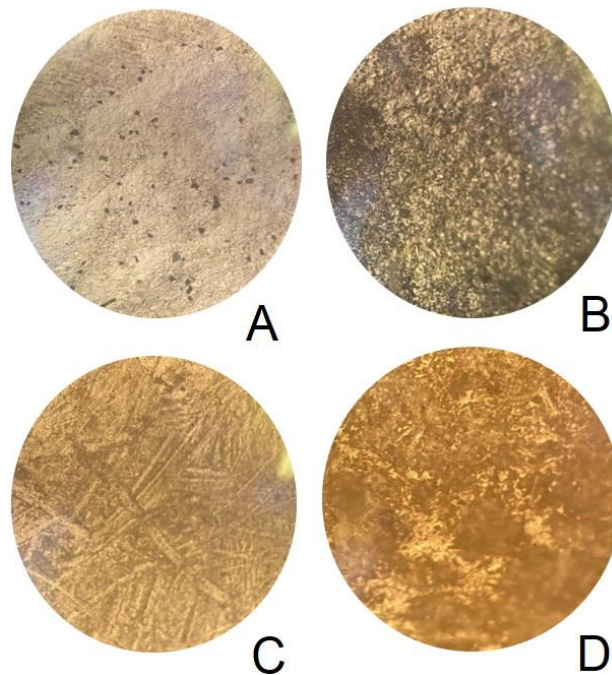
### **3.2.2. Filmes de resina Anycubic® e Caulinite**

Os filmes de resina Anycubic® e Caulinite analisados por microscopia ótica, apresentam algumas alterações significativas entre eles, conforme pode ser observado na Figura 20 e 21.



**Figura 20** – Imagens microscópicas de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) com uma ampliação de 100x; **A)** R85K15; **B)** R85K15-PAR; **C)** R85K15-IBU; **D)** R85K15-NIM

Observou-se que a adição de 15% de Caulinite modificou as imagens microscópicas dos filmes anteriormente descritos, o que revela novas interações entre a base e os compostos ativos. As imagens apresentam uma textura mais porosa, o que era expectável devido à presença de Caulinite.

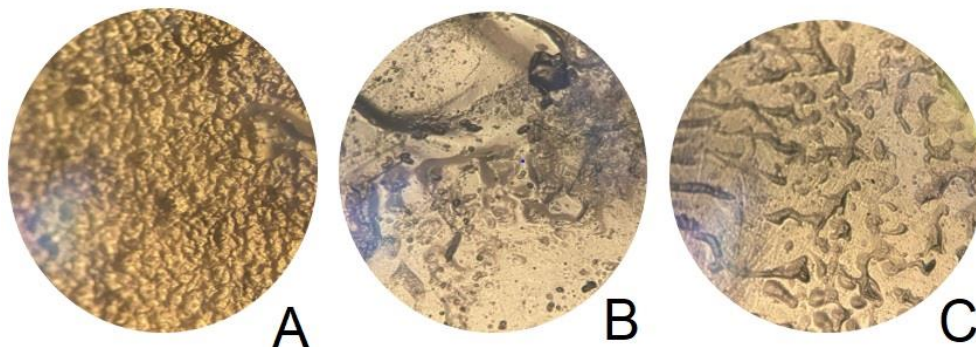


**Figura 21** – Imagens microscópicas de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) com uma ampliação de 100x; **A)** R70K30; **B)** R70K30-PAR; **C)** R70K30-IBU; **D)** R70K30-NIM

A análise das imagens obtidas para a adição de 30% de Caulinite, com uma ampliação de 100x não permite uma análise detalhada sobre possíveis modificações estruturais relativamente aos filmes conseguidos com 15% de Caulinite.

### 3.2.3. Filmes de PEGDA/PEG

Os filmes de PEGDA/PEG analisados por microscopia ótica, apresentam alterações significativas entre eles, conforme pode ser observado na Figura 22.

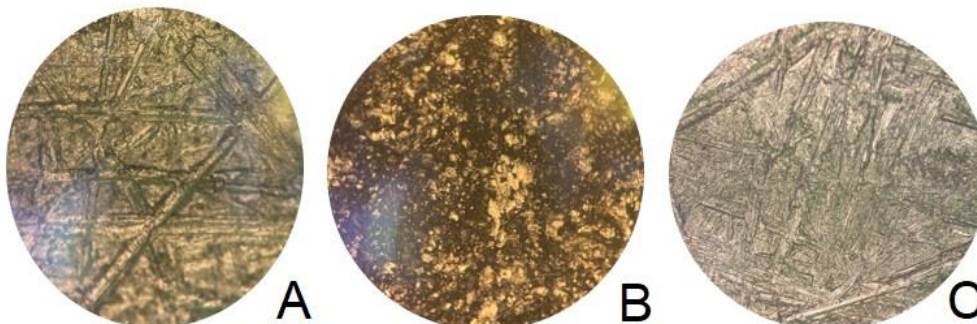


**Figura 22** – Imagens microscópicas de PEGDA/PEG (90:10 m/m) com uma ampliação de 100x; **A)** PP; **B)** PP-PAR; **C)** PP-IBU

À escala de estudo, as imagens mostram que existe uma alteração morfológica quando se incorporam os fármacos relativamente ao filme controlo (Figura 21 – A).

### 3.2.4. Peças 3D de resina Anycubic®

As peças 3D de resina Anycubic® analisadas por microscopia ótica, não apresentam alterações significativas entre elas, conforme pode ser analisado na Figura 23.

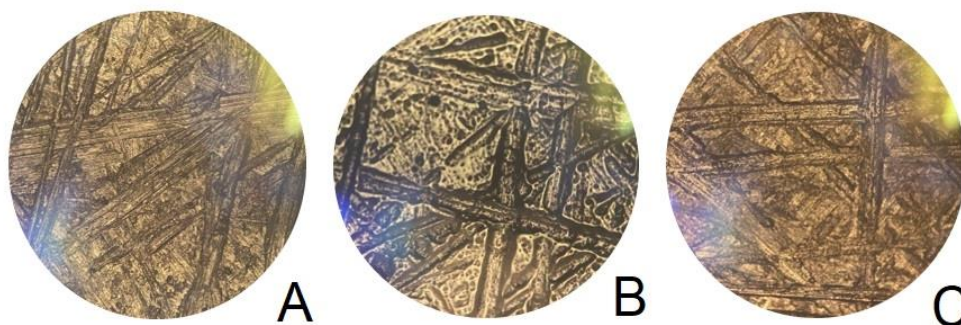


**Figura 23** – Imagens microscópicas das peças impressas em 3D de resina Anycubic® com uma ampliação de 100x; **A)** PR; **B)** PR-PAR; **C)** PR-IBU

Como pode ser visto na Figura 23, as imagens da morfologia das peças são bastante idênticas, para a peça controlo **(A)** e peças dopadas com os fármacos **(B e C)**. A esta escala, observa-se um padrão uniforme, riscado, permitindo verificar que a incorporação dos compostos não modifica o aspeto visual das peças de resina Anycubic®.

### 3.2.5. Peças 3D de PEGDA/PEG

As peças 3D de PEGDA/PEG analisadas por microscopia ótica, não apresentam alterações significativas entre elas, conforme pode ser observado na Figura 24.



**Figura 24** – Imagens microscópicas das peças impressas em 3D de PEGDA/PEG (90:10 m/m) com uma ampliação de 100x; **A)** PPP; **B)** PPP-PAR; **C)** PPP-IBU

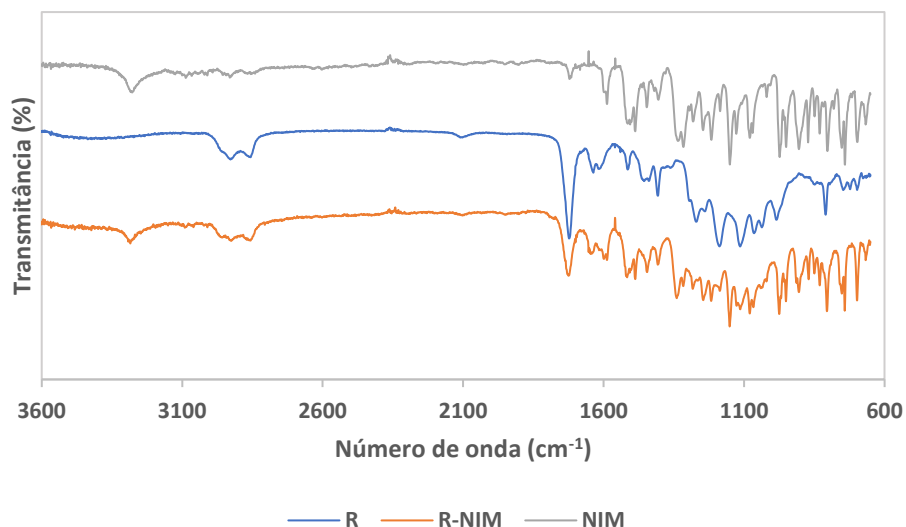
Pela análise das imagens, a morfologia das peças são bastante semelhantes, para a peça controlo **(A)** e peças dopadas com os fármacos **(B e C)**. Observa-se um padrão uniforme, riscado, permitindo verificar que a incorporação dos compostos não modifica o aspeto visual das peças de PEGDA/PEG tal como visto anteriormente.

Para uma melhor e eficaz avaliação morfológica da estrutura superficial e aspetos topográficos dos diferentes filmes e peças 3D pretende-se que as amostras possam ser investigadas futuramente à escala nanométrica num microscópio eletrónico de varrimento.

## 3.3. Análise de FTIR-ATR

A técnica de espectroscopia de FTIR-ATR, foi utilizada para investigar eventuais alterações macromoleculares e possíveis interações estabelecidas entre os polímeros base e os diferentes compostos ativos incorporados. Todos os filmes produzidos foram caracterizados e os espetros foram comparados com os obtidos para os respetivos compostos isolados e filmes controlo para cada grupo.

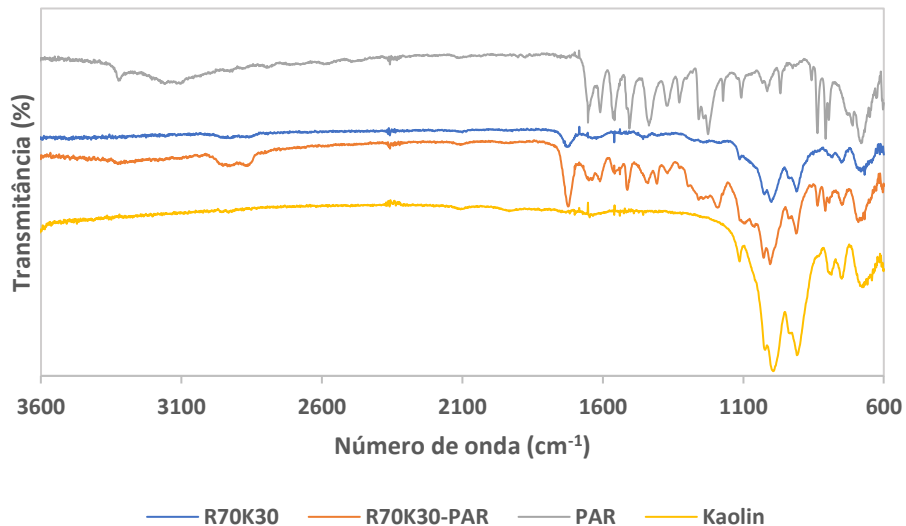
Na Figura 25 apresentam-se, como exemplo, os espectros de FTIR-ATR, para os filmes de resina Anycubic® incorporado com NIM.



**Figura 25** – Espectros de FTIR-ATR dos filmes de resina Anycubic® (R), dopado com NIM (R-NIM) e nimesulida (NIM).

No espectro de FTIR-ATR do filme R (Figura 22) é possível identificar, as bandas de estiramento características dos grupos CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> das cadeias saturadas observadas a 2920 e 2852 cm<sup>-1</sup>. O grupo éster é caracterizado pela presença da banda de alongamento a 1720 cm<sup>-1</sup>, deslocada para valores ligeiramente mais elevados para o grupo C=O por ligação ao C-O-C. Esta banda é identificada nos filmes incorporados com os compostos produzidos, uma vez que 90% do material do filme é composto pela base polimérica. A presença de NIM no filme de resina Anycubic® (R-NIM) é detetada pela presença da banda vibracional de deformação axial da ligação (N-H) observada em 3280 cm<sup>-1</sup> e as bandas intensas de deformação simétrica promovida pelos grupos sulfonil (O=S=O) a 1332 e 1150 cm<sup>-1</sup>. Outra banda característica é o estiramento vibracional da ligação (C-S) sendo observada em 740 cm<sup>-1</sup>.

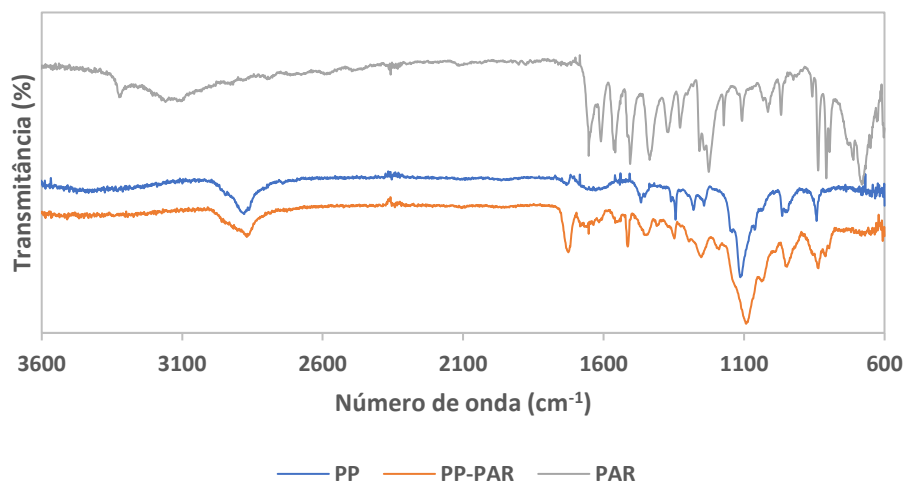
O mesmo tipo de análise foi feito para os filmes de resina Anycubic® e Caulinite com PAR, cujos resultados se apresentam na Figura 26.



