

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

**PRODUÇÃO DE FILAMENTOS POLIMÉRICOS BIODEGRADÁVEIS
CONTENDO O FÁRMACO OLANZAPINA PARA APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**

HELLEN REGINA OLIVEIRA DE ALMEIDA

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

PRODUÇÃO DE FILAMENTOS POLIMÉRICOS BIODEGRADÁVEIS
CONTENDO O FÁRMACO OLANZAPINA PARA APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

HELLEN REGINA OLIVEIRA DE ALMEIDA

Sob a Orientação da Professora Dr^ª.

Roberta Helena Mendonça

e Coorientação da Dr^ª.

Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, no Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química, área de concentração em Tecnologia Química.

Seropédica, RJ

Novembro de 2020

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A48p

Almeida, Hellen Regina Oliveira de, 1994-

Produção de filamentos poliméricos biodegradáveis
contendo o fármaco Olanzapina para aplicação no tratamento da
Esquizofrenia. / Hellen Regina Oliveira de Almeida. - Seropédica, 2020.

112 f.: il.

Orientadora: Roberta Helena Mendonça.

Coorientadora: Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio.

Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro, Curso de Pós-graduação em Engenharia Química, 2020.

1. Olanzapina. 2. Liberação controlada de fármaco. 3. Policaprolactona.
4. Implante. 5. Esquizofrenia. I. Mendonça, Roberta Helena, 1980-, orient. II.
Patricio, Beatriz Ferreira de Carvalho, 1987-, coorient. III Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-graduação em Engenharia
Química. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

HELLEN REGINA OLIVEIRA DE ALMEIDA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Engenharia Química**, no Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química, área de Concentração em Tecnologia Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 26/11/2020.

Conforme deliberação número 001/2020 da PROPPG, de 30/06/2020, tendo em vista a implementação de trabalho remoto e durante a vigência do período de suspensão das atividades acadêmicas presenciais, em virtude das medidas adotadas para reduzir a propagação da pandemia de Covid-19, nas versões finais das teses e dissertações as assinaturas originais dos membros da banca examinadora poderão ser substituídas por documento(s) com assinaturas eletrônicas. Estas devem ser feitas na própria folha de assinaturas, através do SIPAC, ou do Sistema Eletrônico de Informações (SEI) e neste caso a folha com a assinatura deve constar como anexo ao final da tese / dissertação.

Membros da banca:

Roberta Helena Mendonça. Dra. UFRRJ. (Orientadora/Presidente da banca)

Beatriz Ferreira de Carvalho Patrício. Dra. LMN/Farmanguinhos (Coorientadora)

Lívia Deris Prado. Dra. LDVA/ Farmanguinhos

Lilian Gasparelli Carreira. Dra. UFES.

Cristiane Evelise Ribeiro da Silva. Dra. INT.



Emitido em 2020

TERMO Nº 468/2020 - PPGEQ (12.28.01.00.00.00.42)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 29/11/2020 19:56)

ROBERTA HELENA MENDONCA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR DEQ
(12.28.01.00.00.00.45)
Matrícula: 2626057

(Assinado digitalmente em 30/11/2020 15:09)

LIVIA DERIS PRADO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 118.790.167-96

(Assinado digitalmente em 27/11/2020 18:25)

LILIAN GASPARELLI CARREIRA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 057.251.907-90

(Assinado digitalmente em 27/11/2020 17:55)

BEATRIZ FERREIRA DE CARVALHO PATRICIO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 124.366.057-00

(Assinado digitalmente em 27/11/2020 17:34)

CRISTIANE EVELISE RIBEIRO DA SILVA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 199.123.438-40

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrj.br/documentos/> informando seu número:

468, ano: **2020**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **27/11/2020** e o código de verificação: **6ceef73e09**

Este trabalho eu dedico aos meus pais, Raimundo Lima de Almeida e Luciana Oliveira de Almeida, que sempre fizeram seu melhor na minha educação. Por todo incentivo e amor. Esta vitória é para vocês.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me sustentar até aqui. Por ter me abençoado com saúde e muita determinação para que pudesse correr atrás dos meus sonhos.

Aos meus pais, Raimundo Lima de Almeida e Luciana Oliveira de Almeida, por me darem uma educação baseada em bons princípios e com muito amor. Por sempre acreditarem no meu potencial e me motivarem a sempre correr atrás dos meus objetivos de maneira correta. Vocês são meus maiores exemplos.

À minha orientadora, Roberta Helena Mendonça, por ter acreditado em mim e dividido um pouco de seus conhecimentos. Pelos conselhos, ensinamentos e críticas, por me ajudar a crescer tanto no profissional quanto no pessoal. Continue sendo esta professora exemplo de dedicação à UFRRJ.

À minha coorientadora, Beatriz Patricio, pelo suporte, ensinamentos, paciência e dedicação que contribuíram de forma especial ao presente trabalho. E por confiar no meu trabalho para o desenvolvimento deste.

À Michelle, Helvécio e Marcelo, do Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Farmanguinhos, por toda colaboração, gentileza e contribuições essenciais ao presente trabalho.

À técnica Anastácia do Instituto de Química da UFRRJ pelas análises de Espectrometria de infra-vermelho com transformada de Fourier.

À Izadora, Júlio e ao Prof. Lindoval, do Laboratório de Catálise/UFRRJ-IT-DEQ pela análise de difração de raios-X

Ao Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Farmanguinhos (LMN/FIOCRUZ) pelas análises de microscopia eletrônica de varredura, termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e liberação através de sensores de fibra ótica, assim como pela doação do fármaco.

À Plataforma de microscopia eletrônica Rudolph Barth – Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz e a Plataforma de Micro e Nanotecnologia da Fiocruz pela ajuda e suporta no desenvolvimento da presente pesquisa.

À minha querida família e a todos os meus amigos pelo apoio e por sempre torcerem por mim. Em especial minha vó, Ruth Eufrazia de Oliveira Silva, por ser meu exemplo de superação, por me amar e me encher de carinho.

Ao meu namorado, Tulio Ernesto, pelo amor, carinho, compreensão e cuidado. Por sempre me ajudar e apoiar nos momentos mais difíceis. E por ser meu melhor amigo.

Ao meu irmão, Renan Oliveira de Almeida, por todos esses anos de companheirismo.

Aos amigos que o Laboratório de Desenvolvimento de materiais me deu, Talita, Debora e Yasmin que fizeram mais doce essa caminhada.

E a minha melhor amiga, Juliene Michele Prado, pelo carinho e compreensão, por não ter me esquecido mesmo quando não podia estar presente. Por ter me apoiado e me ajudado todos estes anos.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pelo ensino de qualidade, infraestrutura e investimento nesta pesquisa. Por todos os excelentes professores e funcionários que se dedicam ao Campus.

Finalmente, agradeço à CAPES. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

RESUMO

DE ALMEIDA, Hellen Regina Oliveira. **Produção de Filamentos Poliméricos Biodegradáveis Contendo o Fármaco Olanzapina para Aplicação no Tratamento da Esquizofrenia**. 2020. 92. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química, Tecnologia Química). Instituto de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

A esquizofrenia é uma síndrome clínica crônica complexa que expressa a noção moderna de insanidade e loucura humana. Mesmo com a melhora significativa dos sintomas da esquizofrenia com a administração de antipsicóticos, a ocorrência de efeitos colaterais associados a esses medicamentos e a necessidade de tratamento contínuo são fatores importantes de não-adesão medicamentosa dos pacientes. A olanzapina (OLA), é um antipsicótico de destaque usado para o tratamento da esquizofrenia devido a diminuição dos efeitos colaterais, quando comparado à outros antipsicóticos. De modo a prevenir o efeito de primeira passagem ocorrido pela administração oral e obter um aumento na biodisponibilidade da OLA, é necessário desenvolver novos sistemas de liberação controlada para este fármaco, possibilitando uma melhor adesão do paciente ao tratamento. Uma boa alternativa é a administração por via de implante subcutâneo, que, em alguns casos, aumenta a biodisponibilidade do fármaco em até 4-10 vezes, além de aumentar o intervalo de administração do medicamento. Esses sistemas farmacêuticos são depositados no tecido subcutâneo do paciente por intermédio de pequena cirurgia e utilizam como matriz polímeros. Entre os polímeros biodegradáveis, o poli (ácido láctico) (PLA) e o policaprolactona (PCL), tem se destacados e são intensivamente investigados para aplicações biomédicas, devido sua característica bioreabsorvível, boa adesão celular e por levar de meses a anos para degradar quando exposto ao meio biológico. Dessa forma, esse trabalho teve por objetivo a produção e a caracterização de filamentos utilizando o PLA, o PCL e a mistura PLA/PCL carregados com OLA, através do método de extrusão à quente. Os filamentos produzidos no formato cilíndrico carregados com OLA foram caracterizados pelas técnicas de microscopia eletrônica de varredura, difração de raios X, espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier e análise termogravimétrica. De acordo com os resultados obtidos por essas técnicas, foi possível concluir que o filamento produzido composto de PCL/OLA, foi considerado melhor por não apresentar degradação do fármaco. A capacidade de liberação do filamento PCL/OLA foi realizado em solução tampão fosfato (pH = 7,4) a 37°C, rotação de 75 rpm em um dissolutor e registrado a liberação por espectroscopia UV-Vis em tempos pré-determinados por 4 dias. O resultado obtido demonstrou que o fármaco foi liberado em duas etapas: inicialmente ocorre a liberação do fármaco depositado na superfície e em seguida, o fármaco é liberado pela erosão do filamento. De acordo com os resultados das análises realizadas foi possível concluir que os filamentos compostos por PCL/OLA tem potencial aplicação no tratamento da esquizofrenia, promovendo a liberação controlada de fármacos.

Palavras-chave: Olanzapina, liberação controlada de fármaco, policaprolactona, implante e esquizofrenia.

ABSTRACT

DE ALMEIDA, Hellen Regina Oliveira. **Production of Biodegradable Polymeric Filaments Containing the Drug Olanzapine for Application in the Treatment of Schizophrenia.** 2020. 92p. Dissertation (Master in Chemical Engineering, Chemical Technology). Instituto de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Schizophrenia, a complex chronic clinical syndrome, conditioned to the pathology of mental functioning, which expresses the modern notion of human insanity and mental illness. Despite the significant improvement in schizophrenia symptoms with the administration of antipsychotics, the occurrence of side effects associated with these drugs and the need for continuous treatment are important factors for patients' non-adherence to medication. Olanzapine (OLZ) is a prominent antipsychotic used for the treatment of schizophrenia due to the decrease in side effects, when compared to other antipsychotics. In order to prevent the first-pass effect that occurred by oral administration and to obtain an increase in the bioavailability of OLZ, it is necessary to develop new controlled-release systems for this type of drug, enabling better patient compliance with treatment. A good alternative is to develop the drug administration route via subcutaneous implant to, in some cases, increase the bioavailability of the active drug by up to 4-10 times and increase the medication administration interval. Subcutaneous implantable pharmaceutical systems consist of depositing drugs in the patient's subcutaneous tissue through minor surgery, using polymers or silicone as a matrix. Among the biodegradable polymers, the poly (lactic acid) (PLA) and the polycaprolactone (PCL), have stood out and are intensively investigated for biomedical applications, due to their bioreabsorbable characteristic, good cell adhesion and for taking months to years to degrade when exposed to the biological environment. Thus, this work aims at the production and characterization of filaments using PLA, PCL and PLA / PCL mixture loaded with OLA, using the hot extrusion method. The filaments produced in the cylindrical format carried with OLA were characterized by the techniques of scanning electron microscopy, X-ray diffraction, infrared spectrometry with Fourier transform and thermogravimetric analysis. According to the results obtained by these techniques, it was possible to conclude that the filament produced composed of PCL / OLA, was considered better for not presenting degradation of the drug. The release capacity of the PCL / OLA filament was carried out in phosphate buffer solution (pH = 7.4) at 37°C, rotation of 75 rpm in a dissolver and the release was recorded by UV-Vis spectroscopy at predetermined times for 4 days. The obtained result demonstrated that the drug was released in a prolonged way in the studied days and that initially the drug deposited on the surface occurs and then the drug is released by the erosion of the filament. According to the results of the analyzes carried out, it was concluded that the filaments composed of PCL / OLA have potential application in the treatment of schizophrenia, promoting the controlled release of drugs.

Key words: Olanzapine, controlled release of drugs, polycaprolactone, implant and schizophrenia.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Fórmula estrutural da olanzapina | 6 |
| Figura 3. Formato comumente usados na fabricação de implantes subdérmicos cilíndrico | 13 |
| Figura 4. Sistema de Reservatório e matriz para SFS não degradáveis, onde (i) fármaco disperso inicialmente (tempo 0) no interior da matriz polimérica e em seguida (Tempo t) disperso no sangue; (ii) fármaco compactado dentro da membrana polimérica (Tempo 0) e seguida (Tempo t) disperso no sangue. | 14 |
| Figura 5. Etapas de Degradação dos poli (α -hidróxi ácidos) pelo efeito catalítico. (a) Amostra inicial, não degradada; (b) Absorção de água e início da hidrólise com diminuição da massa molecular; (c) Diferenciação da degradação entre a superfície e o centro da amostra, com acentuada diminuição da massa molar do centro; (d) Difusão de oligômeros solúveis através da camada superficial da amostra; (e) Estágio final da degradação com a presença de uma carcaça da amostra..... | 17 |
| Figura 6. Apresentação esquemática de uma extrusora. | 19 |
| Figura 7. Constituição unitária do PLA. | 24 |
| Figura 8. Estrutura química do L e D-ácido Láctico. | 24 |
| Figura 9. Esquema de obtenção do PLA a partir do ácido láctico..... | 25 |
| Figura 10. Isômeros de polilactídeos. | 25 |
| Figura 11. Constituição Unitária do PCL..... | 27 |
| Figura 12. Síntese do PCL..... | 27 |
| Figura 13. Visão geral de um dissolutor fabricado pela Distek, Inc. 1- Unidade de acionamento; 2- Liberação do freio; 3- Botão de ajuste de altura; 4- Chave de força; 5- Placa base; 6- Cubas de vidro; 7- Pés niveladores; 8- Conjunto de aquecedores; 9- Placa de suporte das cubas; 10- Hastes método 2 (pás); 11- Eixo de rotação; 12- Tela de LCD frontal para controle de parâmetros; 13- Punho do Eixo; 14- Painel LED superior para controle de parâmetros. | 36 |
| Figura 14. Método 1 (Cestas). A cesta e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho.. | 37 |
| Figura 15. Método 2 (Pás). A pá e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho..... | 38 |
| Figura 16. Representação esquemática da metodologia empregada para produção do filamento de PLA e/ou PCL carregado com OLA..... | 45 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 17. Matérias-primas utilizadas (a) PLA; (b) PCL e (c) Olanzapina. | 46 |
| Figura 18. Saturação de OLA em matriz polimérica composta por (a) PCL; (b) PLA e (c) PCL/PLA. | 47 |
| Figura 19. Representação esquemática da obtenção do filamento. | 48 |
| Figura 20. Filamentos de (a) PLA, (b) PCL e (c) PLA/PCL (50:50%, m/m) obtidos pela técnica de extrusão à quente. | 54 |
| Figura 21. Filamentos de (a) PCL/OLA e (b) PLA/PCL/OLA obtidos pela técnica de extrusão à quente. | 55 |
| Figura 22. Espectro de absorção no UV-vis para as soluções de PCL, OLA e filamento PCL/OLA em clorofórmio e do solvente. | 56 |
| Figura 23. Curva analítica padrão da solução de OLA em clorofórmio. | 57 |
| Figura 24. Difratoogramas de raios X da OLA, PCL e do filamento (a) entre 0 e 30 (2θ) e (b) entre 15 e 30 (2θ). | 60 |
| Figura 25. Espectros de FTIR do filamento, do PCL e OLA. As linhas pontilhadas indicam algumas das bandas características dos materiais puros, para facilitar o entendimento do resultado obtido no filamento produzido. | 61 |
| Figura 26. Espectros de FTIR do filamento, do PCL e OLA na região entre 2000 e 500 cm^{-1} | 62 |
| Figura 27. Curva de TGA dos materiais puros e do filamento PCL/OLA. | 64 |
| Figura 28. Curva de DTG dos materiais puros e do filamento PCL/OLA. | 64 |
| Figura 29. Curvas de DSC para OLA, PCL e o filamento PCL/OLA. | 66 |
| Figura 30. Fotomicrografia da superfície do filamento de PCL em (a) 100 μm ; (b) 50 μm ; (c) 10 μm e (d) 5 μm | 67 |
| Figura 31. Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície do filamento PCL/OLA em (a) 100 μm ; (b) 50 μm ; (c) 10 μm e (d) 5 μm | 68 |
| Figura 32. Espectro do PCL e OLA em tampão fosfato de sódio (pH 7,4) após 24 horas de análise. | 69 |
| Figura 33. Curva analítica da OLA em solução tampão fosfato pH 7,4. | 70 |
| Figura 34. Perfil de dissolução da OLA contida nos filamentos de PCL/OLA em solução tampão fosfato pH 7,4. | 71 |
| Figura 35. Avaliação do perfil de liberação do fármaco no filamento PCL/OLA em solução tampão fosfato pH 7,4 de acordo com diferentes modelos linearizados: (a) cinética de | |

ordem zero, (b) cinética de primeira ordem, (c) Hixson-Crowell, (d) Higuchi e (e) Korsmeyer-Peppas.73

Figura 36. Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície do filamento após o ensaio de liberação em (a) 100 μ m; (b) 50 μ m; (c) 10 μ m e (d) 5 μ m.75

LISTA DE TABELAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Misturas obtidas por moldagem térmica para determinação da proporção mássica máxima de OLA nas matrizes poliméricas..... | 48 |
| Tabela 2. Dados obtidos pela análise de doseamento. | 58 |
| Tabela 3. Valores de T_i e T_f obtidos por TGA para OLA, PCL e filamento PCL/OLA. | 65 |
| Tabela 4. Coeficientes de correlação dos diferentes modelos para a cinética de liberação do filamento PCL/OLA..... | 72 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Antipsicóticos de ação prolongada. | 10 |
| Quadro 4. Exemplos de polímeros poli(α -ésteres). | 16 |
| Quadro 5. Benefícios e limitações no uso do processo de extrusão a quente na indústria farmacêutica. | 20 |
| Quadro 6. Formas farmacêuticas produzidas por extrusão a quente aprovadas pelo FDA nos últimos quatro anos..... | 21 |
| Quadro 7. Filamento de PCL e/ou PLA produzidos por extrusão a quente carregados com fármacos. | 23 |
| Quadro 8. Correlação entre comprimento de onda (cm^{-1}) de absorção no infravermelho e estrutura química da OLA. | 61 |
| Quadro 9. Correlação entre número de onda (cm^{-1}) de absorção no infravermelho e estrutura química do PCL..... | 62 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AIAP | Antipsicóticos injetáveis de ação prolongada |
| AIAP-OLA | Injetáveis de ação prolongada composto por Olanzapina |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CFB | Comissão da Farmacopeia Brasileira |
| C _p | Calor específico |
| CTTDCB | Comitê Técnico Temático de Denominações Comuns Brasileiras |
| DCB | Denominações Comuns Brasileiras |
| DPR | Desvio padrão relativo |
| XRD | X-Ray diffraction, do português, Difração de raios X |
| DSC | Differential scanning calorimeter, do português, Calorimetria Diferencial de Varredura |
| DTG | Derivada da TGA |
| FDA | Food and Drug Administration |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| FTIR | <i>Infrared Spectroscopy with Fourier Transform</i> , do português, Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier |
| IFAs | Insumos farmacêuticos ativos |
| IQ | Instituto de Química |
| SEM | Scanning electron microscope, do português, Microscopia eletrônica de varredura |
| M _w | <i>Molecular weight</i> , do português, peso molecular |
| OLA | Olanzapina |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PCL | Policaprolactona |
| PEG | Polietilenoglicol |
| PGA | Poli (ácido glicólico) |
| PLA | Poli (ácido lático) |

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| PLGA | Poli (ácido lático-co-ácido glicólico) |
| PLLA | Poli (L- ácido Lático) |
| PMMA | Poli (metilmetacrilato) |
| PVA | Poli (acetato de vinila) |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| SFS | Sistema farmacêutico subcutâneo ou subdérmico |
| SUS | Sistema único de saúde |
| T_c | Temperatura de cristalização |
| T_f | Temperatura final em que acontece a perda de massa |
| T_g | Temperatura de transição vítrea |
| TGA | <i>Thermogravimetric analysis</i> , do português, análise termogravimétrica |
| T_i | Temperatura inicial em que acontece a perda de massa |
| T_m | Temperatura de fusão cristalina |
| U.a. | Unidade de absorbância |
| UFRRJ | Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro |
| UV-Vis | Ultravioleta-visível |
| X_c | Grau de cristalinidade |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | OBJETIVO GERAL..... | 2 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 3 |
| 3.1 | Esquizofrenia | 3 |
| 3.2 | Olanzapina | 5 |
| 3.3 | Antipsicóticos de ação prolongada..... | 8 |
| 3.4 | Sistemas farmacêuticos de implantes subcutâneos no formato cilíndrico ... | 12 |
| 3.4.1 | Método de extrusão à quente aplicado na indústria farmacêutica | 18 |
| 3.5 | Poli (ácido láctico) | 23 |
| 3.6 | Policaprolactona..... | 26 |
| 3.7 | Caracterização de medicamentos | 28 |
| 3.7.1 | Análise de Cristalinidade..... | 29 |
| 3.7.2 | Análise térmica | 32 |
| 3.7.3 | Análise morfológica..... | 33 |
| 3.7.4 | Espectrometria no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR)..... | 34 |
| 3.7.5 | Uniformidade de doses unitárias..... | 34 |
| 3.7.6 | Análise de liberação <i>in vitro</i> do fármaco..... | 35 |
| 3.7.6.1 | Modelos matemáticos para avaliação da cinética de liberação do IFA | 39 |
| 4 | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 45 |
| 4.1 | Materiais..... | 46 |
| 4.2 | Definição da proporção fármaco/polímero..... | 46 |
| 4.3 | Obtenção de filamentos carregado com OLA por extrusão a quente | 48 |
| 4.3.1 | Produção de filamentos de PCL carregados com OLA | 48 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.2 | Produção de filamentos de PLA carregados com OLA | 49 |
| 4.3.3 | Produção de filamentos de PLA/PCL carregados com OLA | 49 |
| 4.4 | Caracterização dos materiais de partida e filamentos produzidos | 49 |
| 4.4.1 | Análises Térmicas | 49 |
| 4.4.1.1 | Análise termogravimétrica (TGA) e sua derivada (DTG) | 49 |
| 4.4.1.2 | Calorimetria diferencial de varredura (DSC) | 50 |
| 4.4.2 | Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (SEM) | 50 |
| 4.4.3 | Difratometria de Raios X (XRD) | 50 |
| 4.4.4 | Espectrometria no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR)..... | 51 |
| 4.4.5 | Uniformidade de doses unitárias | 51 |
| 4.4.6 | Análise de liberação <i>in vitro</i> do fármaco presente na estrutura dos filamentos obtidos..... | 52 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 54 |
| 5.1 | Uniformidade de doses unitárias | 55 |
| 5.2 | Análise de cristalinidade do filamento PCL/OLA | 59 |
| 5.3 | Espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) do filamento PCL/OLA | 60 |
| 5.4 | Análise térmica do filamento..... | 63 |
| 5.4.1 | Análise termogravimétrica do filamento de PCL/OLA – TGA e DTG | 63 |
| 5.4.2 | Análise de calorimetria exploratória diferencial do filamento PCL/OLA ... | 65 |
| 5.5 | Análise Morfológica (SEM) | 66 |
| 5.6 | Estudo de liberação <i>in vitro</i> do fármaco presente na estrutura do filamento PCL/OLA obtido | 68 |
| 5.7 | Estudo morfológico do filamento PCL/OLA após a liberação do fármaco. ... | 74 |
| 6 | CONCLUSÕES | 76 |

| | | |
|---|----------------------------------------|----|
| 7 | SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS | 77 |
| 8 | REFERÊNCIAS | 78 |

1 INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia, uma síndrome que expressa a noção moderna da insanidade e da loucura humana, afeta 1% da população mundial. Este transtorno é responsável por aproximadamente 25% das internações por motivos psiquiátricos (JÚNIOR, 2012).

O tratamento para esquizofrenia envolve principalmente o uso de antipsicóticos e a ocorrência de efeitos colaterais associado a esses medicamentos ainda é uma barreira a ser ultrapassada. Este e outros fatores, como a necessidade de tratamento contínuo, acarretam na relutância dos pacientes em aceitar e aderir à medicação. Assim, estima-se que, aproximadamente, 50% a 75% dos pacientes com esquizofrenia abandonam o tratamento após 1-2 anos (OLIVEIRA, 2018; TESTA, 2014).

O antipsicótico olanzapina (OLA), surgiu em 1982 como uma alternativa de tratamento à esquizofrenia e destaca-se pela diminuição dos efeitos colaterais nos pacientes. Entretanto, aspectos físico-químicos e biofarmacêutico deste medicamento comercializados na forma sólida para administração oral acarretam em limitações na entrega do princípio ativo ao organismo, como: (i) a necessidade de altas doses diárias devido ao efeito de primeira passagem que reduz sua biodisponibilidade em aproximadamente 60% da dose oral; e (ii) sua baixa solubilidade em água, acarretando na má dissolução e absorção após administração oral, reduzindo o efeito da medicação (FREITAS, 2012).

O desenvolvimento de novos sistemas poliméricos de liberação controlada de fármacos são usados para superar a não adesão de pacientes ao tratamento. Sistemas de injeção subcutânea aumentam a taxa de absorção do fármaco, sendo suficientemente constante e lenta, oferecendo um efeito que pode ser mantido por semanas ou meses. Estes sistemas também podem possibilitar o aumento da biodisponibilidade do fármaco ativo em até 10 vezes (GOODMAN; GILMAN, 2005; PACCHIAROTTI *et al.*, 2019).

Diante disto, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de filamentos pela técnica de extrusão a quente, utilizando como matriz poli (ácido lático) (PLA), policaprolactona (PCL) e mistura destes 2 polímeros carregados com OLA para administração de implantes biodegradáveis subcutâneos.

2 OBJETIVO GERAL

Esta dissertação teve como objetivo desenvolver e caracterizar filamentos de policaprolactona (PCL), poli (ácido lático) (PLA) e a mistura destes polímeros incorporados com olanzapina para aplicação no tratamento de esquizofrenia.

Objetivos Específicos

- i. Produzir filamentos poliméricos através da técnica de extrusão à quente utilizando como matriz polimérica o PCL, PLA e mistura PCL/PLA carregado com o fármaco OLA.
- ii. Caracterizar os filamentos por meio de análises morfológicas, espectroscópicas e térmicas.
- iii. Estudar a liberação *in vitro* da OLA nos filamentos produzidos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Esquizofrenia

A Esquizofrenia, caracterizada por comportamentos que desafiam as leis convencionais da lógica e bom senso, provoca perdas funcionais relacionadas as habilidades de trabalho, afetiva e de relacionamento social em pacientes, causando sérios prejuízos em suas vidas e de seus familiares (BARON, 2001; LI *et al.*, 2020; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; SCAZUFCA, 2000).

Frequentemente, os primeiros sinais e sintomas da esquizofrenia se iniciam na fase adulta, entre 18-25 anos para homens e 25-35 anos para mulheres (MARI; LEITÃO, 2000). Os sintomas iniciais da esquizofrenia são pouco específico e podem surgir e permanecer por algumas semanas ou meses, como: humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado, negligência com a higiene e aparência pessoal, perda de energia e interesse. Entretanto, alucinações e delírios, transtorno de pensamento e fala, déficits cognitivos, avolição e perturbações de emoções, são os aspectos mais característico da doença (CHAVES, 2000; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; SILVA, 2006).

Devido as causas da esquizofrenia serem ainda desconhecidas, muitas teorias surgiram de forma a explicar a ocorrência da doença. O modelo de maior aceitação é o da “vulnerabilidade *versus* estresse”; este conceito propõe que a vulnerabilidade aumenta o risco de desenvolvimento de sintomas esquizofrênicos na ocorrência de estresses (como perda de familiares próximos, mudança de rotinas, exames escolares, *etc*) e na subsequente falha nos mecanismos para lidar com eles. A vulnerabilidade está associada em um componente biológico, que inclui predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos. Este modelo justifica a necessidade de uma abordagem mais global no tratamento da esquizofrenia, levando em conta a eliminação dos sintomas e o controle e prevenção de fatores estressores (GULOKSUZ; VAN OS, 2018; RAFAEL *et al.*, 2013; SILVA, 2006).

Em meados do século XX, com a revolução farmacológica da psiquiatria, a descoberta dos antipsicóticos de primeira geração trouxe grandes benefícios para os pacientes com esquizofrenia, mostrando-se eficaz no combate dos sintomas psicóticos e conseqüentemente, reduzindo a permanência hospitalar devido a possibilidade de

tratamento em regime domiciliar. Em 1952, os pesquisadores Jean Delay e Pierre Deniker administraram a clorpromazina (antipsicóticos de primeira geração) em pacientes internados diagnosticados com esquizofrenia. Assim, enfermos que estavam internados a anos mostraram melhoras em seu quadro clínico. O efeito antipsicótico da clorpromazina deve-se a ação de bloqueio da atividade dopaminérgica em receptores de dopamina D2. Este efeito confirmou a teoria dopaminérgica (mais aceita na época), que consiste no desbalanço na neurotransmissão dopaminérgica, que causa um aumento na produção de dopamina responsável pelos efeitos psicóticos desta doença (ELKIS; LOUZÃ, 2007; MARI; LEITÃO, 2000; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; SILVA, 2006).

