



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS

Gustavo Ferrari

Desenvolvimento e caracterização de implante para o tratamento de bexiga hiperativa

Florianópolis
2023

Gustavo Ferrari

Desenvolvimento e caracterização de implante para o tratamento de bexiga hiperativa

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em
Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de
Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais
Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria
Coorientadora: Dra. Izabelle de Mello Gindri

Florianópolis

2023

Ferrari, Gustavo

Desenvolvimento de implante para o tratamento de bexiga hiperativa / Gustavo Ferrari ; orientador, Gean Vitor Salmoria, coorientador, Isabelle de Melo Gindri, 2023.
128 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. Bexiga hiperativa. 3. Liberação controlada. 4. Polímeros. 5. Fármacos. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Gindri, Isabelle de Melo. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais. IV. Título.

Gustavo Ferrari

Desenvolvimento e caracterização de implante para o tratamento de bexiga hiperativa

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 07 de dezembro de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Rodrigo Acácio Paggi, Dr.
IFSC - Instituto Federal de Santa Catarina

Prof. Carlos Rodrigo de Mello Roesler, Dr.
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Guilherme Barra, Dr.
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais.

Prof. João Batista Rodrigues Neto, Dr.
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho a meus pais, que me apoiaram sempre.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Rubens Ferrari e Reunilse Raymondi Ferrari por todo carinho, amor incondicional, incentivo, conselhos, por sempre me apoiarem nessa caminhada.

Ao meu orientador Gean Vitor Salmoria pela confiança, pela oportunidade e sábia orientação.

À minha coorientadora Izabelle pela confiança e oportunidade.

Aos professores, sócios e colaboradores do grupo Iaso Biodelivery: Rodrigo Roesler, Eduardo Fancello, Françaó Horn, Heitor Korndorfer pela oportunidade e pela confiança no meu trabalho.

À minha parceira de vida Luciana por todos os momentos juntos, correções, reflexões, dias de chuva, dias de sol e companheirismo.

Aos colegas de laboratório do NIMMA e LEBm Loise, Tauana, Gabriela, Flávia, Lucas, Manoella, Cristiane, Renata, Anthony (R.I.P.), Eduardo, Henrique, Gabriel, Douglas pelo conhecimento compartilhado.

À minha irmã Lilian por me apoiar sempre.

Ao Mazãza, Matheus e Hiago, por fornecer apoio mental, sonoro, espiritual e a válvula de escape artística necessária para digerir e ser maior do que as dificuldades.

Aos queridos moradores do Badejo Egg, Lara e Toto, por compartilhar uma morada tão preciosa. Aos animais do badejo Petit, Jojo, Gaia e Apolo pelo carinho.

Ao Matheus Longhi e o Laboratório Musicaótico por fornecer tanto espaço de criação e de arte sem limites.

Aos amigos do 301, Trive, Dé, Truta, Duds por me receberem de braços abertos.

Aos amigos da Black River & Only Lemons Victor, Edson e Zen, pelos bons momentos e conexão musical.

Aos amigos da vida, Antônio, Alex, Paulinho, Thales, Tiago, David e mais quem eu provavelmente esqueci. Aos amigos da jam, do som, aos amigos da banda, aos amigos do surf, aos amigos do mundo e a todas as pessoas que eu conheci durante essa caminhada.

À natureza, mar azul e todos os seus infinitos e perfeitos detalhes, onde todos contribuem essencialmente para quem e como sou.

À cidade de Florianópolis pelos incríveis anos vividos aqui, especialmente aos pequenos encantos de cada bairro que me proporcionou tantos maravilhosos encontros: Lagoa da Conceição, Canto da Lagoa, Beco da Lua, Praia Mole, Rio Tavares, Pico da Cruz.

À UFSC e ao Programa de Pós Graduação em Engenharia de Materiais pela oportunidade de executar um projeto de largo alcance e pela rica oportunidade de crescimento profissional.

Ao CNPQ pelo suporte financeiro.

À FEESC e à FAPESC pelo suporte fornecido durante as atividades.

Ao projeto Centelha pelo fornecimento de recursos essenciais para execução do projeto e por conectar inovação com empresas no âmbito comercial.

“Descendo para o sul, me afastando a todo pano da infinita segurança, com bruxas ou sem elas, acabava de varrer da minha viagem a pior espécie de poeira que uma vassoura pode afastar: a de nunca começar”.

Amyr Klink

RESUMO

A bexiga hiperativa é uma condição caracterizada pelo mau funcionamento do músculo detrusor, que não relaxa adequadamente, gerando uma urgência súbita de urinar, mesmo com pequenos volumes de urina presentes na bexiga. Para superar as limitações associadas aos tratamentos convencionais, como baixa biodisponibilidade, efeitos colaterais, baixa aderência e baixa eficácia do tratamento, sistemas de liberação controlada de fármacos vêm sendo propostos. Dentro desse contexto, o presente trabalho propõe o projeto, fabricação e caracterização de um implante intravesical para o tratamento da patologia bexiga hiperativa, utilizando Oxibutinina e copolímero de EVA. O trabalho apresenta a fabricação de dispositivos através de duas técnicas de manufatura (extrusão e manufatura aditiva por fabricação por fusão de filamentos, FFF) e uma avaliação em critérios de usabilidade e funcionalidade através de inserção de protótipos em ambiente simulado. Ainda, apresenta uma avaliação das propriedades físico-químicas do material através da caracterização por espectroscopia por infravermelho (FTIR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Critérios de segurança e eficácia do dispositivo foram avaliados através de ensaios de liberação de fármacos e ensaios mecânicos de flexão e tração. A fabricação por extrusão e manufatura aditiva mostraram-se eficazes para a produção de geometrias, onde diversos protótipos foram testados e a presença de fármaco foi confirmada através de ensaios de FTIR, DSC e MEV. Uma liberação de oxibutinina foi verificada com uma liberação acentuada nas primeiras 24 horas, seguida de um perfil descendente, onde a liberação foi de 1,8 e 2,8 mg/dia com período total de liberação de 32 dias. Os ensaios mecânicos demonstraram um aumento na rigidez dos corpos de prova em função da adição do fármaco, evidenciando uma alteração na tensão máxima e deformação na ruptura. A dosagem liberada mostrou-se maior do que a usualmente apresentada quando considerada a via de administração oral, mostrando que a otimização do projeto desse implante apresenta potencial de melhorar a qualidade de vida de pacientes com bexiga hiperativa.

Palavras-chave: implante polimérico; liberação controlada de fármacos; bexiga hiperativa; perfil de liberação; oxibutinina; EVA.

ABSTRACT

The overactive bladder is a condition characterized by the malfunction of the detrusor muscle, which does not relax, generating a sudden urge to urinate, even with small volumes of urine present in the bladder. The current treatments available for this pathology consist on conservative approaches and the continuous administration of drugs, which when made by conventional methods has limitations related to the first pass metabolism, bioavailability, severe side effects and low patient adherence to treatments, ultimately leading to low effectiveness. To overcome these limitations, polymeric drug delivery systems are being proposed. Within this context, the present work proposes the project, fabrication and characterization of an intravesical implant for the treatment of the overactive bladder pathology, using EVA copolymer as matrix and oxybutynin as drug. The present work presents the fabrication of devices through two manufacturing techniques (extrusion and additive manufacturing by fused filament fabrication, FFF) and the evaluation of the implants through characterization tests. The usability and functionality were evaluated through simulated insertion of the device/prototype in a bladder model through a catheter insertion tests in a simulated bladder. The safety and effectiveness of the devices was determined from mechanical testing as well as daily released dosage and release period. The extrusion and additive manufacturing techniques proved to be effective for the production of geometries, where several prototypes were tested. The presence of the drug was confirmed through FTIR, DSC and SEM tests. Drug release assays presented a burst release in the first 24 hours, followed by a descending profile, where the release was 1.8 and 2.8 mg/day with a total release period of 32 days. Mechanical tests demonstrated an increase in the stiffness of the specimens due to the addition of the drug, showing a change in maximum stress and deformation at break. The released dose was higher than that usually presented when considering the oral administration route, showing the optimization of the development of this implant has the potential to improve the quality of life of patients with overactive bladder.

Keywords: polymeric implant; controlled release; hyperactive bladder; oxybutynin; release profile; EVA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do funcionamento da bexiga.	24
Figura 2 - Adesivo de liberação transdérmica para o tratamento de bexiga hiperativa.....	28
Figura 3 - Dispositivo UROS Pump.	30
Figura 4 - Dispositivo LiRis para liberação intravesical de lidocaína.....	30
Figura 5 - Exemplo de anel vaginal e a localização do dispositivo quando inserido na vagina.	32
Figura 6 - Um mapa conceitual classificando os tópicos principais a respeito dos implantes com liberação de fármacos.	33
Figura 7 - Estrutura Química do EVA.....	35
Figura 8 - Liberação de Cyclosporin a partir de anéis intravaginais de EVA fabricados via moldagem por injeção.	36
Figura 9 - Estrutura química da Oxibutinina.	38
Figura 10 - Comportamento dos sistemas de liberação de fármaco convencional, controlada e prolongada.	39
Figura 11 - Sistema de reservatório e sistema matricial.....	40
Figura 12 - Visão geral de modelos matemáticos aplicados a geometrias cilíndricas, quadradas e esféricas.	43
Figura 13 - Componentes de uma extrusora.	45
Figura 14 - Esquema de fabricação de uma impressora FFF.	46
Figura 15 - Equipamento para ensaios de tração e sistema de fixação dos corpos de prova. ..	53
Figura 16 - Curva de calibração da Oxibutinina em urina.	55
Figura 17 - Geometrias propostas para o implante intravesical para liberação controlada de oxibutinina.....	57
Figura 18 - Filamentos fabricados via extrusão.	58
Figura 19 - a) Geometria definitiva e b) resultado preliminar de fabricação do protótipo em polímero puro.	59
Figura 20 - Protótipos definitivos e corpos de prova para ensaios de caracterização.	60
Figura 21 - Resultados de inserção incompleta dos protótipos.	62
Figura 22 - Protótipo de implante completamente inserido em cateter de 14 Fr.....	63
Figura 23 - Etapas do processo de remoção do protótipo de implante de um cateter.	64
Figura 24 - Espectros FTIR da Oxibutinina e do EVA 1070.	65
Figura 25 - Espectros FTIR da Oxibutinina e do EVA 1850.	65

Figura 26 - Curvas de DSC das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho) e da Oxibutinina (em azul) durante o primeiro aquecimento.....	67
Figura 27 - Curvas de DSC para o resfriamento das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho) e oxibutinina (em azul).....	68
Figura 28 - Curvas do segundo aquecimento das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho).....	69
Figura 29 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o primeiro aquecimento: EVA_1070_EX (preto), EVA_1070_OXI_EX (vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (azul)...	70
Figura 30 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o resfriamento: EVA_1070_EX (em preto), EVA_1070_OXI_EX (curva em vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (curva em azul).....	71
Figura 31 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o segundo aquecimento: EVA_1070_EX (preto), EVA_1070_OXI_EX (vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (azul)...	72
Figura 32 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o primeiro aquecimento: EVA_1850_EX (preto), EVA_1850_OXI_EX (vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (azul)...	73
Figura 33 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o resfriamento: EVA_1850_EX (em preto), EVA_1850_OXI_EX (curva em vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (curva em azul).....	73
Figura 34 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o segundo aquecimento: EVA_1850_EX (preto), EVA_1850_OXI_EX (vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (azul)...	74
Figura 35 - Microscopia eletrônica de varredura das amostras de EVA_1070.....	77
Figura 36 - Microscopia eletrônica de varredura das amostras de EVA_1850.....	78
Figura 37 - Perfil de liberação acumulado da Oxibutinina a partir do EVA_1070 e EVA_1850.	79
Figura 38 - Liberação de oxibutinina em mg/dia para as amostras de EVA_1070 e EVA_1850	80
Figura 39 - Curva de tensão <i>versus</i> deformação obtida das amostras de EVA_1070 em triplicata.	85
Figura 40 - Curva de tensão <i>versus</i> deformação obtida para as amostras de EVA_1850.	86
Figura 41 - Resumo comparativo da média das propriedades obtidas nos ensaios de flexão. .	87
Figura 42 - Corpos de prova impressos para o ensaio de tração.	88
Figura 43 - Curvas obtidas dos ensaios de tração para as amostras de EVA_1070.	89
Figura 44 - Curvas obtidas dos ensaios de tração das amostras de EVA_1850.	91
Figura 45 - Resumo das propriedades obtidas nos ensaios de tração.....	92

Figura 46 - Protótipo EVA_1070_OXI_IMP parcialmente inserido em cateter 16 FR.	94
Figura 47 - Protótipo EVA_1850_OXI_IMP parcialmente inserido em cateter 16 Fr.	94
Figura 48 - 1H NMR da Oxibutinina.	117
Figura 49 - Curvas de distribuição de domínios de 1H obtidos por NMR do EVA_1070_OXI_IMP.....	118
Figura 50 - Curvas de distribuição de domínios de 1H obtidos por NMR do EVA_1850_OXI_IMP.....	119
Figura 51 - Curvas de distribuição de domínios de 1H obtidos por NMR comparativo entre as amostras: Oxibutinina (curva em verde), EVA_1070_OXI_IMP (curva em vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (curva em azul).....	119
Figura 52 - Curvas de distribuição de domínios de 13C obtidos por NMR da Oxibutinina. .	120
Figura 53 – Fórmula química da Oxibutinina base – estrutura esquemática.....	121