**Figura 26** – Espectros de FTIR-ATR dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) (R70K30), dopado com PAR (R70K30-PAR), paracetamol (PAR) e Caulinite

É possível verificar que para este caso, no espectro do filme controlo (R70K30) é possível identificar a presença dos grupos éster pela presença da banda de alongamento a  $1720\text{ cm}^{-1}$  correspondente à ligação C=O, deslocada para valores ligeiramente mais elevados, por pertencer ao grupo éster, proveniente da estrutura da resina Anycubic®. Tanto no filme controlo como no filme com o composto ativo (R70K30-PAR) observa-se a presença da Caulinite devido às bandas de ligação Al-O (ligações de alumínio-oxigénio), que podem ser observadas em torno de  $600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$  e também pelas bandas de ligação Si-O-Si (ligações de sílica-oxigénio-sílica) que podem ser identificadas em torno de  $800\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ . A presença do PAR no filme de resina Anycubic® (R70K30-PAR) é detetada pela presença da banda a  $1511\text{ cm}^{-1}$  causada pela vibração de flexão da ligação N-H presente na estrutura do fármaco.

O mesmo tipo de análise foi feito para os filmes de PEGDA/PEG incorporado com PAR, cujos resultados se apresentam na Figura 27.



**Figura 27** – Espectros de FTIR-ATR dos filmes PEGDA/PEG (PP), dopado com PAR (PP-PAR) e paracetamol (PAR)

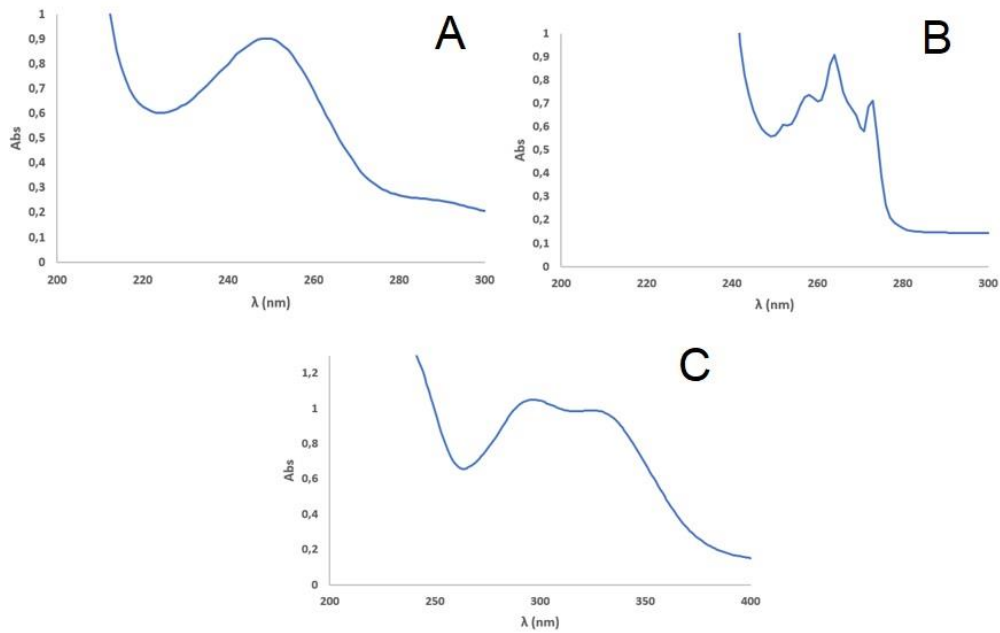
O espectro de FTIR-ATR do filme de PEGDA/PEG apresenta o perfil característico com as suas estruturas. É possível observar a presença de uma banda intensa a 2840 cm<sup>-1</sup> atribuída à vibração de estiramento do grupo CH<sub>2</sub> e de uma banda intensa a 1089 cm<sup>-1</sup> referente à vibração do grupo éster. A presença do PAR no filme de PEGDA/PEG (PP-PAR) é detetada pela presença da banda a 1514 cm<sup>-1</sup> causada pela vibração de flexão da ligação N-H presente na estrutura do PAR.

Tanto para os filmes de resina Anycubic®, resina Anycubic® e Caulinite e PEGDA/PEG incorporados com PAR, IBU e NIM é possível detetar a presença dos fármacos de forma semelhante, pela presença das bandas características de cada uma das substâncias ativas. Todos os restantes espectros encontram-se apresentados no Anexo 1, 2, 3 e 4.

### 3.4. Ensaios de Libertação Controlada

Para se realizar os ensaios de libertação controlada, primeiramente foi necessário traçar os espectros UV-Vis de cada um dos fármacos incorporados nos diferentes filmes e peças que se apresentam na Figura 28. Da análise aos espectros foi selecionado o comprimento de onda ( $\lambda$ ) onde a absorvância apresenta o valor máximo e os ensaios de libertação foram realizados a 250 nm, 264 nm e 297 nm, para o PAR, IBU e NIM, respetivamente.

## Resultados e Discussão

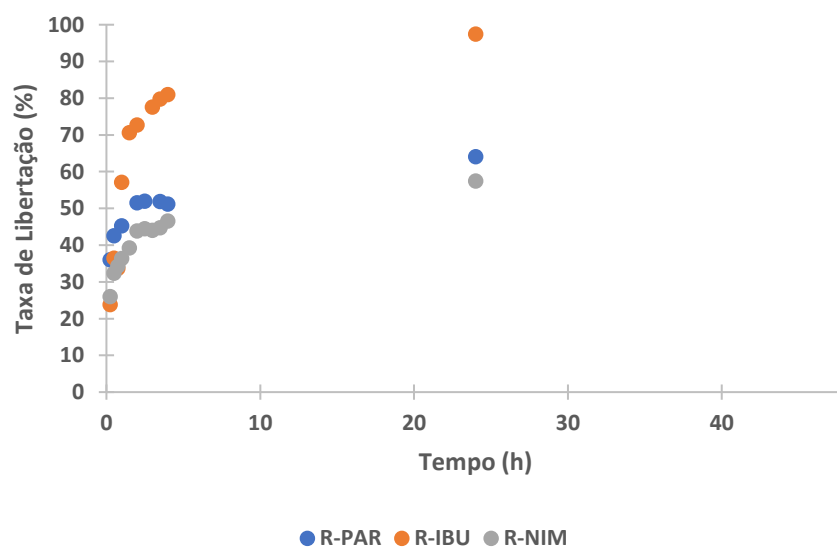


**Figura 28** – Espectros de UV-Vis (em etanol) dos fármacos utilizados; **A)** PAR ( $4,4 \times 10^{-4}$  M); **B)** IBU ( $2,2 \times 10^{-3}$  M); **C)** NIM ( $1,3 \times 10^{-4}$  M)

O volume total utilizado, nos diferentes ensaios de libertação, foi definido com base na quantidade máxima possível em uma amostra para o ensaio de libertação.

### 3.4.1. Filmes de resina Anycubic®

Os perfis de libertação dos filmes de resina Anycubic® (R-PAR, R-IBU e R-NIM) foram realizados em etanol, durante 48 h, e apresentam-se na Figura 29.



**Figura 29** – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic®, em função do tempo

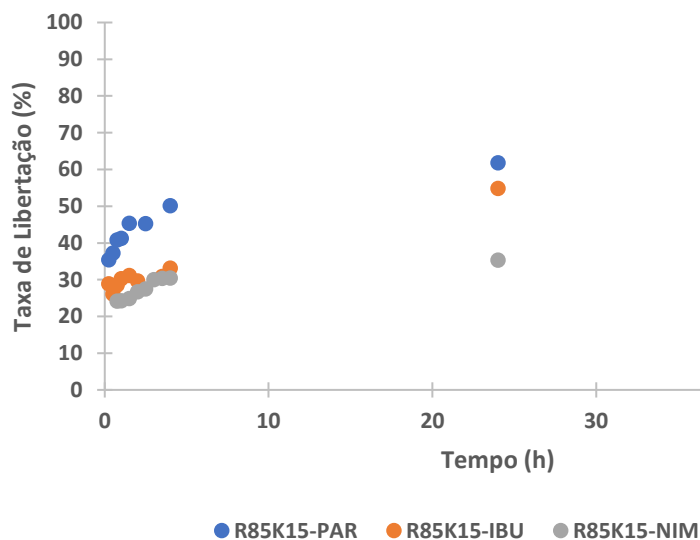
A análise dos resultados permite verificar que existe uma semelhança no perfil de liberação dos filmes R-PAR e R-NIM, de perfil logarítmico, com uma tendência de liberação mais lenta nas primeiras 4 h. O filme R-IBU apresenta um perfil crescente muito mais acentuado atingido a percentagem de 81% ao fim de 4 h, mas também logarítmico.

No caso do filme incorporado com PAR, verifica-se uma taxa de liberação de 51% ao fim de 4 h que aumenta para os 64%, ao fim de 24 h e que às 48 h aumenta para 73%. O filme dopado com NIM segue a mesma tendência, com liberações semelhantes nas primeiras 4 h de 47%, aumentando para 57% ao fim de 24 h e no fim das 48 h aumenta para 62%. Nenhum destes filmes atingiu a liberação total da quantidade do fármaco ao fim de 48h, o que sugere que estes filmes poderão ser promissores para aplicações de maior duração.

O filme incorporado com IBU apresenta uma taxa de liberação de 81% ao fim das primeiras 4 h de ensaio e aumenta para os 97% ao final de 24 h de ensaio. Estes resultados sugerem uma liberação rápida do composto da matriz polimérica o que é vantajoso em aplicações de curta duração onde o objetivo será a liberação mais imediata do composto em questão.

### 3.4.2. Filmes de resina Anycubic® e Caulinite

Os perfis de liberação, em etanol, dos filmes de resina Anycubic® com Caulinite (85:15 m/m) incorporados com os compostos previamente mencionados, até às 48 h de liberação, estão representados na Figura 30.



**Figura 30** – Perfis de liberação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m), em função do tempo

## Resultados e Discussão

Observando os resultados obtidos para os filmes de resina e Caulinite, é possível verificar que a liberação de alguns fármacos em estudo, apresenta diferenças relativamente ao observado para os filmes de resina.

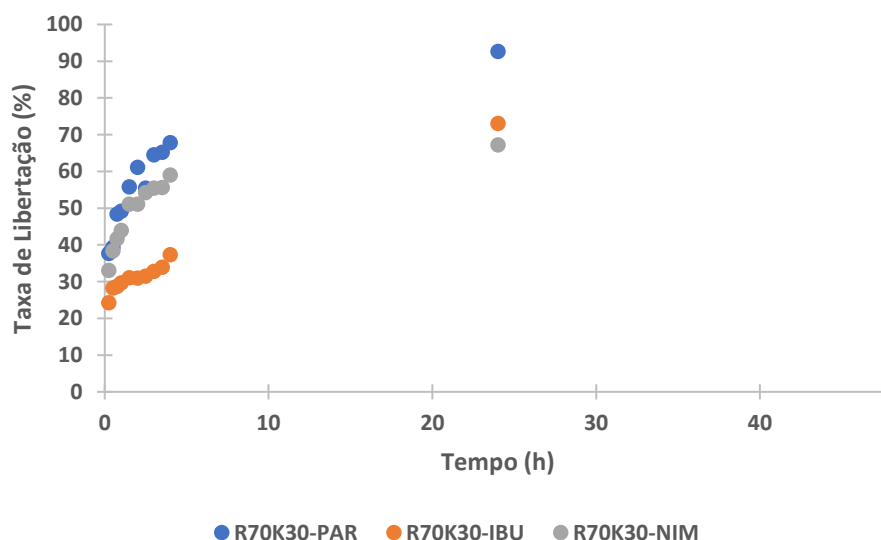
Efetivamente para o filme R85K15-PAR, verificou-se que 50% do fármaco é libertado nas primeiras 4 h e que às 48 h de ensaio 67% do PAR é libertado, mostrando um resultado de liberação semelhante ao obtido no filme de resina (R-PAR). Neste caso, não se observaram diferenças significativas pela incorporação de Caulinite.

Relativamente aos filmes incorporados com IBU (R85K15-IBU) e NIM (R85K15-NIM) os valores de liberação decrescem comparativamente com os obtidos nos filmes apenas com resina. No filme R85K15-IBU, no final das primeiras 4 h de ensaio observou-se uma liberação de 33%, valor que aumenta gradualmente para os 55% e 64%, no final de 24 h e 48 h respetivamente. O filme incorporado com NIM apresenta uma liberação de 30%, ao final de 4 h, e esse valor aumenta apenas para 44% no final das 48 h.

Contrariamente ao esperado a incorporação de 15% de Caulinite, não se traduziu na hipótese colocada de aumento de liberação de fármaco da matriz da resina por introdução de porosidade.

Nenhum destes filmes atingiu a liberação total da quantidade de fármaco ao fim de 48 h o que sugere que estes filmes poderão ser selecionados para aplicações de maior duração.

Os perfis de liberação, em etanol, dos filmes de resina Anycubic® com Caulinite (70:30 m/m) incorporados com os compostos previamente mencionados, até às 48 h de liberação, estão representados na Figura 31.