Mesmo com a melhora significativa dos sintomas da esquizofrenia em função da administração de antipsicóticos de primeira geração e a possibilidade, em alguns casos, do possível retorno ao convívio social dos pacientes, a ocorrência de efeitos colaterais associado a essa classe de medicamentos (como o parkinsonismo, sedação, disfunção sexual, aumento de peso, embotamento cognitivo e disforia, dentre outros) e um elevado percentual (aproximadamente 20 a 30%) de pacientes esquizofrênicos que não responde a terapia (pacientes refratários), desencadeou a necessidade de busca de outros fármacos. Tal fato deu origem aos antipsicóticos ditos atípicos ou de segunda geração, com perfil farmacológico diferente dos convencionais (BARON, 2001; TESTA, 2014).

Os antipsicóticos atípicos, além da afinidade com os receptores de dopamina D2, apresentam alta afinidade com outros neuroreceptores, incluindo os para serotonina, e apresentam a capacidade de promover a ação farmacológica em doses que não produzem o principal efeito colateral dos antipsicóticos típicos, o parkinsonismo. Os representantes desta classe incluem a clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona (OLIVEIRA, 2018; TESTA, 2014).

Não há tempo determinado para o tratamento da Esquizofrenia. Sabe-se que o período de reavaliação é a cada 6 meses, no qual o médico responsável avaliará a efetividade e a segurança do tratamento. Em estudos descritos na literatura, evidenciou-se que o tratamento contínuo com antipsicóticos reduz as chances de reincidências quando comparados a grupos de pacientes que suspenderam o tratamento (ALMERIE *et al.*, 2008; GULOXSUZ; VAN OS, 2018; LEUCHT *et al.*, 2012a, 2012b).

Um dos grandes problemas no tratamento da esquizofrenia é a relutância dos pacientes em aceitar e aderir a medicação antipsicótica contínua. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2003, 50% dos pacientes abandonam o tratamento após 1-2.

A não adesão ao tratamento, causado pelos efeitos colaterais associados ao medicamento, é o principal fator deste abandono, que geram maiores taxas de hospitalização e a necessidades de cuidados intensivos com os pacientes devido a alta possibilidade de suicídio. Além do desgaste físico e mental do paciente e familiares, o fator econômico também está relacionado a adesão do paciente à medicação, tendo em vista que o custo de tratamento de um paciente não aderente é de 1,5 vezes maior quando comparado a um paciente com tratamento contínuo (DMITRIEVA; KORNETOVA, 2017; HAWTON *et al.*, 2005; LEUCHT *et al.*, 2012b, 2012a; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; PACCHIAROTTI *et al.*, 2019; ROSA; MARCOLIN; ELKIS, 2005).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) sugere e disponibiliza oito alternativas de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. São eles: risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clozapina, clorpromazina, haloperido e decanoato de haloperidol. Entre os antipsicóticos atípicos, destaca-se a olanzapina (OLA), indicada para o tratamento da fase aguda do surto psicótico. Seu perfil mais amplo de ação confere maior eficácia no controle dos sintomas negativos associados a esquizofrenia e menor ocorrência de efeitos extrapiramidais, ou seja, efeitos colaterais indesejados como agitação, dor no peito, angústia, falta de ar, tremores, entre outros (BARON, 2001; TESTA, 2014).

3.2 Olanzapina

A partir de modificações da clozapina (primeiro antipsicótico atípico administrado em pacientes), em 1992, na Inglaterra, pesquisadores da indústria farmacêutica Eli Lilly and Company[®], buscando uma alternativa de tratamento mais seguro e a redução nos efeitos extrapiramidais, obtiveram a estrutura da olanzapina (Figura 1) (CHAKRABARTI; HOTTEN; TUPPER, 1993). Sua comercialização iniciou-se em 1996 em mais de 84 países (BHANA *et al.*, 2001).

Sob proteção patentária até o ano de 2011, a empresa Eli Lilly and Company[®] comercializou a OLA sobre o nome Zyprexa[®], na forma de comprimidos revestidos com concentrações de 2,5 e 10 mg; e na forma de comprimidos orodispersíveis com concentração de 5 e 10 mg. Com meia vida de 24 horas, sua administração é feita 1 vez ao dia, preferencialmente antes de dormir, devido efeitos colaterais como sonolência (FREITAS, 2012; MOURA, 2009; RAFAEL *et al.*, 2013). Nos dias de hoje, pode-se

encontrar formas genéricas em todo o mundo. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2019), no Brasil encontram-se registrados 23 medicamentos genéricos da OLA, sendo todos comercializados na forma de comprimido revertido. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia e Transtornos Esquizoafetivos, a OLA é fornecida pelo SUS como comprimido revertido de 5 e 10 mg, sendo a dose máxima diária de 20 mg. Esse medicamento deve ser administrado a noite (JÚNIOR, 2012).

A olanzapina (Figura 1), quimicamente denominado como 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno [2,3-b][1,5] benzodiazepina, tem fórmula molecular $C_{17}H_{20}N_4S$, massa molar igual a 312,43 g/mol e se apresenta como um sólido cristalino amarelo que pode ser obtido em mais de 60 diferentes formas cristalinas (CHAKRABARTI; HOTTEN; TUPPER, 1993; CHEMSPIDER, 2019; PUBCHEM, 2019; TESTA *et al.*, 2019).

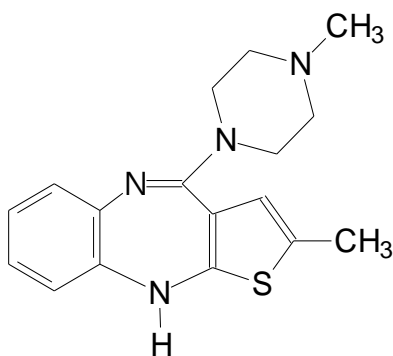


Figura 1. Fórmula estrutural da olanzapina (CHAKRABARTI; HOTTEN; TUPPER, 1993).

Seu perfil farmacológico é amplo, com atuação no bloqueio de vários receptores: de serotoninérgicos ($5HT_{2A/C}$, $5HT_3$, $5HT_6$); dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5); muscarínicos (M_1-5); α_1 -adrenérgico; e histamínicos (H_1). Em indivíduos saudáveis, após a administração oral, a meia-vida de eliminação do medicamento é de aproximadamente 33 horas e cerca de 57% é excretada pela urina. A média da concentração plasmática máxima (11 $\mu\text{g/L}$) é atingida em 5 horas, porém o estado de equilíbrio é atingido em cerca de 7 dias (MOURA, 2009).

Desde a inclusão na lista de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde, em 1999, a OLA se tornou um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da

esquizofrenia e de transtornos relacionados a esta doença (FREITAS, 2012; RÊGO; DE MOURA; MOITA, 2010). Barbosa (2015) estudou a prescrição de antipsicóticos atípicos em pacientes diagnosticados com esquizofrenia atendidos pelo SUS no Brasil durante 10 anos (2000 – 2010) e verificou que 40,7% dos pacientes utilizaram OLA, sendo o antipsicótico atípico mais utilizado.

Relacionando o custo gerado ao SUS, a OLA é o antipsicótico mais caro e com maior custo da prescrição, quando estudado isoladamente. Porém, comparado a probabilidade de menos internações e efeitos adversos, a OLA é o tratamento de menor custo quando comparado a prescrição de outros antipsicóticos (SANTOS, 2016). No estudo realizado por Soares (2018) em um centro de atenção psicossocial de Ouro Preto (MG), de janeiro a agosto de 2016, foi constatado que a OLA foi o antipsicótico mais prescrito para pacientes com esquizofrenia (38%). Esses dados coincidem com o informado pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (2016). Dos 9.156 antipsicóticos disponibilizados para o tratamento da esquizofrenia no período de janeiro a julho de 2016, o mais utilizado foi a OLA (4.399). De modo geral, um total de 60% dos pacientes descontinuam o tratamento com OLA *versus* 82% dos pacientes que descontinuam o tratamento com outros antipsicóticos (SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA., 2009). Isto se dá pelas evidências da eficácia de seu uso (redução dos sintomas de mania, redução dos sintomas depressivos e diminuição de novos episódios maníacos) quando comparada a outros antipsicóticos atípicos (BHANA *et al.*, 2001; COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC, 2014; SOARES, 2018). A OLA também é indicada para pacientes refratários (JÚNIOR, 2012; RAFAEL *et al.*, 2013).

A administração diária da OLA precisa ser alta, com doses variando entre 5 à 20 mg, devido ao efeito de primeira passagem, que gera a degradação hepática do fármaco quando administrado na forma oral antes mesmo que ele atinja a corrente sanguínea. Dessa forma, reduz a sua biodisponibilidade (percentual de aproveitamento/absorção de uma substância no organismo) em aproximadamente 60% da dose (BHANA *et al.*, 2001; GOODMAN; GILMAN, 2005). Outra limitação nas formas farmacêuticas sólidas de administração oral de olanzapina é a sua baixa solubilidade em água, cerca de $0,227 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ à 25°C (FREITAS, 2012). De fato, fármacos de baixa solubilidade em água não são bem dissolvidos e, conseqüentemente, absorvidos após administração oral, diminuindo significativamente a eficácia do fármaco devido a ineficiência no alcance dos níveis

plasmáticos na faixa terapêutica. Desta forma, torna-se necessário o aumento de doses ou mesmo a frequência delas, podendo acarretar o surgimento de efeitos adversos, como sonolência, ganho de peso, boca seca, tremores, diabetes e hipertensão (FREITAS, 2012; OLIVEIRA, 2018; TESTA, 2014).

A fim de evitar o efeito de primeira passagem e obter maior biodisponibilidade do ativo com concentrações mais baixas faz-se necessário o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada. Uma boa alternativa é o desenvolvimento de sistemas de administração de liberação controlada na forma parenteral (subcutânea), que possibilita o aumento, em alguns casos, da biodisponibilidade do fármaco de 4 a 10 vezes, já que sua administração e liberação ocorre diretamente na corrente sanguínea do paciente (GOODMAN; GILMAN, 2005).

3.3 Antipsicóticos de ação prolongada

Após o grande impacto e entusiasmo diante dos benefícios que os antipsicóticos atípicos trouxeram para o tratamento da esquizofrenia na década de 50. Constatou-se que os pacientes tendiam a tomar irregularmente o medicamento e, na maioria dos casos, interrompiam o tratamento, causando novos surtos psicóticos e mais internações, percebendo-se assim a necessidade de novas estratégias terapêuticas para o tratamento deste transtorno (BECHELLI, 2003a).

Uma das estratégias utilizadas para melhorar a adesão do tratamento da esquizofrenia é o uso de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (AIAP), que permitem ampliar o intervalo em meses entre as administrações, sem a perda da atividade terapêutica (ELKIS; LOUZÃ, 2007; LÄHTEENVUO *et al.*, 2018). A vantagem dos sistemas de administração parenteral, comumente chamados de injetáveis (que incluem as vias subcutâneas, intramuscular e intravenosa), em relação as administrações orais é a ausência do metabolismo de primeira passagem; no entanto, irritabilidade e dor no local da aplicação são problemas associados a esta forma de administração (GOODMAN; GILMAN, 2005). Estes sistemas de administração parenteral, quando associadas a sistemas de liberação prolongada, tem ganhado destaque pelas seguintes vantagens (BIZERRA; SILVA, 2016; GAVASANE, 2014; KISHI; OYA; IWATA, 2016):

- **Manutenção de níveis sanguíneos do fármaco:** para fármacos com meia-vida relativamente curta, esses sistemas podem proporcionar, por tempo mais prolongado, a manutenção da concentração do fármaco na corrente sanguínea;
- **Redução dos efeitos colaterais:** em situações específicas, evitar picos de concentração plasmática pode reduzir os efeitos colaterais causados por administrações convencionais;
- **Melhor adesão do paciente ao tratamento:** administrações convencionais requerem várias doses de administração ao longo do dia, a redução dessas administrações pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento.

Em 1963, Kinross-Wright, Vogt e Charalampous publicaram sobre o primeiro AIAP, enantato de flufenazina, que dissolvido em óleo, é injetado subcutâneamente no tecido adiposo e tem ação terapêutica de 15 dias. O estudo realizado com 147 pacientes (dos quais 127 tinham esquizofrenia crônica e o restante o primeiro surto psicótico) mostrou melhores resultados terapêuticos, quando comparados aos medicamentos administrados de forma oral, como alívio ou cura dos sintomas psicóticos e boa adaptação hospitalar (KINROSS-WRIGHT; VOGT; CHARALAMPOUS, 1963).

Desde então, estimulou-se o desenvolvimento de outros antipsicóticos de ação prolongada (Quadro 1) (BECHELLI, 2003a). Todos são administrados por via intramuscular, exceto o perfluridol, que é administrado via oral. Comumente, os AIAP típicos são compostos pelo princípio ativo em pó e um solvente a base de óleo para injeção da suspensão e nos atípicos, o princípio ativo em pó é solubilizado em meio aquoso, o que minimiza as dores de aplicação (HERINGS; ERKENS, 2003). O mais novo AIAP aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2019), o Invega Trinza[®] que possui como princípio ativo o palmitato de paliperidona, desenvolvido pela Janssen, consiste na primeira injeção de ação prolongada que requer apenas 4 doses ao ano (JANSSEN, 2019). No Brasil, pelo SUS, somente o decanoato de haloperidol é de ação prolongada, obtido na forma de solução injetável e administrado a cada 4 semanas no paciente (CONITEC, 2013; Brasil, 2012).

De uma forma geral, os AIAPs já mostram resultados satisfatórios na adesão de pacientes que requerem tratamento a longo prazo, reduzindo as taxas de hospitalizações e diminuindo o risco de recaída desses (GIGANTE; LAFER; YATHAM, 2012; KISHI;

OYA; IWATA, 2016; LLORCA *et al.*, 2013; SAMALIN *et al.*, 2014). Lähtenvuo e colaboradores (2018), com base na população da Finlândia, estudou o uso de AIAP no tratamento de pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia e comprovou a redução de 30% nos riscos de internação, quando comparado com os mesmos medicamentos administrados em formulações orais. Este resultado está em concordância com outros estudos associados a resultados substancialmente melhores quando comparados os AIAPs com antipsicóticos orais (BERNA *et al.*, 2020; PACCHIAROTTI *et al.*, 2019).

Quadro 1. Antipsicóticos de ação prolongada.

| Antipsicótico | Intervalo de administração |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Típicos | |
| Bromperidol (decanoato) | 4 semanas |
| Clopentixol (decanoato) | 3 a 4 semanas |
| Flufenazina (decanoato) | 2 a 3 semanas |
| Flufenazina (enantato) | 2 semanas |
| Fluspirilene | 1 semanas |
| Haloperidol (decanoato) | 4 semanas |
| Penfluridol | 1 semanas |
| Perfenazina (decanoato) | 3 a 4 semanas |
| Perfenazina (enantato) | 2 semanas |
| Pipotiazina (palmitato) | 4 semanas |
| Pipotiazina (undecilinato) | 2 semanas |
| Zuclopentixol (decanoato) | 2 a 4 semanas |
| Atípicos | |
| Risperidona | 2 semanas |
| Palmitato de paliperidona | 3 meses |
| Pamoato de olanzapina | 2 a 4 semanas |

Fonte: adaptado de BECHELLI, 2003b; GIGANTE; LAFER; YATHAM, 2012; JANSSEN, 2019.

Quanto a preferência dos pacientes na escolha entre administração oral e injetáveis de ação prolongada, aproximadamente, 38% dos pacientes com doenças psicóticas preferem os AIAPs (BERNA *et al.*, 2020). Entretanto, devido a própria característica psicótica da doença a administração de AIAP acarreta atitudes negativas marcantes nos pacientes, pois associam esta forma de administração à falta de autonomia e obrigatoriedade de tratamento (MORITZ *et al.*, 2009) e, em pacientes com o primeiro surto psicótico, a crença de que a doença é mais grave do que se lhes fosse proposto a administração oral (DAS; MALIK; HADDAD, 2014). Uma alternativa utilizada pelos psiquiatras é a recomendação do uso de AIAP como manutenção durante a evolução do tratamento, iniciando o tratamento por administração oral e introduzindo os benefícios do uso de AIAP no decorrer do tempo até que obtenham confiança na mudança de administração (LLORCA *et al.*, 2013).

A forma AIAP encontrada para a OLA é o pamoato de olanzapina (AIAP-OLA), comercializado pela Eli Lilly and Company[®] pelo nome comercial Zyprexa Relprevv[®] e consiste em suspensão injetável intramuscular com concentrações de 150 e 210 mg (para administração a cada 2 semanas) e, 300 e 405 mg (para administração a cada 4 semanas) (ELI LILLY AND COMPANY, 2020). Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2009 (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2009) e um ano depois, em 2010, com nome comercial Zipadhera[®], foi registrado na ANVISA (ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA, 2010) com princípio ativo denominado como embonato de olanzapina monoidratado (BRASIL, 2008).

A AIAP-OLA mostrou-se eficaz no tratamento da esquizofrenia (KANE *et al.*, 2010; MCDONNELL *et al.*, 2008), entretanto os efeitos colaterais associados ao medicamento na forma oral ainda são observados. Segundo Detke e colaboradores (2014), 18,3% dos pacientes relataram pelo menos 1 sintoma como transtorno psicótico, sedação, ideia suicida, agitação, ansiedade, depressão, paranoia, ganho de peso e sonolência. Entretanto, outros efeitos colaterais podem surgir com a síndrome pós-injeção, como irritações no local de aplicação, sedação excessiva, delírio (CHARTIER *et al.*, 2017; MEYER, 2017) e, em alguns casos isolados, trombose venosa (TUNÇ; BAŞBUĞ, 2018) e morte (KUEHN, 2013). Quando comparada a AIAP-OLA com a forma oral de administração da OLA, a primeira formulação foi preferido pelos pacientes e se mostrou eficaz na manutenção do tratamento a longo prazo com perfil de segurança geralmente similar à forma oral (MCDONNELL; LANDRY; DETKE, 2014). Segundo Chartier e

colaboradores (2017), aproximadamente 70% dos pacientes permanecem livres de internações após 2 anos de tratamento continuado com AIAP-OLA e a taxa de descontinuidade do tratamento foi de 20% para AIAP-OLA *versus* 64% para OLA oral.

Mesmo com comprovada eficácia dos AIAP, os problemas relacionados a estes tipos de administração ainda são motivos de estudos e desenvolvimento de novas opções de tratamento para esquizofrenia. A busca por opções com menos efeitos colaterais e com menor frequência de administração está diretamente relacionada a possibilidade de melhor qualidade de vida e reduzem as chances de recaídas e abandono do tratamento dos pacientes.

3.4 Sistemas farmacêuticos de implantes subcutâneos no formato cilíndrico

O sistema farmacêutico subcutâneo ou subdérmico (SFS) surgiu na década de 1960, com o objetivo de superar problemas específicos de algumas terapias por administrações orais, tais como: baixa biodisponibilidade devido à instabilidade do medicamento no sistema gastrointestinal e mecanismos de primeira passagem; toxicidade e efeitos colaterais ocasionados pela necessidade de doses altas. Algo além disto, é a busca de uma liberação controlada e sustentada para fármacos com meia-vida muito curta (KLEINER; WRIGHT; WANG, 2014). Entretanto, somente em 1990, com a aprovação pelo FDA do Norplant[®] - dispositivo contraceptivo a base de silicone implantado na pele do braço com eficiente liberação por 5 anos - os SFS tiveram significativos avanços tecnológicos (KLEINER; WRIGHT; WANG, 2014; KUMAR; PILLAI, 2018).

Os SFS são formados por uma matriz de polímeros e/ou silicone com fármaco disperso na mesma. Esse é implantado no tecido subcutâneo ou hipoderme, que é um tecido conjuntivo frouxo que faz conexão entre a derme e a camada muscular (DASH; II, 1998; GOODMAN; GILMAN, 2005). O tecido subcutâneo é preferivelmente escolhido para estes tipos de dispositivos de entrega de medicamento devido a possibilidade mínima de inervação, menor possibilidade de inflamação e lenta absorção do medicamento devido o alto teor de gordura (KUMAR; PILLAI, 2018).

Os SFS são atraentes para muitas classes de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), em especial para as que não são facilmente absorvidos pelo sistema gástrico; as com meia-vida curta; e/ou as que necessitam de dosagem em local específico, como antibióticos,

analgésicos, quimioterápicos e entre outros (KUMAR; PILLAI, 2018). Esses podem ser administrados por sistemas de suspensões, emulsões, lipossomas, micropartículas e implantes sólidos, sendo este último mais vantajoso quando comparada aos outros SFS devido, a facilidade e repetibilidade no processo de fabricação (KUMAR; PILLAI, 2018). Normalmente, os SFS sólidos são fabricados no formato cilíndrico/hastes por possibilitarem menor invasão na administração, quando comparados a outros formatos como discos, e podem obter tamanhos variados, mais comumente, na escala milimétrica ou centimétrica (KUMAR; PILLAI, 2018), como ilustrado na Figura 2. Podem ser divididos em sistemas não degradáveis e degradáveis, sendo, na maioria das vezes, o componente chave é o material polimérico, que além da entrega do medicamento, pode fornecer funções adicionais, como a melhoria de biocompatibilidade, estabilidade do IFA e suporte estrutural (GHADGE *et al.*, 2014; KLEINER; WRIGHT; WANG, 2014).



Figura 2. Formato comumente usados na fabricação de implantes subdérmicos cilíndricos.

Fonte: VITALLOGY, 2021.

Os SFS não degradáveis no formato cilíndrico normalmente têm sistemas de distribuição de medicamentos nas formas de sistemas de reservatórios ou sistemas matriciais não degradáveis (Figura 3). Nesse segundo (Figura 4.i) o fármaco é disperso, homogeneamente, no interior da matriz polimérica, sendo sua liberação para o sangue lenta. Já no sistema do tipo reservatório (Figura 4.ii), o núcleo é constituído pelo fármaco compactado, rodeado com uma membrana polimérica não degradável permeável. A liberação controlada do fármaco se dá pela lenta difusão dos fluidos aquosos para dentro da matriz e a saída do fármaco. O grande problema associado a esses sistemas não degradáveis é a necessidade de remoção após a liberação do fármaco por meio de pequenas

cirurgias, uma vez que não são biodegradáveis (DASH; II, 1998; KLEINER; WRIGHT; WANG, 2014).

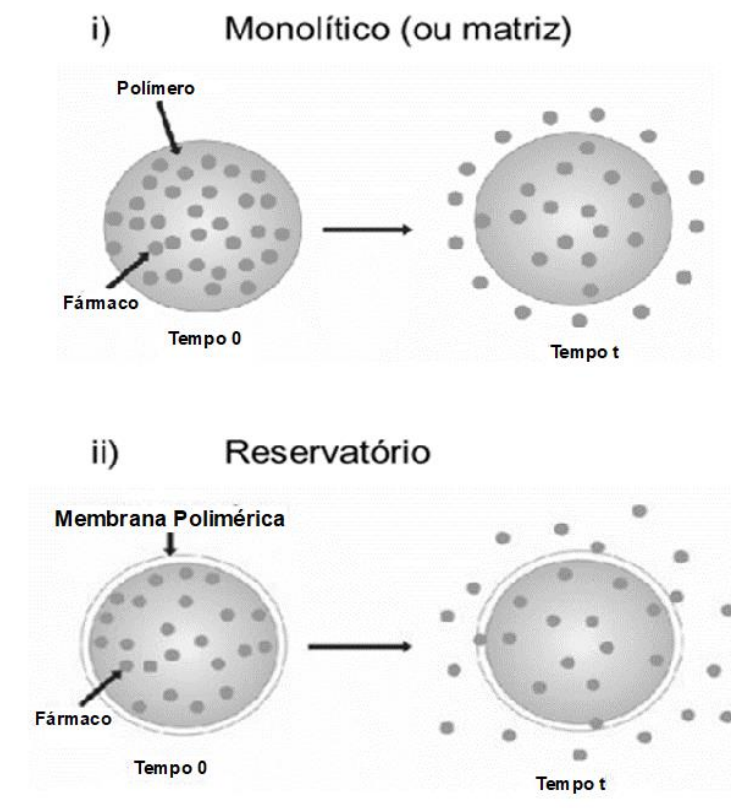


Figura 3. Sistema de Reservatório e matriz para SFS não degradáveis, onde (i) fármaco disperso inicialmente (tempo 0) no interior da matriz polimérica e em seguida (Tempo t) disperso no sangue; (ii) fármaco compactado dentro da membrana polimérica (Tempo 0) e seguida (Tempo t) disperso no sangue.

Fonte: SALMORIA; KANISR, [s.d.].

Uma das grandes motivações para o desenvolvimento de implantes biodegradáveis é evitar a necessidade de nova cirurgia para remove-lo, por serem compostos por materiais poliméricos e dispositivos sólidos que degradam e diminuem de tamanho, sendo reabsorvidos *in vivo* e eliminados por rotas metabólicas do organismo, aumentando assim a aceitação e a adesão do paciente (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005; KLEINER; WRIGHT; WANG, 2014; KUMAR; PILLAI, 2018).

O Zoladex® LA é um exemplo de implante subcutâneo biodegradável no formato cilíndrico comercial. Composto por uma matriz de poli(L-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) e poli(ácido Lático) (PLA) contém 3,6 ou 10,8 mg do fármaco disperso em acetato de

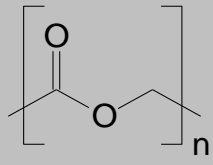
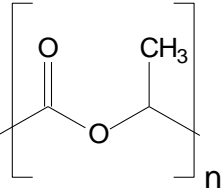
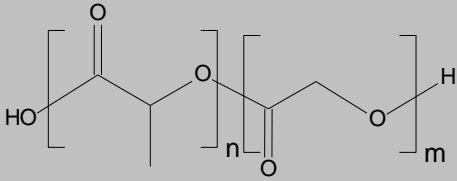
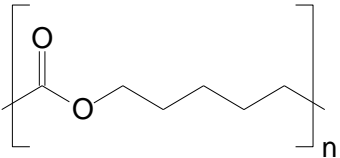
gosserelelina e é indicado para o controle de câncer de próstata e de mama, no controle de leiomioma e endometriose. Após 3 meses da sua implantação o polímero é completamente biodegradado e eliminado pelo organismo, não sendo necessária cirurgia para retirada da matriz (ASTRAZENECA, 2015; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Outros exemplos de implante subcutâneo biodegradável no formato cilíndrico comercial são: Suprefact Depot[®], que consiste em 3 hastes compostas de PLGA, que são implantadas na barriga, para liberação de buserelelina, que é indicado no tratamento de câncer de próstata (STEWART *et al.*, 2020); Ozurdex[®] haste composta por PLGA de entrega de dexametasona para tratamento de inflamações do olho (COSTA, 2018); Iluvien[®] tubo de poliimida e silicone carregado com acetono de fluocinolona, anti-inflamatório usado no tratamento de problemas de visão (HENRIQUES, 2014); e Cronocol[®] haste composta de colágeno de equino e sulfato de gentamicina, antibiótico bactericida ativo contra Gram-negativas e Gram-positivas, podendo ser implantando de 1 até 20 hastes no local indicado pelo médico (HENRIQUES, 2014).

A tecnologia Durin[™] consiste no uso de polímeros e copolímeros biodegradáveis preparados a partir de glicolídeo, D, L-lactídeo e ϵ -caprolactona, onde o IFA pode ser inserida dentro de uma membrana polimérica no formato cilíndrico ou dispersos completamente em hastes poliméricas. Um exemplo de IFA usado nesta tecnologia é a naltrexona, um antagonista narcótico (AGRAWAL *et al.*, 2012). Outro sistema de entrega de SFS é o ATRIGEL[®], que consiste em um gel polimérico biodegradável derivado do PLGA, dissolvido em um solvente biocompatível com a água o N-metil-2-pirrolidona. Este gel contendo a IFA, quando administrado no tecido subcutâneo solidifica, formando um implante biodegradável no formato cilíndrico. O antipsicótico risperidona é um exemplo de IFA administrado por este sistema de entrega com intervalos de dosagem de 28 dias (IVATURI *et al.*, 2017).

Uma grande variedade de polímeros biodegradáveis vem sendo utilizados para produção de SFS degradável, os mais utilizados são os derivados de poli (α -ésteres) alifáticos sintéticos (NAIR; LAURENCIN, 2007; STEWART *et al.*, 2020; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). Alguns polímeros deste grupo são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Exemplos de polímeros poli(α -ésteres).

| Nome | Sigla | Fórmula | Tempo de degradação (meses) |
|---------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Poli (ácido glicólico) | PGA |  | 6 - 12 |
| Poli (L- ácido Láctico) | PLLA |  | >24 |
| Poli (L-lactídeo-co-glicolídeo) | PLGA |  | 1 - 2 |
| Policaprolactona | PCL |  | 24 - 36 |

Adaptado de JAHNO, 2005; NAIR; LAURENCIN, 2007.

Entretanto, esses sistemas de liberação controlada por dispositivos biodegradáveis implantáveis são mais complexos em vista da cinética de liberação, podendo ocorrer pelo mecanismo de difusão, degradação ou uma combinação de ambos. Essa cinética pode variar de paciente para paciente, de acordo com a idade; estado e tipo da doença; bem como pH e temperatura corporal (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005; LAYCOCK *et al.*, 2017).

De acordo com a literatura, o processo de biodegradação dos poli (α - hidróxi ácidos), são descritos como uma sucessão de eventos. Inicialmente, o material sofre hidratação, devido a sua exposição ao meio aquoso do corpo. Em seguida, inicia-se o

processo de degradação, por meio da hidrólise das ligações ésteres com as moléculas de água, formando assim oligômeros ou monômeros solúveis e não tóxicos. O processo de degradação prossegue por processos biologicamente ativos realizados por enzimas ou pela clivagem hidrolítica passiva, causando a perda das propriedades mecânicas do polímero (como resistência a tração e a compressão) devido à perda de massa (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005; LAYCOCK *et al.*, 2017).