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais polímeros, fármacos processos de fabricação, geometria, localizações anatômicas e tratamentos com o número de ocorrência em estudos <i>in-vitro</i>	33
Quadro 2 - Fármaco, polímero e processos de fabricação selecionados para o desenvolvimento do presente trabalho.	34
Quadro 3 - Requisitos e características de implante intravesical	48
Quadro 4 - Composição da solução de urina artificial.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados comparativos dos efeitos adversos causados por antimuscarínicos. ¹ Liberação Controlada; ² Sistema Transdérmico; ³ Valor varia conforme a referência.....	27
Tabela 2 - Propriedades do EVA.....	35
Tabela 3 - Propriedades físico-químicas da oxibutinina. ¹ Dados do composto puro; ² Coefficiente de partição, parâmetro frequentemente utilizado como medida quantitativa de lipofilicidade de compostos bioativos (quanto mais elevado o valor, maior lipossolubilidade).....	38
Tabela 4 - Principais modelos matemáticos a respeito da cinética de liberação do fármaco. ..	42
Tabela 5 - Diferentes graus de EVA utilizados no trabalho e as suas principais propriedades.	47
Tabela 6 - Espectro de Infravermelho do EVA e da Oxibutinina.	51
Tabela 7 - Temperatura de Fusão do EVA e da Oxibutinina.	51
Tabela 8 – Parâmetros utilizados no processamento por Fusão de Filamento Fundido.....	59
Tabela 9 - Nomenclatura utilizada.....	61
Tabela 10 - Informações térmicas das amostras fabricadas com EVA1070 e EVA1850 obtidas através da Calorimetria Diferencial.	75
Tabela 11 - Grau de cristalinidade das amostras obtido a partir dos ensaios de calorimetria diferencial de varredura.	76
Tabela 12 - Concentração liberada de fármaco em mg/dia.	81
Tabela 13 - Eficiência de incorporação do fármaco	82
Tabela 14 - Resultados dos ensaios de densidade.	83
Tabela 15 - Resultados de flexão para as amostras de EVA_1070.	84
Tabela 16 - Resultados de flexão das amostras de EVA_1850.	85
Tabela 17 - Propriedades mecânicas das amostras EVA_1070.....	88
Tabela 18 - Propriedades mecânicas das amostras de EVA_1850.....	90
Tabela 19 - Identificação do espectro H1 NRM da Oxibutinina.....	118
Tabela 20 - Identificação do espectro 13C NRM da Oxibutinina.	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorímetro Diferencial de Varredura)
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia em Infravermelho com Transformada de Fourier)
DDS	<i>Drug Delivery Systems</i> (Sistemas de liberação de fármaco)
EVA	<i>Ethylene Vinyl Acetate</i> (Etileno Acetato de Vinila)
VA	<i>Vinyl Acetate</i> (Acetato de Vinila)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
SNC	Sistema Nervoso Central
OAB	<i>Overactive Bladder</i> (Bexiga Hiperativa)
LC	Liberação Controlada
TD	Transdérmico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
%VA	Percentual de Acetato de Vinila
DIU	Dispositivo Intrauterino
IVRs	<i>Intravaginal Rings</i> (Anéis Intravaginais)
MA	Manufatura Aditiva
SLS	<i>Selective Laser Sintering</i> (Sinterização Seletiva a Laser)
SLA	Estereolitografia
PCL	Policaprolactona
PE	Polietileno
IBU	Ibuprofeno
FU	Fluorouracila
FFF	<i>Fusion Filament Fabrication</i> (Fabricação por Fusão de Filamento)
TPU	Poliuretano Termoplástico
ABS	Acrilonitrilo-butadieno-estireno
E_f	Módulo de Flexão
E	Módulo de Elasticidade
ϵ_r	Deformação de Ruptura
σ_r	Tensão na Ruptura
ϵ	Deformação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	OBJETIVOS	21
1.1.1	Objetivo Geral.....	21
1.1.2	Objetivos Específicos.....	21
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1	ANATOMIA E FUNCIONAMENTO DA BEXIGA	23
2.2	BEXIGA HIPERATIVA	25
2.3	OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA BEXIGA HIPERATIVA	25
2.3.1	Fármacos administrados por via oral.....	27
2.3.2	Instilação de fármacos por via vesicular	28
2.3.3	Administração de fármacos por via transdérmica	28
2.4	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO PARA O TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA EM DESENVOLVIMENTO	29
2.4.1	UROS Bladder Pump	29
2.4.2	LiRis.....	30
2.4.3	Dispositivo utilizado Via Intravaginal DR-3001	31
2.5	VISÃO GERAL E MAPA CONCEITUAL	32
2.6	COPOLÍMERO DE EVA.....	35
2.6.1	Propriedades essenciais de polímeros em aplicações farmacêuticas implantáveis de liberação controlada	37
2.7	OXIBUTININA.....	38
2.8	LIBERAÇÃO DE FÁRMACO: PERFIL E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO	39
2.8.1	Cinética de liberação em sistemas matriciais.....	40
2.9	PROCESSOS DE FABRICAÇÃO.....	44
2.9.1	Extrusão.....	44
2.9.2	Manufatura Aditiva por Fusão de Filamento	45
3	METODOLOGIA.....	47
3.1	MATERIAIS	47
3.2	REQUISITOS DE PROJETO	47
3.3	PROCESSOS DE FABRICAÇÃO.....	49
3.3.1	Extrusão.....	49
3.3.2	Manufatura Aditiva (FFF).....	50

3.4	ENSAIO DE INSERÇÃO SIMULADA	50
3.5	ENSAIOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	50
3.5.1	Espectroscopia por Infravermelho - FTIR.....	50
3.5.2	Calorimetria Diferencial de Varredura - DSC	51
3.5.3	Densidade	52
3.5.4	Ensaio Mecânico de Flexão.....	52
3.5.5	Ensaio Mecânico Uniaxial de Tração.....	53
3.6	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	54
3.7	LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	54
3.8	ENSAIO DE RECUPERAÇÃO DO FÁRMACO	56
3.9	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	56
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	57
4.1	PROJETO E FABRICAÇÃO DE PROTÓTIPOS	57
4.2	FABRICAÇÃO DE FILAMENTOS VIA EXTRUSÃO	58
4.3	FABRICAÇÃO POR FUSÃO DE FILAMENTO FUNDIDO (FFF).....	59
4.4	INSERÇÃO DOS DISPOSITIVOS VIA CATETERIZAÇÃO	61
4.5	CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS.....	65
4.5.1	Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	65
4.5.2	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	66
4.5.3	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	76
4.5.4	Liberação de fármaco.....	78
4.5.5	Eficiência de incorporação do fármaco	81
4.5.6	Densidade	83
4.5.7	Ensaio de flexão.....	84
4.5.8	Ensaio mecânico de Tração	88
4.5.9	Ensaio de inserção em polímero e fármaco	93
5	CONCLUSÃO.....	96
5.1	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	97
	REFERÊNCIAS	99
	APÊNDICE A - GEOMETRIAS, PERCENTUAL DE FÁRMACO INCORPORADO, O MODELO CINÉTICO APLICADO NA CURVA DE LIBERAÇÃO, TEMPO TOTAL DE LIBERAÇÃO E PERCENTUAL DE FÁRMACO LIBERADO	104

ANEXO A – PUBLICAÇÃO GERADA PELO AUTOR: POLYMERIC IMPLANTS WITH DRUG-RELEASING CAPABILITIES: A MAPPING REVIEW OF LABORATORY RESEARCH	106
ANEXO B – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	117

1 INTRODUÇÃO

A bexiga hiperativa é uma condição clínica caracterizada pelo mal funcionamento do músculo detrusor, que não relaxa adequadamente durante a fase de enchimento da bexiga [1]. A falta de relaxamento da bexiga faz com que a pressão interna aumente mesmo com pequenos volumes de urina desencadeando a vontade de urinar com frequência muito maior do que o normal [1]. Estudos revelaram que no ano de 2008, em torno de 10,7% da população mundial sofria dessa condição. No entanto, esse valor tende a aumentar de 20 a 30% até 2023 [1]. No Brasil, acredita-se que a bexiga hiperativa atinge 1 a cada 4 pessoas acima de 40 anos [2].

Atualmente o tratamento dessa patologia baseia-se em abordagens mais conservadoras, como mudança de hábitos e fisioterapia, ou terapias com administração contínua de medicamentos, em sua maior parte, por via oral. Embora esse processo seja simples e conveniente para tratar a maioria das patologias, existe um número considerável de falhas no tratamento em função da eficácia do método de administração, efeitos colaterais e aderência dos pacientes ao tratamento. Os medicamentos, quando administrados por via oral, devem cruzar a barreira gastrointestinal para então atingirem a circulação sistêmica e o receptor-alvo. Durante esse processo, podem sofrer degradação em função das condições ácidas do estômago ou devido à primeira passagem pelo sistema metabólico. Este último, resultando em metabólitos ativos associados a efeitos colaterais graves [3, 4]. Efeitos colaterais comuns da administração de fármacos para o tratamento de bexiga hiperativa são: boca seca, constipação e prurido.

Terapias com administração de fármacos por via vesicular e por via transdérmica foram propostas para superar as limitações da via oral no tratamento de bexiga hiperativa. A instilação de fármacos por via vesicular, ou terapia intravesical, permite a administração de baixas doses no local de ação, limitando o alcance dos fármacos aos tecidos saudáveis. Apesar dessa via de administração ser acessada de maneira simples via inserção de cateteres, esse procedimento não é contínuo, exigindo repetições periódicas, onde comumente são relatados desconforto dos pacientes e consequente diminuição de aderência ao tratamento, além da eliminação do fármaco instilado pela urina [1, 5]. Em relação aos sistemas de liberação transdérmicos, apenas algumas drogas em específico apresentam as propriedades necessárias para cruzar a barreira da pele, além de apresentarem limitações relacionadas à quantidade de droga incorporada e a necessidade de substituição do adesivo a cada 1 ou 2 dias [6].

Os sistemas de liberação de fármacos implantáveis (comumente conhecidos no âmbito científico por DDS, do inglês – *Drug Delivery Systems*) vêm sendo relatados como dispositivos com alto potencial para superar o grande número de limitações encontradas nas formas

convencionais de administração de medicamentos [6, 7]. Essa estratégia visa entregar doses específicas de um fármaco, de maneira prolongada e controlada, no local de ação ou sistemicamente [7]. Assim, é possível a obtenção de melhor aderência de pacientes ao tratamento, melhor eficácia e redução de efeitos colaterais [8].

Um grande esforço científico e industrial vem sendo empregado para desenvolver materiais e dispositivos visando o tratamento da bexiga hiperativa e de outras patologias, entretanto, o entendimento sobre o complexo contexto dos dispositivos de liberação de fármacos implantáveis segue sob investigação contínua. As propriedades dos polímeros e dos fármacos, além das propriedades de ambos materiais combinados, a geometria do implante e as localizações anatômicas desempenham um protagonismo fundamental para entendimento do perfil de liberação de fármaco, incluindo a concentração e a taxa de liberação [9-11].

As classes de materiais poliméricos que podem ser aplicados em dispositivos de liberação de fármacos implantáveis incluem materiais bioinertes e bioabsorvíveis, enquanto as drogas podem ser classificadas a partir da sua hidrofobicidade, estabilidade, e polaridade [11]. Além disso, os requerimentos a respeito da geometria dos dispositivos se associam à localização anatômica onde o efeito terapêutico é desejado. Enquanto em alguns casos dispositivos podem requerer funcionalidades estruturais e as respectivas propriedades mecânicas (por exemplo, a aplicação de implantes no reparo de tecidos ósseos), em outros casos, o dispositivo deve ser desenhado exclusivamente para a entrega de um medicamento (por exemplo, a terapia hormonal subcutânea) [11, 12]. Em ambos os casos, a seleção do material polimérico e do fármaco deve ser feita de maneira sistêmica para atender aos requisitos geométricos, anatômicos e de processamento [11]. Até a data de desenvolvimento do presente trabalho, não existia um dispositivo médico especificamente referido como implante para o tratamento de bexiga hiperativa sendo comercializado. Entretanto, existem sistemas de liberação controlada de fármacos em desenvolvimento, como o Uros, o LiRis e o DR-3001. Os materiais utilizados nesses dispositivos incluem o silicone, a lidocaína e a oxibutinina, onde a administração de analgésicos e anticolinérgicos na bexiga tem demonstrado eficácia no tratamento dos sintomas miccionais.

Frente ao cenário reportado, o presente trabalho propõe o projeto, fabricação e caracterização de implantes intravesicais matriciais, utilizando EVA como matriz e oxibutinina como fármaco. O EVA é um polímero bioinerte com módulo de flexão entre 15 e 150 MPa, temperatura de fusão entre 70 e 100 °C e uma capacidade de incorporação de fármaco de até 75%, aprovado pelo FDA para uso médico, mostrando-se adequado para a inserção da bexiga humana [9]. A oxibutinina apresenta alta especificidade para os receptores muscarínicos

localizados na parede da bexiga e é atualmente utilizada no tratamento de bexiga hiperativa por via oral, apresentando apenas 6% de biodisponibilidade [13]. Portanto, a proposta inicial do presente trabalho é realizar o projeto geométrico de dispositivos intravesicais a partir dos requisitos para inserção na bexiga, anatomia da região e percentual de fármaco incorporado nos implantes. Na sequência, é proposta a fabricação dos dispositivos através da extrusão e a manufatura aditiva por fusão e deposição de camadas. Também pretende-se investigar as propriedades físico-químicas e mecânicas do material, a fim de compreender a influência dessas propriedades no processo de inserção do dispositivo via cateter, na retenção do dispositivo na bexiga e no perfil de liberação da oxibutinina.

1.1 OBJETIVOS

Nas seções abaixo estão descritos o objetivo geral e os objetivos específicos desta tese.

1.1.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral projetar, fabricar e caracterizar implantes poliméricos para liberação controlada de oxibutinina, compreendendo a influência de diferentes composições e métodos de fabricação no perfil liberação.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Investigar o projeto de geometria adequada ao implante para o tratamento de bexiga hiperativa.
- b) Estudar a mistura de polímero (EVA) e fármaco (oxibutinina) através da fabricação de filamentos via extrusão;
- c) Investigar a fabricação de protótipos via manufatura aditiva e compreender as características geométricas dos protótipos;
- d) Compreender o processo de inserção de implante via cateter a partir de ensaios de inserção com polímero puro;
- e) Compreender o perfil e cinética de liberação do fármaco a partir de ensaios de liberação;

- f) Estudar as propriedades físico-químicas e mecânicas dos materiais através de ensaios de caracterização;
- g) Compreender o processo de inserção de implante via cateter a partir de ensaio de inserção *in-vitro* com protótipo em polímero e fármaco.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção, inicialmente são apresentados os principais aspectos em relação a anatomia e funcionamento da bexiga. Na sequência, a patologia bexiga hiperativa é apresentada, juntamente com as principais formas de tratamento disponíveis atualmente e suas limitações. Após, uma visão geral do âmbito científico dos implantes com liberação de fármacos é exposta e a proposta de dispositivo intravesical é apresentada. Na sequência, as principais propriedades do polímero e fármaco utilizados no desenvolvimento deste trabalho serão discutidas. Por fim, o presente capítulo apresenta os mecanismos e cinética de liberação de fármacos e as considerações sobre os métodos de fabricação utilizados.