**Figura 31** – Perfis de liberação dos fármacos incorporados nos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m), em função do tempo

## Resultados e Discussão

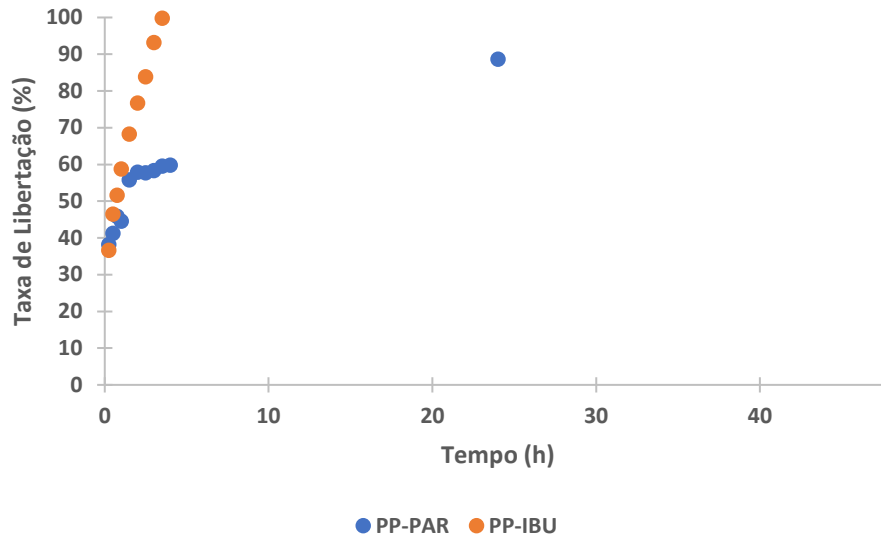
A análise dos resultados permite verificar que existe uma semelhança no perfil de liberação dos filmes R70K30-PAR e R70K30-NIM ambos com um perfil logarítmico, onde valores de 50% dos fármacos são libertados nas primeiras 4 h de ensaio. Relativamente ao filme R70K30-IBU este apresenta um perfil de liberação linear, com uma liberação inferior nas primeiras 4 h e atingindo os 80% no final de 48 h de ensaio.

O filme R70K30-PAR apresentou uma elevada percentagem de liberação nas primeiras 4 h de ensaio com um valor de 68% que aumenta, progressivamente, para os 93% ao fim de 24 h, mantendo-se constante nas 48 h seguintes. O filme dopado com NIM segue a mesma tendência, com liberações ligeiramente mais baixas nas primeiras 4 h de 59% aumentando para 67% ao fim de 24 h e no fim das 48 h aumenta para 80%. O filme incorporado com IBU apresenta uma baixa percentagem de liberação de apenas 37% ao fim de 4 h, valor este que aumenta para 73% no final de 24 h e nas 48 h seguintes torna a aumentar para 94%.

A análise global dos resultados sugere que a introdução de Caulinite só se revelou eficiente para o aumento da liberação de PAR. Para a liberação do IBU e NIM, contrariamente ao esperado, não foram conseguidos aumentos significativos nas taxas de liberação, tendo o valor até decrescido para o caso do IBU relativamente ao valor obtido para o filme de R-IBU. Admite-se que possa ter existido um efeito de absorção pela Caulinite.

### **3.4.3. Filmes de PEGDA/PEG**

Os perfis de liberação, em etanol, dos filmes de PEGDA/PEG incorporados com os compostos em estudo, até às 48 h de liberação, estão representados na Figura 32.



**Figura 32** – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nos filmes de PEGDA/PEG (90:10 m/m), em função do tempo

A análise dos resultados permite verificar que a libertação dos dois fármacos em estudo, incorporados nos filmes de PEGDA/PEG, segue dois perfis diferentes.

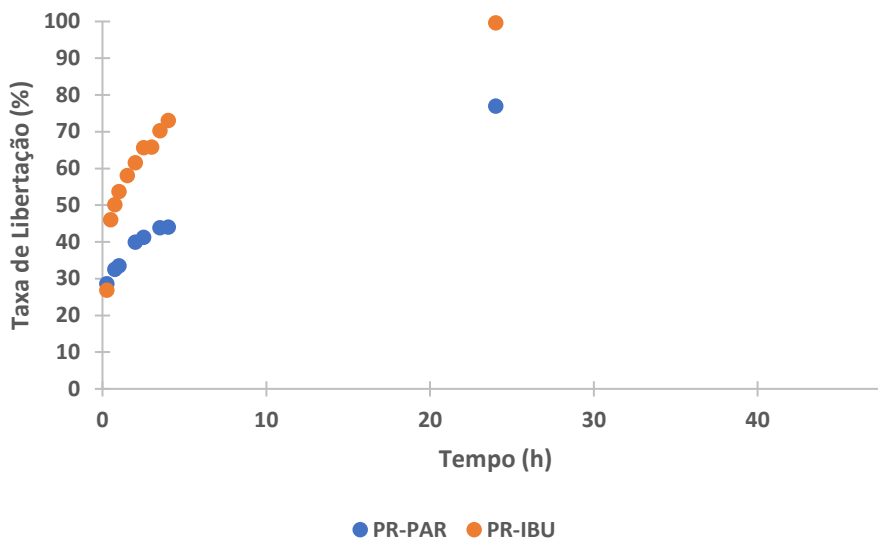
Para o filme PP-PAR, verificou-se uma libertação com um perfil logarítmico, em que 89% do fármaco é libertado ao fim de 24 h de ensaio, mantendo-se constante nas 48 h seguintes. No entanto, 58% do fármaco é libertado nas primeiras 4 h, o que demonstra que é nesse período que decorre a libertação de mais de metade do composto.

O filme PP-IBU apresenta um perfil de libertação linear, em que a sua taxa de libertação é de 100% ao fim das primeiras 4 h de ensaio. Estes resultados sugerem uma libertação muito rápida do composto da matriz polimérica o que é vantajoso em aplicações de curta duração, onde o objetivo seja a libertação mais acelerada do composto em questão.

#### 3.4.4. Peças 3D de resina Anycubic®

No caso das peças impressas em 3D produzidas com menor espessura (2 mm), incorporadas com paracetamol e ibuprofeno, os perfis de libertação obtidos, no decorrer de 48 h, estão representados na Figura 33.

## Resultados e Discussão

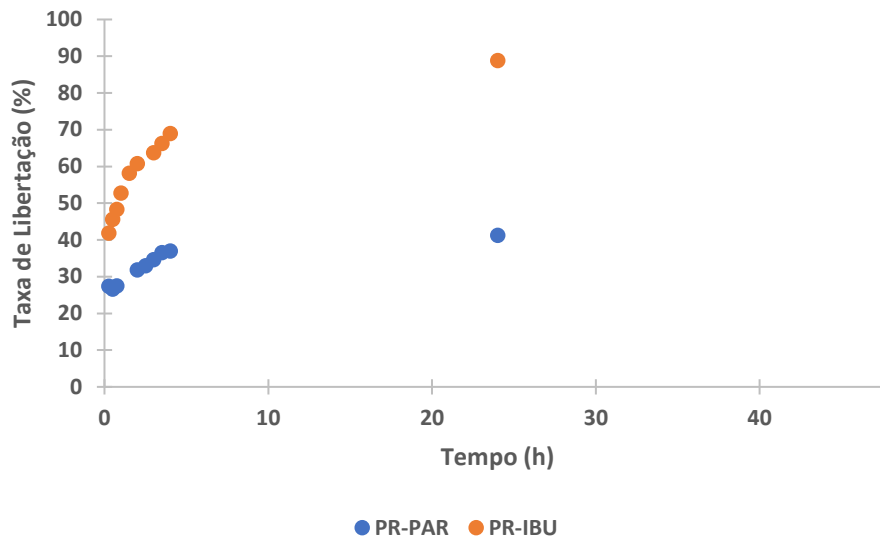


**Figura 33** – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças 3D de resina Anycubic® de 2 mm de espessura, em função do tempo

No caso das peças incorporadas com PAR, verifica-se uma taxa de libertação de 44% ao fim de 4 h que aumenta para os 77% e 82%, no final de 24 h e 48 h, respetivamente. Assim, comparativamente com o filme R-PAR, não se observa diferenças significativas relativamente às taxas de libertação utilizando a técnica da impressão 3D o que revela que, aumentando a espessura em 1 mm não prejudicou o ensaio de libertação.

As peças incorporadas com IBU apresentam um perfil de libertação idêntico ao filme R-IBU ambos de perfil logarítmico, visto a sua taxa de libertação ser de 100% ao fim de 48 h de ensaio e como se verifica para o fármaco anterior, neste caso, o aumento da espessura também não afetou de maneira negativa o ensaio de libertação.

No caso das peças impressas em 3D produzidas com maior espessura (5 mm), os perfis de libertação obtidos, no decorrer de 48 h, estão representados na Figura 34.



**Figura 34** – Perfis de libertação dos fármacos incorporados nas peças 3D de resina Anycubic® de 5 mm de espessura, em função do tempo

A análise dos resultados permite verificar que a libertação dos dois fármacos em estudo, incorporados nas peças 3D de resina, segue o perfil logarítmico.

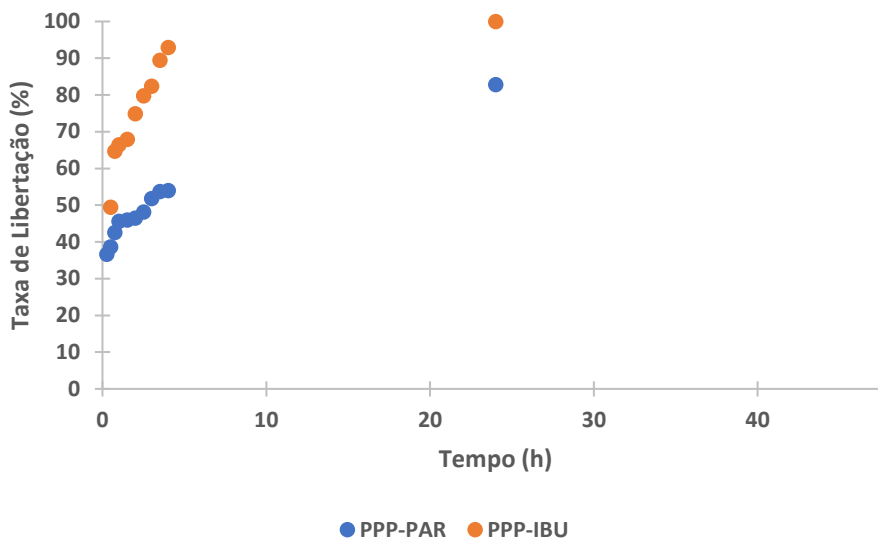
Para as peças PR-PAR verifica-se que a percentagem máxima de libertação obtida, para as 48 h do estudo, foi de 41% do PAR incorporado, sendo que 37% foi libertado nas primeiras 4 h. Nas peças PR-IBU, os resultados foram mais promissores com libertação de 98% do IBU atingida no final de 48 h de ensaio, mantendo-se o perfil de libertação rápida nas primeiras 4 h (69% do IBU).

Conforme esperado o aumento da espessura, condicionou as percentagens de libertação, diminuindo os valores obtidos relativamente aos conseguidos com os filmes.

### 3.4.5. Peças 3D de PEGDA/PEG

Os perfis de libertação, em etanol, das peças 3D de PEGDA/PEG, com 2 mm de espessura, incorporadas com os compostos previamente mencionados, até às 48 h de libertação, estão representados na Figura 35.

## Resultados e Discussão



**Figura 35** – Perfis de liberação dos fármacos incorporados nas peças de PEGDA/PEG (90:10 m/m) de 2 mm de espessura, em função do tempo

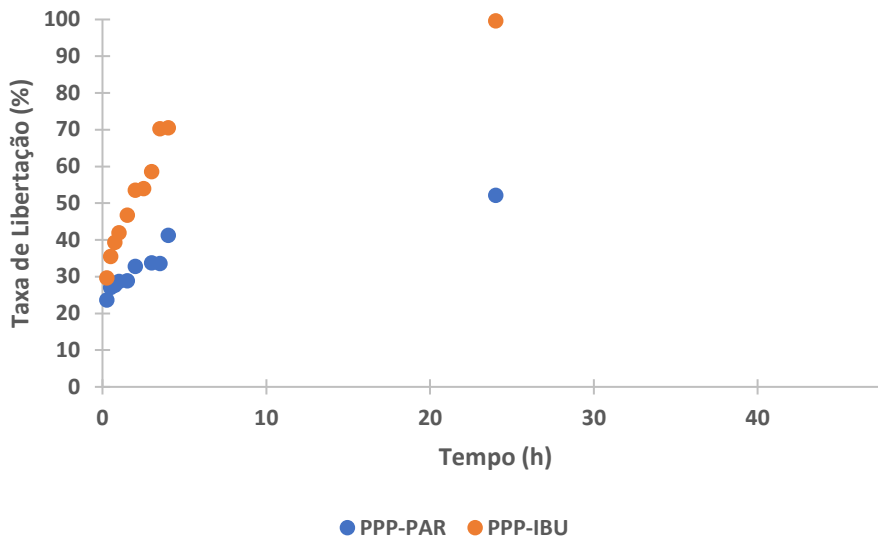
A análise dos resultados permite verificar que existe uma semelhança no perfil de liberação das peças PPP-PAR e PPP-IBU, com uma tendência de liberação logarítmica, tendo-se atingido percentagens de liberação de 83% e 100%, para o PAR e IBU, respetivamente, nas 24 h em estudo.

Para as peças de 2 mm, incorporadas com PAR, verificou-se uma liberação total de 83% ao fim de 24 h de ensaio, aumentando para 89% nas 48 h seguintes. No entanto, 54% do fármaco é libertado nas primeiras 4 h, o que demonstra que é nesse período que decorre a liberação de mais de metade do composto.