Estudos *in vitro* mostram que o processo de degradação dos poli(α -hidróxi ácidos) são inicialmente homogêneos, por ocorrer em toda amostra igualmente. Entretanto, este processo torna-se heterogêneo na extensão do material. Isto ocorre pelo alto efeito catalítico dos poli(α -hidróxi ácidos). Este efeito é possível pelo acúmulo de produtos ácidos provenientes da hidrólise no interior da matriz que catalisam a reação de degradação, causando assim deterioração mais acentuada no centro da matriz, como pode-se observar na Figura 4 (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

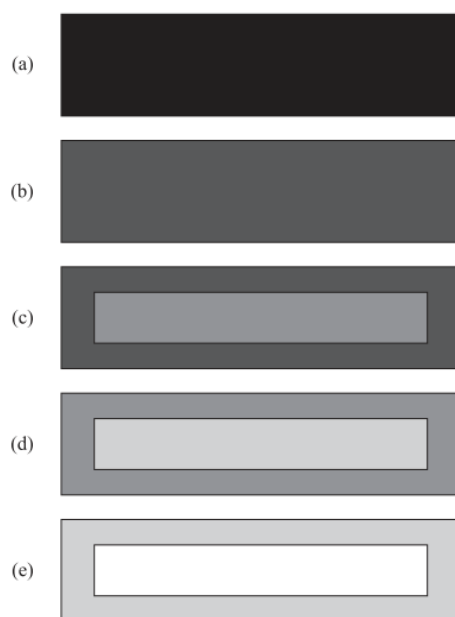


Figura 4: Etapas de Degradação dos poli (α -hidróxi ácidos) pelo efeito catalítico. (a) Amostra inicial, não degradada; (b) Absorção de água e início da hidrólise com diminuição da massa molecular; (c) Diferenciação da degradação entre a superfície e o centro da amostra, com acentuada diminuição da massa molar do centro; (d) Difusão de oligômeros solúveis através da camada superficial da amostra; (e) Estágio final da degradação com a presença de uma carcaça da amostra.

Fonte: BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005.

Existem variados métodos para produção de implantes subcutâneos biodegradáveis no formato cilíndrico, como: compressão, *solvent casting*, extrusão a quente, moldagem por injeção ou, mais recentemente, impressão 3D (STEWART *et al.*, 2018). Sendo possível obter-se diferentes taxas de degradação e sistemas de entrega de medicamentos utilizando o mesmo material em técnicas distintas (FIALHO; CUNHA, 2005). Para os polímeros poli(α -ésteres), que tem boa propriedade termoplástica, o uso da técnica de extrusão à quente vem se mostrando adequada, oferecendo como vantagem não exigir solventes para produção das hastes (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015; STEWART *et al.*, 2018).

3.4.1 Método de extrusão à quente aplicado na indústria farmacêutica

O processo de extrusão a quente consiste na fusão do material sob temperatura elevada. Esse material é forçado, com auxílio de parafusos, a passar por uma matriz com o objetivo de serem obtidos novos produtos com forma e densidade uniformes (JANI; PATEL, 2014; PESSI; PAGLIOSA, 2018; STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

O processo de extrusão (Figura 5) consiste em alimentar o funil do equipamento com o material moído ou granulado, o qual através da gravidade cairá sobre a rosca que o transportará por um cilindro aquecido por resistência elétrica, parte deste calor é promovido pelo atrito do material com as paredes do cilindro e pelo atrito entre os materiais. Uma vez fundido, o material é moldado na forma desejada e resfriado a temperatura ambiente. Assim, a execução da extrusora normalmente pode ser dividida em várias etapas que podem ser controladas de modo a modificar as propriedades finais do produto (PATIL; TIWARI; REPKA, 2016; TAN; MANIRUZZAMAN; NOKHODCHI, 2018), são elas:

- 1- Alimentação;
- 2- Aquecimento do material;
- 3- Mistura e transporte;
- 4- Fluxo através da matriz.

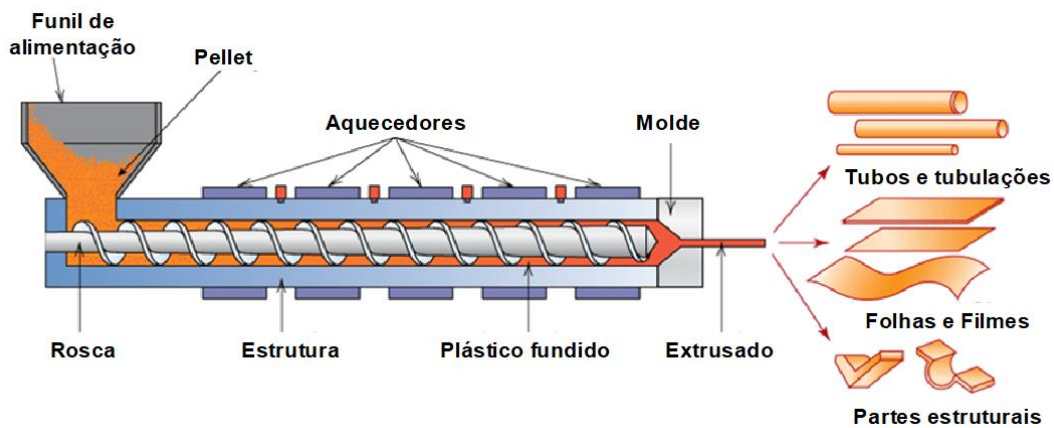


Figura 5. Apresentação esquemática de uma extrusora.

Fonte: adaptado de BETAEQ - Startup de comunicação e ensino sobre engenharia química, 2016.

O método de extrusão a quente foi usado pela primeira vez para formulação de fármacos nos anos 80 (REPKA *et al.*, 2018). Desde então, esta técnica tem se mostrado promissora no processo de desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, na qual o princípio ativo é disperso em uma matriz polimérica. As aplicações mais conhecidas são o aumento da solubilidade de compostos pouco solúveis em água, no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, preparo de nanopartículas e outros (SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019). As técnicas de extrusão a quente mostraram-se eficientes e oferecem muitas vantagens quando comparada as técnicas tradicionais de obtenção de dispositivos farmacêuticos. No Quadro 5 é possível observar vantagens e desvantagens dessa técnica (MELOCCHI *et al.*, 2016; SAREEN; JOSEPH; MATHEW, 2012; SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019).

Quadro 3. Benefícios e limitações no uso do processo de extrusão a quente na indústria farmacêutica.

| Benefícios | Limitações |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Processo contínuo. | Técnica limitada a compostos termolábeis. |
| Alto rendimento. | Número limitado de polímeros estáveis ao calor. |
| Técnica livre de solventes. | Requer matérias-primas com propriedades de alto fluxo. |
| Aumenta a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água em administração oral. | Necessidade de alta energia para o aquecimento da extrusora. |
| Não requer processamento a jusante. | |
| Útil para baixo índice de compressibilidade de IFAs. | |
| Pouca exposição ao oxigênio no canal de extrusão. | |
| Menos etapas de processamento. | |
| Facilidade de aumento de escala. | |

Fonte: MELOCCHI *et al.*, 2016; SAREEN; JOSEPH; MATHEW, 2012; SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019.

Desde o surgimento dessa técnica, uma grande variedade de aplicações inovadoras usando a técnica de extrusão a quente surgiram, possibilitando o desenvolvimento de diferentes tipos de sistemas de liberação de medicamentos. Tais como para a administração oral na forma de grânulo e comprimidos; e na administração de sistemas transdérmico, transmucosa e subcutânea (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015). Alguns implantes subdérmicos no formato cilíndrico comercializados utilizam a técnica de extrusão à quente, como Zoladex[®], Suprefact Depot[®] e Implanon[®] (STEWART *et al.*, 2018). Mesmo com potencial reconhecido, este processo foi pouco utilizado em produtos comercializados. Entretanto, pode-se observar maior interesse nesta área pela quantidade de medicamentos aprovados pelo FDA nos últimos quatro anos (Quadro 4) (SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019; STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

Quadro 4. Formas farmacêuticas produzidas por extrusão a quente aprovadas pelo FDA nos últimos quatro anos.

| Forma farmacêutica | Nome comercial | Indicação de tratamento | Ano de aprovação |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Oral | Venclyx [®] | Leucemia linfocítica crônica | 2016 |
| | Maviret [®] | Vírus da hepatite C | 2017 |
| Implantes | Probuphine [®] | Dependência de opáceos | 2016 |
| | Annovera [®] | Anel vaginal contraceptivo | 2018 |

Fonte: adaptado de SIMÕES; PINTO; SIMÕES, 2019.

A extrusora usada para fins farmacêutico necessita atender a alguns requisitos regulamentares diferentes das extrusoras usadas na fabricação de plásticos. As peças que entram em contato com o material não devem ser reativas ou serem absorvidas pelo produto final, o mesmo serve para os óleos usados como lubrificante do maquinário, que precisam estar de acordo com o preconizado pelo órgão regulatório (TAN; MANIRUZZAMAN; NOKHODCHI, 2018). O equipamento precisa ser limpo, esterilizado e validado regularmente de acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 301 (ANVISA, 21 DE AGOSTO DE 2019) que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. E, para isso, a extrusora é adaptada para melhor facilidade de desmontagem. Parâmetros do processo, como taxa de alimentação, temperatura, velocidade do parafuso, viscosidade do fundido, amperagem do inversor, torque e pressão devem ser controlados e documentados. O mesmo é necessário para os materiais utilizados na composição do medicamento, desde a matriz polimérica, o princípio ativo e os excipientes (plastificantes, agentes modificadores, lubrificante, agentes modificadores de liberação antioxidantes e aditivos diversos) devem possuir as seguintes características (MANIRUZZAMAN; NOKHODCHI, 2016; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016):

- Devem atender aos mesmos níveis de pureza e segurança que os usados em formas farmacêuticas tradicionais;
- Devem ser capazes de se deformar facilmente dentro da extrusora e solidificar ao sair dela;
- Devem ser termoestáveis e manter uma estabilidade física e química aceitável durante o processo extrusão a quente e, posteriormente, durante o armazenamento a longo prazo. A estabilidade térmica dos compostos individuais é um pré-requisito para o processo, embora o curto tempo de processamento utilizado no processo de extrusão não limite o uso de todos os compostos termolábeis;
- A desejada libertação *in vitro* e o desempenho *in vivo* devem ser alcançados pela forma de dosagem final.

Como apresentado, a técnica de extrusão a quente tem se mostrado adequada no uso de polímeros poli(α -ésteres) alifáticos sintéticos sendo os mais investigados para produção de implantes biodegradáveis os polímeros PGA, PCL, PLA e o PLGA (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015; STEWART *et al.*, 2018). Tendo um destaque especial o PLGA, encontrado em muitos implantes subdérmico biodegradáveis no formato cilíndrico comercializados (COSTA, 2018; STEWART *et al.*, 2020). Entretanto, alguns pesquisadores relataram a viabilidade da utilização da técnica de extrusão no desenvolvimento de filamentos utilizando os polímeros PCL e PLA para produção de novas formas farmacêuticas devido à sua biocompatibilidade, resistência mecânica, facilidade de formulação (possibilidade de utilização de processos térmicos), custo relativamente baixos quando comparados ao PLGA, degradação lenta, possibilidade de misturas de polímeros e ambos serem aprovados pelo FDA para contato direto com fluidos biológicos (GUERRA *et al.*, 2018; NAVARRO-BAENA *et al.*, 2016; STEWART *et al.*, 2018). No Quadro 5, encontra-se algumas das pesquisas com PCL e PLA.

Quadro 5. Filamento de PCL e/ou PLA produzidos por extrusão a quente carregados com fármacos.

| Polímero | Fármaco | Excipiente | Fonte |
|-------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| PLA | Sulfato de Gentamicina ou Metotrexato | Óleo de silicone | NICHOLSON <i>et al.</i> , 2015 |
| PLA | Vapreotide | --- | ROTHEN-WEINHOLD <i>et al.</i> , 2000 |
| PLA PCL PEG | Progesterona | Polisorbato 80 e dodecil Sulfato de Sódio | FU; YU; JIN, 2018 |
| PLA PEG | Dexametasona | Hidroxiapatita (Cerâmica) | LI <i>et al.</i> , 2018 |
| PCL | Metais antimicrobianos (zinco, cobre e prata) | --- | MUWAFFAK <i>et al.</i> , 2017 |
| PCL ou PLA | Entecavir | --- | HENRY <i>et al.</i> , 2019. |

Legenda: Polietilenoglicol (PEG), Poli (ácido láctico) (PLA) e Policaprolactona (PCL).

Fonte: próprio autor.

3.5 Poli (ácido láctico)

O poli(ácido láctico) (PLA) é um polímero termoplástico com constituição unitária $(C_3H_4O_2)_n$ (Figura 6), com temperatura de fusão variando entre 130 a 180°C, biodegradável e bioreabsorvível, rígido e resistente, difícil de deformar ou flexionar, com alta dureza, sendo indicado, para produção de protótipos que não sejam submetidos às condições de alto esforço, atrito ou alta temperatura. Sua baixa contração e alta fluidez durante processos de extrusão permite produzir peças com bom acabamento superficial e alta precisão dimensional (CROUCILLO *et al.*, 2018).

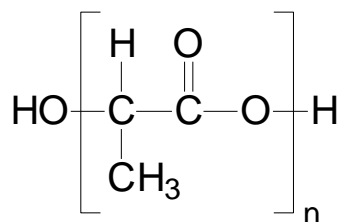


Figura 6. Constituição unitária do PLA.

Fonte: BRITO *et al.*, 2011.

O monômero ácido 2-hidroxiopropanoico, popularmente chamado de ácido lático, pode ser obtido por métodos químicos e bioquímicos, sendo o segundo o mais usual. A partir da fermentação do amido de milho e outros polissacarídeos presentes em matérias-primas baratas e abundantes como milho, beterraba, batata, cana-de-açúcar e outras biomassas, é possível produzir o ácido lático. Sua característica biodegradável possibilita o retorno do polímero como biomassa, sendo possível a sua reciclagem e retorno a sua forma polimérica (MEHTA *et al.*, 2005). O ácido lático apresenta isomeria ótica, sendo ambos enantiômeros (D- e L-) (Figura 7). A produção de um enantiômero específico se dá pela escolha adequada do microorganismo para a fermentação, como por exemplo a utilização do *Lactobacilli amylophilus* para a produção de L-ácido lático e do *L. delbrueckii* para produção de ambos os enantiômeros (AURAS; HARTE; SELKE, 2004; DOMINGUES, 2017).

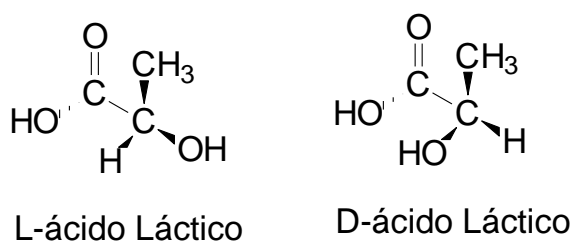


Figura 7. Estrutura química do L e D-ácido Láctico.

Fonte: AURAS; HARTE; SELKE, 2004.

O PLA pode ser obtido por 3 vias a partir dos isômeros de ácido lático (Figura 8), sendo elas: polimerização por condensação direta, polimerização por desidratação azeotrópica ou polimerização pela formação de lactídeo/abertura de anel. A mais utilizada para produção de PLA em larga escala é a última, a partir do lactídeo formado

nas etapas intermediárias, ou seja, L-lactídeo, D-lactídeo ou D,L-lactídeo, obtendo-se os seguintes PLA de alto peso molecular: PDLA, PLLA e PDLLA (Figura 9) cada um com características distintas. O PDLA e PLLA (dextrógiro e levógiro) são imagens especulares um do outro, ambos são opticamente puros e semicristalinos, enquanto o PDLLA é racêmico, amorfo e opticamente inativo (AURAS; HARTE; SELKE, 2004; MEHTA *et al.*, 2005).

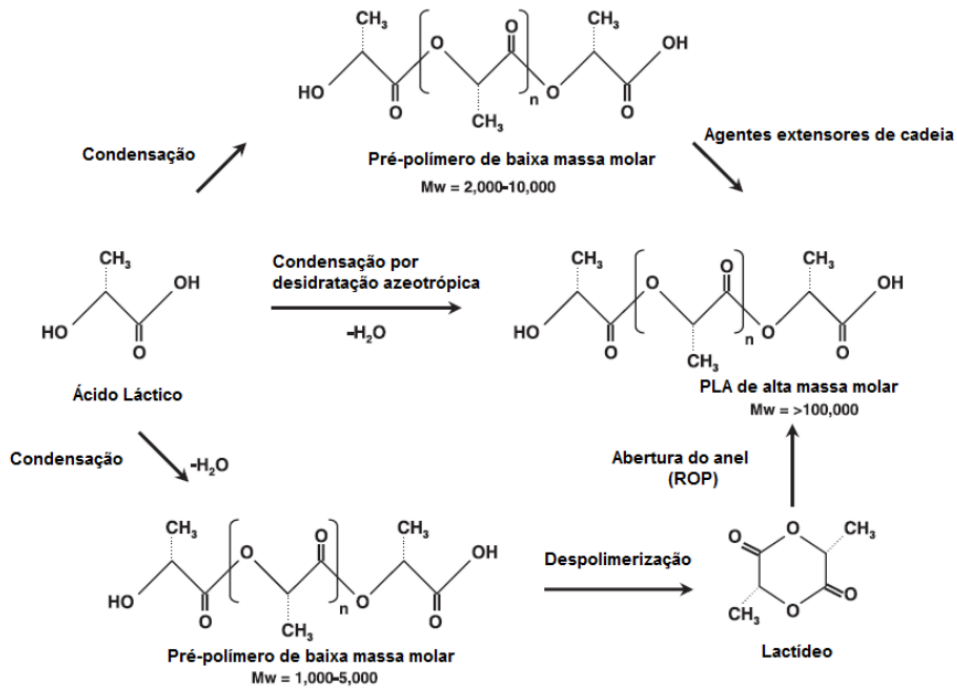


Figura 8. Esquema de obtenção do PLA a partir do ácido láctico.

Fonte: CARVALHO, 2013.

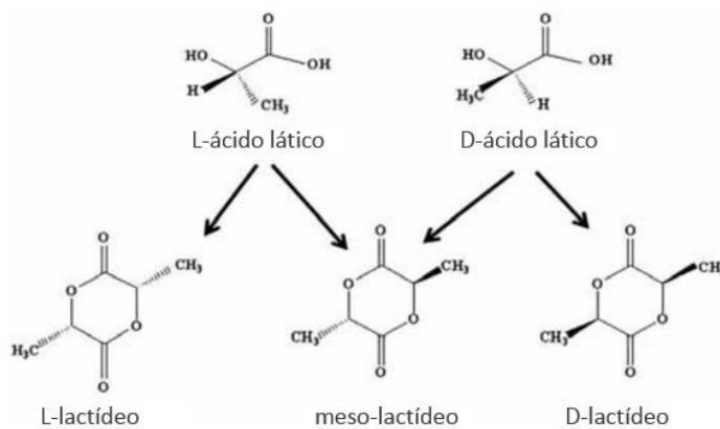


Figura 9. Isômeros de polilactídeos.

Fonte: DOMINGUES, 2017.

Entre os polímeros biodegradáveis, o PLA, tem se destacado e é intensamente investigado para aplicações biomédicas por ser imunologicamente inerte, por levar de 6 meses a 2 anos para se degradar quando exposto ao meio biológico e pela boa adesão da célula em sua superfície. Essa última se dá devido sua característica hidrofóbica que possibilita a aderência de materiais biológicos como microrganismos, enzimas, células e proteínas à sua superfície (STEWART *et al.*, 2018; TROVATTI *et al.*, 2016).

Li e colaboradores, foram os pioneiros no estudo da autocatálise desse polímero em 1990. Em sua pesquisa foram estudados o perfil de degradação do poli (D-L-ácido láctico) em dois meios aquosos: (i) solução salina e (ii) tampão fosfato com pH 7,4. Segundo os autores, após 12 semanas de análise *in vitro* em solução tampão fosfato, a diminuição de massa na parte interna do material foi significativa (LI; GARREAU; VERT, 1990a, 1990b, 1990c). Resultados semelhantes foram observados *in vivo* e a degradação heterogênea também foi confirmada em estudos posteriores (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005; LAYCOCK *et al.*, 2017).

Embora o PLA se mostre um polímero promissor, existem algumas desvantagens na sua aplicação biomédica, como a fraca ductibilidade e a influência da temperatura e do pH na degradação do PLA. Esta última, característica pode causar problemas em sistemas de liberação controlada de medicamentos, pois o perfil de liberação pode variar em cada paciente (STEWART *et al.*, 2018; TROVATTI *et al.*, 2016).

Algumas aplicações de destaque do PLA na engenharia de tecido são em implantes dentários e ortopédicos, na hemodiálise, em sistemas de liberação controlada de medicamentos (ADAMUS *et al.*, 2012; CUIFFO *et al.*, 2017; DOMINGUES, 2017; GAO; LIU; XUE, 2014; TYLER *et al.*, 2016; ZHU *et al.*, 2015) e, mais recentemente, no desenvolvimento de implantes e sistemas de liberação controlada por tecnologia de impressão 3D (STEWART *et al.*, 2020; TAPPA; JAMMALAMADAKA, 2018; WANG *et al.*, 2018).

3.6 Policaprolactona

A policaprolactona, ou poli (ϵ -caprolactona) (PCL) é um polímero sintético termoplástico, composto por unidades repetidas linearmente de hexanoatos e com constituição unitária $(C_6H_{10}O_2)_n$ (Figura 10). Pode ser sintetizado por meio da

polimerização via abertura de anel do monômero ϵ -caprolactona com a utilização de catalisadores aniônico, catiônico ou de coordenação; e em combinação, a utilização de iniciador compostos por átomos ativos de hidrogênio, como por exemplos os álcoois (etanol, propanol e outros), como mostra na Figura 11 (JUNIOR, 2004; SANTOS, 2018; WOODRUFF; HUTMACHER, 2010).

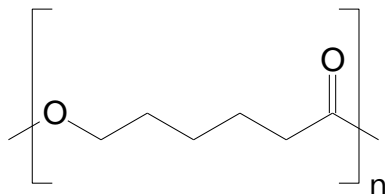


Figura 10. Constituição Unitária do PCL

Fonte: SANTOS, 2018.

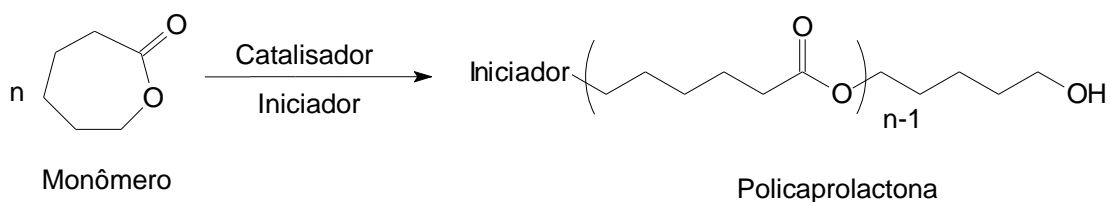


Figura 11. Síntese do PCL.

Fonte: JUNIOR, 2004.

Com baixo ponto de fusão (50-64 °C) e baixa viscosidade, o PCL é compatível com ampla variedade de técnicas de processamento de polímeros, como a moldagem e a extrusão a quente. Outra característica especial apresentada pelo PCL é a grande possibilidade de miscibilidade ou compatibilidade mecânica com outros tipos de polímeros, possibilitando diversas combinações de misturas poliméricas obtendo comportamentos específicos para cada finalidade desejada, como estender ou encurtar o período de degradação (JUNIOR, 2004; ONDER; YILGOR; YILGOR, 2018; TROVATTI *et al.*, 2016).

Estudado e sintetizado pela primeira vez na década de 1930, tornou-se comercialmente disponível pela sua total degradação por microrganismos (VAN NATTA; HILL; CAROTHERS, 1934). Por ser biocompatível, biodegradável e bioreabsorvíveis, o PCL tornou-se amplamente estudado durante as décadas de 1990 e 2000, na ciência de biomateriais com grande interesse na engenharia tecidual, devido

suas propriedades reológicas e viscoelásticas superiores aos polímeros reabsorvíveis já estudados na época, como PLA, PGA ou PLGA. Com taxa de degradação total entre 2 a 3 anos (dependendo do tamanho do dispositivo e da massa molar inicial), este poliéster tem sido frequentemente utilizado e estudado em aplicações como produção de sistema de liberação controlada de fármacos, curativos, *scaffolds* para regeneração de nervos, ossos, cartilagem, peles e vasos sanguíneos (ROSA; PENTEADO; CALIL, 2000; SAILEMA-PALATE *et al.*, 2016; TROVATTI *et al.*, 2016) e, mais recentemente, na tecnologia de impressão 3D, no desenvolvimento de medicamentos com liberação controlada de fármaco e implantes (GOYANES *et al.*, 2016; KAČAREVIĆ *et al.*, 2018; MATHEW *et al.*, 2020; MUWAFFAK *et al.*, 2017).

A técnica de extrusão à quente se mostra apta para desenvolvimento de filamentos de PCL e/ou PLA carregados com OLA. Ao longo da revisão foi observado que as formas farmacêuticas produzidas por esta técnica pode ser uma alternativa positiva na melhora da biodisponibilidade do fármaco OLA no organismo humano, assim como a forma de administração via implante subcutâneo pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento da esquizofrenia. Logo, técnicas de caracterização são necessárias no desenvolvimento de medicamento, podendo assim comprovar a eficiência, segurança e reprodutibilidade do sistema proposto.

3.7 Caracterização de medicamentos

Após a descoberta do IFA, o desenvolvimento de medicamentos tem o objetivo de criar formas farmacêuticas capazes de promover a resposta terapêutica desejada de forma eficaz, segura e com possibilidade de reprodutibilidade industrial. Geralmente, utilizando-se adjuvantes ou excipientes que permitirão transformar o IFA em medicamentos na via de administração desejada. A pré-formulação consiste no estudo das propriedades físicas e químicas do IFA, dos excipientes e da combinação dos dois. O tipo de informação e as técnicas empregadas nessa caracterização irá depender da forma farmacêutica a ser desenvolvida (FILHO, 2010; SILVA; LARANJEIRA; PANONTIN, 2018; TESTA, 2014).

Um conjunto de técnicas podem ser utilizadas com o objetivo de garantir o desempenho satisfatório do processo de produção, minimizando problemas indesejados de estabilidade, incompatibilidade do IFA/excipiente e, principalmente a segurança e a

eficácia do medicamento produzido (JUNIOR, 2015; SENGUPTA; CHATTERJEE; TEKADE, 2018). Várias técnicas analíticas tem destaque não somente na pré-formulação de medicamentos como no controle de qualidade dos mesmos, estando descritas e padronizadas por órgãos reguladores como, por exemplo, na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019).

Para os implantes desenvolvidos no presente trabalho, as principais análises realizadas foram: cristalinidade, térmica, morfológica, química, teor e liberação *in vitro*. Que serão mais bem detalhadas nos item subsequentes.

3.7.1 Análise de Cristalinidade

McCrone e Haleblan (1969) definiram polimorfismo como a habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes, caracterizadas por diferentes rearranjos atômicos. Por consequência, cada polimorfo é uma fase cristalina distinta, com diferentes propriedades físico-químicas.

Mesmo sendo descoberto a mais de um século, o polimorfismo é um assunto atualmente muito abordado pelo setor farmacêutico (SILVEIRA *et al.*, 2019). Os polimorfos implicam em diferenças significativas nas propriedades do fármaco como biodisponibilidade, velocidade de dissolução, solubilidade, estabilidade física e química, densidade, comportamentos de fluxo, morfologia e ponto de fusão. Além disso, misturas de IFAs com adjuvantes ou excipientes, assim como a técnica empregada na produção da forma farmacêutica, podem influenciar na sua cristalinidade, afetando propriedades importantes que interferem no desempenho do medicamento (BRANDÃO, 2003; DA SILVA; IHA, 2010; JUNIOR, 2015; MARTINS, 2010).

Portanto, trata-se de um fenômeno impactante para indústria farmacêutica, sendo necessário um grande controle e monitoramento das formas cristalinas de medicamentos de fármacos novos ou genéricos (TEODORO; CUSTODIO; NAPOLITANO, 2018). No Brasil, a ANVISA, com a norma técnica nº 02 de 2017 para o registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo, disponibilizou a apresentação conceitual dentro do campo farmacêutico, no qual o termo polimorfismo é utilizado tanto para polimorfos (IFAs com mesma fórmula química, mas com diferentes estruturas cristalinas) quanto para amorfos (arranjos desordenados de moléculas do IFA que não possuem uma estrutura de cristal distinguível), geralmente aceito como a forma oposta a cristalina. E, com as RDCs 166

e 167, ambas de 24 de julho de 2017, que são a normatização dos polimorfos segunda a ANVISA, por meio de validações de métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as suas fases de produção, o que implica na transparência quanto à metodologia de validação e ocorrência de polimorfismo em fármacos (ANVISA, 2017b, 2017c).