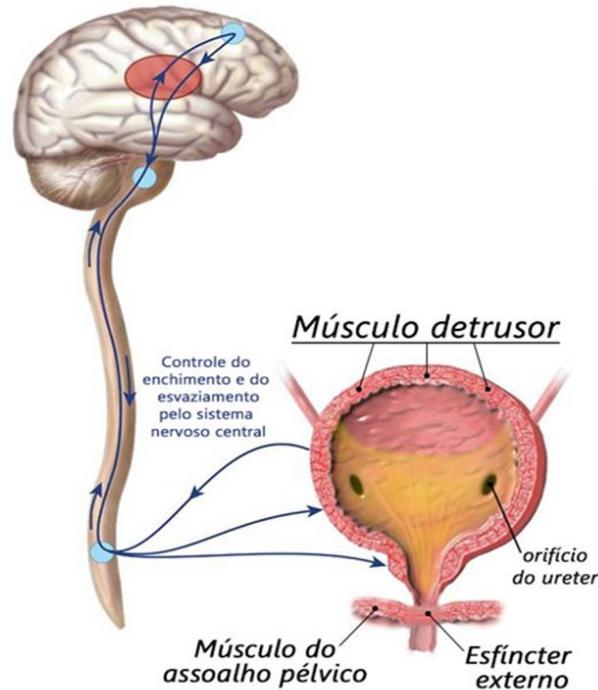
2.1 ANATOMIA E FUNCIONAMENTO DA BEXIGA

A bexiga é um órgão oco que armazena a urina, sendo revestida pelo urotélio, (também chamado de epitélio de transição), um tecido conjuntivo e o músculo detrusor (uma camada muscular tripla constituída de musculatura lisa [14, 15]. A bexiga armazena temporariamente a urina proveniente dos rins através dos ureteres até que o corpo esteja preparado para a excretar através da uretra. O urotélio é composto por uma camada basal, onde as células cuboides descansam sobre a membrana basal, camadas intermediárias e uma camada superficial de células, usualmente referidas como células guarda-chuva, que são razoavelmente grandes e multinucleadas [1]. Uma barreira entre as células guarda-chuva é estabelecida pelo recobrimento de uma substância hidrofílica, denominada glicosaminoglicano (GAG). Conforme referido pela literatura, essa substância e sua função não são completamente esclarecidas, porém, sugere-se que funciona como barreira osmótica (entre a urina e o sangue) e também como proteção antibacteriana [1, 14, 15]. O funcionamento da bexiga consiste no enchimento e esvaziamento, que são resultantes de uma coordenação complexa de sinais entre o sistema nervoso central (SNC), o músculo detrusor, o assoalho pélvico e o esfíncter externo. A etapa de enchimento leva maior tempo para ocorrer, enquanto o esvaziamento acontece de maneira rápida. Um exemplo do funcionamento da bexiga é ilustrado na Figura 1.

Quando a bexiga está em processo de enchimento, o SNC envia sinais para que o músculo detrusor relaxe e permita acomodar a urina sem que haja aumento de pressão significativo dentro da bexiga [16, 17]. Uma bexiga normal pode acomodar entre 500 a 600 mL de urina, porém, por volta dos 350 a 400 mL, o aumento da pressão nas paredes da bexiga estimula o envio de sinais para que o sistema nervoso reconheça um aumento de volume

urinário e desencadeie a vontade de urinar [14]. O ato de urinar é uma ação voluntária e em condições normais ocorre através da contração do músculo detrusor e relaxamento dos músculos do assoalho pélvico e do esfíncter externo, permitindo que a urina seja empurrada em direção à uretra [14].

Figura 1 - Esquema do funcionamento da bexiga.



Fonte: Adaptado de Temido (2012) [17].

Para ocorrer a contração do músculo detrusor, o sistema nervoso parassimpático atua por meio da liberação de acetilcolina, que estimula os receptores muscarínicos da parede vesical (na bexiga humana, há predominância dos receptores M2 e M3, porém, estudos indicam que o subtipo M3 é o principal responsável pela contração vesical) [18, 19]. Em condições fisiológicas normais, a contração ocorre apenas durante a micção (esvaziamento), durante a fase de enchimento, a estimulação parassimpática permanece inibida [19].

A incidência de patologias ocorre quando há uma falha na comunicação entre as terminações nervosas na bexiga e o sistema nervoso, destacando-se a bexiga hiperativa (OAB, do inglês, *overactive bladder*).

2.2 BEXIGA HIPERATIVA

A patologia é uma condição clínica caracterizada pelo mal funcionamento do músculo detrusor, que não relaxa adequadamente durante a fase de enchimento da bexiga. Isso ocorre devido à liberação de acetilcolina durante a fase de enchimento, que ativa os receptores muscarínicos no urotélio e inibe o relaxamento do músculo detrusor [20]. A falta de relaxamento da bexiga faz com que a pressão interna aumente mesmo com pequenos volumes de urina desencadeando a vontade de urinar com frequência muito maior do que o normal. Muitas vezes, além de não haver o relaxamento do músculo detrusor, há sua contração involuntária, em uma tentativa de expulsar uma pequena quantidade de urina presente na bexiga [1, 18, 19]. O resultado dessa contração involuntária é denominado urgência urinária, que é uma súbita e urgente necessidade de urinar. Essa patologia pode vir acompanhada de incontinência urinária, noctúria (incontinência urinária noturna), dor e graus variados de disfunção sexual [20].

Pacientes com os sintomas de OAB tendem a restringir suas atividades sociais para evitar constrangimentos e o isolamento social causado pela OAB frequentemente leva a sintomas de depressão. É comum um paciente com OAB necessitar ir ao banheiro para urinar mais de 7 vezes em 24 horas. A prevalência dessa estimada nos Estados Unidos é de 33 milhões de casos, com um crescente número em função do envelhecimento. Estudos revelaram que em 2008 em torno 10,7% da população mundial sofria dessa condição. No entanto, esse valor tende a aumentar de 20 a 30% até 2023 [20].

2.3 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA BEXIGA HIPERATIVA

Para o tratamento de bexiga hiperativa, existe uma série de terapias disponíveis, variando de abordagens mais conservadoras, como mudanças de hábitos e fisioterapia, normalmente recomendados nas primeiras fases de tratamento, até terapias mais extremas como a implantação de neuromoduladores e a cistectomia, que consiste na remoção parcial ou total da bexiga. Tabagismo e sobrepeso podem ser fatores agravantes que contribuem na piora dos sintomas da bexiga hiperativa, onde ajustes na dieta e desistência do hábito de fumar podem auxiliar no tratamento. Além disso, bons resultados na redução da sensação de urgência para urinar têm sido demonstrados através do fortalecimento dos músculos pélvicos com fisioterapia [21]. Entretanto, na ausência de melhora de sintomas com as mudanças de hábitos e fisioterapia, a terapia com uso de medicamentos é indicada. Fármacos anticolinérgicos, antidepressivos e

antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos podem ser prescritos para essa o tratamento dessa condição [21].

Quando mudanças comportamentais e terapia medicamentosa não provocam a redução nos sintomas da bexiga hiperativa, buscam-se outras alternativas como o uso de toxina botulínica ou neuromodulação [14]. A toxina butolínica pode ser injetada na bexiga de forma a desencadear o relaxamento dos músculos detrusores resultando no aumento da capacidade armazenadora e redução das contrações [20]. A desvantagem desse tratamento encontra-se na dificuldade de adesão do paciente ao tratamento devido a necessidade realizar as injeções periodicamente e também por conta do risco de retenção urinária [20]. Embora a neuromodulação não proporcione a cura da bexiga hiperativa, tem demonstrado um índice de sucesso entre 67 e 82% em 5 anos. Porém, é uma técnica onerosa e requer um treinamento muito específico para o usuário, além de haver relatos de complicações associadas à migração dos cabos de conexão do dispositivo, dor e infecção [22, 23].

Técnicas cirúrgicas mais invasivas, como cistoplastia, desvio urinário e cistectomia são estratégias mais extremas, empregadas apenas quando não é possível atingir bons resultados com os tratamentos previamente citados. Raramente a síndrome da bexiga hiperativa atinge severidade que leve a necessidade de procedimentos cirúrgicos [24].

As terapias medicamentosa e comportamental compõem a principal estratégia no tratamento dessa condição clínica. No entanto, os fármacos disponíveis atualmente são conhecidos por desencadear efeitos colaterais indesejáveis que levam a desistência no tratamento. Os efeitos colaterais são causados principalmente por medicamentos administrados pela via oral, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado que leva a formação de metabolitos ativos [1, 14]. Alternativas para reduzir os níveis séricos da droga utilizando administração intravesical tem sido proposta, no entanto, a necessidade de cateterização periódica é um dos principais limitantes dessa abordagem.

Sistemas de liberação de fármacos implantáveis para uso intravesical têm sido propostos recentemente, mas ainda há uma série de desafios que precisam ser superados para o bom funcionamento desses dispositivos, entre eles o grande volume de líquido que transita no órgão diariamente, e a dificuldade de penetração dos fármacos no urotélio da bexiga [1, 14].

O cenário atual do tratamento da bexiga hiperativa consiste na administração de fármacos por via oral, vesicular e transdérmica, cujas principais características são apresentadas nas próximas seções.

2.3.1 Fármacos administrados por via oral

Atualmente, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina e trospium são os principais fármacos utilizados no tratamento da bexiga hiperativa. A afinidade de cada fármaco pelos receptores muscarínicos diverge. Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica demonstram que não há variação significativa na eficácia dos fármacos antimuscarínicos utilizados no tratamento da bexiga hiperativa. Opções de fármacos que apresentam maior afinidade e seletividade nos receptores são conhecidas por terem mais eventos adversos [19]. Dados comparativos para as diferentes opções de fármacos antimuscarínicos estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados comparativos dos efeitos adversos causados por antimuscarínicos.

¹Liberação Controlada; ²Sistema Transdérmico; ³Valor varia conforme a referência.

Fármacos								
	Tolterodine	Oxibutinina		Solifenacina		Darifenacina		Trospium
Liberação Diária	LC ¹ 4 mg	LC ¹ 10 mg	TD ² 4 mg	5 mg	10 mg	7,5 mg	15 mg	20 mg
Redução de episódios de incontinência (%)	43 a 69 ³	72	61	61	52	68	77	59
Redução da frequência de micção (%)	16 a 25 ³	28	19	20	22	17	17	19
Efeitos Adversos Reportados pela Literatura								
Boca Seca (%)	22 a 28 ³	30	4	8	23	20	35	22
Constipação (%)	3 a 6 ³	6	-	4	9	15	21	9
Prurido (%)	-	-	14	-	-	-	-	-

Fonte: adaptado de [13, 25-30].

Os efeitos adversos associados ao uso de fármacos por via oral consistem na principal limitação do tratamento de bexiga hiperativa, pois levam a redução na adesão ao tratamento e conseqüentemente a uma eficácia limitada [5]. Desta forma, a via intravesicular vem sendo proposta para administração de fármacos.

2.3.2 Instilação de fármacos por via vesicular

A instilação consiste na aplicação de um fármaco gota após gota, diretamente em um local de ação do corpo. A instilação de fármacos por via vesicular, ou terapia intravesical, permite a administração de baixas doses no local onde há uma patologia e também pode evitar o alcance dos fármacos a tecidos saudáveis [1, 5]. A bexiga é conectada a uretra, canal através da qual a urina é eliminada. Esse canal permite o acesso a bexiga de forma relativamente simples via cateterização. A liberação de um agente farmacológico diretamente na bexiga tem demonstrado melhora em condições patológicas [1, 5]. A instilação direta de lidocaína, oxbutinina e dimetilsulfoxido (Rimso-50) na bexiga tem mostrado redução de sintomas. No entanto, este procedimento exige repetições periódicas utilizando cateteres onde o efeito dos fármacos não é contínuo nem duradouro. Algumas estratégias foram traçadas para superar as variações nas concentrações de fármaco após instilação, entre elas está o esvaziamento da bexiga antes da instilação, a redução na taxa de produção de urina pelos rins, o controle na ingestão de fluidos antes e após a administração da droga e jejum [5].

2.3.3 Administração de fármacos por via transdérmica

O sistema transdérmico Oxytrol (Figura 2) possui um revestimento de proteção de poliéster/acetato de vinila transparente, com uma camada central de triacetato de glicerol e faixas de 2-etilhexil acrilato N-vinilpirrolidona e polímero de hexametileno glicol dimetacrilato. O controle da liberação é dado a partir de uma película de poliéster siliconizado, liberando uma quantidade nominal de 3,9 mg de oxibutinina a cada 24 horas [31]. A área do sistema transdérmico é de 39 cm² e a substituição do adesivo acontece a cada 4 dias.

Figura 2 - Adesivo de liberação transdérmica para o tratamento de bexiga hiperativa.



Fonte: MedGuide (2021) [32].

As limitações da utilização dos sistemas transdérmicos estão relacionadas à dificuldade de encontrar drogas específicas para cruzar a barreira da pele. Também, os sistemas transdérmicos possuem limitações relacionadas à quantidade de droga incorporada e liberada, a necessidade de substituição do adesivo em um intervalo curto de tempo e os efeitos colaterais adversos reportados pelos pacientes [1].

2.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO PARA O TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA EM DESENVOLVIMENTO

A grande incidência de efeitos adversos das formulações disponíveis no mercado, sejam eles resultantes da administração oral, intravesical ou transdérmica, faz com que haja necessidade de desenvolvimento de novas alternativas para tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa para melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia. Nesta seção serão apresentados sistemas em desenvolvimento que visam o tratamento específico da bexiga hiperativa. Porém, ressalta-se que os mesmos não estão disponíveis comercialmente.

De maneira geral, dispositivos implantáveis para uso intravesical devem apresentar uma série de requisitos, dentre os quais podem ser mencionados um mínimo desconforto durante e após a implantação, a liberação de droga de maneira controlada e prolongada, um longo tempo de liberação, redução do número de trocas do dispositivo e a permanência do mesmo na bexiga durante o processo de micção. Um resumo de requisitos e características de um implante intravesical baseado na patente US 8.679.094 B2 será apresentado na seção 3.2.