As peças de 2 mm, incorporadas com IBU apresentam um perfil de liberação crescente, com taxa de liberação de 100% ao fim das 48 h de ensaio.

A análise comparativa com os resultados obtidos para os ensaios com os filmes poliméricos, não apresenta diferenças significativas relativamente às taxas de liberação utilizando as peças de 2 mm o que sugere pouca interação entre a matriz e os fármacos em estudo.

No caso das peças impressas em 3D produzidas com maior espessura (5 mm), os perfis de liberação obtidos, no decorrer de 48 h, estão representados na Figura 36.



**Figura 36** – Perfis de liberação dos fármacos incorporados nas peças de PEGDA/PEG (90:10 m/m) de 5 mm em função do tempo

A análise dos resultados permite verificar que a liberação dos dois fármacos em estudo, incorporados nas peças 3D de PEGDA/PEG, segue o perfil logarítmico.

No caso das peças incorporadas com PAR, verifica-se uma taxa de liberação de 41%, ao fim de 4 h, que aumenta para 52%, ao fim de 24 h, e que às 48 h aumenta para 62%. Como esperado, verifica-se uma diminuição das taxas de liberação, com o aumento da espessura das peças.

Nas peças PPP-IBU, o decréscimo nas taxas de liberação não foi tão evidente com o aumento da espessura, tendo-se observado uma liberação de 70% nas primeiras 4 h de ensaio, sugerindo que a interação do IBU com a matriz PEGDA/PEG é mais fraca que a interação com o PAR.

### 3.4.6. Análise conjunta dos resultados de liberação

De forma a efetuar uma análise comparativa, de tendência, resumiram-se os resultados obtidos para todos os ensaios de liberação. Na Tabela 9 encontram-se sumarizados os valores da taxa de liberação dos diversos filmes e peças produzidos, em etanol, no final de 24 h de ensaio.

**Tabela 9** – Resultados de libertação de fármacos, em etanol, dos diferentes filmes e peças 3D produzidas, no final de 24 h.

		Taxa de libertação do composto ativo (%)		
		PAR	IBU	NIM
Filmes	R	64	97	57
	R85K15	62	55	35
	R70K30	93	73	67
	PP	89	100	
Peças 3D	PR (2 mm)	77	100	
	PR (5 mm)	41	89	
	PPP (2 mm)	83	100	
	PPP (5 mm)	52	100	

Na generalidade, os filmes e peças 3D produzidos apresentaram boas taxas de libertação, após 24 h de ensaio.

Na generalidade a libertação do IBU, foi a mais eficaz dos sistemas em estudo, seguindo-se o PAR e por último a NIM com valores de libertação mais modestos. No caso dos filmes de resina Anycubic® e de resina Anycubic® com Caulinite dopados com PAR, verifica-se que a adição de 30% de Caulinite ao filme de resina foi vantajosa para a libertação do fármaco, tendo este apresentado uma taxa de libertação de 93% ao fim de 24 h comparativamente ao filme apenas com resina Anycubic® que apresentou uma taxa de 64% após o mesmo tempo de ensaio. Também se observa que a adição de 15% de Caulinite ao filme polimérico não foi suficiente para uma melhoria na libertação do composto. Estes resultados sugerem que a Caulinite pode alterar a morfologia da matriz polimérica, aumentando a sua porosidade e permeabilidade, permitindo assim que o PAR se difunda mais rapidamente através do filme. A resina Anycubic® pode interagir de maneira diferente com o fármaco em questão em comparação com a Caulinite e a presença deste mineral pode influenciar essas interações e conseqüentemente afetar, neste caso de maneira positiva, a taxa de libertação do composto.

No que se refere às peças de resina Anycubic® produzidas com PAR, a taxa de libertação das peças com menor espessura não apresentou diferenças significativas comparativamente com o filme polimérico de resina Anycubic®. Contudo, relativamente às peças com maior espessura, estas apresentaram uma taxa de libertação de apenas 41%, o que revela que, quanto maior a espessura maior dificuldade há na libertação do composto, facto que está relacionado com o aumento da espessura e, conseqüentemente, maior

enclausuramento do fármaco na estrutura da peça. Contrariamente aos resultados obtidos com o PAR, os filmes de resina Anycubic® com Caulinite incorporados com IBU não apresentaram benefícios para a libertação deste fármaco pela adição de Caulinite. Isto pode dever-se ao facto deste mineral conter propriedades absorventes e pode haver interações físicas ou químicas entre este e o IBU, resultando em adsorção ou ligação do fármaco às partículas da Caulinite. Como resultado, pode diminuir a disponibilidade deste composto para a libertação nos filmes com a Caulinite, levando assim a uma taxa de libertação mais lenta.

À semelhança dos filmes incorporados com IBU, os filmes poliméricos dopados com NIM também não apresentam melhorias nas taxas de libertação, quando incorporado o mineral Caulinite. Verifica-se que a adição de 15% deste mineral reduz a taxa de libertação para 35% ao fim de 24 h comparativamente ao filme contendo apenas resina Anycubic® que apresentou um valor de 57%. A adição de 30% de Caulinite também não se revelou vantajosa, na libertação do fármaco, não apresentando diferenças significativas entre este filme polimérico e o de resina Anycubic®. As razões apresentadas anteriormente para a ocorrência destes resultados também se podem aplicar para os filmes poliméricos incorporados com NIM.

No que se refere às peças de resina Anycubic® produzidas com IBU, a taxa de libertação das peças com menor e maior espessura não apresentaram diferenças significativas comparativamente com o filme polimérico de resina Anycubic®, apresentando elevadas taxas de libertação. Uma possível explicação para tal acontecer é que esta resina pode estabelecer menores interações com este fármaco permitindo assim uma difusão mais rápida.

Relativamente à outra base polimérica testada, PEGDA/PEG, os resultados para os filmes com o PAR e IBU incorporados foram bastante promissores, apresentando taxas de libertação de 89% e 100%, ao final de 24 h, respetivamente. Estes resultados sugerem uma baixa afinidade entre os compostos e a matriz polimérica, facilitando assim as suas libertações.

As peças 3D produzidas com esta base polimérica incorporadas com IBU, tanto a de menor espessura como a de maior apresentaram taxas de libertação de 100%, ao fim de 24 h o que significa que nem a espessura da peça nem a produção de estruturas pela técnica da impressão 3D afeta negativamente as taxas de libertação deste composto.

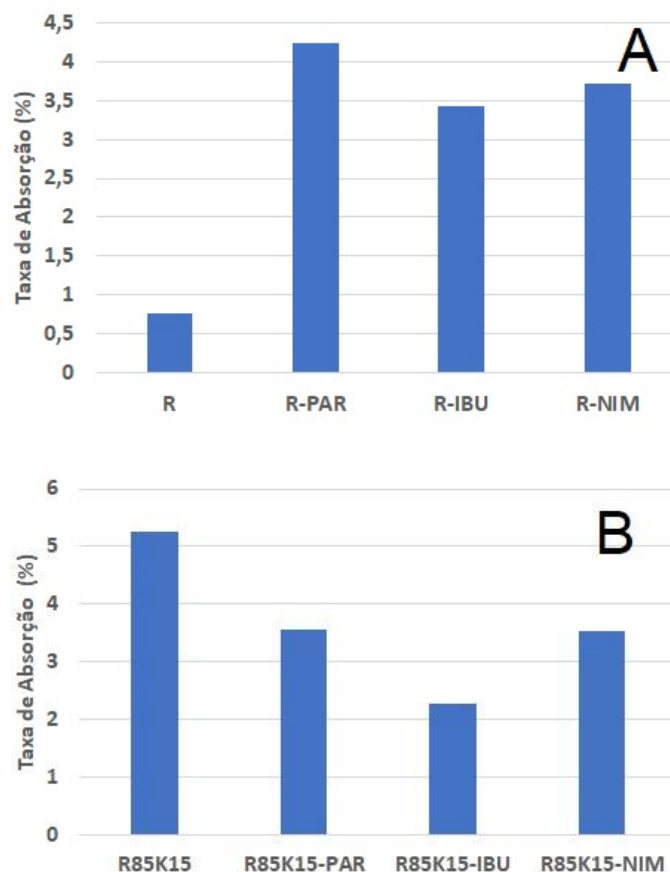
No que se refere às peças de PEGDA/PEG produzidas dopadas com PAR, a taxa de libertação das peças com menor espessura não apresentou diferenças significativas comparativamente com o filme polimérico. Contudo, relativamente às peças com maior espessura, estas apresentaram uma taxa de libertação de apenas 52%, o que revela que,

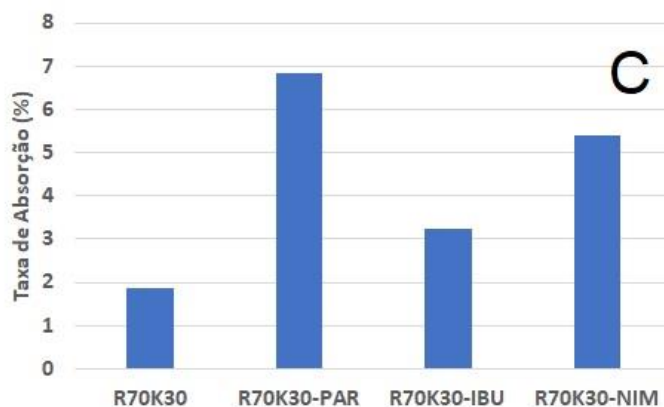
quanto maior a espessura da peça maior dificuldade há na libertação do composto. Este facto também se pode dever à estrutura da peça, sendo esta mais densa pode dificultar a difusão do fármaco.

### 3.5. Ensaio de absorção de água

Os ensaios de absorção de água foram realizados de acordo com o descrito no ponto 2.4 dos Materiais e Métodos, com o objetivo de quantificar a percentagem de água absorvida pelas amostras de filmes e peças de resina Anycubic®, de filmes e peças de PEGDA/PEG, com e sem incorporação de fármacos, durante um período de 24 h. Esta é uma propriedade relevante no estudo de matrizes poliméricas já que avalia a capacidade de hidratação do polímero, propriedade que possui efeito na libertação da substância incorporada.

As taxas de absorção de água para os filmes de resina Anycubic® e resina Anycubic® e Caulinite estão representados na Figura 37.





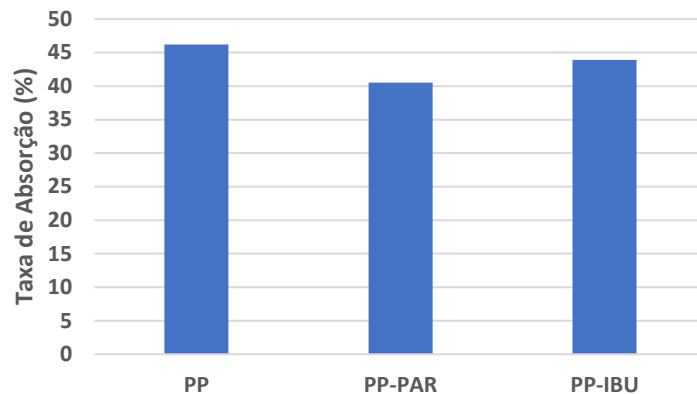
**Figura 37** – Taxa de absorção de água dos filmes de resina Anycubic® (A), resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) (B) e resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) (C), após 24h.

Pela observação dos resultados representados na Figura 28, verifica-se que, à exceção dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m), existiu uma tendência para o aumento da taxa de absorção de água nos filmes incorporados com os compostos em estudo relativamente aos respetivos filmes controlo.

Nos filmes de resina Anycubic®, o filme controlo (R) apresentou uma taxa de absorção de água de 0,8% e a incorporação dos compostos levou ao seu aumento em todos os filmes. No que diz respeito aos filmes produzidos com a mistura de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m), o filme controlo, R85K15, apresentou o maior valor (5,3%), com valores de absorção crescentes de acordo com a sequência: IBU, NIM e PAR. Os filmes produzidos com a maior percentagem de Caulinite são os que apresentaram maiores taxas de absorção, exceto o filme controlo (R70K30) com um valor de 1,9 %.

Estes resultados podem ser explicados pelas propriedades do polímero, visto que a resina utilizada contém grupos hidrofóbicos na sua estrutura e sendo assim, limita a penetração de água ou meios aquosos nas suas cadeias, fazendo com que o polímero tenha pouca mobilidade.

As taxas de absorção de água para os filmes de PEGDA/PEG estão representados na Figura 38.

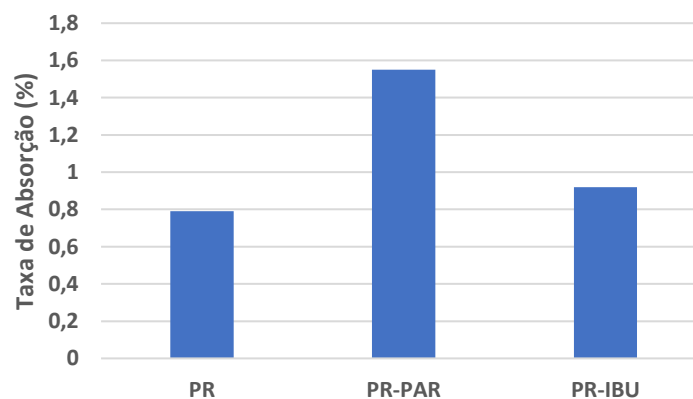


**Figura 38** – Taxa de absorção de água dos filmes de PEGDA/PEG

Como se pode verificar pelos resultados apresentados, a matriz PEGDA/PEG apresenta taxas de absorção de água bastante elevadas comparativamente aos filmes poliméricos de resina Anycubic®, absorvendo aproximadamente 50% de água ao fim de 24h.