A cristalinidade de polímeros é o empacotamento das cadeias moleculares, de forma a gerar uma estrutura ordenada. Entretanto, diferente de substâncias moleculares mais simples, como, por exemplo, a água e o metano que são caracterizados como totalmente cristalina em estado sólido, os polímeros, devido seu tamanho e complexidade são, com frequência, parcialmente cristalinos (ou semicristalinos), possuindo regiões cristalinas que se encontram dispersas no interior do material amorfo restante. Desta forma, os polímeros são geralmente medido em porcentagem de parte cristalina, dependendo da estrutura química, da massa molar e do tratamento físico, incluindo temperatura, misturas de materiais, tempo e forças a que foi submetido o material. Igualmente aos fármacos, a cristalinidade de polímeros é um importante parâmetro de definição das propriedades físico-químicas deste material como as propriedades elétricas e ópticas, dureza, ponto de fusão, solubilidade, densidade e estabilidade (CALLISTER JR., 2011; CANEVAROLO JR., 2017; MANO; MENDES, 2003).

A técnica de difração de raio X (XRD) consiste no espalhamento da radiação X por estruturas organizadas (cristais), que a partir da medição de ângulos e intensidade de difração é possível identificar diferentes polimorfos, já que cada forma cristalina é característica e específica de uma substância. O difratômetro, equipamento que realiza a essa análise, detecta os raios difratados e gera padrões de difração formado por linhas e picos de diferentes posições e intensidade; posições estas que são fixas e características de cada substância, como uma impressão digital (ANVISA, 2019; CANEVAROLO JR., 2017).

Especificamente, a OLA pode ser cristalizada em 25 formas diferentes, entre elas cerca de sete (7) possuem interesse farmacêutico. Dessas, três são polimorfos anidros (I, II e III), três polimorfos diidratados (B, D e E) e um hidrato (KOLODZIEJSKI *et al.*, 2011; POLLA *et al.*, 2005). Dentre as formulações comercializadas, os polimorfos anidros I e II são descritos em 2 patentes depositadas pela Eli Lilly®. A primeira em 1992 (US 5,229,382) que descreve a síntese do polimorfo

II e a segunda em 1998 (US 5,736,541), que descreve a obtenção e utilização do polimorfo I, uma vez que o polimorfo II apresenta características de metaestabilidade, que ao ser exposta ao ar apresenta mudança na coloração do medicamento, sendo inadequada para o uso comercial em formulações farmacêuticas, especialmente para uso de pacientes psicóticos (BUNNELL; HENDRIKSEN; LARSEN; 1998; CHAKRABARTI; HOTTEN; TUPPER, 1993; TESTA *et al.*, 2019).

Na literatura, há a confusão entre alguns autores, na nomeação dos polimorfos I e II da OLA. E por causa disso, alguns autores dizem que o Polimorfo I é estável, enquanto outros dizem que é metaestável. No entanto, diferentes formas de OLA foram amplamente caracterizadas por Testa e colaboradores (2019). Nesse estudo, os picos característicos para o polimorfo II de olanzapina estão em 2θ 8,9°; 10,4°; 12,9° e 18,4° e os picos característicos para o polimorfo I são aproximadamente 2θ igual a 8,6°; 12,4°; 14,4 e 16,9 (Testa *et al.*, 2019). No presente trabalho foi utilizada a mesma OLA caracterizada por Testa e colaboradores (2019). Portanto, a mesma nomenclatura para polimorfos da OLA foi usada, sendo o polimorfo I o estável e de interesse farmacológico.

O PCL e o PLA são polímeros semicristalinos. Desse modo, a cristalinidade desses materiais afetam suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, interferem na aplicação desses polímeros (REZGUI *et al.*, 2005). Os polímeros com um grau maior de cristalinidade são geralmente mais fortes e mais resistentes à dissolução e ao amolecimento pelo calor (CALLISTER JR., 2011). Geralmente, o grau de cristalinidade do PCL é alto, acima de 50%. Enquanto que para o PLA a porcentagem de isômero D e L em uma amostra podem interferir no grau de cristalinidade, sendo na maioria das vezes baixa, em torno de 15% (PATRÍCIO *et al.*, 2014; REZGUI *et al.*, 2005).

O estudo de misturas poliméricas está em crescente avanço, pois de forma fácil, rápida e com baixo custo é possível mudar diversas propriedades, tornando a mistura mais interessante e útil a uma específica área, como a farmacêutica, médica e biomédica (NAVARRO-BAENA *et al.*, 2016). Neste contexto, misturas de PLA e PCL, têm ganhado destaque em diversas pesquisas devido a ambos serem biodegradáveis e biocompatíveis, com atrativas propriedades referente ao comportamento térmico, mecânico, reológico e de biodegradação (NAVARRO-BAENA *et al.*, 2016).

Patrício e colaboradores (2014), observaram no estudo de fabricação e caracterização de *scaffolds* de PCL/PLA (50:50%, m/m), para aplicação na engenharia tecidual, que a mistura quando processada por extrusão à quente tende a ser mais cristalina do que os materiais de partida, devido ao ciclo de processamento composto por uma fase de calor e um processo de resfriamento lento, possibilitando o desenvolvimento de estruturas cristalinas. Este processo é mais observado no PLA, que tende a aumentar suas estruturas cristalinas no caso de misturas preparadas por fusão.

Wachirahuttapong, Thongpin e Sombatsompop (2016) estudaram a cristalinidade de misturas fundidas de PLA/PCL com proporções de 100/0, 90/10, 85/15, 80/20, 75/25 e 70/30 (PLA/PCL %, m/m) e observaram que a adição de PCL em PLA diminui a cristalinidade de PLA, o que interfere nas propriedades mecânicas das misturas. Tornando-se assim, uma mistura mais viscosa que, dependendo da sua aplicação, dificulta a moldagem do produto final.

3.7.2 Análise térmica

A análise térmica é realizada por um conjunto de técnicas que possibilitam medir, em função da temperatura, as propriedades físico-químicas de uma substância. Comumente, utilizam-se as técnicas que medem as variações de energia ou de massa como a análise termogravimétrica (TGA, do inglês, *thermogravimetric analysis*) e sua derivada (DTG) e a calorimetria diferencial de varredura (DSC, do inglês, *differential scanning calorimeter*) (ANVISA, 2019; CANEVAROLO JR., 2017). Na pré-formulação, estas técnicas são valiosas pois fornecem informações sobre pureza das matérias-primas e IFA, através de reações que podem ser endotérmicas (fusão, ebulição, sublimação, vaporização, dessolvatação, transições de fase sólida, degradação e transição vítrea) ou exotérmica (cristalização, decomposição oxidativa) e possíveis incompatibilidades entre os IFA e os excipientes (BRANDÃO, 2003; TESTA, 2014).

A partir da variação de massa da amostra em função da temperatura, a TGA possibilita determinar a temperatura de decomposição, temperatura em que se inicia o processo de desidratação, oxidação, combustão, entre outros processos, do IFA e dos adjuvantes ou excipientes usados na pré-formulação. Esta mesma análise é utilizada para investigar as possíveis alterações destas características ocorridas no medicamento formulado (CANEVAROLO JR., 2017; TESTA, 2014).

Para a análise por DSC, a amostra é submetida a uma programação de temperatura controlada pelo equipamento, assim é possível medir as variações de energia entre a amostra e uma determinada referência em função da temperatura e/ou tempo (CANEVAROLO JR., 2017; LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001). O IFA, os excipientes e medicamento formulado obtido são submetidos a esta técnica para investigar os eventos térmicos ocorridos quando submetidos a variações de temperatura, como: temperatura de fusão (T_m), calor específico (C_p), temperatura de cristalização (T_c) e temperatura de transição vítrea (T_g). Esta última corresponde a variação de capacidade calorífica e cristalinidade de um material polimérico (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001).

3.7.3 Análise morfológica

A microscopia eletrônica de varredura (SEM) permite, através de interações de elétrons com a amostra a análise da morfologia obtendo imagens de fácil interpretação e aparência tridimensional que permitem avaliar aspectos topográficos e a superfície da amostra (CANEVAROLO JR., 2017).

Os polimorfos da OLA, forma I e II, apresentam morfologia distinta, podendo ser diferenciados por imagens de SEM. O primeiro apresenta forma de placas (partículas planas de comprimento e largura semelhantes), enquanto a forma II possuem cristais na forma retangular fina (TESTA *et al.*, 2019; TIWARI; CHAWLA; BANSAL, 2007). O tamanho das partículas e as variações das estruturas cristalinas são informações importantes na pré-formulação de medicamentos, uma vez que detectado mudanças nessas características é possível prever possíveis problemas no processo de formulação (BRANDÃO, 2003).

A topografia da superfície dos filamentos obtidos é um fator importante para a boa compatibilidade de dispositivos médicos. No caso de implantes subcutâneos biodegradáveis as propriedades das superfícies são fatores importantes uma vez que esta parte é responsável pelo primeiro contato com o meio biológico e tem papel fundamental na compatibilidade do dispositivo com o meio a ser implantado, por meio da interação polímero-proteína. A presença de poros, rugosidade, imperfeições, microbolhas de gás e composição da superfície são fatores que podem aumentar a compatibilidade do dispositivo com o meio a ser implantado pela boa fixação das

proteínas na superfície, diminuindo as chances de rejeição pelo organismo humano, além de interferir no perfil de liberação do fármaco e no perfil de degradação do polímero (BOERSEMA *et al.*, 2016; FENG; ZHANG, 2018; IKADA, 1994; LI *et al.*, 2018; NOGUEIRA, 1999).

3.7.4 Espectrometria no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR)

A espectrometria de absorção no infravermelho médio (FTIR) consiste no estudo da interação da radiação eletromagnética com a matéria. Esta interação acontece através da absorção no infravermelho pela material levando a vibrações fundamentais moleculares características de cada grupo funcional, podendo assim, identificar e/ou determinar as características estruturais da amostra, principalmente sobre os grupos funcionais e ligações químicas (CANEVAROLO JR., 2017).

A técnica de FTIR permite caracterizar as formas hidratadas e anidras e a pureza dos IFAs, assim como possíveis interações químicas ocorridas entre o IFA e os adjuvantes ou excipientes no processo de produção de medicamentos (AYALA *et al.*, 2006). Paisana e colaboradores (2015), com objetivo de estudar o comportamento da OLA quando exposta a processos de pré-formulação de medicamentos que utilizam água, utilizou a técnica de FTIR para monitorar a conversão da OLA anidra em OLA hidratada e a utilização de polímeros como excipientes para reduzir e/ou impedir a hidratação do IFA.

3.7.5 Uniformidade de doses unitárias

De forma a assegurar administração da dose correta, cada unidade de um medicamento deve conter a quantidade de ativo conforme o declarado pelo fabricante. O teste de uniformidade possibilita avaliar a quantidade de IFA em cada unidade de um lote, verificando se esta quantidade é similar em todas as unidades testadas. A uniformidade de doses unitárias para formas farmacêuticas sólidas é estimada pelo método uniformidade de conteúdo (ANVISA, 2019).

O método uniformidade de conteúdo, segundo a Farmacopeia Brasileira – 6ª Edição (2019), consiste em pesar no mínimo trinta unidades e realizar o doseamento através da diluição de cada unidade em um solvente adequado, para obtenção de uma

solução homogênea contendo o fármaco e utilizar alíquotas de cada solução preparada para quantificação pela técnica analítica apropriada. Uma das técnicas indicadas pela Farmacopeia Brasileira – 6ª Edição (2019) é a espectrofotometria no ultravioleta visível (UV-vis), que consiste na absorção de energia eletromagnética por moléculas na faixa de comprimento de onda entre 380 – 780 nm. Esta técnica permite identificar e quantificar substâncias, como os IFAs presentes em medicamentos, a partir da preparação de soluções com concentração na ordem de 10 mg/mL de IFA. As amostras são preparadas pela dissolução do medicamento em solvente que não absorvem na região espectral do IFA. Os resultados obtidos são analisados estatisticamente, no qual procedimentos matemáticos são aplicados aos resultados experimentais para estimar a potência da amostra e validar a precisão do ensaio (ANVISA, 2019).

3.7.6 Análise de liberação *in vitro* do fármaco

Esta técnica visa estudar a dissolução do fármaco, ou seja, a transferência de moléculas no estado sólido para uma solução conhecida que simule as condições do corpo humano. Esse estudo é de extrema importância para liberação do fármaco, especialmente os de baixa solubilidade, pois este processo elucidará a possível velocidade e concentração de absorção do fármaco pelo organismo (MANADAS; EUGÊNIA; VEIGA, 2002; NART, 2015). No teste de liberação, a forma farmacêutica é colocada em contato com um líquido de interesse e em intervalos de tempo pré-determinados alíquotas são coletadas e quantificadas por meio de técnica analítica adequada determinando em função do tempo o percentual de fármaco liberado (ANVISA, 2019).

Preconiza-se que o teste de liberação seja feito em um aparelho de dissolução descrito na a Farmacopeia Brasileira – 6ª Edição (2019), que consiste em três componentes: (i) recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (cubas), feito de vidro boro silicato, plástico ou outro material transparente e inerte, com possibilidade de adaptação de tampa com material inerte, com aberturas para agitador, termômetro e coleta de amostra. As cubas podem ter capacidade interna de um, dois ou quatro litros; (ii) hastes de aço inoxidável para promover a agitação do meio, que podem ser por dois métodos: método 1 (cestas) ou método 2 (pás); (iii) Motor para ajuste de velocidade de rotação da haste de forma específica a cada monografia. Na Figura 12, é

demonstrado a visão geral de um dissolutor fabricado pela Distek, Inc. (Evolution Model 6300, modelo Dissolution Test System).

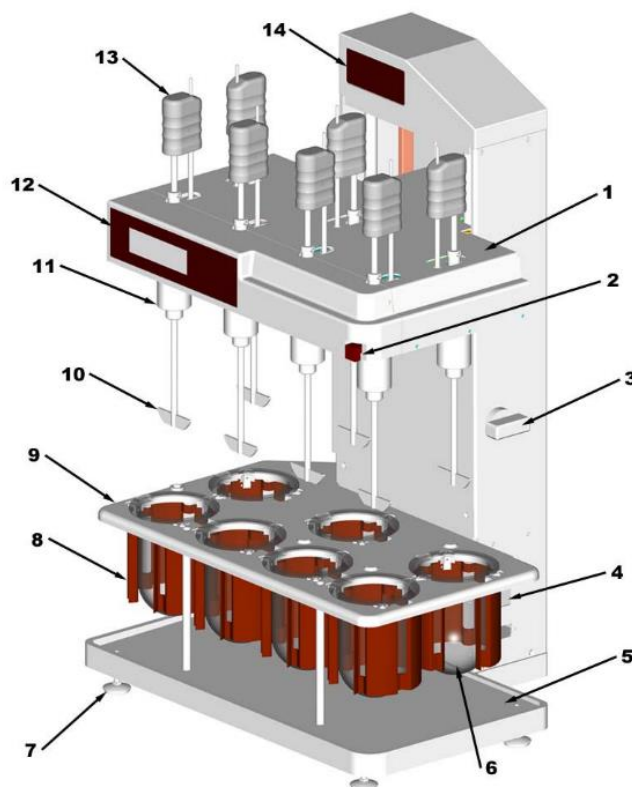


Figura 12. Visão geral de um dissolutor fabricado pela Distek, Inc. 1- Unidade de acionamento; 2- Liberação do freio; 3- Botão de ajuste de altura; 4- Chave de força; 5- Placa base; 6- Cubas de vidro; 7- Pés niveladores; 8- Conjunto de aquecedores; 9- Placa de suporte das cubas; 10- Hastes método 2 (pás); 11- Eixo de rotação; 12- Tela de LCD frontal para controle de parâmetros; 13- Punho do Eixo; 14- Painel LED superior para controle de parâmetros.

Fonte: DISTEK, 2019.

No método 1, a extremidade da haste de aço inoxidável é adaptada com uma cesta do mesmo material (Figura 13), confeccionada com uma tela padrão de 0,25 mm de diâmetro de fio e abertura de malha quadrada de $(0,40 \pm 0,04)$ mm (mesh 40). A amostra deve ser colocada na cesta ainda seca antes do início do teste e, durante a execução, a parte inferior da cesta deve ser mantida a uma distância de 25 ± 2 mm do fundo interno da cuba com o meio de dissolução (ANVISA, 2019).

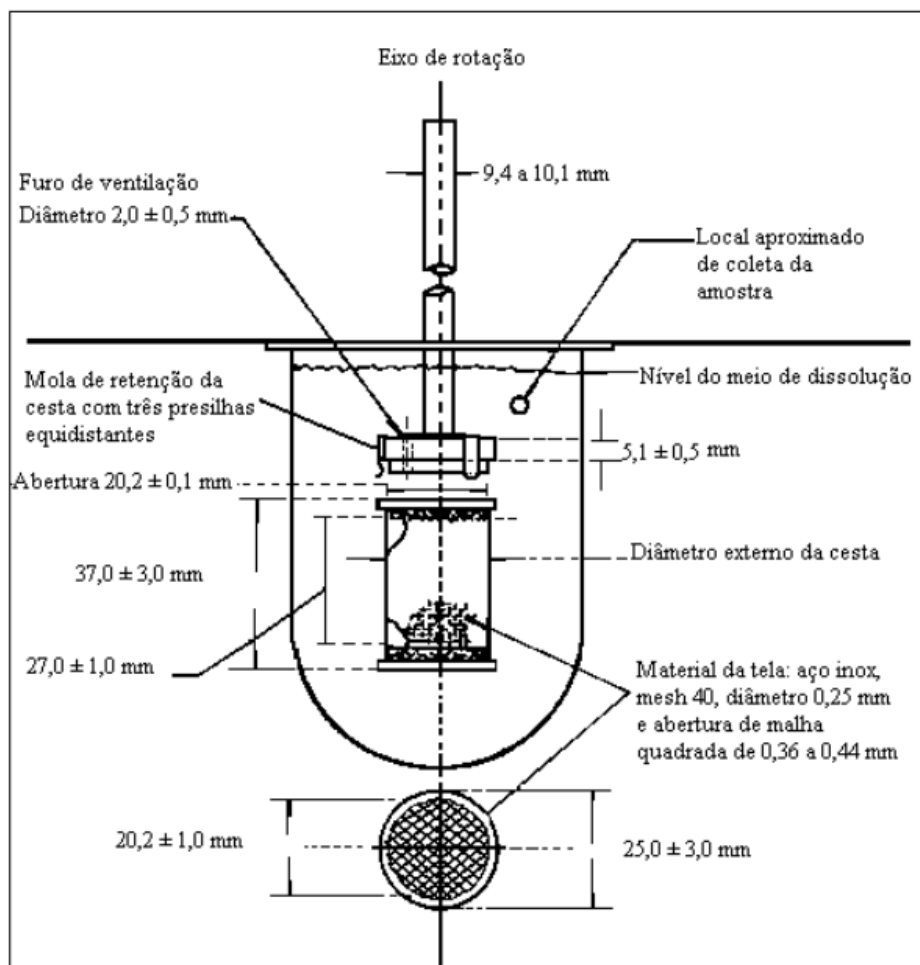


Figura 13. Método 1 (Cestas). A cesta e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho.

Fonte: ANVISA, 2019.

No método 2, a extremidade da haste de aço inoxidável é adaptada com uma pá (Figura 14), que em sua execução gira suavemente a uma distância de 25 ± 2 mm entre o extremo da pá e o fundo interno da cuba com o meio de dissolução. A amostra deve ser adicionada antes do início do teste e, é importante que as mesmas não flutuem no meio de dissolução para que não ocorra a deformação e/ou desintegração por atrito da forma farmacêutica sólida (ANVISA, 2019).

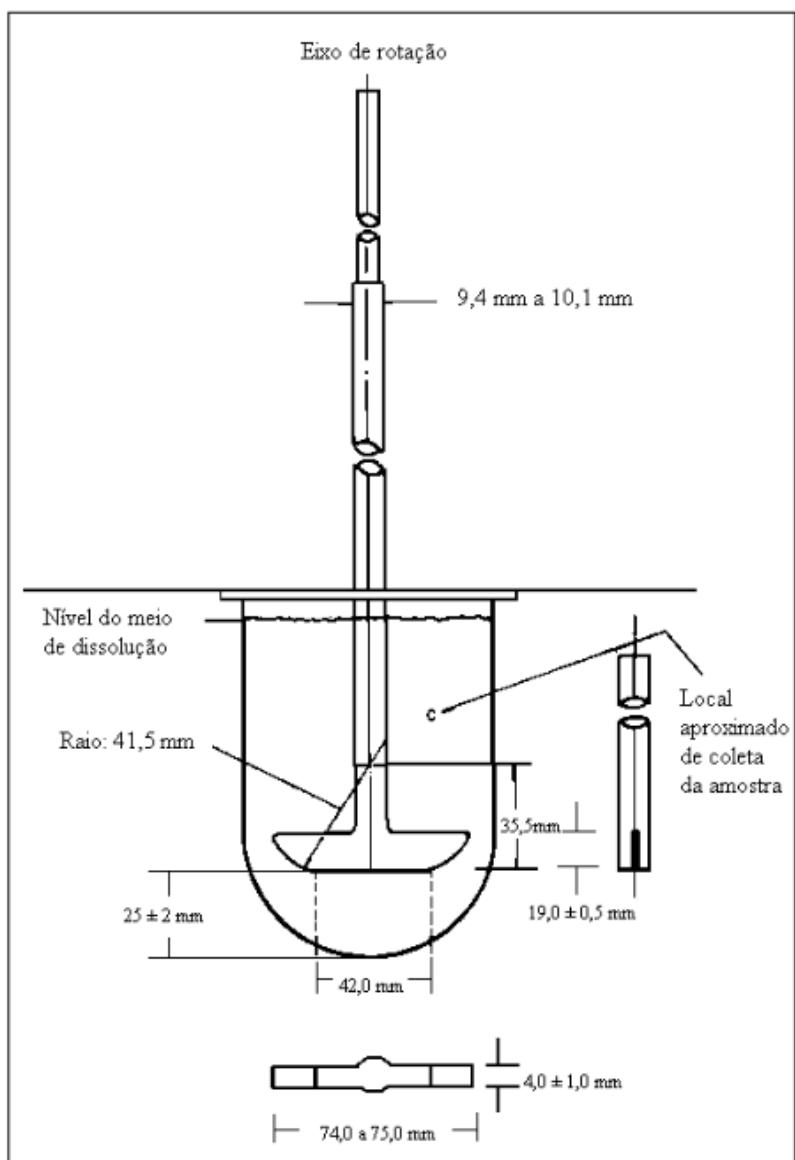


Figura 14. Método 2 (Pás). A pá e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho.

Fonte: ANVISA, 2019.

Para os métodos 1 e 2, a Farmacopeia Brasileira (2019) descreve procedimento geral, no qual a temperatura ($37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$) e a velocidade de agitação (variável conforme a monografia da forma farmacêutica a ser analisada) do meio deve ser mantida constante em todo o procedimento, mesmo no momento pré-determinado para retirada da alíquota. As alíquotas, quando necessário, podem ser filtradas e dissolvidas para quantificação do fármaco pela técnica analítica de escolha que, posteriormente, pode ser empregado em modelos matemáticos para o entendimento do sistema de liberação.

3.7.6.1 Modelos matemáticos para avaliação da cinética de liberação do IFA

Modelos matemáticos são ferramentas poderosas no desenvolvimento de medicamentos e sistemas de administração de medicamentos. Tais modelos são utilizados na modelagem farmacocinética para a melhoria de todo tipo de terapia medicamentosa e em pesquisas de novos sistemas de liberação controlada, na verificação experimental do processo de liberação (MORAIS, 2017; WEISER; SALTZMAN, 2014)

Na liberação de fármaco em dispositivos poliméricos, diversos mecanismos podem ser observados, como a difusão de água para o interior do dispositivo, a difusão do fármaco para fora do dispositivo, a dissolução do fármaco, o inchamento do polímero, o relaxamento da cadeia polimérica, a erosão da matriz no início do contato com o meio, porosidade da matriz, entre outros. É possível que alguns destes mecanismos ocorram em sequência, em que a etapa mais lenta é a limitante do processo, podendo a descrição matemática da liberação ser simplificada pela etapa limitante (MANADAS; EUGÉNIA; VEIGA, 2002; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

Adolf Fick (1855) foi o primeiro a procurar quantificar o processo de difusão ao adotar método matemático (MANADAS; EUGÉNIA; VEIGA, 2002). A partir da lei de Fick (Equação 1) é possível descrever casos diferentes de difusão da matéria ou energia em um meio sem equilíbrio químico ou térmico inicialmente, podendo avaliar e quantificar o transporte de massa ocorrido por difusão. Um exemplo de aplicação desta equação é em sistemas reservatórios onde a membrana polimérica envolve um volume de fármaco (MANADAS; EUGÉNIA; VEIGA, 2002; MORAIS, 2017; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

$$F = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1)$$

Sendo F a taxa de transferência de massa (fluxo do fármaco), $\partial c / \partial x$ o gradiente de concentração das espécies envolvidas e D o coeficiente de difusão. O sinal negativo sugere que a difusão ocorre na direção oposta ao aumento da concentração.

Derivada da Equação 1, a segunda lei de Fick (Equação 2) leva em consideração o balanço de massas, que relaciona a taxa de variação da concentração com o tempo em

um ponto e a variação da concentração nas vizinhanças deste ponto. Em sistemas matriciais onde o fármaco é disperso por toda a matriz polimérica, esta lei pode ser aplicada (MORAIS, 2017; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (2)$$

Sendo c a concentração das espécies envolvidas, t o tempo, D o coeficiente de difusão e x , y e z as coordenadas espaciais.

A partir das leis de Fick foram criados modelos para tentar explicar a liberação de fármacos. Por não existir um único tipo de liberação de fármaco, alguns modelos matemáticos teóricos foram definidos. Entretanto, algumas considerações precisam ser feitas antes da utilização de qualquer equação. Sendo, para os casos mais simples, as seguintes suposições usadas para embasar as teorias (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012):

- A etapa limitante é o transporte de massa pela difusão (geralmente do fármaco);
- A condição *sink* (volume do meio pelo menos três vezes maior do que o necessário para se obter uma solução saturada do fármaco) precisa ser atingida durante todo o tempo de liberação;
- O dispositivo não pode sofrer erosão durante a liberação do fármaco;
- O coeficiente de difusão das espécies é constante;
- O inchamento do dispositivo é insignificante ou acontece rapidamente atingindo o equilíbrio;
- A resistência à transferência de massa devido a não agitação do líquido nas fronteiras é insignificante.

Alguns dos principais modelos de liberação de fármacos em sistemas poliméricos são:

1- Cinética de ordem zero

Modelo linear que avalia a dissolução de formas farmacêuticas que não se desintegram e liberam o IFA lentamente, como em sistemas transdérmicos, osmóticos e

comprimidos revestidos. Esta relação está apresentada na equação 3 (DA COSTA, 2002; DASH *et al.*, 2010).

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (3)$$

Onde, Q_t a quantidade de fármaco dissolvido no tempo t , Q_0 é a quantidade do fármaco inicial na solução e K_0 a constante de velocidade aparente de dissolução ou constante de liberação de ordem zero.

2- Cinética de primeira ordem

É utilizado para descrever sistemas compostos por IFAs solúveis em água em matrizes porosas e em dispositivos que liberam uma quantidade de fármaco proporcional à sua concentração interna, por unidade de tempo, de forma que a quantidade de fármaco liberado diminui ao decorrer do tempo. Esta relação está apresentada na Equação 4 (DA COSTA, 2002; DASH *et al.*, 2010).

$$Q_t = Q_0 e^{-K_1 t} \quad (4)$$

Onde, Q_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 a constante de liberação de ordem um.

3- Modelo de Higuchi

Usado para descrever a cinética de liberação de um sistema matricial monolítico com uma geometria simples de filmes finos com efeitos marginais insignificantes. Neste modelo é necessário considerar suposições baseadas na Lei de Fick (utilizada para quantificar e avaliar a difusão do fármaco por balanço de massa), conforme descrito anteriormente (DASH *et al.*, 2010; HIGUCHI, 1961). A expressão deste modelo está apresentada na Equação 5.

$$Q_t = K_H t^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

Onde, Q_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , K_H a constante de dissolução de Higuchi, que pode ser tratada de forma diferente de acordo com os autores e teorias.

4- Modelo de Hixson-Crowell

Este modelo parte da consideração que a área de uma partícula regular é proporcional à raiz cúbica do seu volume. O modelo surgiu da derivação da Equação 6, que descreve a liberação em sistemas onde há diferença na área da superfície e no diâmetro das partículas ou comprimidos (COSTA; LOBO, 2001; DA COSTA, 2002).

$$W_0^{\frac{1}{3}} - W_t^{\frac{1}{3}} = K_S t \quad 6)$$

Onde, W_0 a quantidade inicial de fármaco no sistema de liberação, W_t a quantidade de fármaco restante no sistema de liberação ao fim do tempo t e K_S uma constante que incorpora a relação superfície-volume.

5- Modelo de Korsmeyer-Peppas

Este modelo foi desenvolvido especificamente para análise de liberação de formas farmacêuticas poliméricas e a expressão deste modelo está representada na Equação 7 (DA COSTA, 2002; KORSMEYER *et al.*, 1983).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad 7)$$

Sendo a relação M_t/M_∞ a fração do fármaco liberada ao longo do tempo t , a representa uma constante cinética que engloba as características geométricas e estruturais da forma de liberação. n é o expoente de liberação, que tem valores diferentes de acordo com o formato da matriz, onde:

- $n = 0,5$ para sistemas planos de difusão que seguem a lei de Fick;
- n entre 0,5 e 1,0 para sistemas que não seguem a lei de Fick;

- n para sistemas cilíndricos em vez de 0,5 é 0,45 e 1,0 é 0,89.