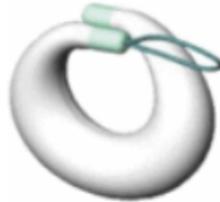
A maioria dos dispositivos desenvolvidos atualmente encontra-se na forma de tubos que podem ser deformados até atingirem uma geometria mais complexa após inserção na bexiga.

2.4.1 UROS Bladder Pump

Este dispositivo consiste de um reservatório de droga e uma válvula sensível a pressão, onde um septo é colocado na terminação do dispositivo para permitir o preenchimento do reservatório com a droga [5]. Um filamento é colocado para facilitar a remoção do dispositivo após a droga ser liberada. O dispositivo, com 100 mm de comprimento e 6 mm de diâmetro é colocado através do uso de um cateter. O Sistema UROS (Figura 3) foi avaliado em estudos clínicos envolvendo um total de 16 pacientes, não apresentando nenhum efeito colateral,

indicando biocompatibilidade do dispositivo e liberação de 10 mL de Oxibutinina por hora. Apesar do dispositivo ter sido testado em ensaios clínicos de fase I e II não houve mais publicações sobre ensaios realizados com esse dispositivo.

Figura 3 - Dispositivo UROS Pump.

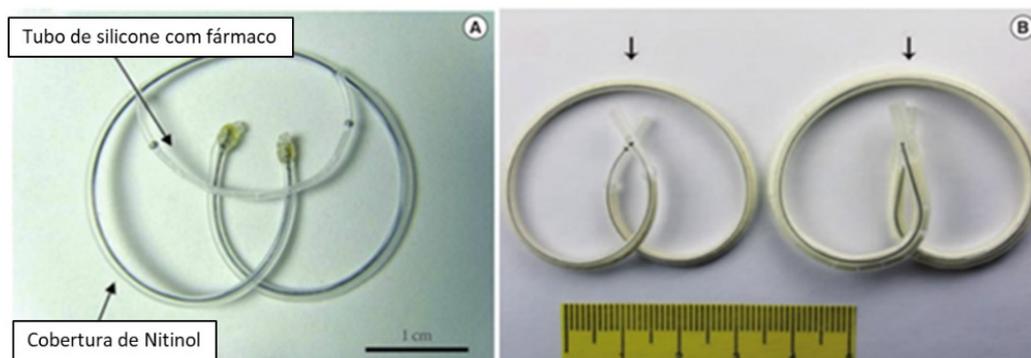


Fonte: Fraser *et al.*, (2002) [15].

2.4.2 LiRis

O dispositivo tem conectado a sua estrutura principal um tubo de silicone carregado com sistema de liberação de fármacos (Figura 4). A estrutura principal consiste de um fio de nitinol revestido por uma capa de silicone [5, 14]. A forma do dispositivo muda após inserção na bexiga devido a memória de forma característica do nitinol. O protótipo desse dispositivo foi produzido com um tubo de silicone (diâmetro interno 305 μm x diâmetro externo 635 μm), que serviu de reservatório para o fármaco lidocaína na forma de cristal. Na bexiga, o meio aquoso se difunde para o interior do tubo semipermeável de silicone e dissolve a lidocaína, produzindo uma pressão osmótica que libera a lidocaína através de um orifício de 50 μm de diâmetro produzido por laser no meio do reservatório do fármaco. Quando testado em modelo animal (utilizando coelhos), o dispositivo liberou 49,51 $\mu\text{g/hr}$ de fármaco por 12 horas [5].

Figura 4 - Dispositivo LiRis para liberação intravesical de lidocaína.



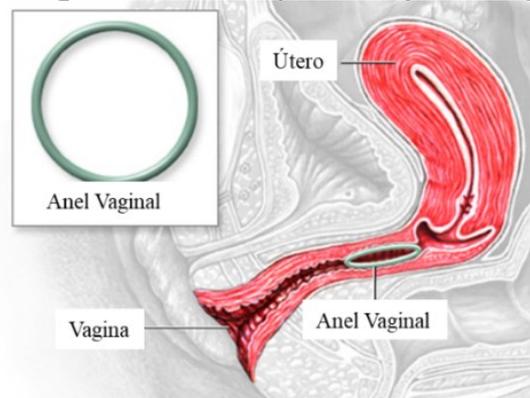
Fonte: patente US 8 679 094 B2 [33].

Além disso, a concentração atingida foi significativamente maior que a observada 24 h após instilação de lidocaína por via intravesical [33]. Baseado nessa tecnologia o dispositivo LiRis (Lidocaine-releasing Intravesical Systems TARIS Biomedical) foi desenvolvido recentemente, e está em testes clínicos de fase I. O dispositivo é carregado com 200 ou 650 mg de lidocaína, tendo uma liberação de ordem zero durante as primeiras 24 h seguido por liberação de primeira ordem durante 14 dias [33].

2.4.3 Dispositivo utilizado Via Intravaginal DR-3001

A Teva Pharmaceutical Industries Ltd, introduziu um anel transvaginal com liberação controlada de oxibutinina. O dispositivo, nomeado como DR-3001, tem apresentado resultados promissores e passou por estudos clínicos de fase I, II e III [34, 35]. Um exemplo de anel vaginal e a localização anatômica do dispositivo é ilustrado na Figura 5. Foi desenvolvido em duas formulações, com liberações de 4 e 6 mg por dia, respectivamente. A eficácia das duas formulações em relação ao placebo foi avaliada em ensaio clínico randomizado de fase III. Neste estudo, o principal parâmetro avaliado foi o número de episódios de urgência urinária. Parâmetros secundários foram a mudança na frequência urinária média, volume vazio, e proporção de sujeitos sem episódios de incontinência urinária. Mulheres expostas ao tratamento com anel contendo oxibutinina demonstraram melhora significativa em relação ao placebo. Não foram observadas diferenças entre as formulações de 4 e 6 mg/dia, sendo ambas toleradas entre as pacientes e sem observação de efeitos colaterais severos. Boca seca foi observada em 6% (anel de 4 mg/dia), 8% (anel de 6 mg/dia) e 4% (placebo). O dispositivo consiste de um anel de silicone moldado com cavidades cilíndrica, dentro das quais o fármaco/placebo é adicionado em uma matriz polimérica [34, 35].

Figura 5 - Exemplo de anel vaginal e a localização do dispositivo quando inserido na vagina.



Fonte: adaptado de Medline Vaginal Ring (2021) [36].

Apesar da existência dos dispositivos implantáveis apresentados acima (Liris, UROS e DR-2001), o âmbito dos implantes com liberação de fármacos no formato matricial apresenta uma vasta gama de materiais e geometrias. Dado o contexto do desenvolvimento de um implante com liberação de fármacos para o tratamento da bexiga hiperativa, foi realizado um levantamento da literatura disponível para atuar como ferramenta na compreensão da influência da composição dos implantes no perfil de liberação dos fármacos, além de compreender os períodos de liberação, principais materiais disponíveis, técnicas de fabricação e geometrias sendo desenvolvidas na atualidade. Para isso, a seção seguinte apresenta uma visão geral do tema realizada a partir de uma revisão de mapeamento da literatura sobre os implantes com liberação de fármacos no formato matricial sendo estudados em ensaios *in-vitro*. A pesquisa realizada gerou uma publicação que é apresentada na íntegra no Anexo A.

2.5 VISÃO GERAL E MAPA CONCEITUAL

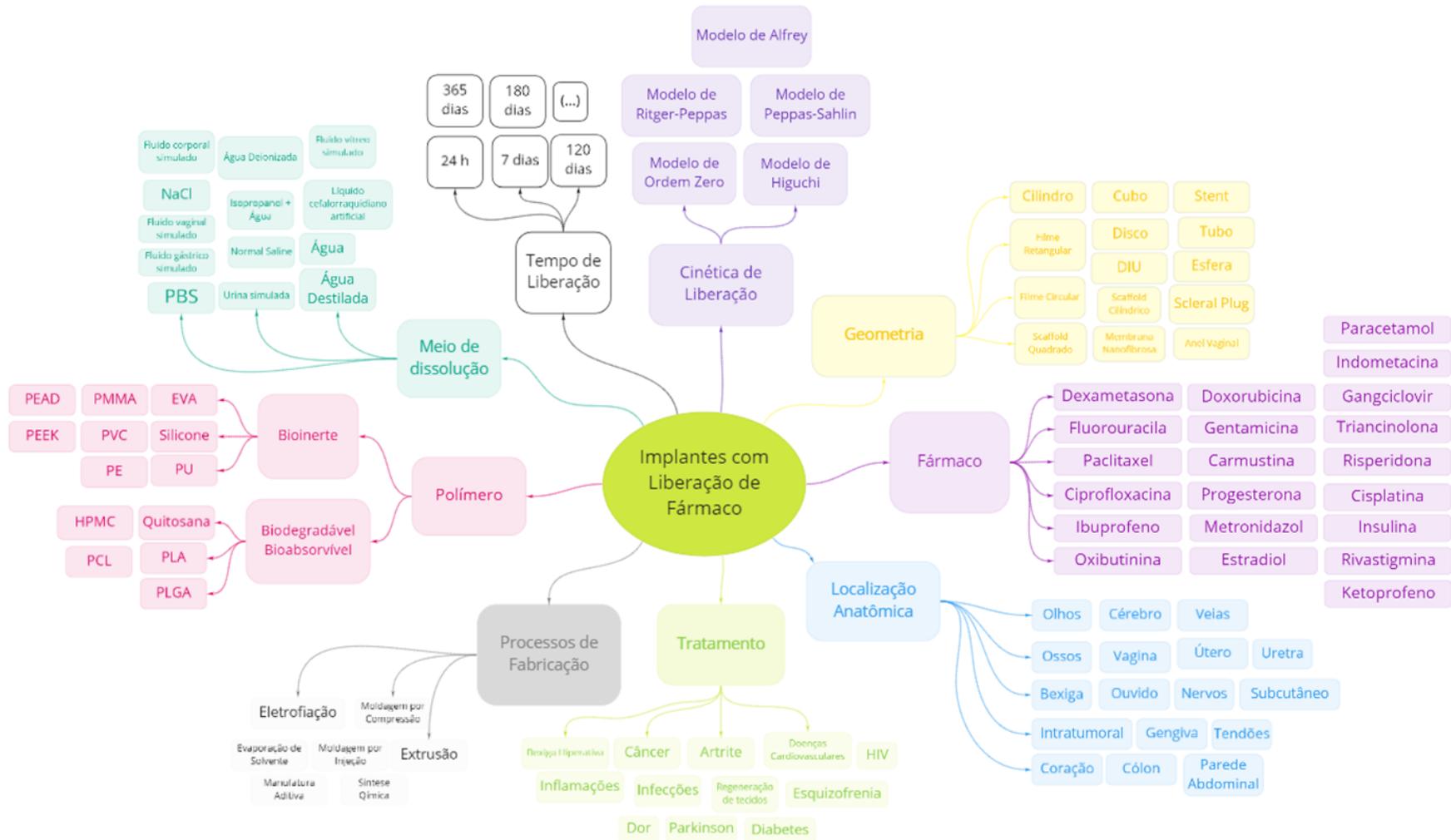
Até o desenvolvimento do presente trabalho, a grande área dos implantes com liberação de fármaco em formato matricial e sua investigação em estudos *in-vitro* apresenta um total de 244 polímeros sendo investigados, combinados com 254 fármacos diferentes, além de 57 processos de fabricação que consolidam 42 geometrias nos mais variados formatos. O âmbito científico também estuda um total de 43 regiões anatômicas diferentes e visa o tratamento de 92 doenças. O Quadro 1 apresenta uma síntese contendo os principais polímeros, fármacos, processo de fabricação, geometrias, localizações anatômicas e tratamentos, juntamente com o número de ocorrência em artigos científicos. A Figura 6 apresenta um mapa conceitual classificando os tópicos relacionados ao entendimento dos implantes com liberação de fármaco.

Quadro 1 - Principais polímeros, fármacos processos de fabricação, geometria, localizações anatômicas e tratamentos com o número de ocorrência em estudos *in-vitro*.

Polímeros	Fármacos	Processos de Fabricação	Geometria	Localização Anatômica	Tratamento
PLGA (105)	Dexametasona (36)	Evaporação por Solvente (111)	Cilindro (136)	Olhos (57)	Câncer (58)
PCL (49)	Fluorouracila (19)	Moldagem por Compressão (71)	Disco (82)	Tecido ósseo (41)	Infecção (14)
SIL (21)	Paclitaxel (17)	Extrusão (51)	Filme Quadrado (39)	Subcutâneo (31)	Osteomielite (13)
PLA (17)	Ciprofloxacina (14)	Electrofição (27)	Filme Circular (21)	Infratumoral (27)	Doença Periodontal (13)
EVA (17)	Doxorubicina (11)	Evaporação por Solvente + Moldagem por Compressão (19)	Scaffold Cilíndrico (12)	Cérebro (19)	Infecção e Inflamação (12)
PU (16)	Ibuprofeno (11)	Moldagem por Injeção (13)	Cubo (11)	Vagina (8)	Regeneração Óssea (11)
Quitosana (10)	Gentamicina (9)	Extrusão + FFF (6)	Anel Vaginal (10)	Ouvido (8)	Doença Cardiovascular (9)
PMMA (6)	Carmustina (6)	Manufatura Aditiva - FFF (4)	Plug Escleral (7)	Gengiva (7)	Glaucoma (9)
HPMC (4)	Progesterona (6)	Manufatura Aditiva – SLS (3)	Esfera (6)	Veias (4)	Contraceptivo (8)
PEG (5)	Gangciclovir (6)	Manufatura Aditiva – Inkjet (2)	Tubo (6)	Coração (4)	Infecção Bacteriana (7)
PE (4)	Metronidazol (6)	Manufatura Aditiva – Stereolitografia (2)	DIU (3)	Útero (4)	Esquizofrenia (7)
PVA (3)	Cisplatina (5)	Compressão e Sinterização (1)	Mola (1)	Cólon (3)	Glioma (6)
PVC (2)	Insulina (5)		Malha (1)	Abdominal Wall (2)	HIV (6)
PEEK (1)	Curcumina (5)		Parafuso (1)	Pulmões (2)	Dor (5)

Fonte: o Autor (2023).