O filme controlo (PP) apresentou uma taxa de absorção de água de 46% e a incorporação dos compostos conduziu a uma ligeira diminuição, que não se considera significativa. Estes resultados sugerem que, como os filmes de PEGDA/PEG são compostos por grupos hidrofílicos, como grupos hidroxilos (OH), esses grupos interagem com as moléculas de água, promovendo assim a sua absorção. Também dada as suas estruturas serem bastante flexíveis, as moléculas de água podem se inserir mais facilmente entre as cadeias destes polímeros aumentando assim a absorção da mesma.

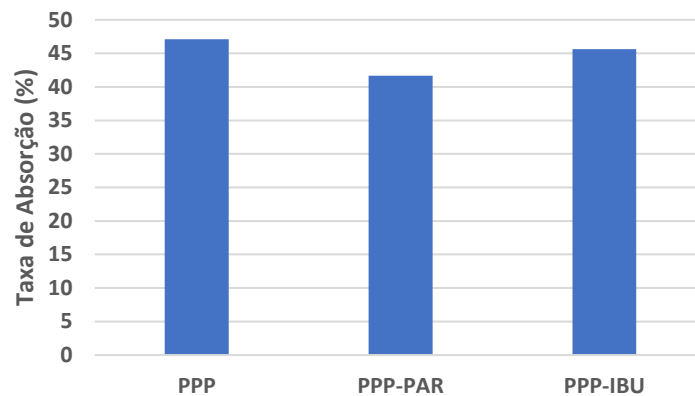
Relativamente às peças 3D de resina Anycubic® produzidas, os resultados estão representados na Figura 39.



**Figura 39** – Taxa de absorção de água das peças 3D de 5 mm produzidas com resina Anycubic®

Comparativamente aos filmes poliméricos de resina Anycubic®, a peça controlo (PR) apresentou uma taxa de absorção de água igual, de 0,8%, e as peças incorporadas com os compostos apresentaram menores taxas de absorção, de 1,55% e 0,92% para o PAR e IBU, respetivamente.

As taxas de absorção de água para as peças 3D de PEGDA/PEG estão representados na Figura 40.



**Figura 40** – Taxa de absorção de água das peças 3D de 5 mm produzidas com PEGDA/PEG

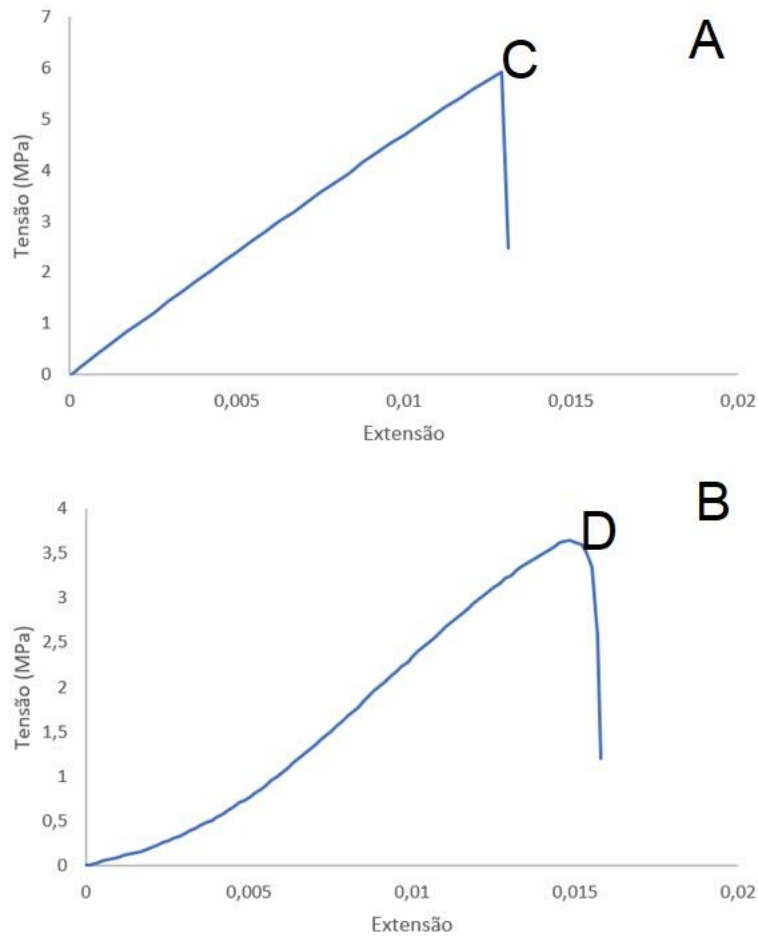
Observa-se que, comparando com os filmes desta base polimérica, as taxas de absorção de água para as peças 3D não sofreram diferenças significativas apresentando tanto a peça controlo (PPP) como as peças incorporadas com os compostos elevadas taxas de absorção de água ao fim de 24h. Tal como nos filmes, a peça sem incorporação de compostos apresentou uma maior taxa de absorção de 47,1%. No que diz respeito aos filmes produzidos com a incorporação dos compostos, o filme dopado com IBU apresentou uma maior taxa de absorção de água de 45,7% comparativamente ao incorporado com PAR, 41,7%.

### 3.6. Ensaio de tração

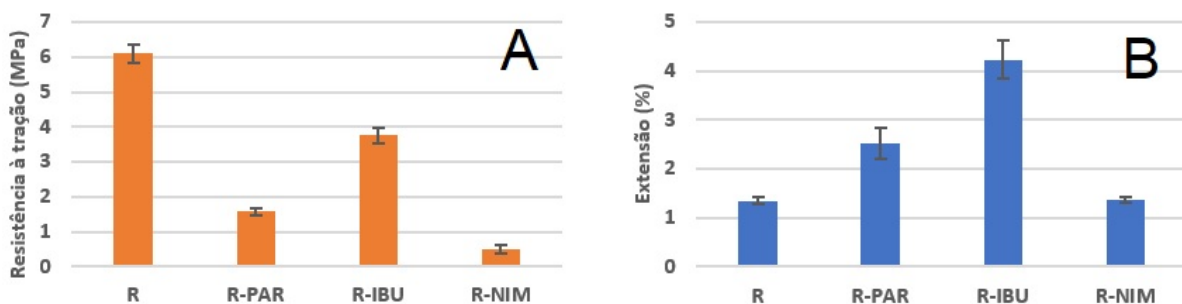
#### 3.6.1. Resistência à tração e extensão máxima

Os ensaios de tração foram realizados de acordo com o ponto 2.9 dos Materiais e Métodos. De modo a obter os valores de resistência à tração máxima e de extensão máxima efetuaram-se gráficos tensão-extensão para cada uma das amostras testadas. Na Figura 41 estão representados os gráficos referentes a 2 ensaios, um de um material mais resistente à tração (Figura 41 – A) e outro menos resistente (Figura 41 – B). Nesta figura também estão representados pontos (C e D) que indicam a resistência à tração máxima dos dois materiais.

## Resultados e Discussão



**Figura 41** – Gráficos tensão-extensão do filme R (A) e do filme R85K15 (B); Pontos da resistência máxima à tração (C e D)



**Figura 42** – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à tração dos filmes de resina Anycubic®; **A)** Resistência à tração máxima; **B)** Extensão máxima

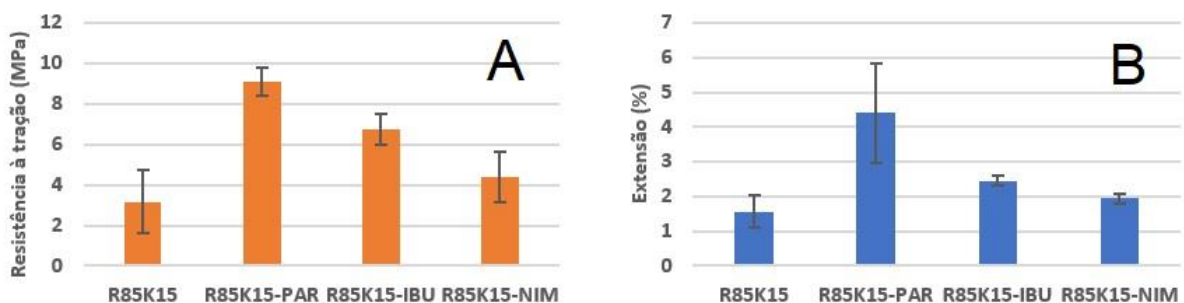
Observou-se que a resistência à tração nestes filmes é significativamente diminuída com a incorporação dos compostos em estudo (Figura 42 – A). O filme controle (R), sem incorporação de composto, apresenta uma resistência à tração de 6,1 MPa, valor este que diminui em todos os filmes dopados, especialmente para o filme incorporado com NIM com um valor de 0,51 MPa significando uma redução de 91,6% aproximadamente. Para os

## Resultados e Discussão

restantes filmes os valores diminuem em cerca de 74,1% e 38,7% quando incorporados com PAR e IBU, respectivamente.

Relativamente aos valores de extensão máxima dos filmes testados (Figura 42 – B) a tendência é contrária à resistência à tração, sendo que todos os filmes dopados apresentam uma extensão superior ao filme controlo. O filme de controlo exibe uma extensão de 1,35% que aumenta para valores de 2,52% e 4,23% nos filmes incorporados com PAR e IBU, respectivamente. O filme dopado com NIM apresenta uma extensão de 1,37%, não sendo um aumento significativo. Verifica-se, então, uma menor fragilidade destes filmes comparativamente ao filme controlo com a resina Anycubic®.

Foram também testados os filmes produzidos com uma mistura de resina Anycubic® e Caulinite. Pela observação do gráfico (Figura 43 – A) verifica-se uma tendência inversa na resistência à tração comparativamente aos filmes produzidos com a resina Anycubic®. O filme controlo (R85K15) apresenta metade do valor da resistência à tração comparativamente ao filme de resina Anycubic®, de 3,15 MPa. Todos os filmes produzidos com base nesta mistura apresentam valores bastante superiores, especialmente no filme R85K15-PAR que exibe mais do quádruplo da resistência, com 9,08 MPa. Os restantes filmes apresentam também valores superiores aos do filme controlo, no entanto o filme incorporado com NIM apresenta uma menor diferença.



**Figura 43** – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à tração dos filmes de resina Anycubic® e Caulinite; **A)** Resistência à tração máxima; **B)** Extensão máxima

No que diz respeito à extensão máxima (Figura 43 – B) apresentada pelos filmes testados, esta apresenta uma tendência semelhante ao parâmetro anteriormente referido, na qual a incorporação dos compostos leva a um aumento da sua extensão, tornando-os mais adequados para o tipo de aplicações onde estes filmes poderão ser utilizados. O filme controlo apresenta uma extensão de 1,57%, ligeiramente superior ao filme de resina Anycubic®. O filme com a maior extensão é o dopado com PAR, com um valor de 4,4%, ao qual se segue o de IBU e por fim o de NIM.

Comparando as diferentes bases utilizadas, observou-se que os filmes produzidos com a resina Anycubic® apresentaram os menores valores de resistência à tração (com exceção do filme controle) comparativamente com os filmes produzidos com a outra base polimérica utilizada. Verificou-se que os filmes dopados que apresentaram os valores mais elevados deste parâmetro foram os filmes produzidos com a mistura de resina Anycubic® e Caulinite. Relativamente aos valores de extensão, os filmes dopados produzidos com a mistura anteriormente referida foram novamente os que apresentaram os maiores valores deste parâmetro, à exceção do filme incorporado com IBU.

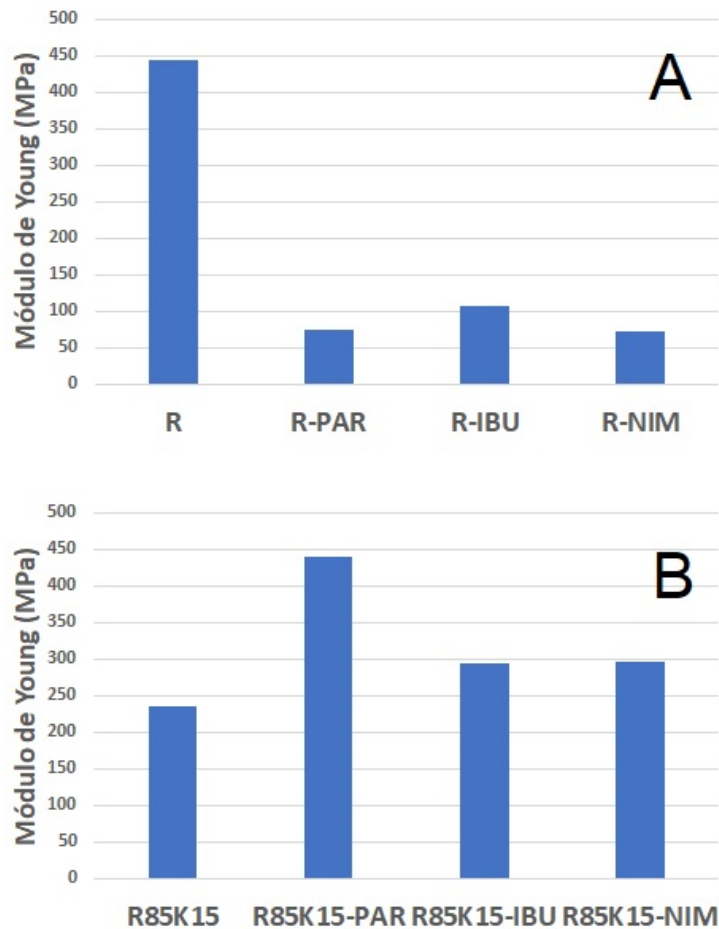
A avaliação geral dos resultados obtidos revela que tanto nos filmes produzidos com resina Anycubic®, como nos produzidos com resina Anycubic® e Caulinite, a incorporação dos compostos leva a um aumento da extensão, ou seja, permite um maior alongamento antes da fratura sendo esta uma propriedade mecânica importante para a produção de filmes. Verifica-se ainda que os filmes de resina Anycubic® e Caulinite, de uma maneira geral, são os que apresentam os maiores valores de resistência à extensão tornando-os menos frágeis quando comparados com a outra base polimérica utilizada e assim mais adequados para as aplicações biomédicas dos filmes estudados.