Estes modelos são os métodos dependentes mais descritos na literatura que consiste no uso de funções matemáticas que descrevem o perfil de dissolução do fármaco, considerando fatores como tipo de sistema, concentração do fármaco, solubilidade, geometria do sistema, dentre outros.

Para escolher o modelo que melhor se adequa a forma farmacêutica estudada, é necessário produzir resultados confiáveis e adequados. Isto é possível através de parâmetros de validação de métodos analítico. De um modo geral, a validação busca comprovar que os resultados analíticos para uma determinada amostra expressem qualidade, confiabilidade, rastreabilidade e comparabilidade (ARAÚJO, 2019). Comumente, utiliza-se o parâmetro preconizado de linearidade, que é demonstrada pela sua capacidade de obter resposta analítica diretamente proporcional à concentração de um analito na amostra. Para a avaliação da linearidade, devem ser apresentados os seguintes dados (BRASIL, 2017):

- Representação gráfica das respostas em função da concentração do analito;
- Gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua avaliação estatística (nível de significância de 5%);
- Equação da reta de regressão de y em x, estimada pelo método dos mínimos quadrados. A homocedasticidade dos dados deve ser avaliada para utilização do modelo adequado;
- Avaliação da associação linear entre as variáveis por meio dos coeficientes de correlação (r) e determinação (r^2). O coeficiente de correlação deve estar acima de 0,990;
- Avaliação da significância do coeficiente angular que deve ser significativamente diferente de zero.

Em sistemas poliméricos, o perfil de liberação do fármaco está relacionado com as propriedades físico-químicas do IFA e do polímero. Compreender a liberação da OLA nos filamentos produzidos no presente trabalho, composto pelos polímeros de

PCL, PLA e mistura de PCL/PLA é extremamente importante para definir sua aplicação, regulação da taxa de fornecimento no organismo e localização espacial de liberação do agente. Para isto, faz-se necessário a caracterização das matérias-primas e os produtos (filamentos) para conhecer e controlar propriedades importantes na pré-formulação, planejando perfis de liberação específico. Logo, o estudo da cinética de liberação do fármaco nos filamentos poliméricos produzidos e a caracterização das matérias primas são imprescindíveis na obtenção de um melhor sistema de liberação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo, são apresentados os materiais utilizados nas metodologias empregadas para a obtenção do filamento, assim como os métodos de caracterização utilizados. Essas metodologias foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento de Materiais (LADEMAT) na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) *campus* Seropédica e em parceria com o Laboratório de Micro e Nanotecnologia (LMN) de Farmanguinhos.

A Figura 15 mostra a representação esquemática dos materiais e métodos utilizados neste trabalho para produção do filamento de PLA e/ou PCL carregado com OLA e a subsequente caracterização.

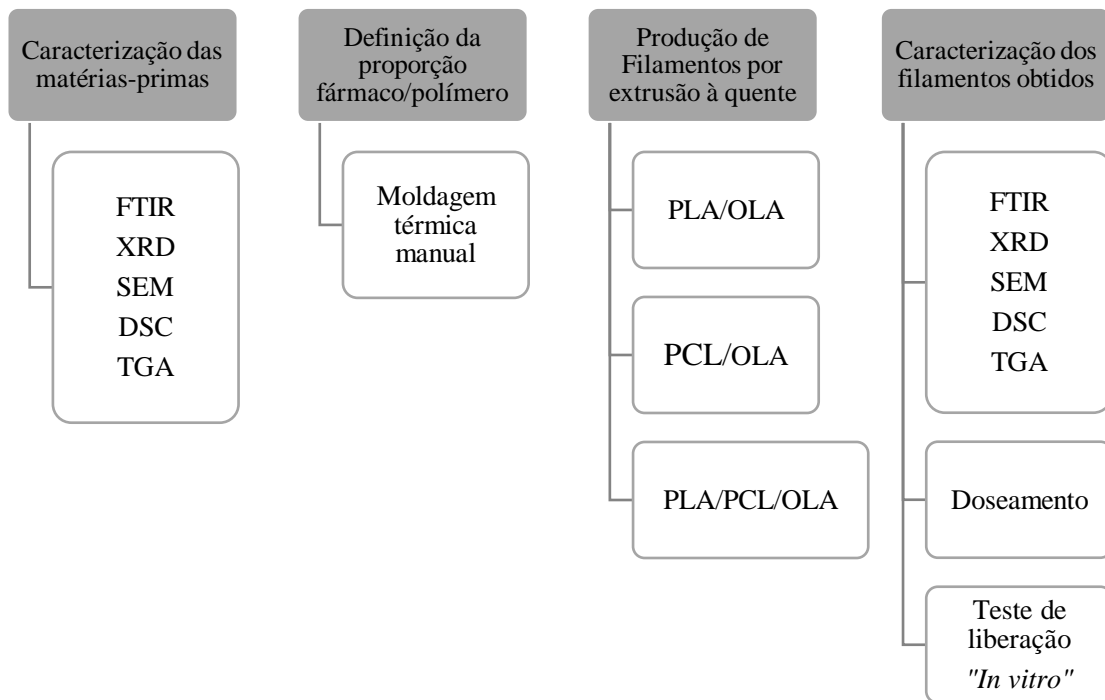


Figura 15. Representação esquemática da metodologia empregada para produção do filamento de PLA e/ou PCL carregado com OLA.

Fonte: Próprio autor.

4.1 Materiais

Para produção dos filamentos, foram utilizados os seguintes materiais, representados na Figura 16: (a) PLA na forma de *pellets* (3D LAB Indústria Ltda); (b) PCL na forma de *pellets* (Polymorph Mw 60000); (c) Olanzapina na forma de pó amarelo (doado pelo Laboratório de Micro e Nanotecnologia (LMN) de Farmanguinhos/Fiocruz, lote 1207013.).

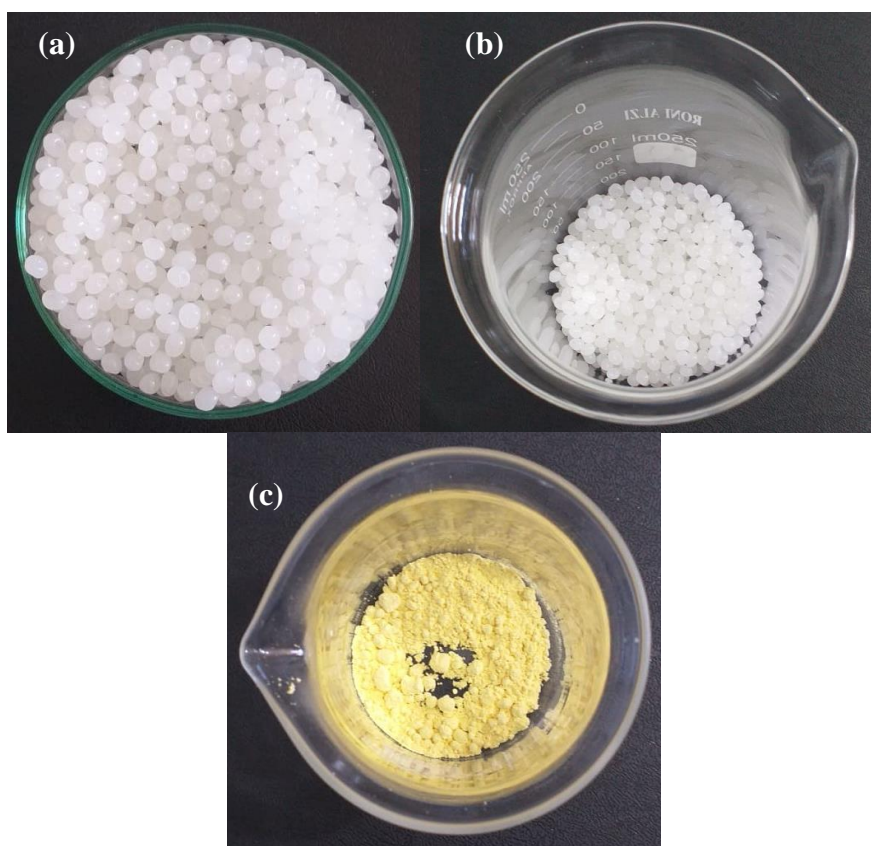


Figura 16. Matérias-primas utilizadas (a) PLA; (b) PCL e (c) Olanzapina.

Fonte: próprio autor.

4.2 Definição da proporção fármaco/polímero

A fim de determinar a proporção mássica máxima de OLA passível de ser incorporada em PCL, PLA ou em mistura de PLA/PCL (50:50%, m/m), foram produzidos filamentos por moldagem térmica manual.

O aquecimento dos polímeros fora realizado em um forno (Lenoxx Fast, Laboratório de desenvolvimento de materiais – IT/DEQ/UFRRJ). O aquecimento do

PLA e da mistura PLA/PCL foi à temperatura de 195 °C e para o PCL 80 °C, por 5 minutos.

Após o aquecimento, quantidades de OLA (Tabela 1) foram adicionadas à matriz polimérica fundida e homogeneizou-se manualmente com auxílio de um bastão de vidro, até que sua incorporação não fosse mais suportada, ou seja, tornando-se um filamento quebradiço e de difícil moldagem, como demonstrada na Figura 17 (a) PCL/OLA; (b) PLA/OLA e (c) PCL/PLA/OLA.

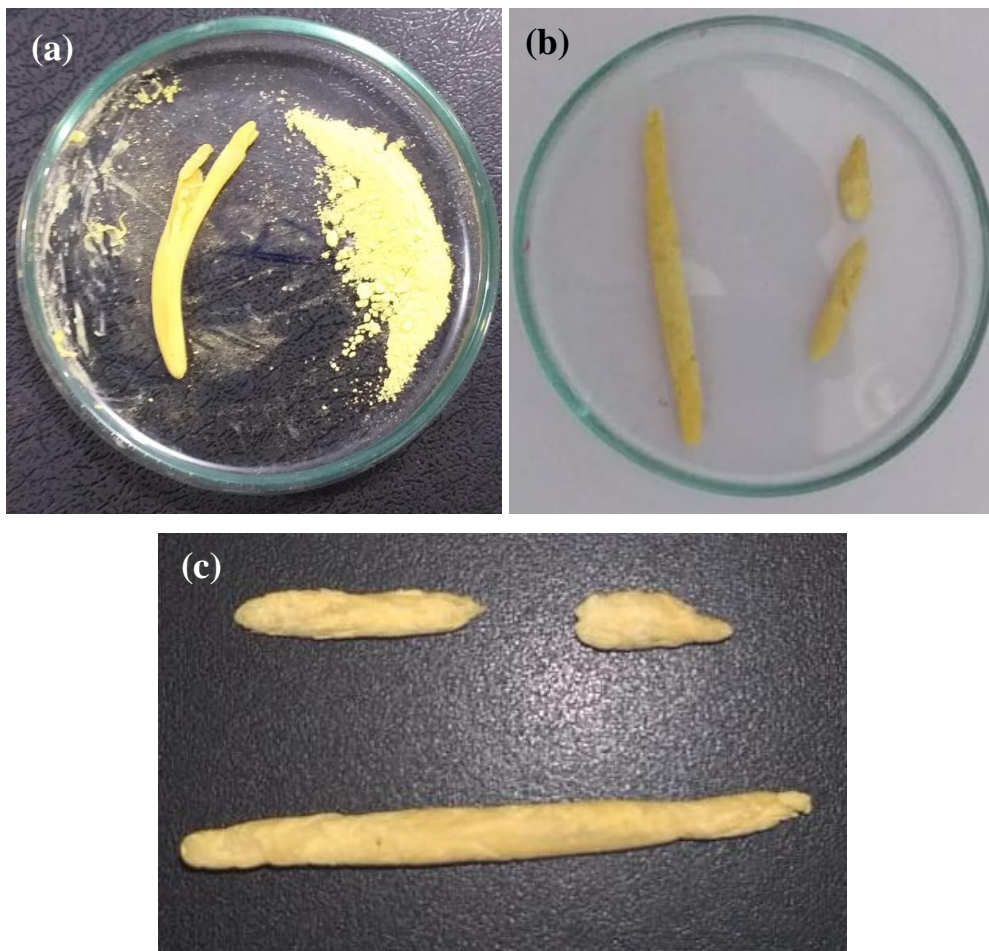


Figura 17. Saturação de OLA em matriz polimérica composta por (a) PCL; (b) PLA e (c) PCL/PLA.

Fonte: próprio autor.

Tabela 1. Misturas obtidas, com o limite dos componentes, por moldagem térmica para determinação da proporção mássica máxima de OLA nas matrizes poliméricas.

| Nomenclatura | PLA (% <i>, m/m</i>) | PCL (% <i>, m/m</i>) | OLA (% <i>, m/m</i>) |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| PLA/OLA ⁽¹⁾ | 58,82 | - | 41,18 |
| PCL/OLA ⁽²⁾ | - | 77 | 23 |
| PLA/PCL/OLA ⁽¹⁾ | 38,5 | 38,5 | 23 |

(1) Temperatura de aquecimento 195°C; (2) Temperatura de aquecimento 80°C.

4.3 Obtenção de filamentos carregado com OLA por extrusão a quente

A Figura 18 mostra a representação esquemática da produção dos filamentos por extrusão, a mistura desejada é adicionada à extrusora monorosca (Filmaq3D STD, Brasil - Laboratório de Desenvolvimento de Materiais (LADEMAT) - IT/DEQ/UFRRJ) com matriz de bico de 3 mm de comprimento. Os detalhamentos experimentais para cada amostra estão descritos nos subitens subsequentes.

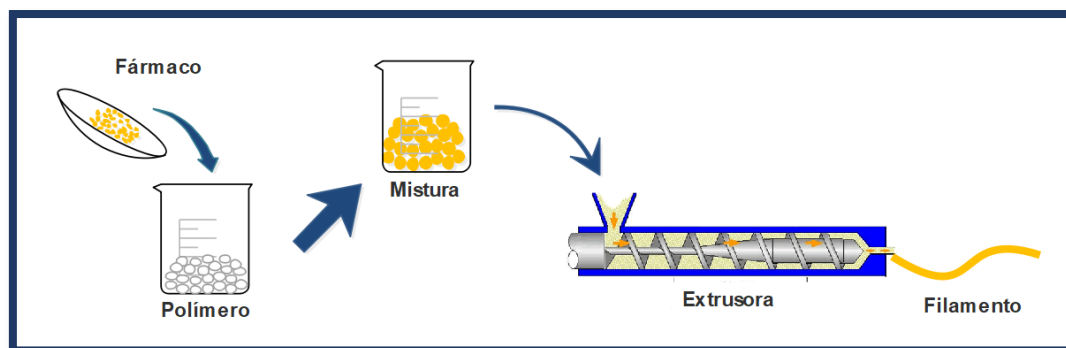


Figura 18. Representação esquemática da obtenção do filamento.

Fonte: próprio autor.

4.3.1 Produção de filamentos de PCL carregados com OLA

Em um béquer de 250 mL pesou-se 3,85 g de PCL e 1,15 g de OLA com auxílio de uma balança analítica. Homogeneizou-se a mistura com auxílio de um bastão de vidro adicionando-a ao funil de alimentação da extrusora aquecida à 80 °C, que através da rotação do parafuso leva a mistura ao molde de bico de 3 mm de espessura. Resfriou-se o filamento em repouso sobre uma superfície lisa, em temperatura ambiente. Em

seguida, com auxílio de uma tesoura, cortou-se os filamentos em hastes de 4 cm x 2,6 mm.

4.3.2 Produção de filamentos de PLA carregados com OLA

Em um béquer de 250mL pesou-se 2,94g de PLA e 2,06g de OLA com auxílio de uma balança analítica. Homogeneizou-se a mistura com auxílio de um bastão de vidro adicionando-a ao funil de alimentação da extrusora aquecida à 195 °C, que através da rotação do parafuso leva a mistura ao molde de bico de 3 mm de espessura. Resfriou-se o filamento em repouso sobre uma superfície lisa, em temperatura ambiente. Em seguida, com auxílio de uma tesoura, cortou-se os filamentos em hastes de 4 cm x 2,6 mm.

4.3.3 Produção de filamentos de PLA/PCL carregados com OLA

Em um béquer de 250mL pesou-se 1,90g de PLA, 1,90g e 1,20g de OLA com auxílio de uma balança analítica. Homogeneizou-se a mistura com auxílio de um bastão de vidro adicionando-a ao funil de alimentação da extrusora aquecida à 195 °C que através da rotação do parafuso leva a mistura ao molde de bico de 3 mm de espessura. Resfriou-se o mesmo em repouso sobre uma superfície lisa, em temperatura ambiente. Em seguida, com auxílio de uma tesoura, cortou-se os filamentos em hastes de 4 cm x 2,6 mm.

4.4 Caracterização dos materiais de partida e filamentos produzidos

Os materiais puros, PLA, PCL e OLA, assim como os filamentos obtidos foram submetidos a diferentes técnicas de caracterização para o entendimento de suas propriedades.

4.4.1 Análises Térmicas

4.4.1.1 Análise termogravimétrica (TGA) e sua derivada (DTG)

Os filamentos de PCL, PLA e PCL/PLA, bem como os mesmos incorporados com a OLA e a OLA pura foram analisados em analisador termogravimétrico (modelo

550, TA Instruments, Brasil – Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz). A análise foi conduzida em atmosfera de nitrogênio a uma taxa de aquecimento de 20°C/min até atingir 600°C em cadinho aberto de alumínio. Foram obtidas curvas de TGA e de sua derivada, DTG.

4.4.1.2 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Os filamentos de PCL, PLA e PCL/PLA, bem como os mesmos incorporados com a OLA e a OLA pura foram analisados por DSC em um calorímetro diferencial de varredura (modelo DSC 250, TA Instruments, Brasil - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz). A análise foi conduzida em uma taxa de aquecimento de 10°C/min até atingir 300°C, em cadinho de alumínio selado, com nitrogênio fluindo a 50 mL/min. Foram obtidas curvas de DSC, das quais foram extraídos os parâmetros de transições característicos.

4.4.2 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (SEM)

Para o estudo morfológico utilizou-se a análise em um microscópio de varredura convencional com filamento de tungstênio (JEOL modelo JSM-6390LV, Brasil – Plataforma de microscopia eletrônica Rudolph Barth – Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz). As amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro e observadas na faixa de 15 KV, sendo os campos de interesse documentados por fotomicrografias.

4.4.3 Difratomia de Raios X (XRD)

Para a análise dos filamentos de PCL e PCL/OLA foram produzidos sob as mesmas condições filmes finos por extrusão à quente. Para isto, retirou o filamento recém extrusado, ainda fundido da extrusora e prensou-o em uma prensa, obtendo-se o filme. Desta forma é possível garantir a aderência dos materiais na porta amostra.

As análises foram realizadas em difratômetro de raio X (Rigaku, modelo Mini Flex II, Brasil – Laboratório de Catálise IT/DEQ/UFRRJ) operado com fonte de CuK α ($\lambda=15,2$ nm) sob as seguintes condições de análise: velocidade de 2°/min, passo de amostragem de 0,02°, tempo presente de 1 segundo e faixa de varredura do 2 θ de 2 a 60°.

4.4.4 Espectrometria no infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR)

Com objetivo de analisar as possíveis interações entre o PCL e a OLA das amostras produzidas, realizou-se a análise da OLA e dos filamentos compostos por PCL e PCL/OLA em espectrômetro com transformada de Fourier na região do infravermelho (Bruker, modelo Vertex 70 com Platinum ATR (refletância total atenuada), Brasil – Laboratório de Química Orgânica IQ/UFRRJ) sob as seguintes condições: resolução de 4 cm^{-1} , 64 varreduras e faixa de número de onda de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

4.4.5 Uniformidade de doses unitárias

A quantificação de OLA nos filamentos foi feita através da técnica de espectrofotometria UV/Vis. Inicialmente, realizou-se a varredura de soluções com concentrações variadas de OLA, contendo o PCL e do filamento (PCL/OLA) dissolvidos em clorofórmio e do solvente puro para que fosse possível observar os perfis e em qual comprimento de onda cada componente é absorvido por UV-visível. Procedeu-se a varredura no espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu UV-1800, Barsil - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz) na faixa de 200 a 600 nm para escolher o comprimento de onda adequado para análise da OLA.

Para a quantificação foi feito primeiramente uma curva padrão com 3 soluções mães contendo 10 mg de OLA diluída em 25 mL de clorofórmio. Alíquotas de 250, 350, 500, 700 e 1000 μL de cada solução mãe foram diluídas em 10 mL de clorofórmio e lidas em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu UV-1800, Barsil - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz) em comprimentos de onda de 276 nm, baseado na varredura realizada anteriormente. Os resultados obtidos foram analisados por linearidade sendo apresentados por representação gráfica em função da concentração do analito e de dispersão dos resíduos, equação da reta de regressão de y em x e a avaliação da associação linear entre as variáveis por meio dos coeficientes de correlação (R) e determinação (R^2).

Para analisar concentração de fármaco nas hastes obtidas (4cm x 2,6mm), 5 unidades de amostra contendo o fármaco e 1 unidade de amostra composta somente com a matriz polimérica foram pesadas em balança analítica. Cada amostra foi dissolvida em 50 mL de clorofórmio. Alíquota de 0,3 mL desta solução foram diluídas

em 10mL de clorofórmio e lidas em espectrofotômetro UV/Vis nos comprimentos de onda de 276 nm. Através da curva padrão e da absorbância obtida, a concentração de fármaco em cada fração foi calculada.

4.4.6 Análise de liberação *in vitro* do fármaco presente na estrutura dos filamentos obtidos.

O PCL e a OLA em excesso foram adicionados em 30 mL de solução tampão fosfato (pH 7,4) e agitados por 24 horas em uma incubadora com agitação orbital (*shake flask*) (IKA®, KS 4000 ic control, Brasil - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz), sob agitação de 150 rpm a 37°C. Após 24 horas, uma alíquota de 0,15 mL foi diluída em um balão volumétrico de 10 mL e lidas em espectrofotômetro (Shimadzu UV-1800 - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz). Realizou-se a varredura da solução tampão fosfato (pH 7,4) para que fosse possível observar o perfil e em qual comprimento de onda ele é absorvido por UV-visível. Procedeu-se a varredura no espectrofotômetro na faixa de 200 a 600 nm para escolher o comprimento de onda adequado para análise da OLA.

Para a quantificação também foi necessário fazer uma curva padrão com 3 soluções mães contendo 10 mg de OLA diluída em 25 mL de etanol. Alíquotas de 6, 15, 30, 75, 150, 200 e 300 µL de cada solução mãe foram diluídas em 10 mL de tampão fosfato (pH 7,4) e lidas em espectrofotômetro UV/Vis (Shimadzu UV-1800, Barsil - Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz) em comprimentos de onda de 276 nm. A curva analítica obtida é apresentada como uma representação gráfica em função da concentração do analito e da absorbância. Através da regressão linear dessa obtêm-se a equação da reta de regressão de y em x. Os resultados obtidos foram analisados quanto a sua linearidade através da associação linear entre as variáveis por meio dos coeficientes de correlação (R) e determinação (R²) e quanto a dispersão dos resíduos.

Cinco (5) hastes contendo o fármaco e 1 haste composta somente com a matriz polimérica com pesos iguais (200 mg), foram imersas em cubas contendo 900 mL de solução tampão fosfato de sódio (pH 7,4), com agitação (75 rpm) e temperatura (37°C) constante, em um dissolutor montado com aparato tipo I (cestos) (Dissolutor Distek,

modelo Evolution 6100, Brasil – Laboratório de Micro e Nanotecnologia de Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz) por 5 dias consecutivos. Alíquotas de 6 mL foram retiradas em intervalos de tempo pré-determinados (5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 1215, 1440, 2715, 2880, 4095, 4320, 5535 e 5760 minutos) totalizando 96 horas e as absorbâncias lidas em espectrofotômetro UV/Vis em comprimentos de onda de 276 nm. A concentração de OLA liberada foi calculada frente a curva padrão previamente obtida.

Utilizando os principais modelos descritos na literatura para compreensão da cinética de liberação do fármaco, os resultados obtidos foram ajustados pelos modelos: cinética de ordem zero, cinética de primeira ordem, Hixson-Crowell, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Os resultados obtidos foram analisados por linearidade sendo apresentados por representação gráfica em função da concentração do analito e de dispersão dos resíduos, equação da reta de regressão de y em x e a avaliação da associação linear entre as variáveis por meio dos coeficientes de correlação (R) e determinação (R^2).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente trabalho foram produzidos filamentos dos polímeros PLA, PCL e da combinação desses dois polímeros na proporção 50:50 (m/m). A Figura 19 apresenta fotografia dos filamentos produzidos pela técnica de extrusão a quente. Embora tenha sido utilizado a mesma matriz na extrusão de todos os filamentos, é possível observar que houve variação do diâmetro dos filamentos em função dos polímeros. Observa-se que o diâmetro do filamento de PLA é menor do que o do PCL e que o diâmetro aumenta com a combinação desses dois polímeros. Tal fenômeno pode estar associado ao diferente comportamento térmico desses materiais.

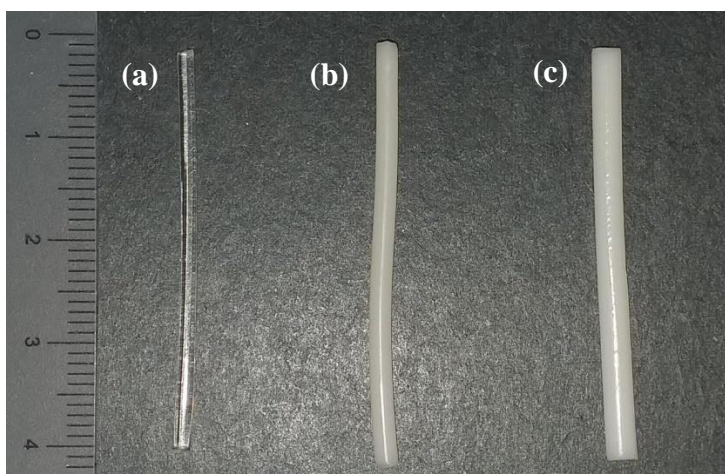


Figura 19. Filamentos de (a) PLA, (b) PCL e (c) PLA/PCL (50:50%, m/m) obtidos pela técnica de extrusão à quente.

Fonte: próprio autor.

Durante o processo de produção do filamento de PLA contendo o fármaco (nas condições apresentadas no tópico 4.3.2), foi observado que a OLA interfere na reologia do polímero, uma vez que houve um aumento de fluidez do PLA, verificado macroscopicamente durante o processamento, em comparação com o polímero puro. Desta forma, não se obteve o filamento composto por PLA/OLA com aspecto macroscópico adequado. O filamento composto de PCL/OLA foi obtido de forma satisfatória como apresentado na Figura 20 (a). A coloração amarelada deve-se à OLA.

Combinações da mistura PCL/OLA foram testadas, com proporções de 80:20, 70:30 e 50:50 (PLA:PCL %, m/m). Sendo a proporção 50:50 a que apresentou melhores

resultados, igualmente como reportado na literatura (FU; YU; JIN, 2018; GUERRA *et al.*, 2018; NAVARRO-BAENA *et al.*, 2016; WACHIRAHUTTAPONG; THONGPIN; SOMBATSOMPOP, 2016). Contudo, a adição de OLA à mistura PLA:PCL (50:50) também promoveu alterações significativas no comportamento reológico, implicando na obtenção de filamentos com forma irregular, como apresentado na Figura 20 (b), não sendo possível, nesse trabalho, obter o filamento PLA/PCL/OLA.

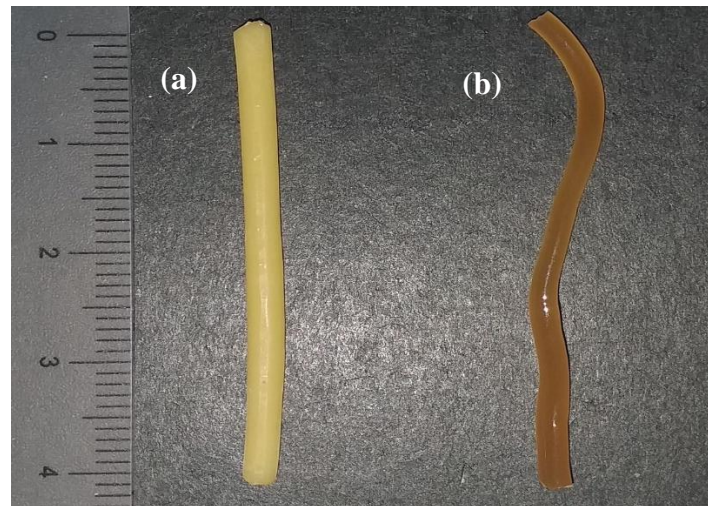


Figura 20. Filamentos de (a) PCL/OLA e (b) PLA/PCL/OLA obtidos pela técnica de extrusão à quente.

Fonte: próprio autor.

Desta forma, as caracterizações foram realizadas somente para o filamento PCL/OLA, cujo resultado foi considerado satisfatório para estudos iniciais, sendo comparados aos materiais de partida.

5.1 Uniformidade de doses unitárias

Uma vez que neste trabalho foi utilizado para o processo de extrusão uma mistura simples de polímeros/fármaco, ou seja, o fármaco, finamente dividido foi misturado a *pellets* por agitação mecânica e que, parte do material pode se perder durante a transferência de material ou até mesmo ficar retido na extrusora, torna-se importante avaliar a homogeneidade da distribuição de OLA nos filamentos produzidos.

Para quantificar o teor de OLA contido em cada unidade, PCL, OLA, e o filamento PCL/OLA foram solubilizados em clorofórmio, solvente selecionado devido à boa solubilidade do PCL e da OLA no mesmo. Por meio da análise dos espectros de varredura na faixa de UV-vis apresentados na Figura 21, pode-se observar que o clorofórmio e o PCL não absorvem no mesmo comprimento de onda da OLA, deste modo, a técnica de espectrofotometria UV-Vis pode ser utilizada para a quantificação de OLA.