Figura 6 - Um mapa conceitual classificando os tópicos principais a respeito dos implantes com liberação de fármacos.



Fonte: o Autor (2023).

O levantamento da literatura e dos estudos científicos permitiu o conhecimento das principais variáveis que influenciam o desenvolvimento de implantes com liberação de fármacos, tais como: polímeros e o caráter bioabsorvível ou bioinerte; fármacos e sua natureza hidrofílica ou hidrofóbica; processos de fabricação, geometrias, meio de dissolução e mecanismos de liberação. Além disso, uma publicação foi realizada na revista *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Anexo A). Com base neste conhecimento e no contexto da bexiga hiperativa, foram definidos como materiais de interesse o polímero EVA e o fármaco Oxibutinina, fazendo-se necessário, então, entender como controlar e atingir o perfil de liberação desejado, em um implante com localização anatômica definida.

O EVA é um polímero bioinerte com módulo de flexão entre 15 e 150 MPa, temperatura de fusão entre 60 e 100 °C e uma capacidade de incorporação de fármaco de até 75%. No geral, o polímero mostra-se promissor como material para utilização em sistemas liberação de fármacos, além de possuir propriedades mecânicas adequadas quando levando-se em conta a inserção do material na bexiga humana e ser aprovado pelo FDA para uso médico. Por outro lado, a oxibutinina apresenta alta especificidade para os receptores muscarínicos localizados na parede da bexiga. Uma vez que utilizada pela via intravesical, não sofrerá metabolismo de primeira passagem e geração de metabólitos responsáveis pelos efeitos adversos relacionados ao abandono do tratamento. O Quadro 2 apresenta as justificativas para a escolha dos materiais e técnicas de processamento utilizadas neste trabalho, além de relatar o capítulo onde as principais propriedades serão discutidas.

Quadro 2 - Fármaco, polímero e processos de fabricação selecionados para o desenvolvimento do presente trabalho.

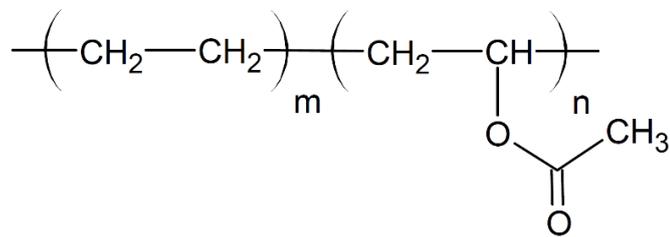
Item	Descrição	Justificativa	Capítulo
Polímero	Copolímero etileno acetato de vinila	Processabilidade, tenacidade e perfil de liberação. Utilizado comercialmente em sistemas de liberação de fármacos	2.6
Fármaco	Oxibutinina	Fármaco usualmente utilizado no tratamento de OAB e que apresenta maior hidrofobicidade entre os disponíveis, visando-se obter um melhor controle do perfil de liberação intravesical; Afinidade aos receptores muscarínicos na parede da bexiga	2.7
Processamento	Extrusão	Técnica de baixa complexidade, reportada na literatura para obtenção de misturas homogêneas, usualmente empregada na produção de filamentos	2.9.1
	Fabricação por Fusão de Filamento	Técnica comumente empregada na produção de protótipos e geometrias complexas. Pode ser combinada com produção dos filamentos por extrusão	2.9.2

Fonte: o autor (2023).

2.6 COPOLÍMERO DE EVA

O copolímero de EVA (sigla de acetato-vinilo de etileno do inglês, *ethylene vinyl acetate*) ou etileno acetato de vinila, vem sendo estudado *in-vitro* desde 1982 até o presente, sendo um dos polímeros não-degradáveis mais utilizados em dispositivos de liberação prolongada, juntamente com o Silicone. É um termoplástico biocompatível, insolúvel e não tóxico, aprovado pelo FDA para uso médico. A Figura 7 apresenta a estrutura química do EVA.

Figura 7 - Estrutura Química do EVA.



Fonte: Polymerdatabase [37].

Dependendo da porção de Acetato de Vinila (%VA), geralmente entre 9 e 40%, o polímero apresentará diferentes propriedades, sendo que maior %VA resulta em maior polaridade, adesão, resistência ao impacto e flexibilidade. Além disso, maior %VA acarreta na diminuição da cristalinidade, rigidez e ponto de fusão do copolímero [9]. A Tabela 2 apresenta uma síntese das propriedades de alguns graus de EVA com diferentes concentrações de Acetato de Vinila.

Tabela 2 - Propriedades do EVA.

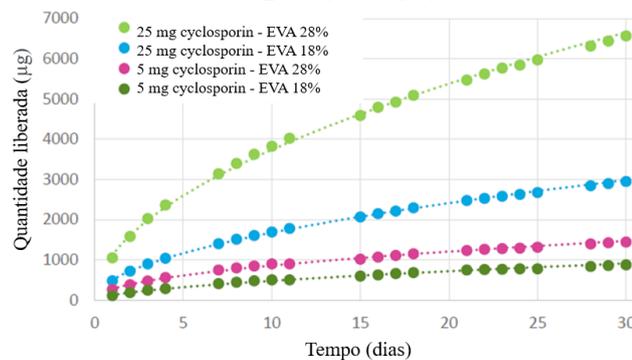
Percentual de VA (%)	Temperatura de Fusão (°C) ASTM D3418	Índice de Fluidez (190 °C/ 2.16 kg) ASTM D1238	Tensão de Ruptura (MPa) ASTM D638 IV	Deformação na Ruptura (%) ASTM D638 IV	Módulo de Flexão (MPa) ASTM D790
10	98	8	15	692	115
16	89	28	12	720	60
18	84	150	7	700	42
28	70	25	11	850	15

Fonte: adaptado de Celanese Polymers [38].

Alguns exemplos de dispositivos com liberação prolongada disponíveis no mercado a base de EVA são o *Progestasert*[®], o anel intravaginal *Nuvaring*[®] e o *Implanon*[®] [39]. Os fabricantes do material, bem como os autores que estudam o EVA relatam que a propriedade

que impacta o perfil de liberação de fármacos a partir das matrizes é o percentual de VA na composição. Em percentuais mais baixos, o material libera menor porcentagem ao final do mesmo período. Conforme aumenta-se o %VA, aumenta-se o percentual de fármaco liberado em períodos iguais. Além disso, a solubilidade do fármaco na matriz polimérica também influencia no perfil de liberação. Essa propriedade foi avaliada por Helbling *et al.*, (2015), onde os autores observaram um período de liberação de 15 dias, ao utilizar o processo de evaporação por solvente para fabricar pellets de EVA (28 %VA) com fármaco incorporado e alimentá-los em uma extrusora comercial. A Figura 8 apresenta a liberação de Cyclosporin (1203 g/mol) a partir de dois diferentes EVAs (18 e 28%) fabricados via moldagem por injeção.

Figura 8 - Liberação de Cyclosporin a partir de anéis intravaginais de EVA fabricados via moldagem por injeção.



Fonte: adaptado de Celanese Whitepaper “Controlled release of active pharmaceutical ingredients from ethylene vinyl acetate copolymers” [38].

Uma avaliação da diferença de propriedades em implantes com peptídeos e EVA (33 %VA) foi elaborada por D’Hondt M. *et al.*, (2019) visando sua aplicação no tratamento de deficiências hormonais e suas complicações. Os autores manufaturaram implantes cilíndricos via Moldagem por Compressão e validaram o processo de fabricação, observando estabilidade dos peptídeos e não degradação dos materiais. Ademais, observaram um período de 80 dias de liberação de Buserelina, com liberação de primeira ordem [40].

Genina *et al.*, (2016) utilizaram do processo de Manufatura Aditiva por Fusão de Filamento (FFF, do inglês, *fused filament fabrication*) para manufaturar implantes em formato de DIU com liberação de Indometacina a base de EVA. Os autores utilizaram uma variação de 9 a 25% de Vinil Acetato para a avaliação da viabilidade de fabricação por FFF e foi observado um período de *release* próximo dos 30 dias [9]. Os autores concluíram que apenas algumas especificações de EVA são adequadas para o processo de FFF, a depender da concentração de acetato de vinila.

Loxley *et al.*, (2011) realizaram a fabricação de anéis intravaginais (IVRs, do inglês, *Intravaginal Rings*) a base de EVA (28%VA) contendo vários níveis de antiviral UC781 e hormônio contraceptivo levonorgestrel. O perfil de liberação dos agentes foi avaliado, com liberação máxima de 30 dias. Apesar disso, segundo os autores, o comportamento do UC781 ainda permanece nebuloso, mostrando-se uma barreira substancial para o desenvolvimento comercial desses IVRs [41]. Segundo a Celanese, conforme aumenta-se o percentual de VA, há um aumento na polaridade, adesão, resistência ao impacto, flexibilidade e maior compatibilidade com outros polímeros. Porém, observa-se uma diminuição da rigidez, ponto de amolecimento, ponto de fusão e cristalinidade.

2.6.1 Propriedades essenciais de polímeros em aplicações farmacêuticas implantáveis de liberação controlada

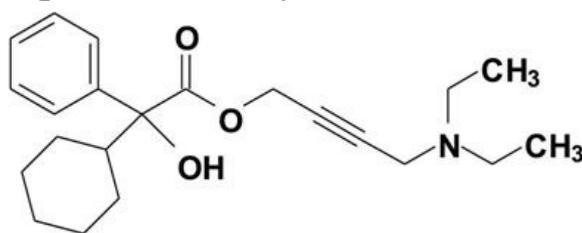
No estágio inicial do desenvolvimento de um dispositivo com liberação prolongada de fármacos, a capacidade do polímero de ser processado e esterilizado deve ser levada em consideração. Aditivos podem ser utilizados para modificar as propriedades dos polímeros durante o processamento, porém, os métodos tradicionais de esterilização e.g. autoclave, esterilização por óxido de etileno, radiação por raios *gamma*, não são adequados para todos os polímeros e todos fármacos [42, 43]. Os problemas durante e após a esterilização podem ocorrer em função do uso de altas temperaturas, sendo essas responsáveis por induzir reações químicas ou alterações na estrutura polimérica. Ao selecionar o método de esterilização, a geometria e estrutura do dispositivo, as propriedades do polímero, fármaco e a aplicação final devem ser levadas em consideração [43].

Além disso, os polímeros quando utilizados na área médica devem ser biocompatíveis e não-tóxicos. Uma definição de biocompatibilidade de 1986 é, segundo Labarre *et al.*, a habilidade de um material de performar uma resposta em uma aplicação específica em um hospedeiro apropriado. Hoje em dia essa definição é mais abrangente e complexa, incluindo compatibilidade sanguínea e dos tecidos [42]. A toxicidade de um material é relacionada à morte celular, geralmente induzida por produtos solúveis do polímero. A toxicidade pode ser local ou sistêmica, sendo que nos polímeros pode ser causada por monômeros ou catalizadores residuais do processo de polimerização, produtos de degradação do polímero, cargas ou agentes de esterilização. A toxicidade deve ser avaliada após os processos de manufatura e de esterilização, uma vez que os aditivos ou resíduos podem ser gerados durante a esterilização, produzindo subprodutos tóxicos que podem vazar dos dispositivos [43, 44].

2.7 OXIBUTININA

A oxibutinina (Figura 9) é uma amina terciária de ação mista, habitualmente utilizada por via oral, que associa efeito antiespasmódico e antimuscarínico sobre a musculatura lisa, sendo atualmente o fármaco mais utilizado para o tratamento de bexiga hiperativa. Tem como efeito principal, entretanto não específico, a inibição dos receptores M1 e M3, e pode causar efeitos colaterais como boca seca, visão turva e constipação (leve). Foi o primeiro anticolinérgico utilizado no tratamento da bexiga hiperativa, com taxas de sucesso que variam de 61 a 86%, sendo sua eficácia limitada pelos efeitos colaterais. Encontra-se disponível sob formulação de comprimido de liberação imediata, comprimido de liberação controlada e adesivos transdérmicos. As propriedades físico-químicas da oxibutinina estão resumidas na Tabela 3.

Figura 9 - Estrutura química da Oxibutinina.



Fonte: National Center for Biotechnology Information [45].

Tabela 3 - Propriedades físico-químicas da oxibutinina. ¹Dados do composto puro; ²Coefficiente de partição, parâmetro frequentemente utilizado como medida quantitativa de lipofilicidade de compostos bioativos (quanto mais elevado o valor, maior lipossolubilidade).

Composto	Temperatura de fusão (°C) ¹	Solubilidade em água ²
Oxibutinina	60	Ligeiramente solúvel em água (10 mg/L) LogP ² : 4,3

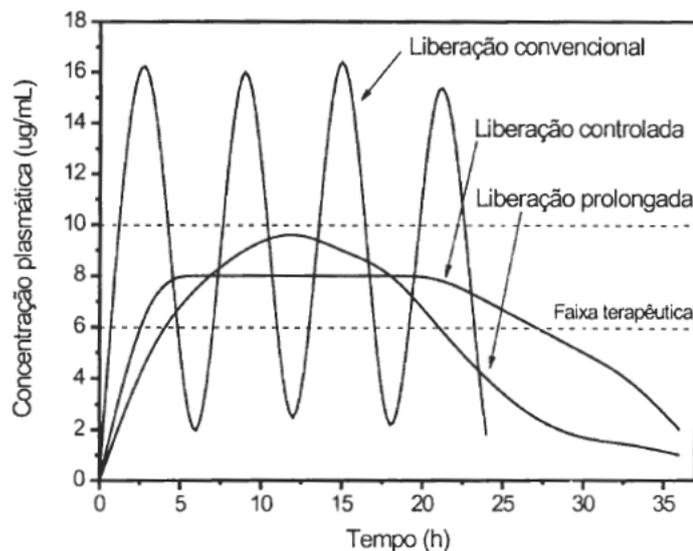
Fonte: National Center for Biotechnology Information [45].

A oxibutinina age no relaxamento da bexiga através da inibição da ação muscarínica da acetilcolina na musculatura lisa, gerando um aumento na capacidade de retenção de urina e uma diminuição dos episódios de micção. Um estudo farmacocinético revelou que a oxibutinina é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas em torno de uma hora após a administração. Quando utilizada por via oral, a oxibutinina apresenta uma biodisponibilidade de apenas 6% e o metabólito ativo desetiloxibutinina é de 5 a 12 vezes maior do que o ativo oxibutinina na corrente sanguínea após a administração [46].