### **3.6.2. Módulo de *Young***

O módulo de *Young*, também conhecido como módulo de elasticidade, quantifica a resistência de um material à deformação não permanente, ou elástica. É definido como sendo o declive da região com comportamento linear de uma curva tensão-extensão e posto isto, o módulo é a variação da tensão dividida pela variação da extensão. Uma vez que tanto a tensão como a deformação são medições normalizadas, o módulo é uma propriedade consistente do material que pode ser comparada entre amostras de diferentes tamanhos (Instron, 2023b).

Sendo assim, foram obtidas as curvas para todos os provetes utilizados e determinado o módulo de *Young* para cada um dos filmes produzidos. Na Figura 44 estão apresentados os valores do módulo de *Young* obtidos para cada um desses filmes.

## Resultados e Discussão



**Figura 44** – Módulo de *Young* dos filmes de resina Anycubic® (A) e resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) (B)

Pelos valores apresentados neste gráfico observou-se que, como era esperado, os filmes produzidos apresentaram valores do módulo de *Young* relativamente baixos tendo em conta que se trata de matrizes poliméricas. Comparando com o que acontece com a resistência à tração anteriormente apresentada, os valores do módulo de *Young* são superiores para o filme controlo R (444 MPa), seguido do filme R85K15 (236 MPa).

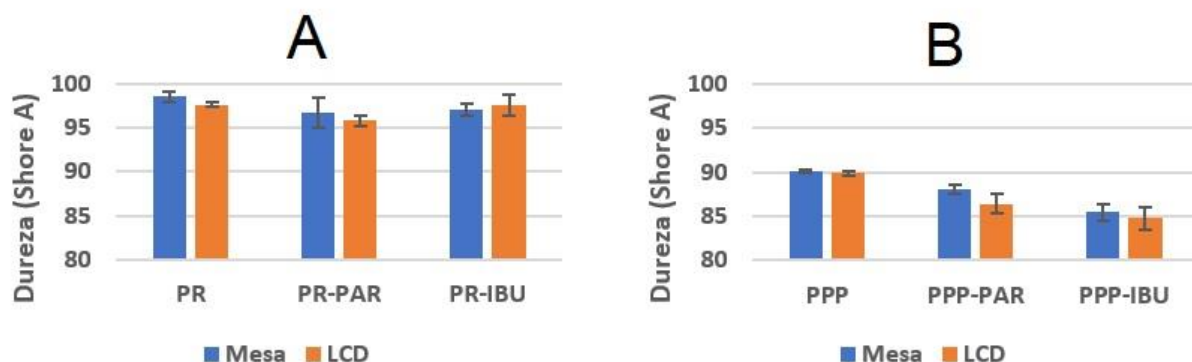
Percebe-se ainda que, com a incorporação dos compostos nos filmes de resina Anycubic®, estes apresentaram valores de módulo inferiores ao filme controlo, ou seja, adquiriram alguma elasticidade mesmo que pouco evidente contrariamente ao que acontece com os filmes produzidos de resina Anycubic® e Caulinite. Constata-se que estes gráficos seguem na sua maioria a tendência apresentada pelos gráficos de resistência à tração respetivos apresentados no ponto anterior.

Não foi possível efetuar estes ensaios nos filmes de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) nem nos filmes de PEGDA/PEG dado que, os primeiros, pela quantidade de Caulinite utilizada não se proporcionou à formação de filme e os segundos, houve a formação

de filmes, mas não se conseguiu formar provetes com as dimensões indicadas dada a fragilidade dos mesmos.

### 3.7. Ensaios de dureza

Os ensaios de dureza foram realizados de acordo com o ponto 2.8 dos Materiais e Métodos e na Figura 45 estão apresentados os valores da dureza obtidos para cada uma das peças 3D.



**Figura 45** – Dureza das peças 3D de resina Anycubic® (A) e de PEGDA/PEG (B)

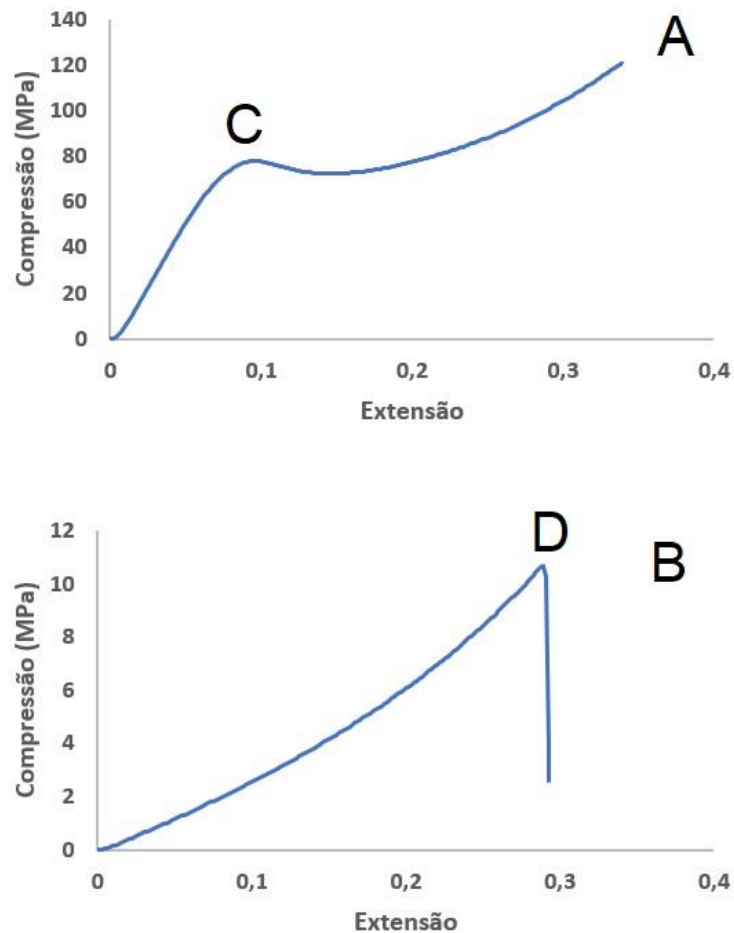
Pela observação dos valores representados no gráfico **A**, a peça controlo de resina Anycubic® (PR) apresenta uma dureza maior tanto no lado da mesa como do lado do LCD, de 98,6 e 97,6 respetivamente, comparativamente às incorporadas com os compostos. A peça PR-PAR é a que apresenta um menor valor de dureza nos dois lados.

No gráfico **B**, os valores da dureza seguem a mesma tendência das peças anteriormente mencionadas sendo a peça controlo (PPP) a apresentar os valores mais altos nos dois lados comparativamente às peças PPP-PAR e PPP-IBU, sendo esta última a que apresenta um menor valor de dureza em ambos os lados.

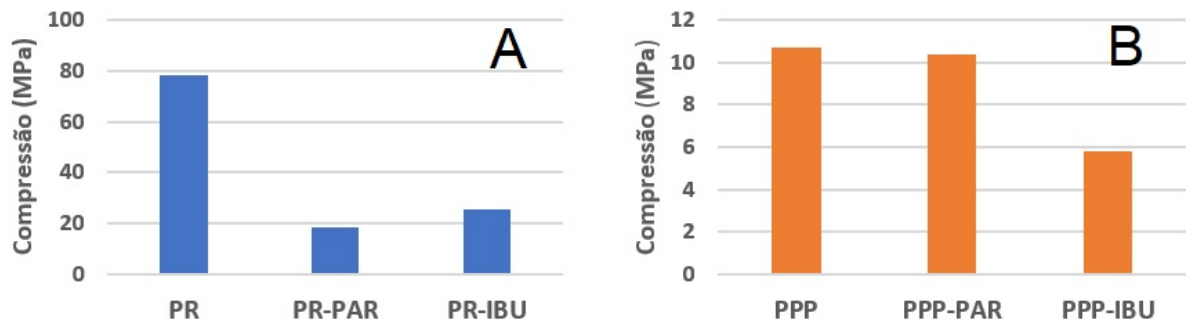
A avaliação geral dos resultados obtidos revela que as medições de dureza do lado do LCD apresentaram-se mais baixas em relação ao lado da mesa em todas as peças 3D, com exceção da peça PR-IBU e que as peças de PEGDA/PEG são menos duras em relação às de resina Anycubic® apresentando valores entre os 85 e 90. Estes resultados eram esperados tendo em conta as estruturas obtidas, sendo as peças 3D de resina Anycubic® mais compactas e resistentes relativamente às de PEGDA/PEG.

### 3.8. Ensaio de compressão

Os ensaios de compressão foram realizados de acordo com o ponto 2.10 dos Materiais e Métodos. De modo a obter os valores de resistência à compressão máxima efetuaram-se gráficos compressão-extensão para cada uma das amostras testadas. Na Figura 46 estão representados os gráficos referentes a 2 ensaios, um de um material mais resistente à compressão (Figura 46 – A) e outro menos resistente (Figura 46 – B). Nesta figura também estão representados pontos (C e D) que indicam a resistência à compressão máxima dos dois materiais.



**Figura 46** – Gráficos compressão-extensão da peça PR (**A**) e da peça PPP (**B**); Pontos da resistência máxima à compressão (**C** e **D**)



**Figura 47** – Gráfico representativo dos resultados obtidos nos ensaios de resistência à compressão das peças 3D de resina Anycubic® (A) e das peças 3D de PEGDA/PEG (B)

Observou-se que a resistência à compressão nas peças de resina Anycubic® é significativamente diminuída com a incorporação dos compostos em estudo (Figura 47 – A). A peça controlo (PR), sem incorporação de composto, apresenta uma resistência à compressão de 78 MPa, valor este que diminui em todas as peças dopadas, especialmente para a peça incorporada com PAR com um valor de 18,6 MPa significando uma redução de 76,2% aproximadamente. Para a peça restante o valor diminui em cerca de 67,2% quando incorporada com IBU.

Foram também testadas as peças produzidas com a mistura de PEGDA/PEG. Pela observação do gráfico (Figura 47 – B) verifica-se uma tendência idêntica na resistência à compressão comparativamente às peças produzidas com a resina Anycubic® onde esta é diminuída nas peças dopadas. A peça controlo (PPP) apresenta cerca de um oitavo do valor da resistência à compressão comparativamente à peça de resina Anycubic®, de 10,7 MPa. Todas as peças produzidas com base nesta mistura apresentam valores bastante inferiores, especialmente na peça PPP-IBU que exhibe uma resistência de 5,8 MPa.

Comparando as diferentes bases utilizadas, observou-se que as peças produzidas com a resina Anycubic® apresentaram os maiores valores de resistência à compressão comparativamente com as peças produzidas da base polimérica de PEGDA/PEG, tendo estas últimas atingindo a fratura enquanto as primeiras apenas ficaram comprimidas. Estes resultados estão de acordo com os obtidos nos ensaios de dureza sendo as peças de resina Anycubic® mais duras.

## 4. Conclusões e Perspetivas Futuras

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a potencialidade da utilização de uma resina fotossensível, bem como a mistura desta com o mineral Caulinite para a criação de porosidade, como suporte para sistemas de libertação controlada de fármacos. Para isso foram produzidos filmes e peças impressas em 3D, incorporados com fármacos com semelhantes propriedades farmacológicas. Paralelamente também se avaliou o uso de polietilenoglicol e polietilenoglicol diacrilato, polímeros sintéticos biocompatíveis, para a produção de filmes e peças 3D com o mesmo fim. Os filmes foram produzidos com 4 bases poliméricas distintas designadamente i) resina Anycubic®, ii) mistura de resina Anycubic® e Caulinite (85:15%), iii) mistura de resina Anycubic® e Caulinite (70:30%) e iv) mistura de PEGDA/PEG. O paracetamol, o ibuprofeno e a nimesulida foram escolhidos como compostos ativos modelo.

Os materiais híbridos produzidos foram caracterizados química e mecanicamente. Quando analisados os espectros FTIR-ATR, de uma maneira geral, os espectros dos filmes incorporados, não apresentam diferenças significativas relativamente ao espectro do filme controlo, para cada grupo, uma vez que 90% do material do filme é composto pela base polimérica. Ainda assim, foi possível identificar a presença dos compostos farmacêuticos incorporados, mas não foi possível verificar a existência de novas ligações entre as matrizes utilizadas e os compostos incorporados. No que diz respeito aos ensaios de absorção de água, verificou-se que as taxas de absorção são reduzidas nas matrizes poliméricas de resina Anycubic® e resina Anycubic® e Caulinite, contrariamente à base polimérica PEGDA/PEG que apresentaram taxas de absorção na ordem dos 50% consequência das características e propriedades destes polímeros.

Realizaram-se estudos de libertação controlada, nos quais os perfis de libertação dos compostos foram obtidos em etanol ao longo de 48 h, por espectroscopia de UV-Vis. Constatou-se que os perfis de libertação variam de acordo com a base polimérica utilizada para a produção dos filmes. Nos filmes produzidos com resina Anycubic® a libertação segue uma tendência linear com percentagens de libertação na ordem dos 50% nas primeiras 4 h de ensaio que sobem progressivamente até às 48 h, em 2 dos filmes testados. No caso dos filmes produzidos com a mistura de resina Anycubic® e Caulinite, a adição deste mineral só se revelou vantajosa para o aumento das taxas de libertação do PAR, contrariamente ao composto IBU e NIM, que não apresentaram aumentos significativos nas mesmas. Em relação aos filmes criados com a mistura de PEGDA/PEG, estes revelaram-se bastante promissores

## Conclusões e Perspetivas Futuras

apresentando valores de taxas de libertação elevados para o PAR e IBU, de 89% e 100% respetivamente. Averiguou-se ainda que, em geral, para as peças 3D produzidas a tendência de libertação se manteve, apesar de se ter verificado uma diminuição nas percentagens de libertação para as peças com maior espessura. Este facto pode ser consequência de as peças serem produzidas camada por camada, resultando em objetos mais espessos que os filmes, fazendo com que a libertação dos fármacos seja mais difícil.