O espectro de absorção de UV da OLA apresentou banda bem definida no comprimento de onda de 276 nm. A mesma banda pode ser observada para o espectro do filamento PCL/OLA em clorofórmio. De acordo com a literatura, o solvente utilizado para solubilizar a OLA, interfere no comprimento de onda obtido pelo espectro de UV-vis. Os comprimentos de onda observados nas literaturas estudadas para OLA estão entre 250 e 273 nm quando solubilizado em outros solventes, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol e álcool butílico terciário (FILHO, 2010; FREITAS, 2012; MOURA, 2009; RÊGO; DE MOURA; MOITA, 2010; TESTA, 2014). Entretanto, não foram encontrados trabalhos utilizando clorofórmio como solvente para solubilizar as OLA, não sendo possível comparar o resultado obtido com os da literatura.

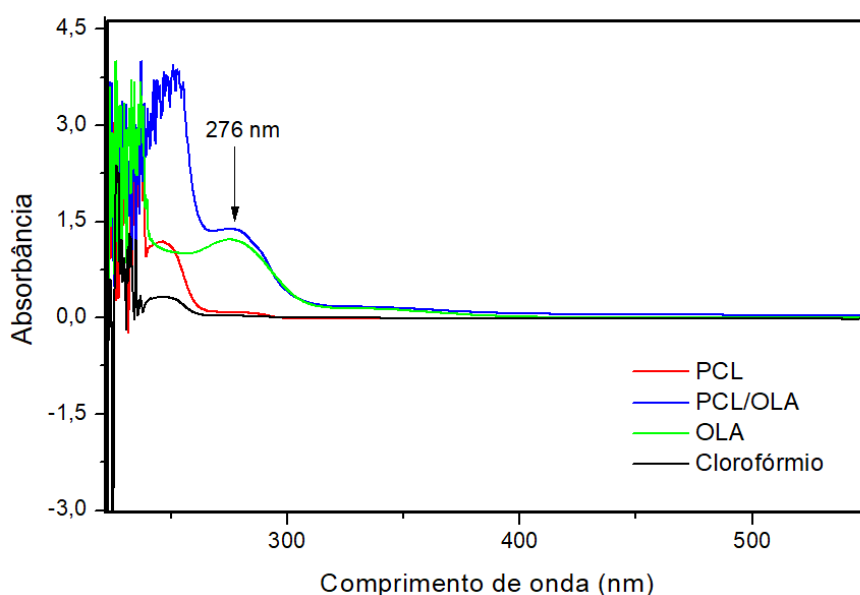


Figura 21. Espectro de absorção no UV-vis para as soluções de PCL, OLA e filamento PCL/OLA em clorofórmio e do solvente.

Fonte: próprio autor.

Na quantificação da liberação de OLA foi utilizada a técnica de espectrofotometria UV-Vis. Para tal, foi construída uma curva analítica para a OLA em clorofórmio. As alíquotas, a diferentes concentrações foram lidas a 276 nm a fim de correlacionar os valores de absorbância com as respectivas concentrações de fármaco. A curva obtida pode ser observada na Figura 22. A curva analítica (Figura 22) foi obtida com sucesso, com um coeficiente linear de correlação (R^2) de 0,9884. Valores de R^2 maiores do que 0,95, que indicam um ajuste satisfatório da equação aos dados obtidos. Estando de acordo com os parâmetros preconizados de linearidade pela Farmacopeia Brasileira – 6ª Edição (2019), onde a partir de uma análise de regressão linear dos dados gerados o R^2 não deve possuir um valor menor do que 0,95. No presente trabalho, o modelo linear que correlacionada a absorbância e a concentração é dado pela equação 8, onde: x é a concentração de OLA (mg/mL) e y a absorbância obtida nas leituras realizadas no espectrofotômetro de UV-vis.

$$y = 60,8122x + 0,0181 \quad (8)$$

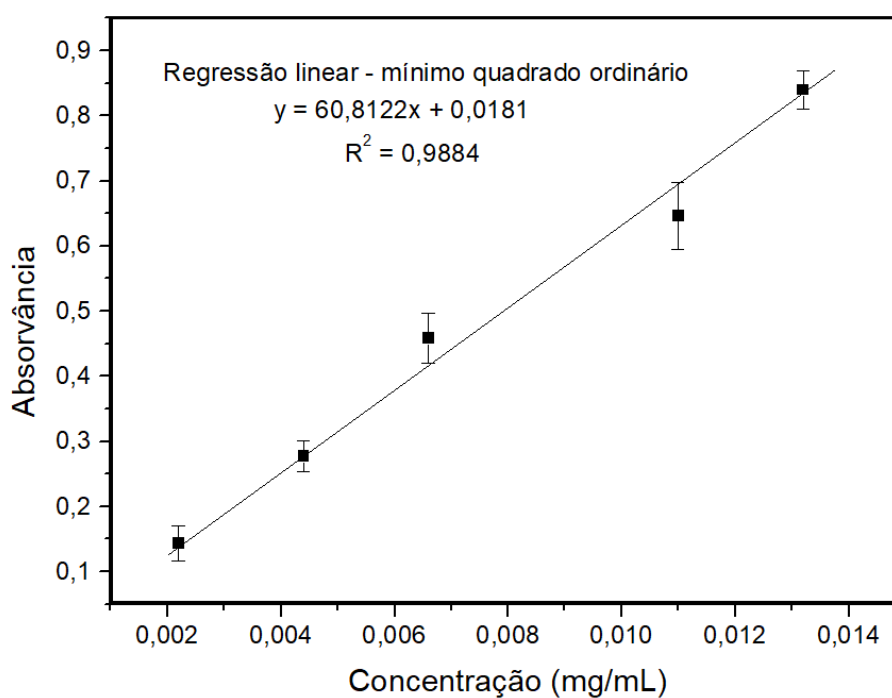


Figura 22. Curva analítica padrão da solução de OLA em clorofórmio.

Fonte: próprio autor.

Durante o processo de extrusão, os filamentos são produzidos de forma contínua, obtendo comprimento na escala de metros. Para análise de doseamento fracionou-se o filamento em 5 hastes com comprimento de 4 cm e 2,6 mm de diâmetro, tomando como base o tamanho de alguns exemplos de implantes subdérmicos encontrados no mercado, como: Implanon[®], Norplant[®] e o Jadelle[®], que possuem aproximadamente 2 mm de diâmetro e 4 cm de comprimento (ARRIBAS MIR; PUGA GONZÁLEZ; SOLER CASTILLO, 2005; BRAGA; VIEIRA, 2015).

Na Tabela 2, encontra-se os valores obtidos na análise de doseamento, que possibilitaram calcular o teor de OLA (mg) nas hastes. A massa média das hastes foi igual a 262,26 mg com desvio padrão de 13,71 e desvio padrão relativo (DPR) de 5%. Desse modo, tem-se 0,03 mg de OLA/g de haste, correspondendo 6,78 mg de OLA em cada filamento de 4 cm.

Os dados mostram que, a título de estudos iniciais, a reprodutibilidade do método foi adequada.

Tabela 2. Dados obtidos pela análise de doseamento.

| Réplicas | Massa das amostras de filamento (mg) | Massa de OLA quantificada na amostra (mg) | Concentração de OLA por filamento (mg/mg) |
|----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1 | 246,8 | 7,03 | 0,028 |
| 2 | 270,2 | 6,52 | 0,024 |
| 3 | 261,5 | 6,22 | 0,024 |
| 4 | 252,0 | 6,48 | 0,026 |
| 5 | 280,8 | 7,63 | 0,027 |
| Média | 262,26 | 6,78 | 0,03 |
| Desvio padrão | 13,71 | 0,56 | 0,00 |
| DPR | 5% | 8% | 8% |

DPR= Desvio padrão relativo

5.2 Análise de cristalinidade do filamento PCL/OLA

Para estudar o efeito da metodologia empregada na alteração da cristalinidade do material de partida, OLA e PCL, os filamentos foram analisados por XRD. Na Figura 23, encontram-se os difratogramas da OLA e do PCL e do filamento PCL/OLA (a) entre 5 e 30 (2θ) e (b) entre 15 e 30 (2θ).

Para o PCL, os picos observados, I ($2\theta = 22,2^\circ$) e II ($2\theta = 25,2^\circ$), estão de acordo com a literatura (ABDELRAZEK *et al.*, 2016; GOYANES *et al.*, 2016). Ao realizar um aumento na região entre 2θ igual a 15 e 2θ igual a 30, Figura 23 (b) não é observado deslocamento no segundo pico relacionado ao PCL ($2\theta = 25,36^\circ$) no filamento. Não é possível identificar se os picos $2\theta = 22$ e 25 no difratograma do filamento refere-se a OLA ou ao PCL devido a sobreposição dos dois.

Para a OLA, no difratograma de raio X, (Figura 23) os picos observados são: 2θ igual a $9,12^\circ$; $10,62^\circ$; $13,02^\circ$; $14,12^\circ$; $14,82^\circ$; $17,14^\circ$; $18,56^\circ$ e $19,9^\circ$. De acordo com a literatura, os picos característicos para o polimorfo II da olanzapina estão em, aproximadamente, 2θ igual a $8,79^\circ$; $10,91^\circ$; $12,99^\circ$; $14,01^\circ$; $18,48^\circ$ e $19,38^\circ$ e os picos característicos para o polimorfo I estão em, aproximadamente, 2θ iguais a $8,6^\circ$; $12,4^\circ$; $14,4^\circ$ e $16,9^\circ$ (FREITAS, 2012; KOLODZIEJSKI *et al.*, 2011; POLLA *et al.*, 2005; TESTA *et al.*, 2019; TIWARI; CHAWLA; BANSAL, 2007). No difratograma, apresentado na Figura 23, picos de ambos os polimorfos são observados. Sendo necessárias análises complementares para caracterizar os polimorfos I e II da OLA.

Não é possível observar os picos característicos da OLA no difratograma do filamento PCL/OLA. Tiwari; Chawla e Bansal (2007), relataram em seu trabalho que o limite de detecção da OLA no aparelho de XRD (D8 Advancer – Bruker) é de 5% (m/m). Como discutido anteriormente, no tópico 5.1, a quantidade média de OLA em cada filamento corresponde à 2,58% (m/m), estando assim, possivelmente abaixo do limite de detecção do aparelho. Desta forma, torna-se inviável a utilização desta técnica para avaliar se houve interferência na cristalinidade do fármaco nos filamentos obtidos por extrusão à quente.

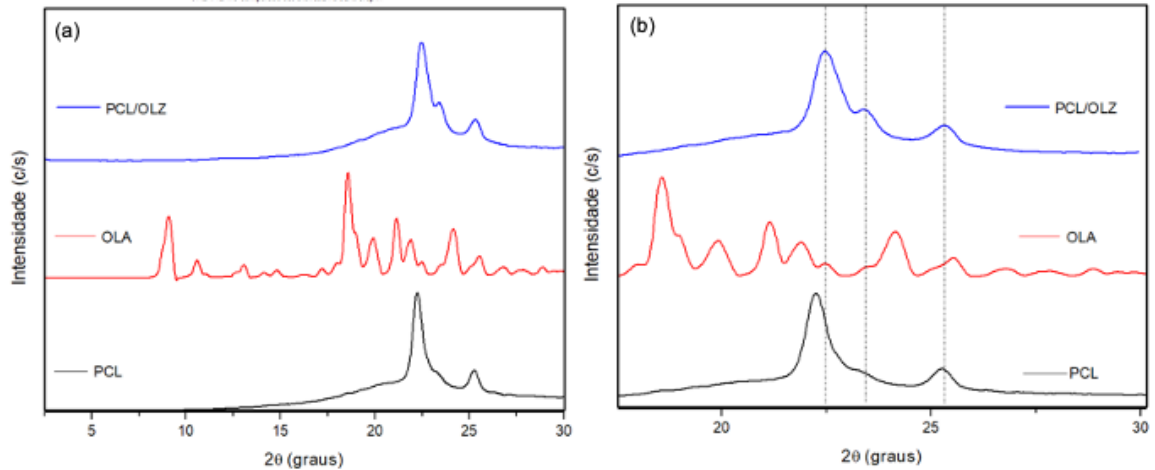


Figura 23. Difrátogramas de raios X da OLA, PCL e do filamento (a) entre 0 e 30 (2θ) e (b) entre 15 e 30 (2θ).

Fonte: próprio autor.

5.3 Espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) do filamento PCL/OLA

A Figura 25, mostra os espectros de FTIR dos materiais de partida PCL e OLA e do filamento PCL/OLA. As bandas observadas no espectro da OLA e para o PCL estão de acordo com o reportado na literatura e são sumarizadas no Quadro 8 e no Quadro 9, respectivamente.

As bandas características da OLA ocorrem na mesma região das bandas associadas ao PCL, podendo ocorrer, portanto, sobreposição dessas bandas. Aliado a isso está o fato que, em análise de FTIR, a proporção dos componentes em misturas, pode afetar a intensidade das bandas. Comparando os espectros do PCL e do filamento PCL/OLA, na região compreendida entre 2000 e 500 cm^{-1} , é possível observar sutis alterações (Figura 25), devido à presença de OLA.

Não foram observadas novas bandas, indicando que não houve formação de ligações químicas.

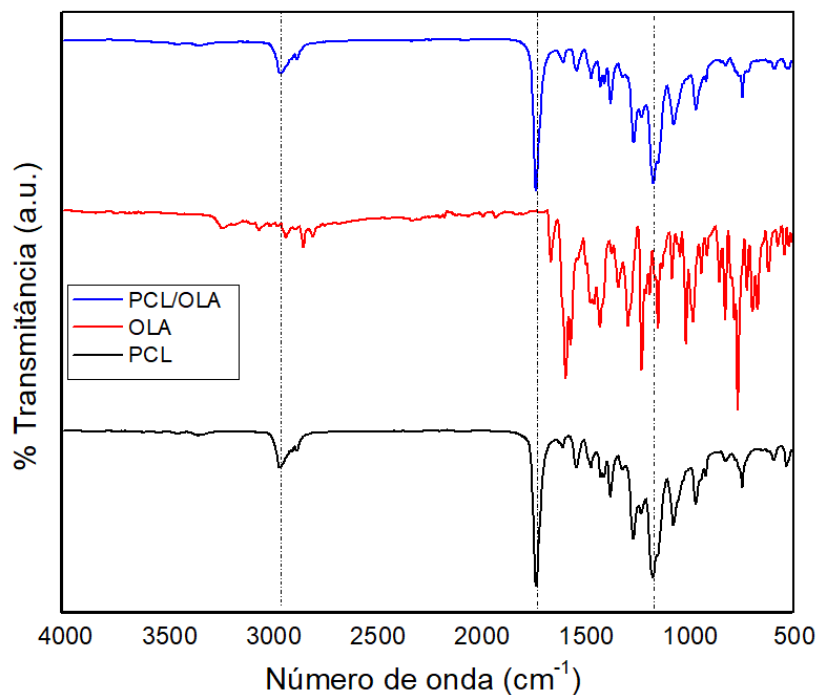


Figura 24. Espectros de FTIR do filamento, do PCL e OLA. As linhas pontilhadas indicam algumas das bandas características dos materiais puros, para facilitar o entendimento do resultado obtido no filamento produzido.

Fonte: próprio autor.

Quadro 6. Correlação entre comprimento de onda (cm^{-1}) de absorção no infravermelho e estrutura química da OLA.

| Comprimento de onda (cm^{-1}) (Literatura) | Comprimento de onda (cm^{-1}) | Atribuição |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 3100-3400 | 3228 | N-H cíclico |
| 1450-1600 | 1581 | C=C |
| 570-705 | 684 | N=C |
| 735-770 | 757 | C-H em compostos benzênicos 1,2 dissustituídos |
| 2760-2820 | 2790 | N cíclico ligado a CH_3 |

Fonte FREITAS, 2012; TESTA *et al.*, 2019.

Quadro 7. Correlação entre número de onda (cm^{-1}) de absorção no infravermelho e estrutura química do PCL.

| Comprimento de onda (cm^{-1}) (Literatura) | Comprimento de onda (cm^{-1}) | Atribuição |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2949 | 2952 | Deformação axial assimétrica da ligação CH_2 |
| 2865 | 2869 | Deformação axial simétrica da ligação CH_2 |
| 1720 | 1724 | Deformação axial da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) |
| 1163 | 1166 | Deformação axial da ligação $\text{C}-\text{O}$ e $\text{C}-\text{C}$ na fase cristalina |
| 1045 and 1241 | 1062 e 1220 | Deformação axial da ligação $\text{O}-\text{C}-\text{O}$ |
| 1105 | 1066 | Deformação axial simétrica da ligação COC |

Fonte ABDELRAZEK *et al.*, 2016; OLIVEIRA; ALCÂNTARA; PERGHER, 2017.

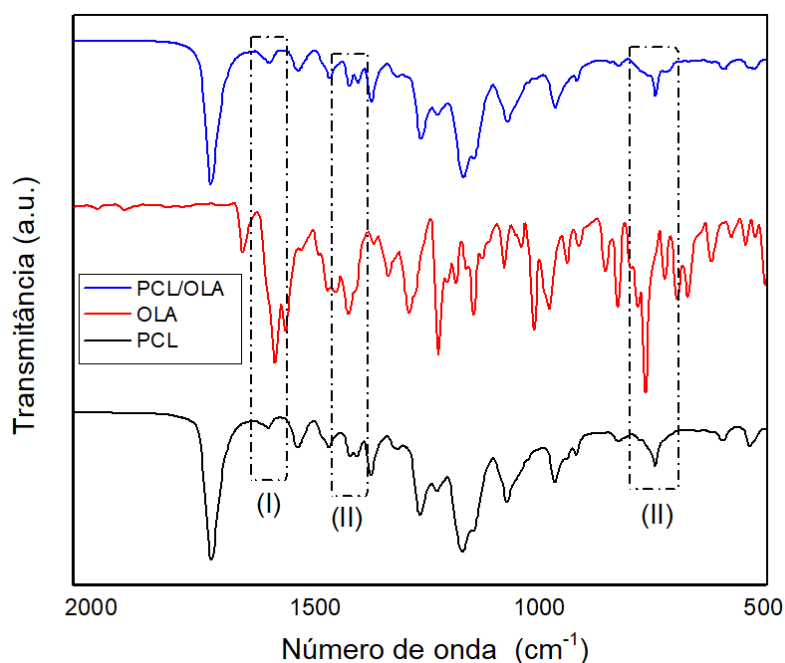


Figura 25. Espectros de FTIR do filamento, do PCL e OLA na região entre 2000 e 500 cm^{-1} .

Fonte: próprio autor.

5.4 Análise térmica do filamento

5.4.1 Análise termogravimétrica do filamento de PCL/OLA – TGA e DTG

Uma vez que o proposto para o trabalho é o uso da técnica de extrusão que faz uso de energia térmica para produção de filamentos poliméricos, o PCL, a OLA e o filamento PCL/OLA foram termicamente analisados por TGA com o objetivo de obter informações sobre sua degradação térmica. As curvas de decomposição térmica obtidas e sua derivada para o filamento e os materiais de partida são apresentadas nas figuras 27 e 28, respectivamente.

Como apresentado na Figura 26, o início da degradação térmica do PCL ocorre em 326 °C, que é definida como a menor temperatura na qual pode ser detectado o início da perda de massa (T_i). E a temperatura final de degradação (T_f) foi, aproximadamente, 490 °C. Na DTG (Figura 27), é possível observar a temperatura máxima de degradação em 440 °C, entretanto, observa-se mais 2 picos de menor intensidade em 363 °C e 472 °C, caracterizando a degradação térmica do PCL.

A decomposição do fármaco ocorre em uma única etapa, como pode ser observado na Figura 26, no qual a menor temperatura na qual pode ser detectado o início da perda de massa (T_i) ocorre, em aproximadamente 195°C. E sua temperatura final de degradação (T_f) em, aproximadamente, 359 °C. Na DTG (Figura 27), é possível observar um único pico de degradação em 331 °C. Estes resultados estão de acordo com o encontrado na literatura (FREITAS, 2012; TESTA *et al.*, 2019; TIWARI; CHAWLA; BANSAL, 2007).

Confrontando estes resultados, com o valor de temperatura de fusão igual a 195 °C como o especificado pelo fornecedor para que os *pellets* de PLA pudessem ser extrusados para formar o filamento (3D LAB – SOLUÇÕES EM IMPRESSÃO, 2019), não é viável, a utilização da técnica de extrusão a quente utilizando o PLA como matriz polimérica para o fármaco OLA, uma vez que a esta temperatura o fármaco é degradado. Sugerindo dessa forma que a diferença de cor observada na Figura 20 (b) referente ao filamento composto por PCL/PLA/OLA corresponde a degradação do IFA.

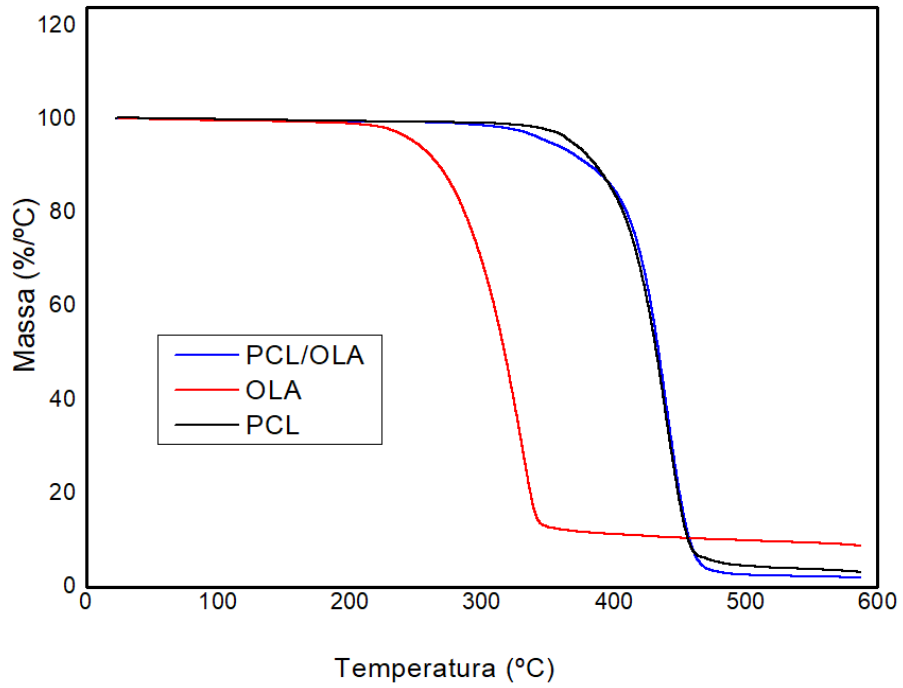


Figura 26. Curva de TGA dos materiais puros e do filamento PCL/OLA.

Fonte: próprio autor.

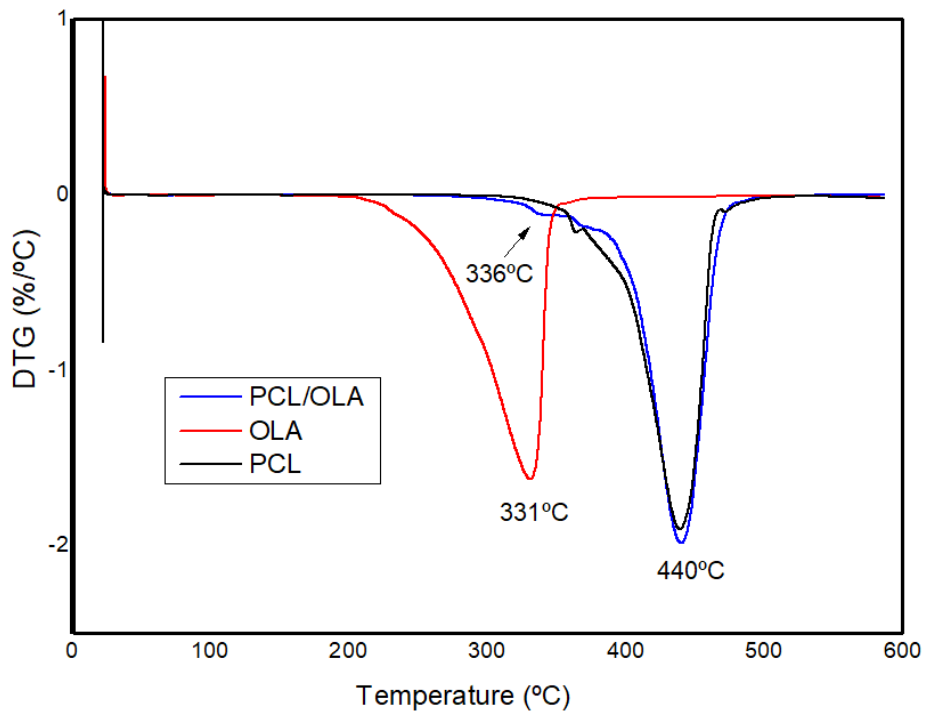


Figura 27. Curva de DTG dos materiais puros e do filamento PCL/OLA.

Fonte: próprio autor.

Para o filamento PCL/OLA, a curva de TGA (Figura 26) apresenta decomposição próxima a do polímero PCL, com uma pequena diferença nos valores de T_i e T_f , valores estes intermediários entre a OLA e o PCL, como pode-se observar na Tabela 3. É possível observar que a OLA interfere na T_i do PCL, uma vez que diminui consideravelmente a temperatura inicial de degradação do polímero. Na curva da DTG (Figura 27), é possível observar que o perfil da curva do filamento se assemelha ao perfil da curva do PCL, apresentando um pico intenso em 440 °C e um de menor intensidade em 366 °C. Entretanto, um pico de menor intensidade em 336 °C característico da OLA na curva do filamento é observado. A baixa intensidade, é devido à baixa concentração de fármaco na formulação.

Tabela 3. Valores de T_i e T_f obtidos por TGA para OLA, PCL e filamento PCL/OLA.

| Amostra | T_i (°C) | T_f (°C) |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| OLA | 195 | 359 |
| PCL | 326 | 490 |
| PCL/OLA | 288 | 479 |

5.4.2 Análise de calorimetria exploratória diferencial do filamento PCL/OLA

O comportamento térmico do PCL, OLA e do filamento PCL/OLA também foi avaliado por DSC, e o termograma está apresentado na Figura 28. O PCL apresentou um único pico endotérmico em 54 °C, correspondente à fusão. O valor da temperatura de fusão obtido no presente trabalho está de acordo com o encontrado na literatura (PATRÍCIO *et al.*, 2014)

A OLA apresenta apenas um evento endotérmico na temperatura de 194,21°C, correspondente a temperatura de fusão do fármaco. De acordo com resultados encontrados na literatura, amostras de OLA que apresentam apenas um evento endotérmico entre 190 e 195 °C é característico do polimorfo I (mais estável), enquanto o polimorfo II apresenta um segundo pico endotérmico em, aproximadamente, 179,58 °C seguido rapidamente por um sinal exotérmico. Esse resultado possibilita identificar seu polimorfo, que de acordo com a literatura, trata-se do polimorfo I (FREITAS, 2012; POLLA *et al.*, 2005; TIWARI; CHAWLA; BANSAL, 2007). Entretanto, Testa e colaboradores (2019), em seu trabalho de caracterização da OLA demonstraram que

apenas com DSC de alta velocidade é possível visualizar o segundo pico exotérmico referente ao polimorfo II, sendo assim, nesse trabalho não podemos afirmar se trabalhamos apenas como o polimorfo I OLA ou com a mistura de polimorfos.

Para o filamento PCL/OLA é possível observar apenas um evento endotérmico, em 51 °C, correspondente ao pico deslocado característico da fusão do PCL. Estima-se que a baixa concentração do fármaco (OLA) no filamento produzido impossibilitou a sua caracterização pela técnica de DSC utilizada neste trabalho.

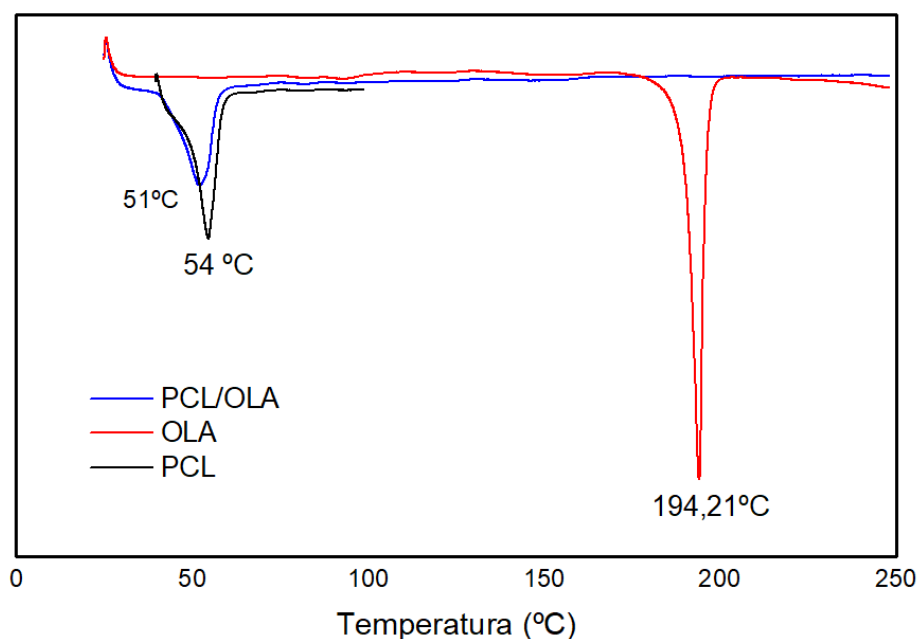


Figura 28. Curvas de DSC para OLA, PCL e o filamento PCL/OLA.