2.8 LIBERAÇÃO DE FÁRMACO: PERFIL E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

Os sistemas implantáveis de liberação de fármaco conseguem manter uma liberação controlada no local específico de ação, sendo mais seguros e confiáveis do que a comum administração de medicamentos via oral e parenteral. Rodrigues & Silva (2005), estudaram o comportamento dos sistemas de liberação de fármaco convencional, controlada e prolongada, conforme a Figura 10, apresentando o gráfico da concentração plasmática *versus* tempo, com as diferentes curvas de liberação [47].

Figura 10 - Comportamento dos sistemas de liberação de fármaco convencional, controlada e prolongada.

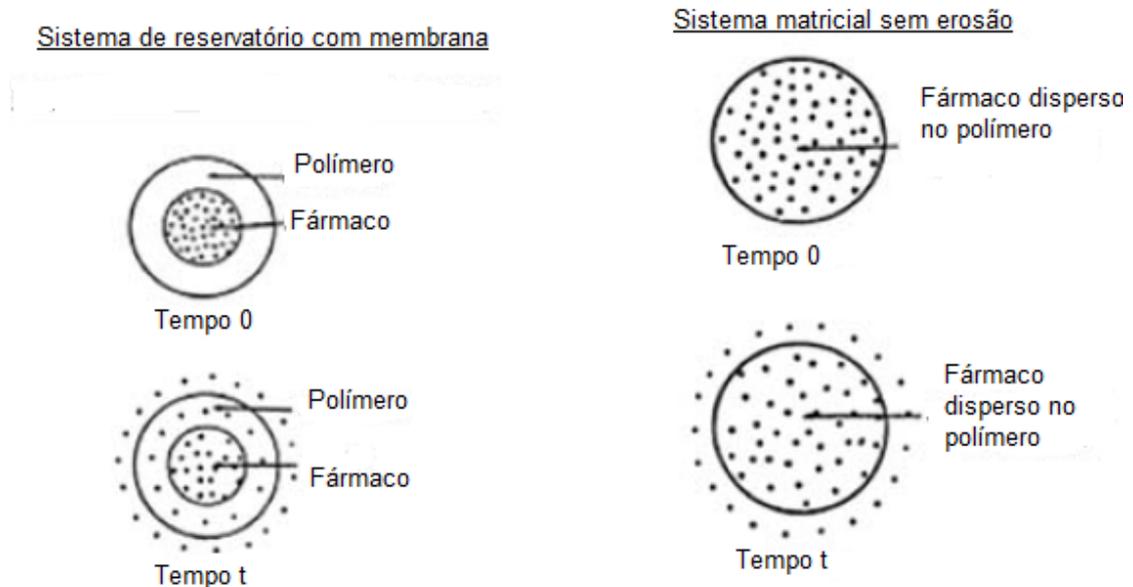


Fonte: Rodrigues & Silva (2005) [42].

Na liberação convencional, o fármaco é absorvido e apresenta picos de concentração, podendo extrapolar a faixa terapêutica e atingir o nível tóxico. Também, existe a necessidade de administração de diversos comprimidos para que o tratamento atinja a faixa terapêutica, o que reduz a adesão ao tratamento e pode aumentar os efeitos colaterais. Na liberação prolongada o fármaco é disponibilizado para absorção por um período maior de tempo do que a administração convencional, reduzindo os efeitos tóxicos dos picos de liberação. Já sobre a liberação controlada, a literatura refere-se a formas farmacêuticas que liberam fármaco a uma velocidade constante, fornecendo concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo. Conforme foi observado na Figura 10, o perfil da curva de liberação, quando em liberação controlada, se encontra na faixa terapêutica, assim o fármaco é liberado de forma gradual, minimizando os efeitos tóxicos e otimizando o processo terapêutico [10].

Em sistemas de liberação no formato matricial (ou monolítico), o fármaco é disperso homogeneamente na matriz durante o processamento. No sistema reservatório, o fármaco é depositado em um núcleo isolado do meio externo, rodeado por uma membrana permeável [48]. Uma ilustração dos sistemas matricial e reservatório encontra-se na Figura 11.

Figura 11 - Sistema de reservatório e sistema matricial.



Fonte: adaptado de Rajgor, Bhaskar & Patel, 2011 [43].

As variáveis matricial e reservatório podem ser obtidas através de polímeros bioinertes e bioabsorvíveis, correspondendo a diferentes mecanismos de liberação. Existem três mecanismos de liberação de fármacos principais: difusão, erosão e intumescimento, no entanto, a difusão é um dos mecanismos de transporte mais importantes nas aplicações em implantes com liberação de fármacos [49].

2.8.1 Cinética de liberação em sistemas matriciais

Em sistemas matriciais compostos de polímeros bioinertes, o fármaco é liberado essencialmente através da difusão, enquanto que em sistemas matriciais à base de polímeros hidrofílicos e biodegradáveis, as forças motrizes para o transporte do fármaco até o meio de dissolução podem ser uma combinação de difusão do soluto, intumescimento da matriz polimérica e degradação do material. Outro fator que influencia na cinética de liberação dos fármacos é o caráter hidrofílico ou hidrofóbico do mesmo, além da permeabilidade do material e a interação fármaco-matriz. Diversos métodos de análise da cinética de liberação e teorias

matemáticas foram desenvolvidos ao longo dos anos para auxiliar na análise e adequação do sistema de liberação para o uso pretendido. Os modelos matemáticos, por sua vez, vêm sendo relatados na literatura como alternativa para prever o perfil de liberação sem a necessidade de ensaios experimentais [49, 50].

Os principais influenciadores da cinética de liberação de fármaco em dispositivos matriciais são as características da matriz (composição, estrutura, intumescimento ou degradação), do meio de liberação (pH da solução, temperatura, forças iônicas e enzimas presentes) do fármaco (estabilidade, solubilidade no meio e na matriz, interação com a matriz polimérica) [49].

A lei de difusão de Fick fornece a fundamentação necessária para descrever o transporte de soluto a partir da matriz dos polímeros, onde: difusão Fickiana (ou difusão de caso I) refere-se ao processo de transporte em que o tempo de relaxação do polímero (tr) é muito maior do que o tempo em que a cadeia leva para entrar em equilíbrio com a presença do soluto ou solvente (td). Na difusão Fickiana de caso II, a difusão é muito mais rápida do que o relaxamento das cadeias poliméricas. Difusão anômala ou não-Fickiana ocorre quando os tempos de difusão e taxa de relaxação das cadeias são comparáveis [49, 50].

Dentre os modelos matemáticos mais utilizados para a análise de cinética de liberação de fármacos em matrizes poliméricas estão o Modelo de Ordem Zero, de Ordem Um (ou Primeira Ordem), Modelo de Higuchi, Modelo de Hixson-crowell, Modelo de Korsmeyer-Peppas, apresentados na Tabela 4 [50].

Os modelos mais apropriados para um material inerte onde a liberação ocorre essencialmente por difusão a partir de uma matriz polimérica são o Modelo de Ordem Zero, de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas. Higuchi expressa que a difusão do fármaco depende da raiz quadrada do tempo, portanto o gráfico da cinética de liberação gerado apresenta a quantidade de fármaco liberada em função da raiz quadrada do tempo, apresentando perfil linear. M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t , M_∞ a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito t e K é a constante cinética.

O modelo de Korsmeyer-Peppas, também conhecido como Lei da Potência, é utilizado para análises de várias formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos e implantes, tanto em sistemas unidirecionais e multidirecionais, onde n caracteriza o mecanismo de liberação e pode ter valores entre 0,5 e 1, conforme a aplicação evidenciada na Tabela 4.

Tabela 4 - Principais modelos matemáticos a respeito da cinética de liberação do fármaco.

Modelo	Equação	Aplicação
Higuchi	$\frac{M_t}{M_\infty} \equiv kt^{\frac{1}{2}}$	Difusão Fickiana
Ritger-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} \equiv k_1 t^n$	n=1, transporte caso II; n=0,5, Difusão Fickiana; 0,5<n<1, Difusão não-Fickiana
Peppas-Sahlin	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$	Difusão não-Fickiana
Alfrey	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t + k_2 t^{\frac{1}{2}}$	Difusão não-Fickiana (Sigmoid)
Ordem Zero	$\frac{M_t}{M_\infty} \equiv k_d t$	Transporte caso II

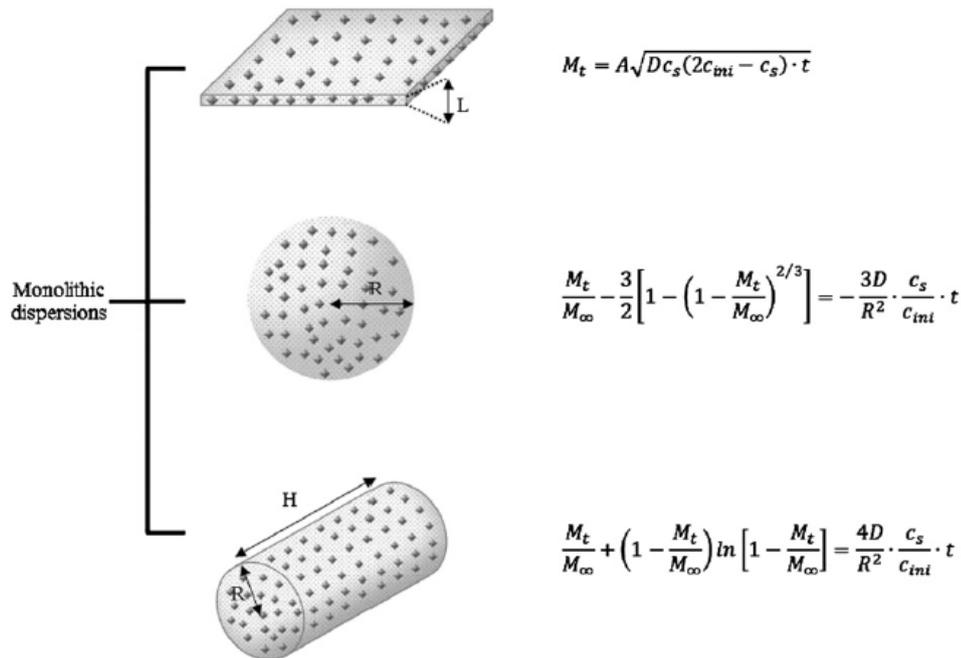
Fonte: adaptado de Gures (2012) [45].

No Modelo de Ordem Zero a liberação do fármaco ocorre lentamente, sem degradação, através de uma área que se mantém constante ao longo do tempo, não atingindo uma condição de equilíbrio.

A modelagem matemática da cinética e perfis de liberação de fármacos, segundo Siepmann *et al.*, (2012), pode ser útil para acelerar o desenvolvimento de produtos e auxiliar na compreensão dos mecanismos que controlam a liberação. Idealmente, a simulação *in-silico* pode prever quantitativamente o impacto da formulação e dos parâmetros de processamento na cinética de liberação resultante. Os autores apresentam o estado da arte em modelagem de DDS e afirmam que a maior predominância no controle da liberação está no transporte de massa por difusão [49].

Quando há a necessidade de ser realizada uma modelagem matemática e predição da cinética e perfil de liberação, três fatores irão determinar a equação a ser aplicada: a geometria principal, a estrutura interna da matriz e a proporção da concentração inicial de fármaco em função da solubilidade do mesmo. Siepmann *et al.*, (2012) apresenta uma visão geral das equações matemáticas utilizadas para quantificar a liberação de fármacos em implantes matriciais, a partir de geometrias cilíndricas, esféricas e *slabs*, conforme as geometrias apresentadas na Figura 12.

Figura 12 - Visão geral de modelos matemáticos aplicados a geometrias cilíndricas, quadradas e esféricas.



Fonte: Siepmann *et al.*, (2012) [44].

M_t e M_∞ denotam a quantidade acumulada de fármaco liberada no tempo t , e no tempo infinito; D é o coeficiente de difusão; C_s representa a solubilidade do fármaco na matriz; C_{ini} denota a concentração inicial de fármaco no sistema e R os raios da esfera e cilindro, A é a área superficial do quadrado exposto ao meio de dissolução.

Com o objetivo de fornecer uma visão estruturada sobre a liberação a partir de diferentes materiais poliméricos com dois fármacos de caráter hidrofílico e hidrofóbico, o Apêndice A apresenta uma tabela com as geometrias estudadas nos principais estudos *in-vitro*, juntamente com a porcentagem de fármaco incorporado, o modelo cinético aplicado na curva de liberação, o tempo total de liberação e o percentual liberado. A partir da análise da literatura, nota-se que polímeros biodegradáveis apresentam perfil de liberação bifásico, com um pico de liberação inicial (*burst release*), seguido por uma liberação controlada pela taxa de degradação do polímero. Já polímeros bioinertes, como o EVA, frequentemente podem apresentar perfil de liberação linear, de ordem zero. A liberação de fármacos incorporados em matrizes de EVA atinge até 35%, enquanto outros polímeros atingem de 80 a 100% de fármaco liberado. Quando associada aos polímeros de degradação rápida a hidrofobicidade do fármaco apresenta influência no perfil de liberação. A taxa de liberação dos implantes não biodegradáveis pode ser modulada e depende de diversos fatores, como: tamanho de poro na matriz ou membrana polimérica, interconectividade dos poros e tortuosidade na matriz, distribuição do fármaco no

implante e a afinidade do fármaco com a matriz polimérica [51, 52]. Em um sistema de liberação matricial, o perfil de liberação segue uma cinética de ordem zero somente se o polímero não apresentar inchamento. Primeiramente existe uma liberação inicial, conhecido como *burst release*. Após, acontece uma liberação lenta até que o equilíbrio seja atingido. O *burst release* pode acontecer tanto em sistemas matriciais quanto em reservatórios, sendo que nos sistemas matriciais ocorre em função das partículas de fármaco acabarem presas na superfície em função dos processos de manufatura [51].