Relativamente aos ensaios de tração os resultados apresentam algumas diferenças consoante a matriz utilizada nas amostras testadas. Nos filmes de resina Anycubic® a incorporação dos compostos leva à diminuição da resistência à tração, enquanto os filmes de mistura de resina Anycubic® e Caulinite (85:15%) apresentam uma tendência oposta. No que diz respeito à extensão, tanto os filmes de resina Anycubic® como os de resina Anycubic® apresentam uma tendência do aumento da mesma com a incorporação dos compostos.

No processo de impressão das peças 3D, percebeu-se que a incorporação dos compostos na resina Anycubic® e na mistura de PEGDA/PEG não alterou significativamente as características das peças produzidas, uma vez que estas, no geral, atingem as medidas pretendidas que foram definidas para as peças modelo. Não foi possível a produção de peças com a nimesulida uma vez que o processo de cura por radiação UV não se realizou.

Realizaram-se ensaios de dureza das peças 3D produzidas e os resultados apresentam diferenças significativas relativamente à base polimérica utilizada, nas quais as peças de resina Anycubic® apresentam valores maiores de dureza face às peças de PEGDA/PEG. As peças 3D com incorporação de compostos leva à diminuição da dureza. Realizou-se ainda ensaios de compressão destas peças e averiguou-se que os resultados foram os esperados de acordo com os ensaios de dureza, dado que as peças de resina Anycubic® apresentam valores de resistência à compressão maiores em relação às de PEGDA/PEG tendo estas chegado à fratura.

Como perspetivas futuras sugere-se a avaliação de outros compostos anti-inflamatórios de forma a validar os resultados obtidos nos ensaios de libertação controlada e aumentar o espectro de fármacos estudados permitindo direccionar estes materiais para diferentes aplicações. Sugere-se também proceder a um estudo de libertação em meio fisiológico (tampão PBS pH 7,4), de forma a perceber a influência do sistema de transporte nos perfis de libertação e, desta forma, melhor caracterizar as matrizes de suporte em estudo como sistemas de libertação controlada.

Outra sugestão passa pela impressão 3D de mais peças com novos designs incorporadas com os compostos já estudados e outros novos compostos, de modo a ser possível produzir peças de maior qualidade.

## Conclusões e Perspetivas Futuras

Uma parte dos resultados deste trabalho foram apresentados como comunicação em poster numa conferência nacional:

Inês Baptista, Inês Amaral, Ivo Bragança, Ana Catarina Sousa. 2023. "Films and 3D printing pieces of photosensitive resin with active pharmaceutical ingredients". CQE Days, 25-26 de maio de 2023.

## 5. Bibliografia

- Aghabegi Moghanjoughi, A., Khoshnevis, D., & Zarrabi, A. (2016). A concise review on smart polymers for controlled drug release. *Drug delivery and translational research*, 6, 333-340.
- Agrawal, S., & Khazaeni, B. (2023). Acetaminophen Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Aji, I. S., Zainudin, E. S., Abdan, K., Sapuan, S. M., & Khairul, M. D. (2013). Mechanical properties and water absorption behavior of hybridized kenaf/pineapple leaf fibre-reinforced high-density polyethylene composite. *Journal of Composite Materials*, 47(8), 979-990.
- ANYCUBIC. (2023). *Anycubic Photon Mono 4K*. <https://www.anycubic.com/>
- ANYCUBIC. (2023). *Colored UV Resin 1KG*. <https://www.anycubic.com/>
- Awad, M. E., López-Galindo, A., Setti, M., El-Rahmany, M. M., & Iborra, C. V. (2017). Kaolinite in pharmaceuticals and biomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(1), 34-48.
- Beg, S., Almalki, W. H., Malik, A., Farhan, M., Aatif, M., Rahman, Z., ... & Rahman, M. (2020). 3D printing for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*, 25(9), 1668-1681.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 250-275.
- Bhatia, S. (2016). *Natural polymer drug delivery systems: Nanoparticles, plants, and algae*. Springer.
- Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S., & Kumar, K. P. S. (2012). Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System. *The Pharma Innovation Journal*, 1(9), 12-31.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147.
- Biswal, T., BadJena, S. K., & Pradhan, D. (2020). Synthesis of polymer composite materials and their biomedical applications. *Materials Today: Proceedings*, 30, 305-315.
- Borandeh, S., van Bochove, B., Teotia, A., & Seppälä, J. (2021). Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced drug delivery reviews*, 173, 349-373.
- Calori, I. R., Braga, G., de Jesus, P. D. C. C., Bi, H., & Tedesco, A. C. (2020). Polymer scaffolds as drug delivery systems. *European Polymer Journal*, 129, 109621.

## Bibliografia

- Carmen Chifiriuc, M., Mihai Grumezescu, A., Grumezescu, V., Bezirtzoglou, E., Lazar, V., & Bolocan, A. (2014). Biomedical applications of natural polymers for drug delivery. *Current Organic Chemistry*, 18(2), 152-164.
- Carreras, N., Acuña, V., Martí, M., & Lis, M. J. (2013). Drug release system of ibuprofen in PCL-microspheres. *Colloid and Polymer Science*, 291(1), 157-165.
- Catarro, M., Serrano, J. L., Ramos, S. S., Silvestre, S., & Almeida, P. (2019). Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102966.
- Chen, G., Xu, Y., Kwok, P. C. L., & Kang, L. (2020). Pharmaceutical applications of 3D printing. *Additive Manufacturing*, 34, 101209.
- Collin, G., Mildenberg, R., Zander, M., Höke, H., McKillip, W., Freitag, W., & Imöhl, W. (2000). Resins, Synthetic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
- Corbel, S., Dufaud, O., & Roques-Carnes, T. (2011). Materials for stereolithography. In *Stereolithography: Materials, processes and applications* (pp. 141-159). Boston, MA: Springer US.
- D'souza, A. A., & Shegokar, R. (2016). Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert opinion on drug delivery*, 13(9), 1257-1275.
- Debroy, D., Oakey, J., & Li, D. (2018). Interfacially-mediated oxygen inhibition for precise and continuous poly (ethylene glycol) diacrylate (PEGDA) particle fabrication. *Journal of colloid and interface science*, 510, 334-344.
- Gandhi, K. J., Deshmane, S. V., & Biyani, K. R. (2012). Polymers in pharmaceutical drug delivery system: A review. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 14(2), 57-66.
- Gavasane, A. J., & Pawar, H. A. (2014). Synthetic biodegradable polymers used in controlled drug delivery system: an overview. *Clin Pharmacol Biopharm*, 3(2), 1-7.
- Glassford, S. E., Byrne, B., & Kazarian, S. G. (2013). Recent applications of ATR FTIR spectroscopy and imaging to proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1834(12), 2849-2858.
- Gokhare, V. G., Raut, D. N., & Shinde, D. K. (2017). A review paper on 3D-printing aspects and various processes used in the 3D-printing. *Int. J. Eng. Res. Technol*, 6(06), 953-958.
- Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2011). The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. *The Journal of the American Dental Association*, 142(1), 38-44.
- Hacker, M. C., Kriehoff, J., & Mikos, A. G. (2019). Synthetic polymers. In *Principles of regenerative medicine* (pp. 559-590). Academic press.
- Healy, A. V., Fuenmayor, E., Doran, P., Geever, L. M., Higginbotham, C. L., & Lyons, J. G. (2019). Additive manufacturing of personalized pharmaceutical dosage forms via stereolithography. *Pharmaceutics*, 11(12), 645.
- Horvath, J. (2014). A brief history of 3D printing. *Mastering 3D Printing*, 3-10.

## Bibliografia

- Huang, J., Qin, Q., & Wang, J. (2020). A review of stereolithography: Processes and systems. *Processes*, 8(9), 1138.
- Instron. (2023). *Modulus of Elasticity*. <https://www.instron.com/en/>
- Instron. (2023). *The Definitive Guide to ASTM D882 - Tensile Testing of Thin Plastic Film*. <https://www.instron.com/en/>
- Instron. (2023). *What is Compression Testing?* <https://www.instron.com/en/>
- Irvine, J., Afrose, A., & Islam, N. (2018). Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug development and industrial pharmacy*, 44(2), 173-183.
- Jin, F. L., Li, X., & Park, S. J. (2015). Synthesis and application of epoxy resins: A review. *Journal of industrial and engineering chemistry*, 29, 1-11.
- Johnson, E. B. G., & Arshad, S. E. (2014). Hydrothermally synthesized zeolites based on kaolinite: A review. *Applied Clay Science*, 97, 215-221.
- Kabir, S. F., Mathur, K., & Seyam, A. F. M. (2020). A critical review on 3D printed continuous fiber-reinforced composites: History, mechanism, materials and properties. *Composite Structures*, 232, 111476.
- Kafle, A., Luis, E., Silwal, R., Pan, H. M., Shrestha, P. L., & Bastola, A. K. (2021). 3D/4D Printing of polymers: Fused deposition modelling (FDM), selective laser sintering (SLS), and stereolithography (SLA). *Polymers*, 13(18), 3101.
- Kalaskar, D. M. (Ed.). (2022). *3D printing in medicine*. Woodhead Publishing.
- Karakurt, I., & Lin, L. (2020). 3D printing technologies: techniques, materials, and post-processing. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 28, 134-143.
- Kaur, L., & Singh, I. (2016). Microwave grafted, composite and coprocessed materials: drug delivery applications. *Therapeutic Delivery*, 7(12), 827-842.
- Kress, H. G., Baltov, A., Basiński, A., Berghea, F., Castellsague, J., Codreanu, C., ... & Woroń, J. (2016). Acute pain: a multifaceted challenge—the role of nimesulide. *Current medical research and opinion*, 32(1), 23-36.
- Kumar, S., Samal, S. K., Mohanty, S., & Nayak, S. K. (2018). Recent development of biobased epoxy resins: a review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 57(3), 133-155.
- Kyei, S. K., Eke, W. I., Darko, G., & Akaranta, O. (2022). Natural polyhydroxy resins in surface coatings: a review. *Journal of Coatings Technology and Research*, 19(3), 775-794.
- Lancaster, E. M., Hiatt, J. R., & Zarrinpar, A. (2015). Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives of toxicology*, 89, 193-199.
- Lee, W. M. (2017). Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—isn't it time for APAP to go away?. *Journal of hepatology*, 67(6), 1324-1331.

## Bibliografia

- Li, W., Wang, M., Ma, H., Chapa-Villarreal, F. A., Lobo, A. O., & Zhang, Y. S. (2023). Stereolithography apparatus and digital light processing-based 3D bioprinting for tissue fabrication. *Iscience*.
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 1, 149-173.
- Lim, S. H., Kathuria, H., Tan, J. J. Y., & Kang, L. (2018). 3D printed drug delivery and testing systems—a passing fad or the future?. *Advanced drug delivery reviews*, 132, 139-168.
- Liu, J., Zhang, L., Shun, W., Dai, J., Peng, Y., & Liu, X. (2021). Recent development on bio-based thermosetting resins. *Journal of Polymer Science*, 59(14), 1474-1490.
- Ma, S., Li, T., Liu, X., & Zhu, J. (2016). Research progress on bio-based thermosetting resins. *Polymer International*, 65(2), 164-173.
- Mainardes, R. M., & Silva, L. P. (2004). Drug delivery systems: past, present, and future. *Current drug targets*, 5(5), 449-455.
- Mansour, F. R., Zhou, L., & Danielson, N. D. (2015). Applications of poly (ethylene) glycol (PEG) in separation science. *Chromatographia*, 78, 1427-1442.
- Melchels, F. P., Feijen, J., & Grijpma, D. W. (2010). A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*, 31(24), 6121-6130.
- Murray, H. H. (2006). Kaolin applications. *Developments in clay science*, 2, 85-109.
- Öner, M., Yetiz, E., Ay, E., & Uysal, U. (2011). Ibuprofen release from porous hydroxyapatite tablets. *Ceramics International*, 37(7), 2117-2125.
- Orlando, B. J., Lucido, M. J., & Malkowski, M. G. (2015). The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. *Journal of structural biology*, 189(1), 62-66.
- Østergaard, J. (2016). UV/VIS spectrophotometry and UV imaging. *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*, 3-27.
- Park, K., & Mrony, R. J. (2000). Controlled drug delivery: present and future. In *Controlled Drug Delivery* (pp. 2-12). American Chemical Society.
- Pham Le Khanh, H., Nemes, D., Rusznyák, Á., Ujhelyi, Z., Fehér, P., Fenyvesi, F., ... & Bácskay, I. (2022). Comparative investigation of cellular effects of polyethylene glycol (PEG) derivatives. *Polymers*, 14(2), 279.
- Poutoglidou, F., Saitis, A., & Kouvelas, D. (2021). Ibuprofen and COVID-19 disease: separating the myths from facts. *Expert review of respiratory medicine*, 15(8), 979-983.
- Quan, H., Zhang, T., Xu, H., Luo, S., Nie, J., & Zhu, X. (2020). Photo-curing 3D printing technique and its challenges. *Bioactive materials*, 5(1), 110-115.
- Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 17, 275-342.