Fonte: próprio autor.

5.5 Análise Morfológica (SEM)

Os filamentos de PCL e de PCL/OLA produzidos por extrusão à quente foram analisados por MEV para estudo morfológico. É possível observar na Figura 29, referente ao PCL, a presença de poros na superfície decorrentes do processamento. Já imagens de MEV do filamento PCL/OLA podem ser observadas na Figura 30. Comparando-se os resultados apresentados nas Figuras 30 e 31, observa-se que há uma diferença acentuada entre as duas superfícies.

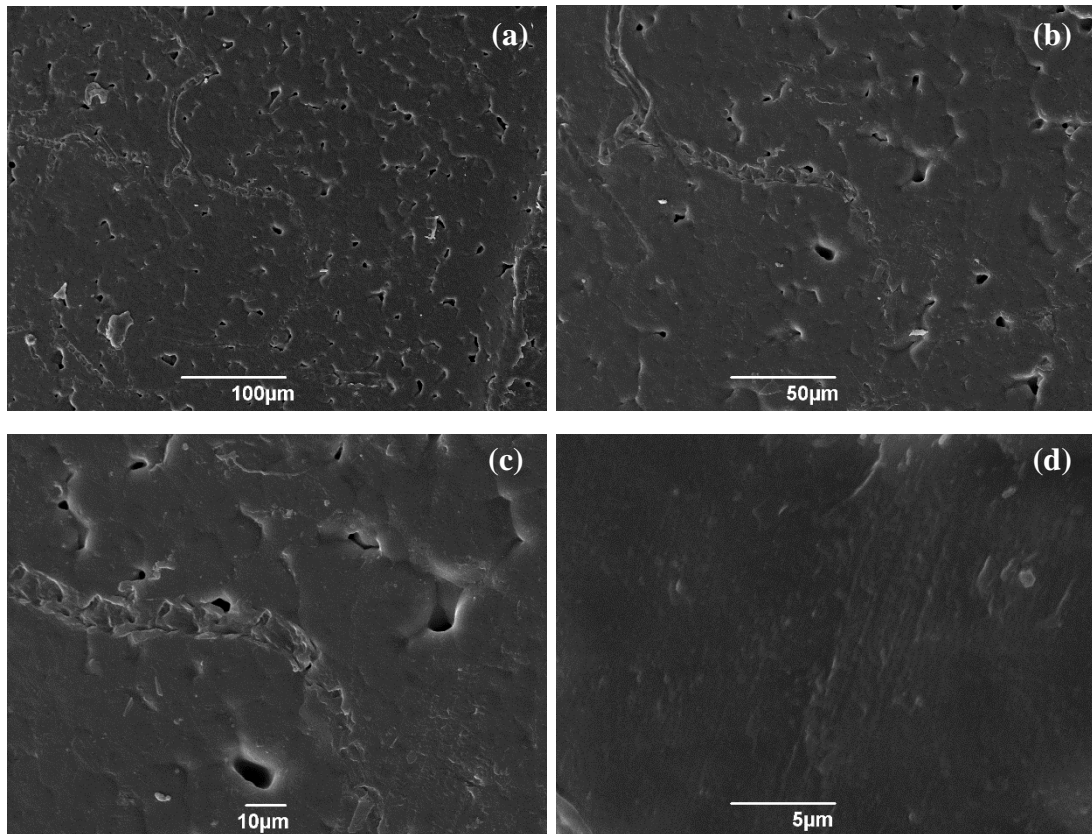


Figura 29. Fotomicrografia da superfície do filamento de PCL em (a) 100µm; (b) 50µm; (c) 10µm e (d) 5µm.

Fonte: próprio autor.

As estruturas retangulares dispersas de forma homogênea na superfície do filamento PCL/OLA nas imagens de MEV indicam ser o fármaco. Estas imagens estão semelhantes com imagens descritas na literatura para OLA da forma polimorfa I e II (FREITAS, 2012; PAISANA *et al.*, 2015; TESTA *et al.*, 2019). Como destacado na Figura 30. (c), a presença de estruturas planas semelhante a placas, que apontam para a presença de OLA na forma polimorfa I; e a presença de estruturas retangulares, longas e finas em forma de lâmina, que apontam para a presença de OLA na forma polimorfa II. Corroborando, mais uma vez com os resultados demonstrados anteriormente.

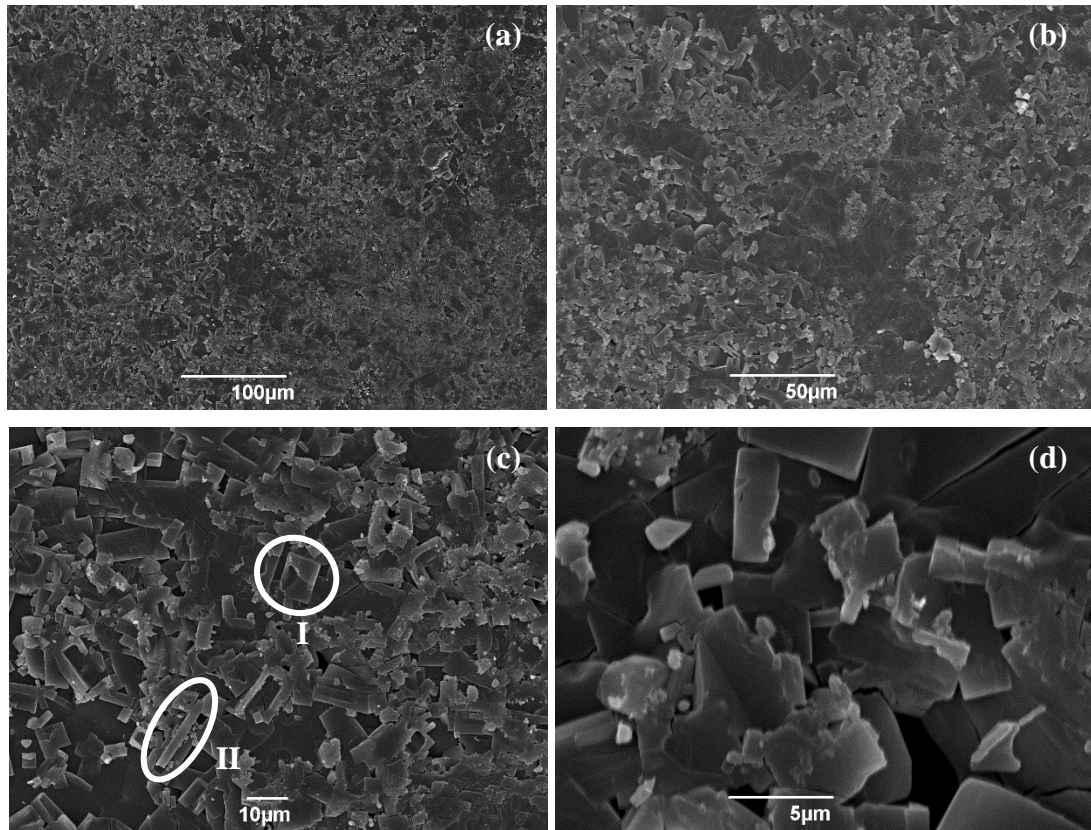


Figura 30. Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície do filamento PCL/OLA em (a) 100µm; (b) 50µm; (c) 10µm e (d) 5µm.

Fonte: próprio autor.

5.6 Estudo de liberação *in vitro* do fármaco presente na estrutura do filamento PCL/OLA obtido

A Figura 31 apresenta espectros de UV-Vis obtidos em 276 nm para PCL e para a OLA em tampão fosfato (pH 7,4). Não se observa, como esperado, bandas características de absorção do PCL. No entanto, nesse comprimento de onda, banda característica de OLA, o que possibilita a análise de quantificação por este método.

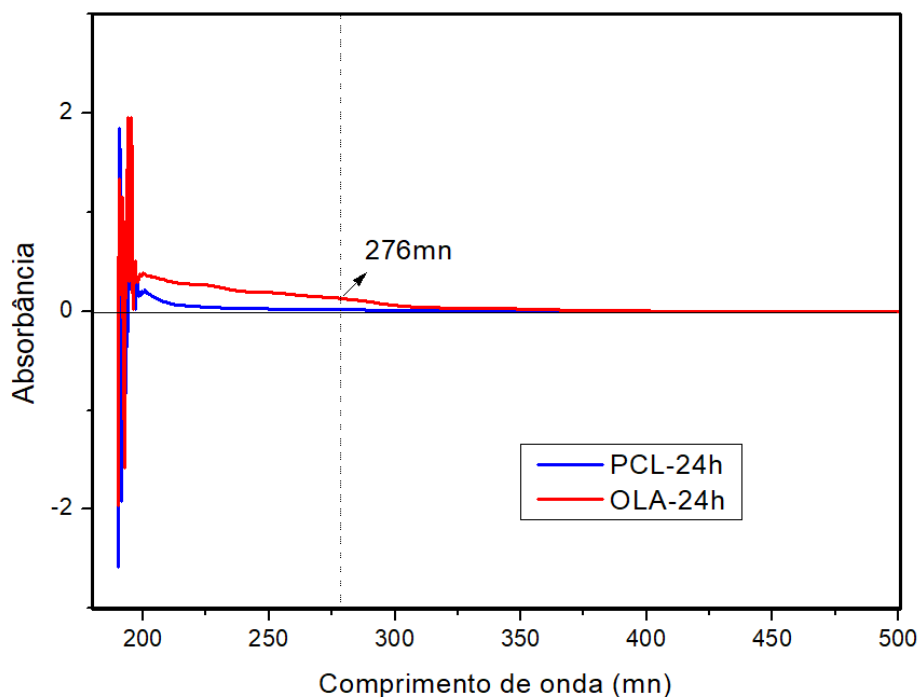


Figura 31. Espectro do PCL e OLA em tampão fosfato de sódio (pH 7,4) após 24 horas de análise.

Foi construída uma curva analítica em tampão fosfato (pH 7,4) correlacionando a absorbância com a concentração de fármaco utilizando UV-vis. A curva obtida é apresentada na Figura 32. De acordo com os resultados apresentados na curva analítica, o modelo linear que correlaciona a absorbância e a concentração é dado pela Equação 9, onde: x é a concentração (mg/mL) e y a absorbância obtida. O coeficiente linear da curva (R^2) foi de 0,9998 e valores de R^2 maiores do que 0,95, que indicam um ajuste satisfatório da equação aos dados obtidos. Estando de acordo com os parâmetros preconizados de linearidade pela Farmacopeia Brasileira – 6ª Edição (2019), no qual a partir de uma análise de regressão linear dos dados gerados, o R^2 não deve possuir um valor menor do que 0,95.

$$y = 50,5169x + 0,0050 \quad (9)$$

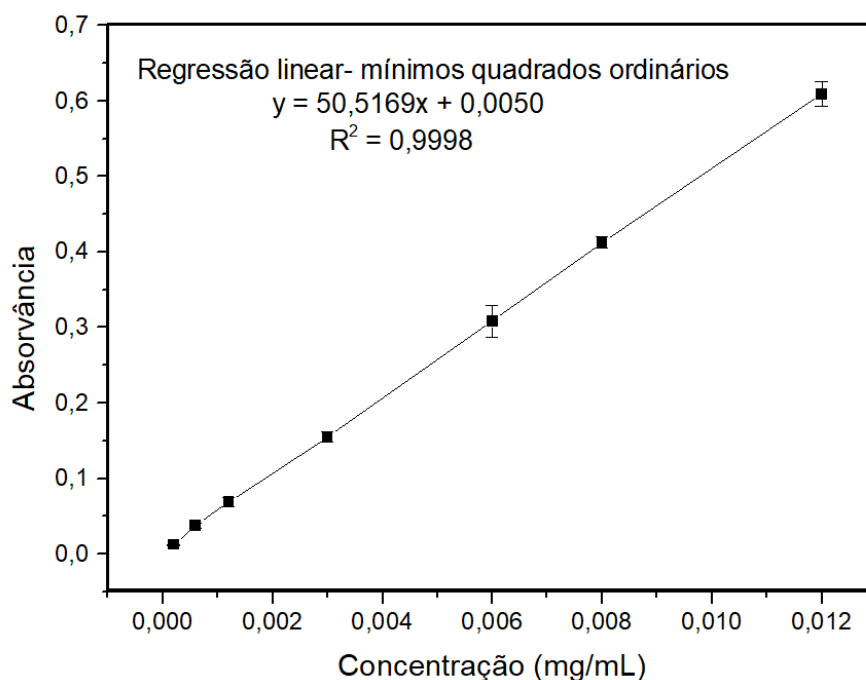


Figura 32. Curva analítica da OLA em solução tampão fosfato pH 7,4.

Fonte: próprio autor.

Foram calculados os valores de concentração de OLA nos ensaios de liberação *in vitro*, utilizando a equação obtida pela curva analítica. Em função das leituras realizadas no UV-Vis em diferentes intervalos de tempo e da utilização da Equação 9, foi possível avaliar a cinética de liberação de OLA nos filamentos de PCL/OLA. O perfil de liberação obtido pode ser observado na Figura 33.

Por meio de uma análise de uniformidade de doses unitárias, descrita no tópico 5.1, é possível estimar a quantidade de OLA liberada para o meio de dissolução. Inicialmente, os filamentos analisados tinham massa total de 200 mg e estima-se que cada filamento contenha aproximadamente 5,17 mg de olanzapina e que em 4 dias de ensaio (5760 minutos) liberou-se 0,2213 mg nesse período, o que corresponde a 4,28% de OLA do que estava inicialmente na filamento. Desse modo, pode-se considerar que os filamentos obtidos apresentam uma liberação controlada do fármaco e que, conforme mostrado na Figura 33, e em 4 dias não foi atingido o platô da curva.

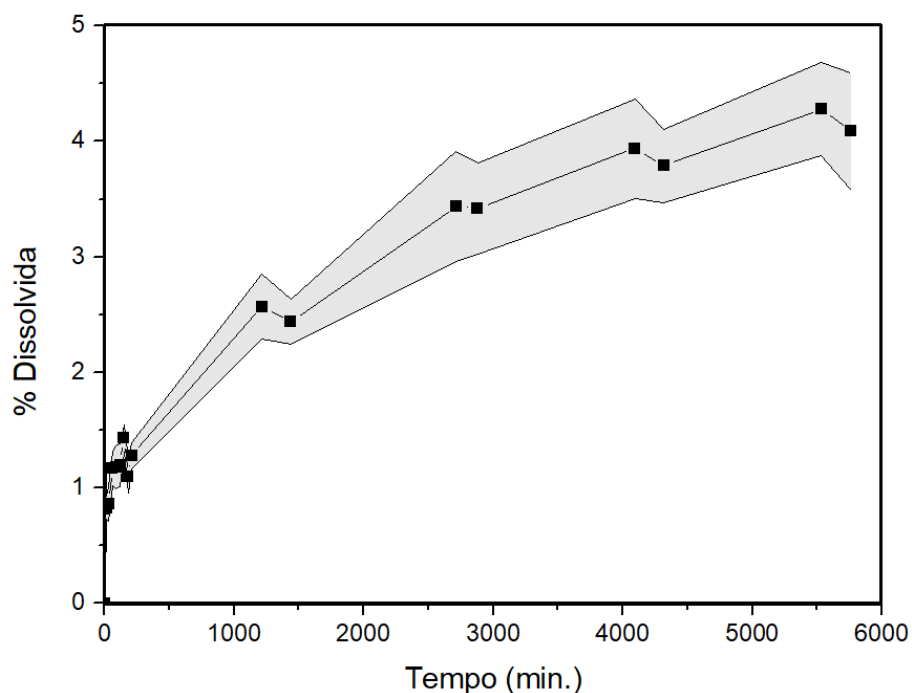


Figura 33. Perfil de dissolução da OLA contida nos filamentos de PCL/OLA em solução tampão fosfato pH 7,4.

Fonte: próprio autor.

É importante ressaltar que esses sistemas de liberação controlada por polímeros biodegradáveis são complexos do ponto de vista da cinética de liberação, podendo esta ocorrer pelo mecanismo de difusão, degradação ou uma combinação dos processos. Além disso, pode variar de paciente para paciente, de acordo com a idade, estado e tipo da doença, pH e temperatura corporal (ROSA; PENTEADO; CALIL, 2000; SAILEMA-PALATE *et al.*, 2016; VAN NATTA; HILL; CAROTHERS, 1934). Dessa forma, uma simulação apenas com tampão fosfato pH 7,4 é bastante simplificada.

Mesmo assim, visando entender melhor o comportamento da liberação da OLA e os fenômenos envolvidos no processo é possível, através dos dados experimentais, realizar ajustes por diferentes modelos matemáticos de liberação. No presente trabalho, foram utilizados os métodos dependentes de modelo mais descritos na literatura que consiste no uso de funções matemáticas que descrevem o perfil de dissolução do fármaco, considerando fatores como: tipo de sistema, concentração do fármaco, solubilidade, geometria do sistema, dentre outros. Para escolher o modelo que melhor se adequa, comumente é avaliado o coeficiente de correlação (R^2), sendo esse mais próximo de 1, melhor o ajuste do modelo escolhido (DA COSTA, 2002; DASH *et al.*,

2010). Em geral, esses modelos têm a capacidade de transformar a curva de liberação do fármaco em uma função matemática relacionada às propriedades físico-químicas da forma farmacêutica. Apesar da importância desses modelos no estágio de desenvolvimento de um novo sistema de liberação, é importante esclarecer que eles não cobrem todos os fatores que regem a cinética de liberação. Portanto, eles são considerados modelos empíricos. Modelos mais realistas são matematicamente mais complexos, o que dificulta a obtenção dos dados necessários para o respectivo conjunto de equações.

Desta maneira, as equações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foram linearizadas para aplicação dos modelos e os resultados obtidos para a liberação da OLA do filamento de PCL podem ser vistos na Figura 34, assim como seus coeficientes de correlação (R^2) estão apresentados na Tabela 4. Observando os resultados, é possível dizer que o modelo de Higuchi foi o que mais se assemelha ao comportamento da liberação da OLA no sistema polimérico desenvolvido. Destaca-se o modelo de cinética de primeira ordem como o pior entre eles para descrever a liberação.

Tabela 4. Coeficientes de correlação dos diferentes modelos para a cinética de liberação do filamento PCL/OLA.

| Modelo | R^2 |
|----------------------------|-------------------------|
| Cinética de ordem zero | 0,9187 |
| Cinética de primeira ordem | 0,8568 |
| Hixson-Crowell | 0,9212 |
| Higuchi | 0,9789 |
| Korsmeyer-Peppas | 0,9295 |

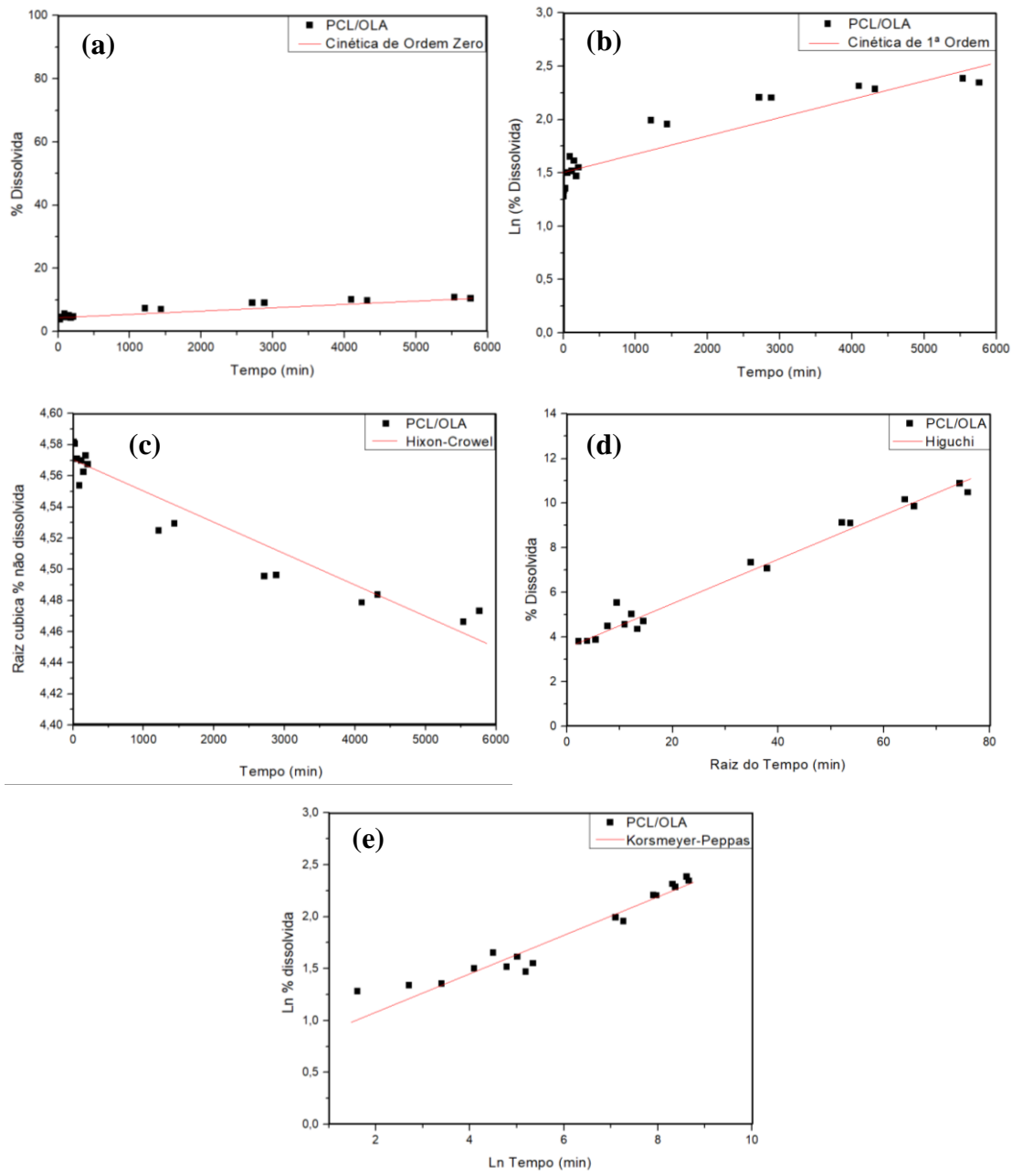


Figura 34. Avaliação do perfil de liberação do fármaco no filamento PCL/OLA em solução tampão fosfato pH 7,4 de acordo com diferentes modelos linearizados: (a) cinética de ordem zero, (b) cinética de primeira ordem, (c) Hixson-Crowell, (d) Higuchi e (e) Korsmeier-Peppas.

Fonte: próprio autor.

Como já descrito anteriormente, para este modelo, diferentes fatores precisam ser considerados, como o transporte de massa pela difusão do fármaco, sendo a etapa limitante; na condição *sink*, para a OLA, o dispositivo não pode sofrer erosão enquanto

durar a liberação do fármaco; o coeficiente de difusão das espécies deve ser constante; o inchamento do dispositivo deve ser insignificante ou acontecer rápido para assim atingir o equilíbrio; dentre outros (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012). No caso desse trabalho, não é possível afirmar que todas as condições foram respeitadas para a aplicação deste modelo somente analisando a cinética, sendo necessário análises subsequentes à liberação da OLA do filamento. Porém, esta análise sugere que a difusão é uma etapa importante no processo de liberação do dispositivo desenvolvido quando em contato com o organismo humano. No entanto, pode haver uma combinação de mecanismos de difusão e erosão atuando. Para entender por quais processos o filamento passou, foram feitas análises de MEV após a liberação do fármaco, descrito no tópico seguinte (item 5.7).

5.7 Estudo morfológico do filamento PCL/OLA após a liberação do fármaco.

Após o término do estudo de liberação *in vitro* do fármaco, o filamento removido do dissolutor foi seco e analisado novamente por MEV. De acordo com o observado na Figura 35, é possível perceber a diferença morfológica da superfície do filamento quando comparadas às imagens feitas anteriormente (Figura 30) à análise de liberação. A essa diferença, atribui-se a saída de partículas de fármaco. A presença de poros já era visível na estrutura superficial do filamento de PCL sem o fármaco (Figura 29), logo o surgimento de poros na superfície do filamento após a liberação da OLA (Figura 35) não caracteriza a erosão da superfície polimérica e sim a saída das partículas de fármaco.

Conforme o estudo de liberação *in vitro* da OLA e o coeficientes de correlação obtido para a cinética de liberação do filamento PCL/OLA (Tópico 5.6) o perfil de dissolução demonstra ser controlado por processos de difusão do fármaco. Seguindo o modelo proposto por Higuchi, que descreve o mecanismo de liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008). A ideia básica do mecanismo de difusão da equação proposta por Takeru Higuchi é que após a penetração da água no sistema, a liberação do IFA ocorre inicialmente apenas na camada mais externa do sistema e, enquanto o fármaco não dissolvido estiver presente nesta camada a dissolução parcial desse excesso de fármaco garante uma solução saturada. Quando o excesso de fármaco na camada mais externa é exaurido, na próxima

camada, mais interna, começa a liberação do fármaco, que começando a se esgotar passa para a próxima camada mais interna e, assim por diante em toda a extensão do sistema (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012). Dessa forma, as imagens de SEM, corroboram a possibilidades deste sistema seguir o modelo de liberação descrito por Higuchi.

Entretanto, a equação de Higuchi utilizada neste trabalho foi projetada para sistemas monolíticos com formato de filme, sendo necessário mais estudos para melhor entendimento dessa liberação. Infelizmente, não é possível derivar equações simples semelhantes para dispersões monolíticas de geometria cilíndrica devido à complexidade destes sistemas (SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

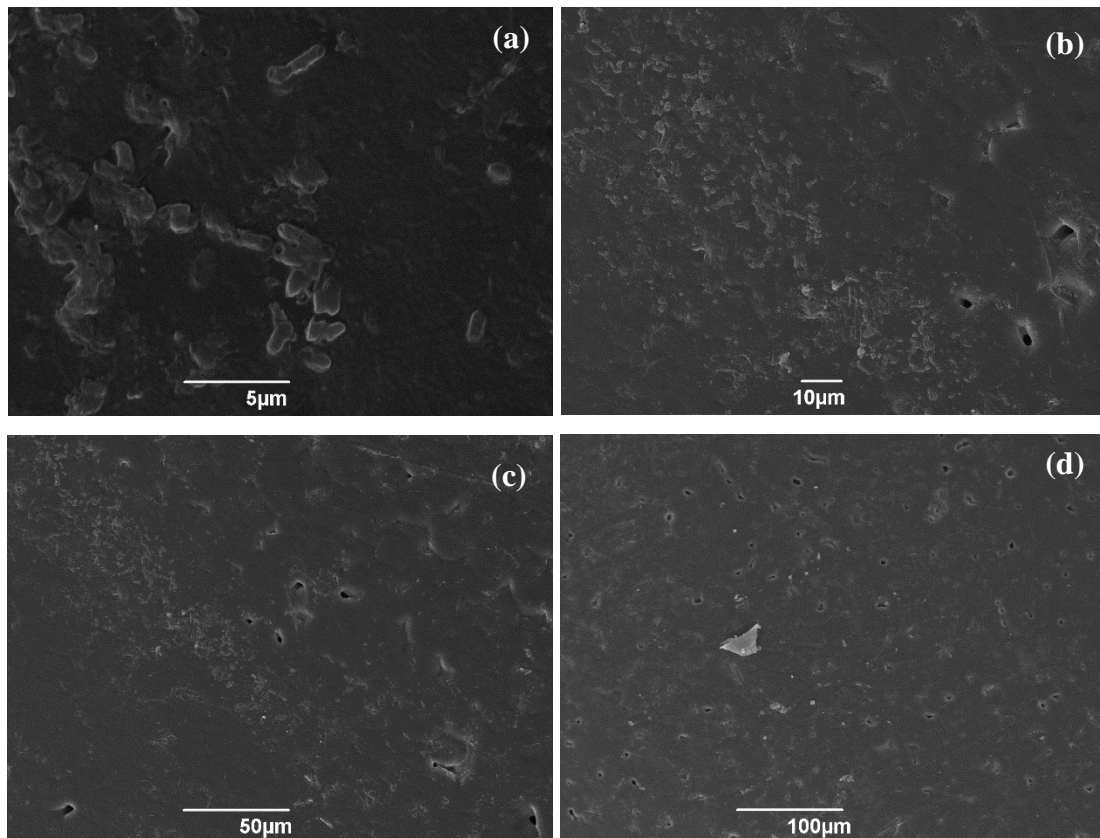


Figura 35. Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície do filamento após o ensaio de liberação em (a) 100µm; (b) 50µm; (c) 10µm e (d) 5µm.

Fonte: próprio autor.

6 CONCLUSÕES

No presente trabalho, filamentos de PCL contendo OLA foram obtidos de forma satisfatória para estudos iniciais. Devido ao comportamento térmico do PLA pode ser considerado inviável a utilização de metodologias que necessitem da fusão deste polímero quando combinado com a OLA.

A análise de uniformidade de doses unitárias e as imagens obtidas pelo MEV, comprovam a uniformidade do filamento e a adequada reprodutibilidade do método.

As técnicas de DRX utilizado no presente trabalho se mostrou ineficaz para a avaliação de possíveis modificações na cristalinidade do fármaco nos filamentos obtidos devido quantidade de OLA na formulação final ser inferior ao limite de detecção no aparelho. Sendo necessário o uso de uma técnica mais sofisticada.