2.9 PROCESSOS DE FABRICAÇÃO

Atualmente, no âmbito da manufatura de materiais poliméricos, existe um extenso conjunto processos de fabricação. Entre os principais pode-se citar a Moldagem por Injeção, Moldagem por Compressão, Extrusão, Evaporação por Solvente e processos de Manufatura Aditiva (MA), comumente conhecidos por Impressão 3D. Os principais processos de MA no processamento de polímeros são: Sinterização Seletiva a Laser (SLS, do inglês – *Selective Laser Sintering*), Stereolitografia (SLA) e a Fabricação por Fusão de Filamento (FFF). Esta seção apresenta as principais considerações dos processos de fabricação de materiais poliméricos utilizados no presente trabalho (Extrusão e MA) para o desenvolvimento de implantes com liberação de fármacos.

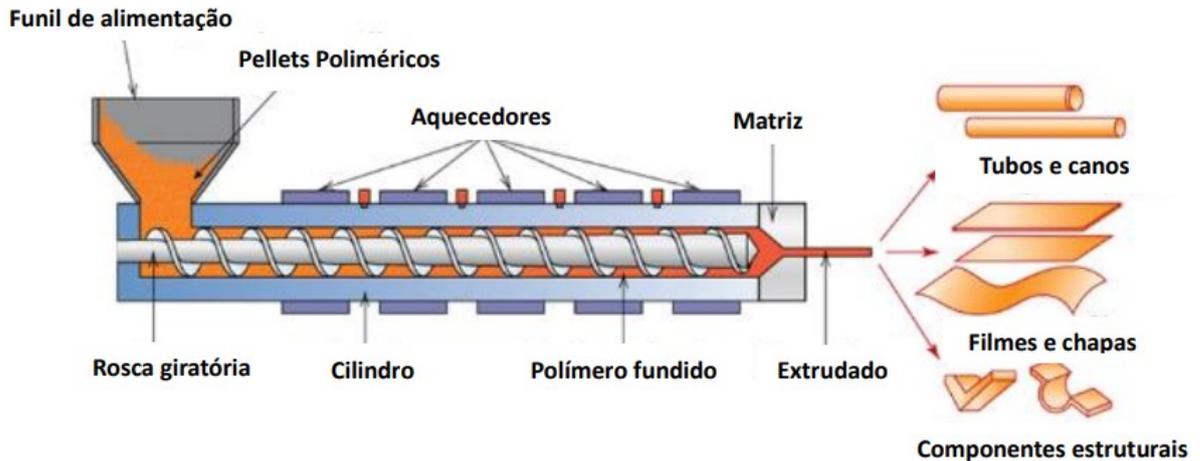
2.9.1 Extrusão

A técnica de fabricação de extrusão consiste na transformação de materiais poliméricos pela ação combinada de tensões (trativas e compressivas), conformação e temperatura. O formato do componente final desejado é obtido em função da matriz (ou orifício) por onde a matéria prima é passada. [53] Atualmente, na indústria farmacêutica, o processo de extrusão é aplicado na fabricação de uma variedade de dispositivos, formulações e dosagens, podendo ser grânulos, pastilhas, comprimidos, supositórios, implantes, *stents*, sistemas transdérmicos e inserções oftálmicas [54].

Conforme apresenta a Figura 13, a máquina extrusora é dividida em três seções: zona de alimentação, zona de compressão e zona de dosagem. Inicialmente a matéria prima virgem (podendo ser uma mistura de polímero e fármaco, em formato de *pellet* ou pó) é inserida no funil (zona de alimentação). A matéria prima então é comprimida na zona de compressão e transita até zona de dosagem, onde a mistura finaliza seu ciclo de homogeneização e

aquecimento, até ser empurrada pelo orifício na matriz. Usualmente o processo resulta em geometrias cilíndricas, porém, existem variações geométricas dependendo da matriz utilizada [53, 54].

Figura 13 – Representação de uma extrusora de rosca simples



Fonte: adaptado de Abiplast, 2020.

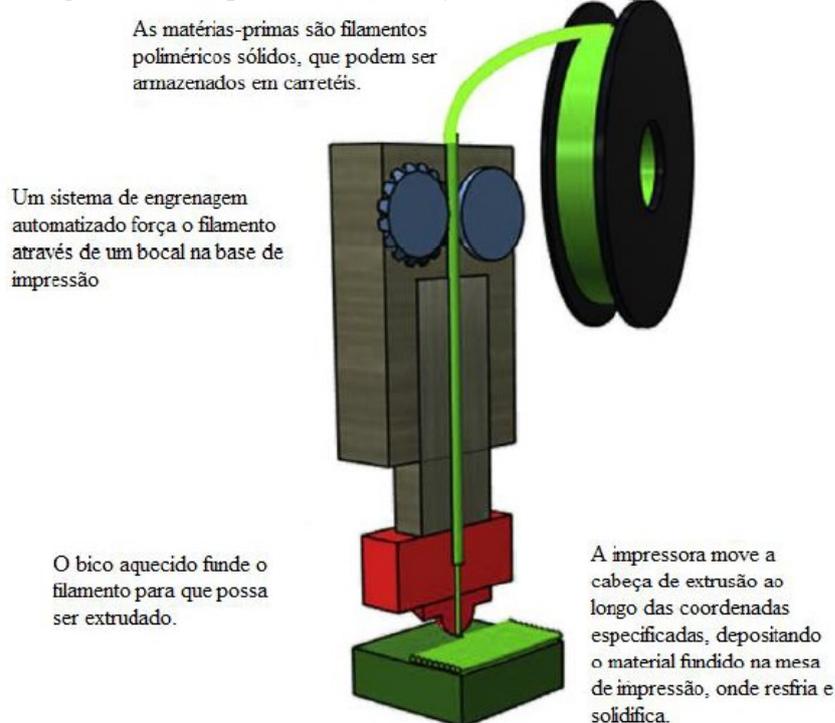
Salmoria *et al.*, 2017 investigaram o efeito das temperaturas utilizadas no processo de extrusão para o preparo de hastes poliméricas a base de PCL com Ibuprofeno na matriz. Os autores observaram que utilizando 150 °C ocorreu uma liberação do Ibuprofeno nos primeiros 30 dias. Ao utilizarem uma menor temperatura de processamento (130 °C), a liberação do Ibuprofeno ocorreu de maneira mais lenta, indicando maior dispersão do IBU na matriz de PCL, concluindo com o pressuposto de que ao mudar-se as temperaturas de processamento, serão observados diferentes comportamentos de liberação [55].

2.9.2 Manufatura Aditiva por Fusão de Filamento

A Manufatura Aditiva, comumente conhecida por Impressão 3D, é o termo genérico para o grupo de tecnologias surgidas no final dos anos 80, projetadas para construir componentes diretamente a partir de um modelo tridimensional projetado em CAD, através da adição de material, camada após camada [56]. No âmbito dos medicamentos, a impressão 3D se mostra revolucionária em função de providenciar uma alta flexibilidade geométrica, sem a necessidade de produção de ferramental suplente, além de poder manufaturar geometrias otimizadas em função da localização anatômica do implante e da liberação do fármaco desejado.

Especificamente sobre a técnica de fabricação por fusão e deposição de camadas o filamento é extrudado por um bico aquecido. O bico é montado em um sistema de movimentos lineares e se move ao redor de uma área de impressão, adicionando camadas sobrepostas e criando objetos projetados previamente em modelos tridimensionais. Existe uma interface entre o software CAD, a criação de uma malha (arquivo em formato .STL) e o software de controle da impressora [56, 57]. A Figura 14 apresenta um esquema de funcionamento de uma impressora FFF.

Figura 14 - Esquema de fabricação de uma impressora FFF.



Fonte: Norman *et al.*, (2017) [49].

Salmoria *et al.*, (2018) desenvolveram implantes intrauterinos e malhas para o tratamento com quimioterápicos a base de Polietileno e Fluorouracila utilizando os processos de Extrusão e Manufatura Aditiva por FFF, visando a liberação controlada de fármaco para o tratamento do câncer [58]. Genina., (2015) fabricaram geometrias de Dispositivo Intrauterino (DIU) e cilindros baseadas na mistura do polímero EVA com Indometacina via FFF, visando avaliar novas alternativas de filamentos e compreender as propriedades ótimas do processo de fabricação [9].

3 METODOLOGIA

3.1 MATERIAIS

Um EVA com nome comercial ATEVA G (Celanese), de grau médico, e uma oxibutinina (CAS 5633-20-5 Start BioScience) foram fornecidos pela Iaso Biodelivery. Diferentes composições do EVA foram utilizadas, com variações no percentual de VA (%VA), densidade e índice de fluidez. A Tabela 5 apresenta as propriedades dos EVAs utilizados no presente trabalho.

Tabela 5 - Diferentes graus de EVA utilizados no trabalho e as suas principais propriedades.

Grau	% Vinil Acetato	Índice de Fluidez (g/min)	Densidade (kg/m³)
ATEVA 1070	10	2,8	931
ATEVA 1241	12	10	932
ATEVA 1615	16	15	937
ATEVA 1850	18	150	935
ATEVA 2820	28	25	948

Fonte: o Autor (2023).

3.2 REQUISITOS DE PROJETO

O dispositivo deverá ser inserido na bexiga via cateter, onde serão requisitadas propriedades de rigidez e elasticidade, para que o mesmo consiga ser deformado e inserido em cateter, mas ao mesmo tempo, apresente recuperação de forma na bexiga. Além disso, a geometria deverá respeitar as dimensões anatômicas da bexiga, apresentar tolerabilidade em função do contato com as paredes, além de apresentar uma concentração de fármaco incorporado mínima de 200 mg. Levando esses aspectos em consideração, a geometria do implante foi racionalizada através de uma série de requisitos encontrados na literatura, que estão resumidos no Quadro 3.

Quadro 3 - Requisitos de projeto de implante intravesical
(prioridade, P de 0 a 5, onde 0 = menor importância e 5 = maior importância).

P	Requisito	Descrição	Dimensão
5	Biodisponibilidade	O implante deve apresentar liberação diária maior do que 0,6 mg/dia (considerando dose convencional administrada por via oral de 10 mg/dia e biodisponibilidade de 6%)	Liberação diária maior do que 0,6 mg/dia
5	Período de liberação	O dispositivo deve apresentar período de liberação maior do que 6 meses (considerando estudos preliminares com EVA, dispositivos comerciais e patente do LiRis)	Período de liberação maior do que 180 dias
5	% de fármaco incorporado	O dispositivo deverá apresentar um mínimo de 200 mg de fármaco incorporado (% <i>drug load</i> ; % <i>DL</i>)	% DL 200 mg
5	Inserção	Os protótipos deverão ser inseridos via cateter, considerando o tamanho de cateteres normalmente utilizados em mulheres acima de 40 anos	Diâmetro de cateter 16 FR (1,65 mm)
5	Resistência mecânica	O dispositivo deverá possuir rigidez e resistência mecânica suficiente para resistir às forças de inserção em cateter. Deverá possuir a capacidade de se deformar elasticamente para ser inserido em cateter e retornar à sua forma após 10 min em permanência no cateter	-
5	Diâmetro do filamento	O dispositivo deverá possuir um diâmetro para a inserção em cateteres de 16 FR	Diâmetro do filamento 1,5 mm
4	Dimensional (Bexiga vazia)	Uma bexiga vazia pode apresentar dimensões de 3 x 3 x 3 cm e 0 a 30 mL de urina	Diâmetro da bexiga vazia 3 cm
3	Densidade	Implante deverá flutuar na urina, impactando no conforto ao paciente; dispositivo seco 0.5 g/mL - 1.5 g/mL; densidade menor que 1g/mL; a geometria deve facilitar a flutuação e movimentação do dispositivo na bexiga	Menor que 1 g/mL
3	Geometria (Arestas ativas)	Deverá apresentar uma geometria que não apresente pontas ativas, prevenindo que essas extremidades sejam expelidas durante a micção	-
3	(Dimensional) Tamanho máximo	Deverá apresentar tamanho que respeite os limites da bexiga vazia	Diâmetro da bexiga vazia 3 cm
2	Rigidez	i. Não pode ter uma rigidez tão baixa que as forças hidrodinâmicas durante a micção sejam suficientes para causar dobramento ou mudar a forma do dispositivo para uma forma que permita sua saída da bexiga durante o ato de urinar ii. Não pode ser tão rígida que cause desconforto ou dor ao paciente quando o dispositivo entra em contato com a parede da bexiga	-

(continua)

(continuação)

2	Dimensional (Bexiga cheia)	Uma bexiga cheia pode apresentar diâmetros entre 10 e 13 cm e 500 mL de urina	Diâmetro da bexiga 10 cm
2	Geometria (Tamanho e forma)	Deve ser menor do que a bexiga na grande maioria das suas condições; deve reduzir o contato com a parede, reduzir a irritação e o contato; reorientação dentro da bexiga para reduzir seu contato com a parede da bexiga; deve respeitar a região triangular dos orifícios uretrais e canal da uretra	-
2	Posicionamento (Contato com a parede da bexiga)	O dispositivo deve ser desenhado para reduzir as chances de contato com a parede da bexiga e reduzir a pressão exercida pelo dispositivo quando em contato com a parede da bexiga; não devem haver cantos vivos	-

Fonte: adaptado de patente US 8 679 094 B2 [33].

Após a definição das características geométricas e dimensionais do implante intravesical, protótipos foram fabricados a partir dos processos de fabricação apresentados no tópico 3.3. Os protótipos foram submetidos a ensaios iniciais de inserção simulada, onde foi estabelecida a geometria definitiva do implante. Na sequência foram realizados os ensaios de caracterização, recuperação e liberação de fármacos, citados nas seções 3.5, 3.6 e 3.7.

3.3 PROCESSOS DE FABRICAÇÃO

3.3.1 Extrusão

Inicialmente a moldagem por extrusão foi utilizada devido a adequação da técnica para a fabricação de filamentos. Para obtenção das misturas via moldagem por extrusão foi utilizada uma extrusora de rosca única da Filmaq3d com diâmetro de 20 mm, pertencente ao laboratório NIMMA. A extrusora permite o controle de temperatura em uma região e o ajuste da velocidade de rotação da rosca (0 a 30 rpm). A extrusão é realizada horizontalmente, utilizando uma matriz metálica com um furo cilíndricos de 1,75 mm de diâmetro e com vazão controlada pela velocidade de rotação da rosca e por um puxador. A temperatura de processamento utilizada foi de 160 °C, com velocidade de rotação da rosca de 20 rpm. Na fabricação de filamentos com fármaco, polímero e fármaco foram alimentados na extrusora em 40% em massa. O filamento foi fabricado com diâmetro médio de 1,65 mm.