## Bibliografia

- Rajak, D. K., Pagar, D. D., Kumar, R., & Pruncu, C. I. (2019). Recent progress of reinforcement materials: A comprehensive overview of composite materials. *Journal of Materials Research and Technology*, 8(6), 6354-6374.
- Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(5), 986-1000.
- Ronda, J. C., Lligadas, G., Galia, M., & Cadiz, V. (2013). A renewable approach to thermosetting resins. *Reactive and functional polymers*, 73(2), 381-395.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Soni, J., Sahiba, N., Sethiya, A., & Agarwal, S. (2020). Polyethylene glycol: A promising approach for sustainable organic synthesis. *Journal of Molecular Liquids*, 315, 113766.
- Su, A., & Al'Aref, S. J. (2018). History of 3D printing. In *3D Printing applications in cardiovascular medicine* (pp. 1-10). Academic Press.
- Suleyman, H. A. L. İ. S., Cadirci, E., Albayrak, A., & Halici, Z. (2008). Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Current medicinal chemistry*, 15(3), 278-283.
- Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 24(1), 1-12.
- Tan, B., Gan, S., Wang, X., Liu, W., & Li, X. (2021). Applications of 3D bioprinting in tissue engineering: Advantages, deficiencies, improvements, and future perspectives. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(27), 5385-5413.
- Termentzi, A., Fokialakis, N., & Leandros Skaltsounis, A. (2011). Natural resins and bioactive natural products thereof as potential antimicrobial agents. *Current Pharmaceutical Design*, 17(13), 1267-1290.
- Tolba, R. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Treatment of Chronic Pain Conditions: A Comprehensive Handbook*, 77-79.
- Wang, H., Li, C., Peng, Z., & Zhang, S. (2011). Characterization and thermal behavior of kaolin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 105(1), 157-160.
- Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, 503(1-2), 207-212.
- Whitacre, D. M. (Ed.). (2008). *Reviews of environmental contamination and toxicology* (Vol. 202). New York, NY, USA: Springer.
- Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H., & Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological reports*, 64(5), 1020-1037.
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., & Pysopoulos, N. (2016). Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *Journal of clinical and translational hepatology*, 4(2), 131.

## Bibliografia

Zhang, B., Chang, Z., Li, J., Li, X., Kan, Y., & Gao, Z. (2019). Effect of kaolin content on the performances of kaolin-hybridized soybean meal-based adhesives for wood composites. *Composites Part B: Engineering*, 173, 106919.

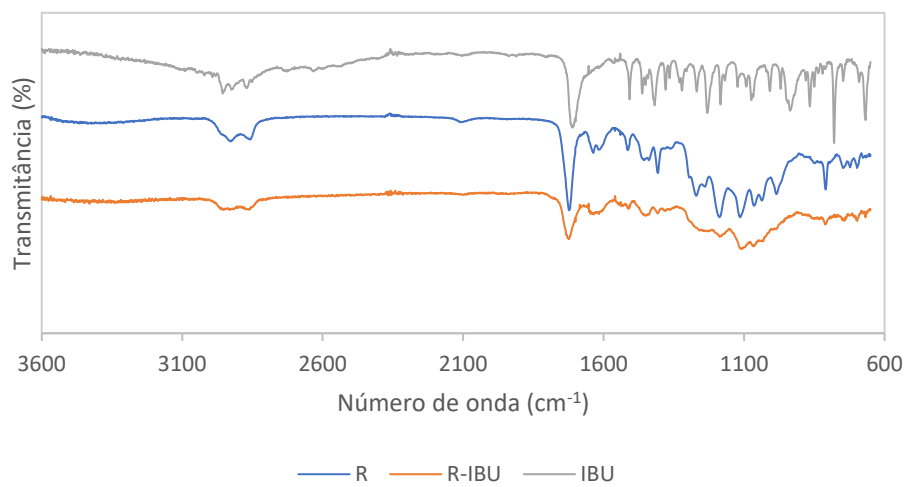
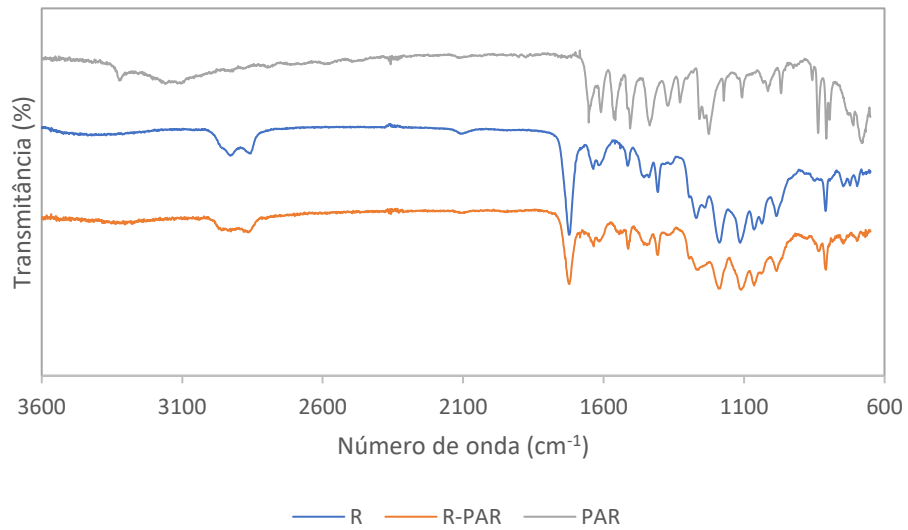
Zhang, H., Wang, L., Song, L., Niu, G., Cao, H., Wang, G., ... & Zhu, S. (2011). Controllable properties and microstructure of hydrogels based on crosslinked poly (ethylene glycol) diacrylates with different molecular weights. *Journal of Applied Polymer Science*, 121(1), 531-540.

Zhang, X., Yang, D., & Nie, J. (2008). Chitosan/polyethylene glycol diacrylate films as potential wound dressing material. *International journal of biological macromolecules*, 43(5), 456-462.

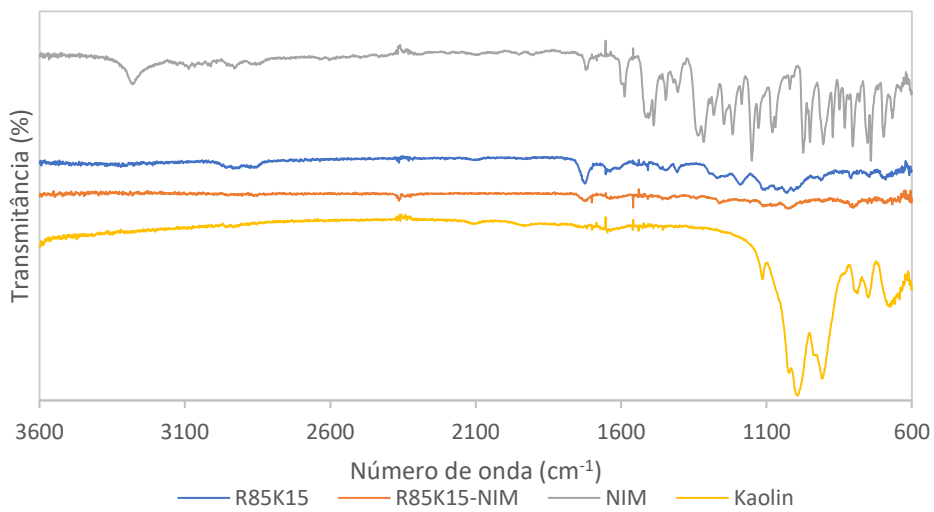
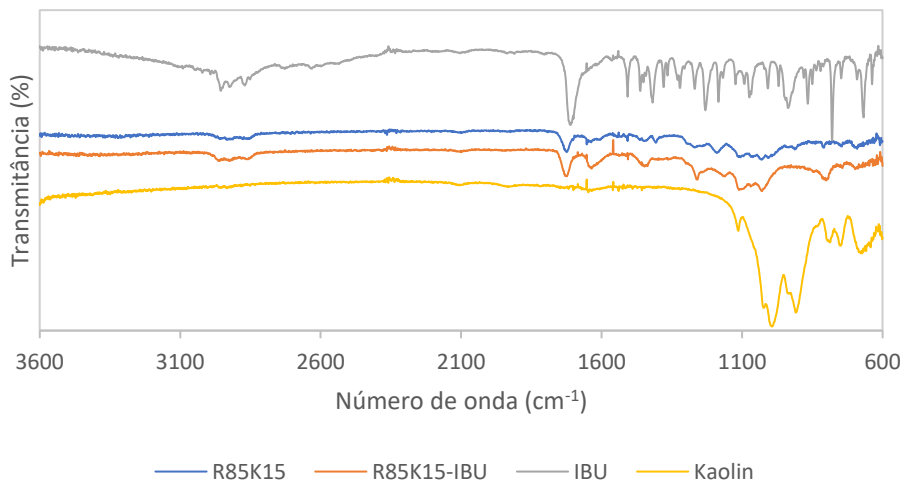
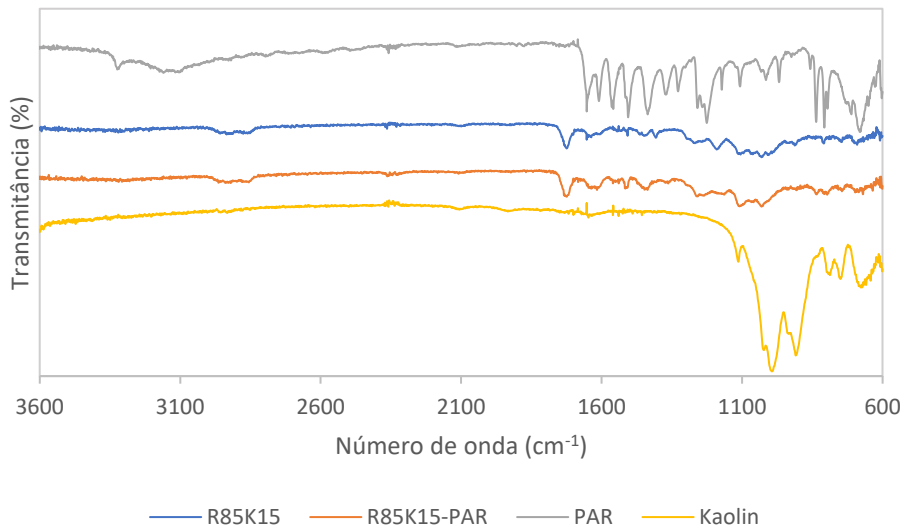
ZwickRoell. (2023). *Ensaaios de Dureza*. <https://www.zwickroell.com/pt/>

## Anexos

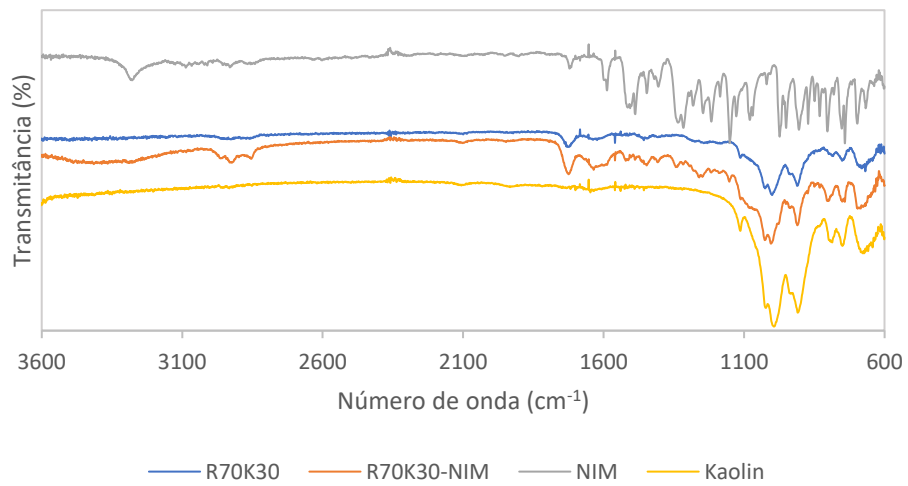
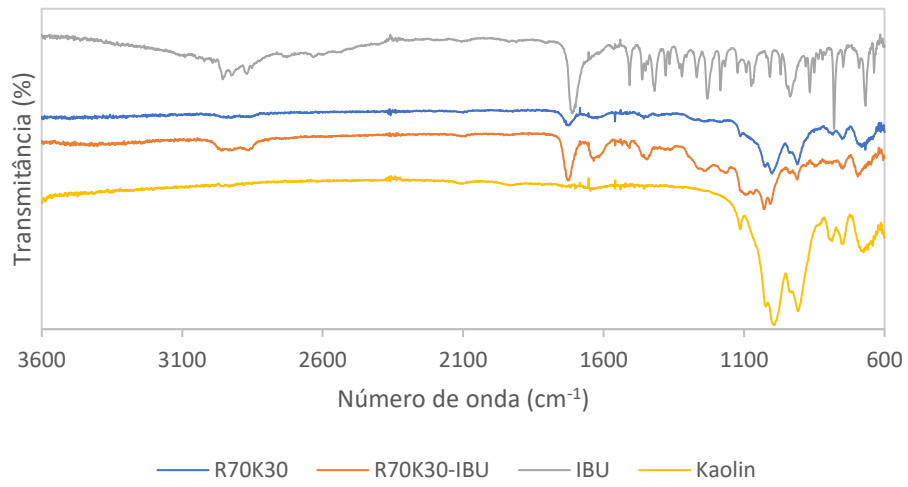
**Anexo 1.** Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Anycubic® incorporadas com PAR e IBU.



**Anexo 2.** Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Anycubic® e Caulinite (85:15 m/m) incorporadas com PAR, IBU e NIM.



**Anexo 3.** Espectros de FTIR-ATR das amostras de resina Anycubic® e Caulinite (70:30 m/m) incorporadas com IBU e NIM.



**Anexo 4.** Espectro de FTIR-ATR da amostra de PEGDA/PEG incorporada com IBU.