A quantidade de OLA no filamento e/ou a sobreposição das bandas também impossibilitou a observação de bandas correspondentes ao fármaco pela técnica de FTIR. Entretanto, a não observação de deslocamento das bandas de PCL no filamento caracteriza que não houve formação de novas ligações químicas no produto.

As análises térmicas comprovaram a incorporação do fármaco no filamento e alterações mínimas podem ser observadas no filamento de PCL/OLA.

A análise de liberação do fármaco do filamento obtido indicou que, ao final do ensaio (5760 min.), a dissolução obtida chegou no máximo a 4,28%, indicando uma liberação prolongada da OLA.

Os dados experimentais da análise de liberação dos filmes foram ajustados para diferentes modelos e o que mostrou melhor ajuste para filamento de PCL/OLA foi o modelo de Higuchi, apresentando coeficiente de correlação (R^2) igual 0,9789.

Após análise de MEV das hastes submetidas ao estudo de liberação *in vitro* concluiu-se que as condições para a aplicação do modelo de Higuchi foram satisfeitas no presente trabalho, sendo que a difusão é uma etapa importante no processo de liberação da OLA do filamento, devido ao valor de R^2 obtido.

De acordo com os dados obtidos, é possível sugerir que o filamento polimérico elaborado com o polímero biodegradável PCL é um bom modelo para estudos iniciais desse tipo de formulação de OLZ.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Segue abaixo algumas sugestões para trabalhos posteriores:

- ✓ Testar a adição de outros polímeros e plastificantes, para avaliar as mudanças de propriedades do produto final;
- ✓ Modificação na metodologia de pré-mistura do PCL com a OLA para realização da extrusão à quente;
- ✓ Avaliar por outras técnicas a cristalinidade da OLA no filamento obtido, como por exemplo por ressonância magnética nuclear de sólidos e XRD com luz síncrotron;
- ✓ Realizar testes biológicos para averiguar a eficiência da formulação no tratamento da esquizofrenia;
- ✓ Analisar matematicamente a liberação *in vitro* do fármaco utilizando equações baseadas no modelo de Higuchi para sistemas monolíticos com formato cilíndrico.
- ✓ A utilização do filamento produzido na impressão 3D por deposição de material fundido possibilitando a modelagem e a obtenção de diversas formas de administração de medicamentos obtidas de maneira rápida e personalizada para necessidade individual de cada paciente.

8 REFERÊNCIAS

3D LAB – SOLUÇÕES EM IMPRESSÃO. **Ficha técnica PLA 3DLAB.**

ABDELRAZEK, E. M. *et al.* Spectroscopic studies and thermal properties of PCL/PMMA biopolymer blend. **Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 10–15, 2016.

ADAMUS, A. *et al.* Degradation of nerve guidance channels based on a poly(l-lactic acid) poly(trimethylene carbonate) biomaterial. **Polymer Degradation and Stability**, v. 97, n. 4, p. 532–540, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, A. **Medicamentos Genéricos Registrados Diário Oficial da União**, 2019.

AGRAWAL, M. *et al.* A review on parenteral controlled drug delivery system. **Ijpsr**, v. 3, n. 10, p. 3657–3669, 2012.

ALMERIE, M. Q. *et al.* Cessation of Medication for People With Schizophrenia Already Stable on Chlorpromazine. **Schizophrenia Bulletin**, v. 34, n. 1, p. 13–14, 2008.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição**. 2019. ed. Brasília: [s.n.]. v. 1

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **No Title**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351627479200832/?substancia=25180>. Acesso em: 18 maio. 2020.

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica 02/2017**Brasil, 2017a. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC Nº 166, de 25 de Julho de 2017** Brasil, 2017b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401>

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 167, DE 24 DE JULHO DE 2017**Brasil, 2017c.

ARAÚJO, E. R. DE. **Validação de método espectrofotométrico UV-VIS e espectrofluorimétrico para determinação de corante vermelho de origem biotecnológica associado a nanocarreadores** Emiliane Rodrigues de Araújo “Validação de método espectrofotométrico UV-VIS e espectrofluor. [s.l.]

Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (unesp), 2019.

ARRIBAS MIR, L.; PUGA GONZÁLEZ, A.; SOLER CASTILLO, A. Implantes anticonceptivos subcutâneos. **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 12, n. 1, p. 44–52, 2005.

ASTRAZENECA. Zoladex - Bula. 2015.

AURAS, R.; HARTE, B.; SELKE, S. An overview of polylactides as packaging materials. **Macromolecular Bioscience**, v. 4, n. 9, p. 835–864, 2004.

AYALA, A. P. *et al.* Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, n. 1–2, p. 69–79, 2006.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 1, p. 13–21, 2005.

BARBOSA, W. B. **Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil.** [s.l.] Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.

BARON, A. L. D. **Diferenças de Efeito Agudo sobre a Perfusão Regional Cerebral entre Neurolépticos Convencionais (Haloperidol) e de Nova Geração (Olanzapina em Portadores de Esquizofrenia.** [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

BECHELLI, L. P. DE C. Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia: Parte I. Fundamentos do seu desenvolvimento, benefícios e nível de aceitação em diferentes países e culturas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 11, n. 3, p. 341–349, 2003a.

BECHELLI, L. P. DE C. Antipsicótico de ação prolongada No Tratamento De Manutenção Da Esquizofrenia. Parte II . O Manejo Do Medicamento, Integração Da Equipe multidisciplinar e Perspectivas com a Formulação de antipsicóticos de nova geração de ação prolongada. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 11, n. 4, p. 507–515, 2003b.

BERNA, F. *et al.* Pill or needle? Determinants of the preference for long-acting injection over oral treatment in people facing chronic illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 98, n. October 2019, 2020.

BETAEQ - STARTUP DE COMUNICAÇÃO E ENSINO SOBRE ENGENHARIA QUÍMICA. **Processo: extrusão x injeção de polímeros.** Disponível em: <<https://betaeq.com.br/index.php/2016/04/20/processos-injecao-x-extrusao-de>

polímeros/>. Acesso em: 13 jun. 2019.

BHANA, N. *et al.* Olanzapine: An updated review of its use in the management of schizophrenia. **Drugs**, v. 61, n. 1, p. 111–161, 2001.

BIZERRA, A.; SILVA, V. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1–12, 2016.

BOERSEMA, G. S. A. *et al.* The Effect of Biomaterials Used for Tissue Regeneration Purposes on Polarization of Macrophages. **BioResearch Open Access**, v. 5, n. 1, p. 6–14, 2016.

BOSANAC, P.; CASTLE, D. J. Why are long-acting injectable antipsychotics still underused? **BJPsych Advances**, v. 21, n. 2, p. 98–105, 2015.

BRAGA, G. C.; VIEIRA, C. S. Anticoncepcionais reversíveis de longa duração: Implante Liberador de Etonogestrel (Implanon®). **FEMINA**, v. 43, n. 1, p. 7–14, 2015.

BRANDÃO, A. L. A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. **Revista Racine**, v. 91, p. 1–28, 2003.

BRASIL. **Resolução DC/ANVISA nº 53 de 29/07/2008**. Disponível em: <https://www.normasbrasil.com.br/norma/resolucao-53-2008_108682.html>. Acesso em: 18 maio. 2020.

BRASIL. **Resolução RDC nº 166/2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**. Brasília, DF, Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo. Diário Oficial da União, 24 de julho de 2017., , 2017.

BRITO, G. F. *et al.* Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 6.2, p. 127–139, 2011.

BUNNELL, C. A.; HENDRIKSEN, B. A.; LARSEN, S. D. **OLANZAPINE POLYMORPH CRYSTAL FORM** United States American, 1998.

CALLISTER JR., W. D. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. 5ª ed. [s.l: s.n.]. v. 1

CANEVAROLO JR., S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**. 3ª ed. São Paulo: [s.n.].

CARVALHO, A. C. M. DE. **Síntese e Caracterização do Poli(ácido láctico) para potencial uso em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013.

CHAKRABARTI, J. K.; HOTTEN, T. M.; TUPPER, D. E. **2-Methyl-thienobenzodiazepine** United States American, 1993.

CHARTIER, F. *et al.* Follow-up study of patients treated with olanzapine pamoate in France in real-life treatment situation. **L'Encephale**, v. 43, n. 4, p. 303–310, 2017.

CHAVES, A. C. Diferenças entre os sexos na esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 21–22, 2000.

CHEMSPIDER. **No Title**. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10442212.html>>. Acesso em: 15 maio. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. **Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar - Relatório de Recomendação**. Brasília: Ministério da Saúde, , 2014.

COSTA, B. L. DA. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica de implantes poliméricos biodegradáveis contendo sirolimus**. [s.l.] Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles of diltiazem modified-release formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123–133, 2001.

COUTINHO, E. M. *et al.* Tratamento de endometriomas ovarianos com implantes subcutâneos de ST-1435 (Elcometrina). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 10, p. 597–602, 1999.

CROUCILLO, A. P. DOS R. *et al.* Avaliação das Características Mecânicas Do PLA, Impressa em 3D, para Aplicação em Próteses em Animais de Pequeno e Médio Porte. **Tecnologia em Metalurgia Materiais e Mineração**, v. 15, n. 3, p. 221–225, 2018.

CUIFFO, M. A. *et al.* Impact of the Fused Deposition (FDM) Printing Process on Polylactic Acid (PLA) Chemistry and Structure. **Applied Sciences**, v. 7, p. 1–14, 2017.

DA COSTA, P. J. C. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n. 2, p. 141–153, 2002.

DA SILVA, G.; IHA, K. Polimorfismo: Caracterização e estudo das propriedades de uma fase cristalina. **Journal of Aerospace Technology and Management**, v. 2, n. 3, p. 331–338, 2010.

DAS, A. K.; MALIK, A.; HADDAD, P. M. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 4, n. 5, p. 179–185, 2014.

DASH, A. K.; II, G. C. C. Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems. **Elsevier**, v. 40, n. 1, p. 1–12, 1998.

DASH, S. *et al.* Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DETKE, H. C. *et al.* Dose correspondence between olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: Recommendations for switching. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 35–42, 2011.

DETKE, H. C. *et al.* Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: A 2-year, randomized, open-label study in outpatients with schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 34, n. 4, p. 426–434, 2014.

DISTEK, I. **Operation Manual - Evolution Dissolution Test System 6100/6300**. Disponível em: <<http://www.distekinc.com>>. Acesso em: 3 jun. 2020.

DMITRIEVA, E.; KORNETOVA, E. Factors of premorbid period indicating the risk of medicated noncompliance in patients with schizophrenia. **European Psychiatry**, v. 41, p. S810, 2017.

DOMINGUES, R. C. C. Desenvolvimento de Membranas de Poli(Ácido Lático) Para Aplicação Como Conduíte de Guia Neural. **COPPE-UFRJ**, p. 160, 2017.

ELI LILLY AND COMPANY. **No Title**. Disponível em: <<https://www.lilly.com/our-medicines/current-medicines>>. Acesso em: 17 maio. 2020.

ELKIS, H.; LOUZÃ, M. R. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 34, n. 2, p. 193–197, 2007.

ELMECO. **Elmeco - Implantes Hormonais**. Disponível em: <<https://elmeco.com.br/produtos/>>. Acesso em: 8 jun. 2019.

FENG, X.; ZHANG, F. Twin-screw extrusion of sustained-release oral dosage forms and medical implants. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 6, p. 1694–1713, 2018.

FIALHO, S. L.; CUNHA, A. DA S. Manufacturing techniques of biodegradable implants intended for intraocular application. **Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents**, v. 12, n. 2, p. 109–116, 2005.

FILHO, M. J. P. **Estudo de pré-formulação, desenvolvimento farmacotécnico e caracterização de formas farmacêuticas sólidas da olanzapina**. [s.l.] Universidade Federal de Goiás, 2010.

FREITAS, M. R. DE. **Desenvolvimento e Caracterização de Complexos de Inclusão do Antipsicótico Olanzapina**. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

FU, J.; YU, X.; JIN, Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 539, n. 1–2, p. 75–82, 2018.

GAO, A.; LIU, F.; XUE, L. Preparation and evaluation of heparin-immobilized poly (lactic acid) (PLA) membrane for hemodialysis. **Journal of Membrane Science**, v. 452, p. 390–399, 2014.

GAVASANE, A. J. Synthetic Biodegradable Polymers Used in Controlled Drug Delivery System: An Overview. **Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics**, v. 3, n. 2, 2014.

GHADGE, T. A. *et al.* A Review on Parenteral Implants. **Ijrrpas**, v. 4, n. 2, p. 1056–1072, 2014.

GIGANTE, A. D.; LAFER, B.; YATHAM, L. N. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. **CNS Drugs**, v. 26, n. 5, p. 403–420, 2012.

GOODMAN; GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. [s.l.] Mc Graw Hill, 2005.

GOYANES, A. *et al.* 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 234, p. 41–48, 2016.

GUERRA, A. J. *et al.* 3D-printed PCL/PLA composite stents: Towards a new solution to cardiovascular problems. **Materials**, v. 11, n. 9, p. 1–13, 2018.

GULOKSUZ, S.; VAN OS, J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 2, p. 229–244, 2018.

HALEBLIAN, J.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 8, p. 911–929, 1969.

HAWTON, K. *et al.* Schizophrenia and suicide : systematic review of risk factors. **British Journal of Psychiatry**, v. 187, p. 9–20, 2005.

HENRIQUES, A. S. R. **Sistemas Terapêuticos Implantáveis de Liberação Prolongada de fármacos**. [s.l.] Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias., 2014.

HENRY, S. J. *et al.* Exploration of long-acting implant formulations of hepatitis B drug entecavir. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 136, n. March, 2019.

HERINGS, R. M. C.; ERKENS, J. A. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 12, n. 5, p. 423–424, 2003.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 10, p. 874–875, 1961.

IKADA, Y. Surface modification of polymers for medical applications. **Biomaterials**, v. 15, n. 10, p. 725–736, 1994.

IVATURI, V. *et al.* Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel formulation of risperidone. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 7, p. 1476–1498, 2017.

JAHNO, V. D. **Síntese e Caracterização do Poli(L-ácido láctico) para uso como Biomaterial**. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

JANI, R.; PATEL, D. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 292–305, 2014.

JANSSEN. **Invega Trinza®**. Disponível em: <<https://www.janssen.com/brasil/produtos>>. Acesso em: 28 maio. 2019.

JUNIOR, D. DE M. A. **Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de comprimidos simples de maleato de enalapril 20 mg**. [s.l.] Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ, 2015.

JÚNIOR, H. M. M. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia e Transtornos Esquizoafetivos**. Ministério da Saúde Secretária de Atenção à Saúde, 2012.

JUNIOR, N. DA F. DE F. **Estudo das propriedades termomecânicas e morfológicas de blendas biodegradáveis de poli(e-caprolactona) (PCL) com amido de milho natural e modificado**. [s.l.] Universidade Estadual de Campinas, 2004.

KAČAREVIĆ, Ž. P. *et al.* An introduction to 3D bioprinting: Possibilities, challenges and future aspects. **Materials**, v. 11, n. 11, 2018.

KANE, J. M. *et al.* Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 167, n. 2, p. 181–189, 2010.

KINROSS-WRIGHT, J.; VOGT, A. H.; CHARALAMPOUS, K. D. A new method of drug Therapy. **Clinical Notes**, p. 779–780, 1963.

KISHI, T.; OYA, K.; IWATA, N. Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 9, p. 1–10, 2016.

KLEINER, L. W.; WRIGHT, J. C.; WANG, Y. Evolution of implantable and insertable drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 181, p. 1–10, 2014.

KOŁODZIEJSKI, W. *et al.* Kinetics of $1\text{H} \rightarrow 13\text{C}$ NMR cross-polarization in polymorphs and solvates of the antipsychotic drug olanzapine. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 39, n. 3–4, p. 41–46, 2011.

KORSMEYER, R. W. *et al.* Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25–35, 1983.

KUEHN, B. M. FDA Investigates Deaths Related to Use of Olanzapine Pamoate. **Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 4, p. 361, 2013.

KUMAR, A.; PILLAI, J. **Nanostructures for the Engineering of cells, Tissues and Organs**. [s.l.] Pharmaceutical Nanotechnology Series, 2018.

LÄHTEENVUO, M. *et al.* Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 347–355, 2018.

LAYCOCK, B. *et al.* Lifetime prediction of biodegradable polymers. **Progress in Polymer Science**, v. 71, p. 144–189, 2017.

LEUCHT, S. *et al.* Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia (Review). **WILEY**, n. 5, 2012a.

LEUCHT, S. *et al.* Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 379, n. 9831, p. 2063–2071, 2012b.

LI, S.; GARREAU, H.; VERT, M. Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 1, n. 4, p. 198–206, 1990a.

LI, S.; GARREAU, H.; VERT, M. Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media - Part 3 Influence of the morphology of poly(l-lactic acid). **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 1, n. 4, p. 198–206, 1990b.

LI, S. M.; GARREAU, H.; VERT, M. Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly(α -hydroxy acids) in aqueous media, Part 2: Degradation of lactide-glycolide copolymers: PLA37.5GA25 and PLA75GA25. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 1, n. 3, p. 131–139, 1990c.

LI, X. *et al.* Composite PLA / PEG / nHA / Dexamethasone Scaffold Prepared by 3D Printing for Bone Regeneration. **Macromolecular Bioscience**, v. 1800068, p. 1–11, 2018.

LI, Z. *et al.* NRG3 contributes to cognitive deficits in chronic patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 215, p. 134–139, 2020.

LLORCA, P. M. *et al.* Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 1–17, 2013.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. **Caracterização de Polímeros**. 1ª ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

MANADAS, R.; EUGÉNIA, M.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375–399, 2002.

MANICA, D.; NUCCI, M. SOB A PELE: IMPLANTES SUBCUTÂNEOS, HORMÔNIOS E GÊNERO. **Horizontes Antropológicos**, v. 23, n. 47, p. 93–129, 2017.

MANIRUZZAMAN, M.; NOKHODCHI, A. Advanced Implantable Drug Delivery Systems via Continuous Manufacturing. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 33, n. 6, p. 569–589, 2016.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. Introdução a polímeros. **Polymer**, v. 44, n. 1, p. 172, 2003.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 15–17, 2000.

MARTINS, F. T. **Química supramolecular de fármacos antirretrovirais inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa: novas formas cristalinas e alteração de propriedades de estado sólido**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2010.

MATHEW, E. *et al.* Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 1–9, 2020.

MAXIMIANO, A. **Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais**. Disponível em: <<https://www.saude.mg.gov.br/ngc/story/8625-pacientes-com-esquizofrenia-devem-buscar-tratamento-tambem-nos-centros-de-atencao-psicossocial>>. Acesso em: 13 maio. 2020.

MCDONNELL, D. *et al.* Olanzapine Long-Acting Injection: An 8-Week Double-Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study In Acutely-Ill Patientswith Schizophrenia. **Schizophrenia Research** **102/1–3**, v. 102, n. 2, p. 251, 2008.

MCDONNELL, D. P.; LANDRY, J.; DETKE, H. C. Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 6-year, multinational, single-arm, open-label study. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 6, p. 322–331, 2014.

MEHTA, R. *et al.* Synthesis of poly(lactic acid): A review. **Journal of Macromolecular Science - Polymer Reviews**, v. 45, n. 4, p. 325–349, 2005.

MELOCCHI, A. *et al.* Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 509, n. 1–2, p. 255–263, 2016.

MEYER, J. M. Converting Oral to Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Guide for the Perplexed. **CNS SPECTRUMS**, v. 22, n. 2, p. 17–27, 2017.

MORAIS, F. P. **Desenvolvimento de Sistemas de Entrega de Fármacos Inovadores utilizando Materiais Poliméricos Porosos contendo Nanocelulose**. [s.l.] Universidade da Baira Interior, 2017.

MORITZ, S. *et al.* Cure or curse? Ambivalent attitudes towards neuroleptic medication in schizophrenia and non-schizophrenia patients. **Mental Illness**, v. 1, n. 1, p. 4–9, 2009.

MOURA, J. R. **Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica Aplicável ao Desenvolvimento Farmacotécnico de Comprimidos de Olanzapina**. [s.l.] Universidade Federal de Goiás, 2009.

MUWAFFAK, Z. *et al.* Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 527, n. 1–2, p. 161–170, 2017.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. v. 32, p. 762–798, 2007.

NART, V. **Desenvolvimento e Avaliação de Sistemas Multiparticulados na Forma de Mini Comprimidos de Liberação Prolongada Visando a Administração Simultânea dos Fármacos Captopril e Cloridrato de Metformina**. [s.l.] Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.

NAVARRO-BAENA, I. *et al.* Design of biodegradable blends based on PLA and PCL: From morphological, thermal and mechanical studies to shape memory behavior. **Polymer Degradation and Stability**, v. 132, p. 97–108, 2016.

NICHOLSON, J. C. *et al.* Antibiotic and chemotherapeutic enhanced three-dimensional printer filaments and constructs for biomedical applications. p. 357–370, 2015.

NOGUEIRA, D. DE A. R. **ADSORÇÃO DE PROTEÍNAS NA SUPERFÍCIE DE BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS.** [s.l.] Universidade Estadual de Campinas, 1999.

OLIVEIRA, A. DE S. **Desenvolvimento de novos nanocarreadores para liberação controlada de olanzapina e camptotecina.** [s.l.: s.n.].

OLIVEIRA, A. S.; ALCÂNTARA, A. C. S.; PERGHER, S. B. C. Bionanocomposite systems based on montmorillonite and biopolymers for the controlled release of olanzapine. **Materials Science and Engineering C**, v. 75, p. 1250–1258, 2017.

ONDER, O. C.; YILGOR, E.; YILGOR, I. Preparation of monolithic polycaprolactone foams with controlled morphology. **Polymer**, v. 136, p. 166–178, 2018.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.

PACCHIAROTTI, I. *et al.* Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 457–470, 2019.

PAISANA, M. *et al.* Role of polymeric excipients in the stabilization of olanzapine when exposed to aqueous environments. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22634–223282, 2015.

PATEL, M. X. *et al.* Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: Comparisons over 5 years. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 10, p. 1473–1482, 2010.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 20–42, 2016.

PATRÍCIO, T. *et al.* Fabrication and characterisation of PCL and PCL/PLA scaffolds for tissue engineering. **Rapid Prototyping Journal**, v. 20, n. 2, p. 145–156, 2014.

PESSI, F.; PAGLIOSA, T. A. **Projeto e Construção de uma Mini Extrusora de Filamentos.** [s.l.] Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2018.

POLLA, G. I. *et al.* Thermal behaviour and stability in Olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, n. 1–2, p. 33–40, 2005.

PUBCHEM. No Title. Disponível em:
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olanzapine#section=2D-Structure>>.

Acesso em: 15 maio. 2019.

RAFAEL, C. *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC**, p. 321–362, 2013.

RÊGO, J. F. DO; DE MOURA, J. I.; MOITA, G. C. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: Desenvolvimento e validação. **Química Nova**, v. 33, n. 2, p. 471–477, 2010.

REPKA, M. A. *et al.* Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 68–85, 2018.

REZGUI, F. *et al.* Deformation and damage upon stretching of degradable polymers (PLA and PCL). **Polymer**, v. 46, n. 18, p. 7370–7385, 2005.

ROSA, D. DOS S.; PENTEADO, D. F.; CALIL, M. R. Propriedades Térmicas e Biodegradabilidade de PCL e PHB em um Pool de Fungos. **Revista de Ciência & Tecnologia**, v. 15, p. 75–80, 2000.

ROSA, M. A.; MARCOLIN, M. A.; ELKIS, H. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 3, p. 178–184, 2005.

ROTHEN-WEINHOLD, A. *et al.* Formation of peptide impurities in polyester matrices during implant manufacturing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 49, n. 3, p. 253–257, 2000.

SAILEMA-PALATE, G. P. *et al.* A comparative study on Poly(ϵ -caprolactone) film degradation at extreme pH values. **Polymer Degradation and Stability**, v. 130, p. 118–125, 2016.

SALMORIA, G. V.; KANISR, L. A. Dispositivos para liberação de fármacos (Drug Delivery). **Núcleo de Engenharia Biomecânica e Biomateriais**, p. 1–2, [s.d.].

SAMALIN, L. *et al.* What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 68, n. 4, p. 227–235, 2014.

SANTOS, A. S. **Custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos utilizados para o tratamento de esquizofrenia no Brasil**. [s.l.] Iniversidade Federal de Minas Gerais, 2016.

SANTOS, D. M. DOS. **Materiais nãotecidos à base de poli(ϵ -caprolactona)/cloreto de N-(2-hidroxil)-propil-3- trimetilamônio quitosana: Desenvolvimento por Eletrofiação, Caracterização Físico-Química e Avaliação citotóxica in vitro**. [s.l.]

Unversidade de São Paulo, 2018.

SAREEN, S.; JOSEPH, L.; MATHEW, G. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 12, 2012.

SCAZUFCA, M. Abordagem familiar em esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 50–52, 2000.

SCHATZBERG, A. F.; COLE, J. O.; DEBATTISTA., C. **Manual de Psicofarmacologia Clínica**. Artmed edi ed. São Paulo: [s.n.].

SENGUPTA, P.; CHATTERJEE, B.; TEKADE, R. K. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, p. 328–344, 2018.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 328–343, 2008.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 351–362, 2012.

SILVA, A. M.; LARANJEIRA, T. S. M.; PANONTIN, J. F. **A Importância da Pré-formulação no Desenvolvimento de Novos Medicamentos**XVIII Jornada de Iniciação Científica. Palmas: [s.n.].

SILVA, R. C. B. DA. Esquizofrenia: Uma Revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263–285, 2006.

SILVEIRA, A. A. DA *et al.* Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos : uma revisão. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 29, n. 791, p. 1–8, 2019.

SIMÕES, M. F.; PINTO, R. M. A.; SIMÕES, S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. **Drug Discovery Today**, p. 1–20, 2019.

SMITH, L. *et al.* Probuphine (Buprenorphine) Subdermal Implants for the Treatment Of Opioid-Dependent Patients. **Drug Forecast -New York Times**, v. 42, n. 8, p. 505–508, 2017.

SOARES, W. H. A. **Uso de antipsicóticos atípicos em um centro de atenção psicossocial**. [s.l.] Universidade Federal de Ouro Preto, 2018.

STAHL, S. M. **Fundamentos de Psicofarmacologia de Stahl - Guia de Prescrição**. 6^a

ed. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: [s.n.].

STANKOVIĆ, M.; FRIJLINK, H. W.; HINRICHS, W. L. J. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 812–823, 2015.

STEWART, S. A. *et al.* Implantable polymeric drug delivery devices: Classification, manufacture, materials, and clinical applications. **Polymers**, v. 10, n. 12, 2018.

STEWART, S. A. *et al.* Development of a biodegradable subcutaneous implant for prolonged drug delivery using 3D printing. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, 2020.

TAN, D. K.; MANIRUZZAMAN, M.; NOKHODCHI, A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 203, n. 10, p. 1–23, 2018.

TAPPA, K.; JAMMALAMADAKA, U. Novel Biomaterials Used in Medical 3D Printing Techniques. 2018.

TEODORO, M.; CUSTODIO, J. M. F.; NAPOLITANO, H. B. Polimorfismo Químico: Panorama Legislativo e Aplicação Farmacêutica. **Revista Processos Químicos**, v. 12, n. 23, p. 175–179, 2018.

TESTA, C. G. **Desenvolvimento de medicamento similar de olanzapina comprimidos revestidos**. [s.l.] Farmanguinhos, 2014.

TESTA, C. G. *et al.* Challenging identification of polymorphic mixture: Polymorphs I, II and III in olanzapine raw materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 556, n. December 2018, p. 125–135, 2019.

TIWARI, M.; CHAWLA, G.; BANSAL, A. K. Quantification of olanzapine polymorphs using powder X-ray diffraction technique. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, n. 3, p. 865–872, 2007.

TROVATTI, E. *et al.* Biopolímeros: aplicações farmacêutica e biomédica. **Eclética Química Journal**, v. 41, p. 1–31, 2016.

TUNÇ, S.; BAŞBUĞ, H. S. An unusual complication of a long-acting injectable antipsychotic: Deep venous thrombosis caused by olanzapine pamoate. **Psychiatry and Clinical Psychopharmacology**, v. 28, n. 2, p. 211–214, 2018.

TYLER, B. *et al.* Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2016.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **No Title**. Disponível

em:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=022173#20279>. Acesso em: 18 maio. 2020.

VAN NATTA, F. J.; HILL, J. W.; CAROTHERS, W. H. Studies of Polymerization and Ring Formation. XXIII. ϵ -Caprolactone and its Polymers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 56, n. 2, p. 455–457, 1934.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010.

VITALLOGY. **Implante Contraceptivo Subcutâneo: O que é?** Disponível em: <<https://vitallogy.com/feed/Implante+contraceptivo+subcutaneo%3A+o+que+e%3F/244>>. Acesso em: 14/01/2021.

WACHIRAHUTTAPONG, S.; THONGPIN, C.; SOMBATSOMPOP, N. Effect of PCL and Compatibility Contents on the Morphology, Crystallization and Mechanical Properties of PLA/PCL Blends. **Energy Procedia**, v. 89, p. 198–206, 2016.

WANG, L. *et al.* Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: from bench to bedside. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 29, n. 14, p. 1657–1666, 2018.

WEISER, J. R.; SALTZMAN, W. M. Controlled release for local delivery of drugs: Barriers and models. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 664–673, 2014.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, 2010.

ZHANG, P.; ARCENEUX, D. J.; KHATTAB, A. Mechanical properties of 3D printed polycaprolactone honeycomb structure. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 135, n. 12, 2018.

ZHU, L. J. *et al.* Surface zwitterionization of hemocompatible poly(lactic acid) membranes for hemodiafiltration. **Journal of Membrane Science**, v. 475, p. 469–479, 2015.