3.3.2 Manufatura Aditiva (FFF)

Os filamentos previamente fabricados via extrusão foram utilizados na fabricação via manufatura aditiva, em uma impressora Sethi 3D S3, disponível no laboratório NIMMA. Os filamentos previamente preparados via extrusão foram manufaturados com temperatura de aquecimento do bico de 180 °C e velocidade de impressão de 3,5 mm/s, conforme reportado por Genina *et al.*, (2016) [9]. Foi utilizado um padrão de preenchimento retilíneo, com 100% de preenchimento e altura de camada de 0,1 mm.

3.4 ENSAIO DE INSERÇÃO SIMULADA

Ensaio para compreender o processo de inserção do dispositivo na bexiga foram realizados, onde os protótipos de implante intravesical fabricados em polímero puro (EVA_1241, EVA_1615, EVA_1850, EVA_1070) foram inseridos em Cateteres de 12, 14 e 16 Fr (Embramed) através de um fio guia. Após a colocação dos dispositivos em cateter, uma haste foi utilizada para expulsar os dispositivos cateter (*push-rod*). Os testes foram realizados inicialmente sem a utilização de lubrificantes e utilizando os lubrificantes lidocaína geléia 2% e óleo de coco. O ensaio visa também obter a previsão de uma análise do dano no dispositivo através de uma análise qualitativa dos esforços de inserção e deformações no material.

3.5 ENSAIOS DE CARACTERIZAÇÃO

3.5.1 Espectroscopia por Infravermelho - FTIR

A Espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier (do inglês *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR) pode ser utilizada para identificar a estrutura química do polímero e do fármaco. As amostras são avaliadas de acordo com a norma técnica ASTM E1252. As bandas de absorção do espectro de infravermelho do EVA e Oxibutinina estão sumarizadas na Tabela 6. Os dados foram obtidos através do equipamento FT-IR/ NIR Spectrometer do fabricante PerkinElmer no modo de transmitância em uma faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} . O equipamento está localizado no laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC.

Tabela 6 - Espectro de Infravermelho do EVA e da Oxibutinina.

Material	Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Grupos Funcionais
EVA	718	Vibração Angular (<i>rocking</i>) C-C (CH ₂)
	934	Grupo transvinileno R1-CH=Ch-R2
	1020-1300	Deformação axial C-O
	1370	Deformação angular CH ₃
	1465	Deformação angular CH ₂
	1737	Deformação axial C=O
	2845-2913	Deformação axial simétrica e assimétrica C-H (CH ₂)
Oxibutinina	800-1000	Vibração angular (<i>rocking</i>) C-C (CH ₂)
	1000-1300	Deformação axial C-O
	1310-1360	Deformação axial C-N
	1400-1600	Deformação axial C≡C
	1740-1775	C=O
	2845-2913	Deformação axial simétrica e assimétrica C-H (CH ₂)
	3100	Deformação axial C≡C
3200-3600	O-H	

Fonte: o Autor (2023).

3.5.2 Calorimetria Diferencial de Varredura - DSC

A calorimetria diferencial de varredura, (do inglês *Differential Scanning Calorimetry*, DSC) fornece informações adicionais relacionadas a organização das cadeias poliméricas no material e a forma com que o polímero e o fármaco interagem entre si. O EVA e a Oxibutinina apresentam característica cristalina onde na curva de DSC é possível detectar transições térmicas endotérmicas e exotérmicas, associadas a picos de fusão e cristalização, respectivamente. Os valores de temperatura de fusão do EVA e da Oxibutinina estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Temperatura de Fusão do EVA e da Oxibutinina.

Material	Temperatura de Fusão (°C)
EVA1070	101
EVA1241	95
EVA1615	90
EVA1850	84
EVA2820	70
Oxibutinina	60

Fonte: Adaptado de Celanese *datasheet* (2023).

Para este experimento uma amostra é pesada em balança analítica com precisão de $\pm 0,1$ mg e o peso de cada amostra é mantido em torno de 5,0 mg. As análises foram realizadas de acordo com a ISO 11357-1: 2016. O método experimental consiste nas seguintes etapas: (i) Isoterma a -40 °C por 3 min (ii) Aquecimento da amostra a partir de -40 °C até 180 °C utilizando uma taxa de aquecimento de 10 °C/min (iii) Isoterma a 180 °C durante 3 min (iv) Resfriamento até -40 °C utilizando uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. As análises foram realizadas em um Calorímetro Diferencial de Varredura modelo PerkinElmer 600, localizado no LEBm.

3.5.3 Densidade

O método A da norma ISO 1183 foi utilizado para realização das medidas de densidade. Esse método consiste em utilizar o princípio de imersão para sólidos de formato irregular. Corpos de prova foram pesados em uma balança de ultra precisão da marca Bel, modelo MW. Cinquenta mL de água (volume inicial) foram colocados em uma proveta com escala volumétrica e após os corpos de prova foram introduzidos e o volume foi medido (volume final). Através da razão entre massa e volume calcula-se a densidade (d , na equação 3.1). V é o volume final, com o corpo de prova introduzido na proveta, menos o volume inicial de 50 mL).

$$d = \frac{m}{V} \quad Eq. 1$$

3.5.4 Ensaio Mecânico de Flexão

Os corpos de prova foram avaliados mecanicamente sob flexão no equipamento de análise dinâmico-mecânica DMA Q800 TA Instruments, localizado no Laboratório NIMMA. Os ensaios de flexão foram realizados conforme a norma ASTM D638: Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics. No ensaio de flexão, as amostras foram submetidas à uma deformação de 2 mm/min, até uma força de 18 N e isoterma de 3 min e fixadas em agarra do tipo *single cantilêver* (cantilêver único). Todas as análises foram realizadas em câmara fechada com uma temperatura estável de 25 °C. Deste ensaio é obtida uma curva de Tensão (MPa) versus Deformação (%) e o modulo de flexão é extraído.

3.5.5 Ensaio Mecânico Uniaxial de Tração

Os ensaios de tração foram realizados no LEBm – UFSC utilizando uma máquina universal de ensaios EMIC, modelo DL-3000. O alongamento dos corpos de prova foi medido utilizando um extensômetro Instron/EMIC 2630-107 (Figura 15) com alongamento máximo de 1000 mm. Os ensaios foram realizados de acordo com a norma ASTM D882 *Method A* utilizando velocidade de carregamento 500 mm/min, a temperatura ambiente. Em função do EVA não apresentar uma curva de tensão *versus* deformação com região elástica bem definida, foram investigadas a Tensão de Ruptura (MPa) e a Deformação na Ruptura (%), de acordo com a norma ASTM D882 *Method A*. Uma medida da largura e espessura dos corpos de prova foi realizada para determinação da área da seção transversal.

Figura 15 - Equipamento para ensaios de tração e sistema de fixação dos corpos de prova.



Fonte: o Autor (2023).

Para os ensaios de tração em filamentos, foi utilizado um sistema de fixação desenvolvido internamente no LEBm [59]. Apenas os resultados dos corpos de prova que apresentaram ruptura entre a região do extensômetro foram utilizados. Quando a ruptura ocorreu externa ao extensômetro, os resultados foram descartados.

3.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A caracterização das superfícies e seções transversais dos corpos de prova e protótipos foi realizada em microscópio eletrônico de varredura (MEV), modelo JSM-6390LV Jeol, disponível no laboratório central de microscopia da UFSC (LCME UFSC). As amostras foram fixadas em *stubs* e revestidas com ouro via deposição por *sputtering* (EM SCD 500, Leica). As imagens da superfície foram obtidas em aumentos de 100 e 500 vezes. A análise morfológica foi realizada com o objetivo de visualizar a interação de polímero e fármaco nos corpos de prova, além de determinar se há diferença na incorporação do fármaco entre a superfície e a seção transversal dos implantes e as diferenças.

3.7 LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

A fim de aproximar os ensaios *in vitro* das condições reais de liberação do implante, a avaliação do perfil de liberação da oxibutinina foi realizada utilizando como meio uma solução de urina artificial. A formulação da urina artificial foi baseada na ASTM F1828-97 (2014) e sua composição está descrita no Quadro 4.

Quadro 4 - Composição da solução de urina artificial.

Composição
1 L de água destilada
6,17 g de Cloreto de sódio (NaCl)
4,59 g de Fosfato monossódico (NaH ₂ PO ₄)
0,944 g de Citrato de sódio (Na ₃ Citrato)
0,463 g de Sulfato de magnésio (MgSO ₄)
2,408 g de Sulfato de sódio (Na ₂ SO ₄)
4,75 g de Cloreto de potássio (KCl)
0,638 g de Cloreto de cálcio (CaCl ₂)
0,043 g de Oxalato de sódio (Na ₂ Oxalato)

Fonte: ASTM F1828-97 [60].

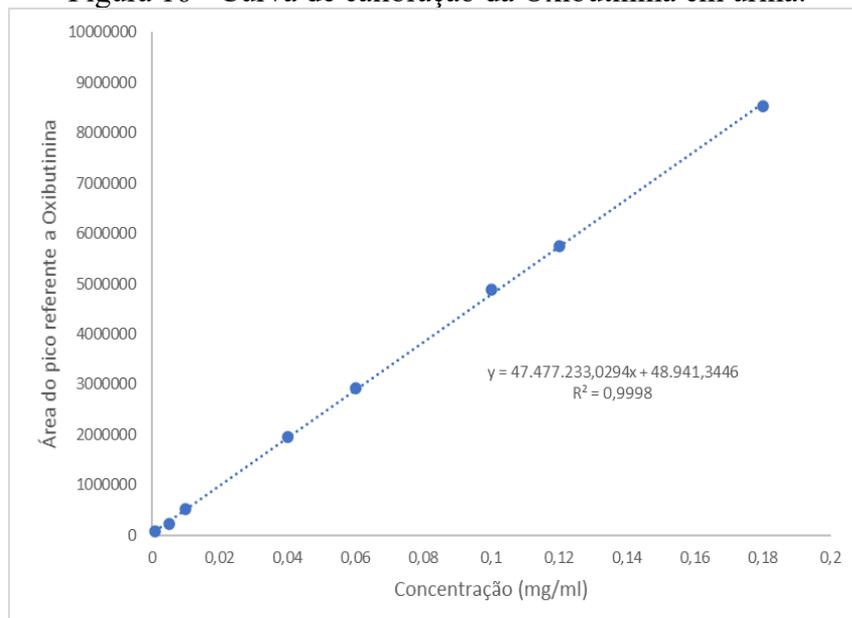
Foram avaliadas duas diferentes formulações de EVA após a extrusão e impressão por manufatura aditiva (EVA1070 e EVA1850), com uma porcentagem de 40% de oxibutinina. Para os ensaios de liberação, cerca de 40 mg de cada material foi acondicionado em frascos previamente identificados com 10 mL da solução de urina. Os frascos foram mantidos em um Banho Maria Dubnoff a 37 °C e com uma rotação de 60 rpm. A quantificação foi realizada

periodicamente ao longo de 45 dias, com substituição completa do meio a cada análise. Os ensaios foram conduzidos em triplicata (n=3).

A liberação do fármaco em diferentes intervalos de tempo foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para a quantificação do fármaco, foi preparada uma curva de calibração de oxibutinina em urina, na faixa de concentração entre 0,2 – 0,0005 mg/mL.

A separação cromatográfica da oxibutinina foi realizada em um sistema Alliance e2695 – Waters acoplado ao detector de arranjo de íons (PDA) 2998 Waters. Foi utilizada uma coluna XBridge BEH C18 4,6 mm × 150 mm x 3,5 µm. Para a fase móvel foi utilizada uma mistura de tampão fosfato:acetonitrila (49:51), filtrada previamente a cada análise utilizando uma membrana filtrante de Nylon 0,22 µm. As condições de análise foram: Fluxo de 1,0 ml/min, temperatura da coluna e das amostras mantidas em 30 °C, volume de injeção de 20 µl e tempo de corrida de 18 minutos. A solução padrão e as amostras foram analisadas no comprimento de onda de 200 nm. A curva de calibração para a que foi utilizada para a quantificação da oxibutinina durante o ensaio de liberação é apresentada na Figura 16. O ensaio de liberação foi conduzido ao longo de 35 dias, com o objetivo de analisar a taxa de liberação da Oxibutinina nas diferentes formulações de EVA e avaliar qual das duas formulações é a mais adequada para a aplicação pretendida.

Figura 16 - Curva de calibração da Oxibutinina em urina.



Fonte: o Autor (2023).

3.8 ENSAIO DE EXTRAÇÃO DO FÁRMACO

Com o objetivo de determinar o percentual de fármaco incorporado na matriz polimérica, foram realizados ensaios de extração do fármaco a partir de corpos de prova extrudados e impressos (EVA_1850_OXI_EX, EVA_1850_OXI_IMP, EVA_1070_OXI_EX, EVA_1070_OXI_IMP). Cerca de 10 mg de cada material foi pesado, imerso em 20 ml de diclorometano e mantido sob agitação por 24 horas. Após esse período, as amostras foram deixadas em frascos abertos para a completa evaporação do solvente, por mais 24 horas. Após a evaporação, 5 mL de etanol foi adicionado aos frascos e então foi realizada a leitura de absorvância (222 nm) em um espectrômetro UV Hitachi, localizado no LEBm. A quantidade do fármaco foi determinada utilizando uma curva de calibração de oxibutinina em etanol. Os ensaios foram conduzidos em triplicata para cada condição e matriz sem fármaco como controle. A eficiência de incorporação foi calculada para cada matriz em relação a quantidade mássica de fármaco adicionada antes do processamento, de 40% m/m.

3.9 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

No presente trabalho foram utilizados métodos estatísticos para validar os valores obtidos nos ensaios de caracterização. Com a finalidade compreender a distribuição de um conjunto de dados e a diferença significativa entre eles, foram realizados testes paramétricos de análise de variância de um fator (ANOVA), onde foi utilizado um nível de confiança de 95% ($\alpha=0,05$). Os resultados dos testes apontam uma diferença significativa caso o valor-p seja menor que o valor de α . Esse método estatístico pode afirmar se há ou não diferença entre as médias calculadas, porém, não define entre qual condição ou condições as diferenças ocorreram.

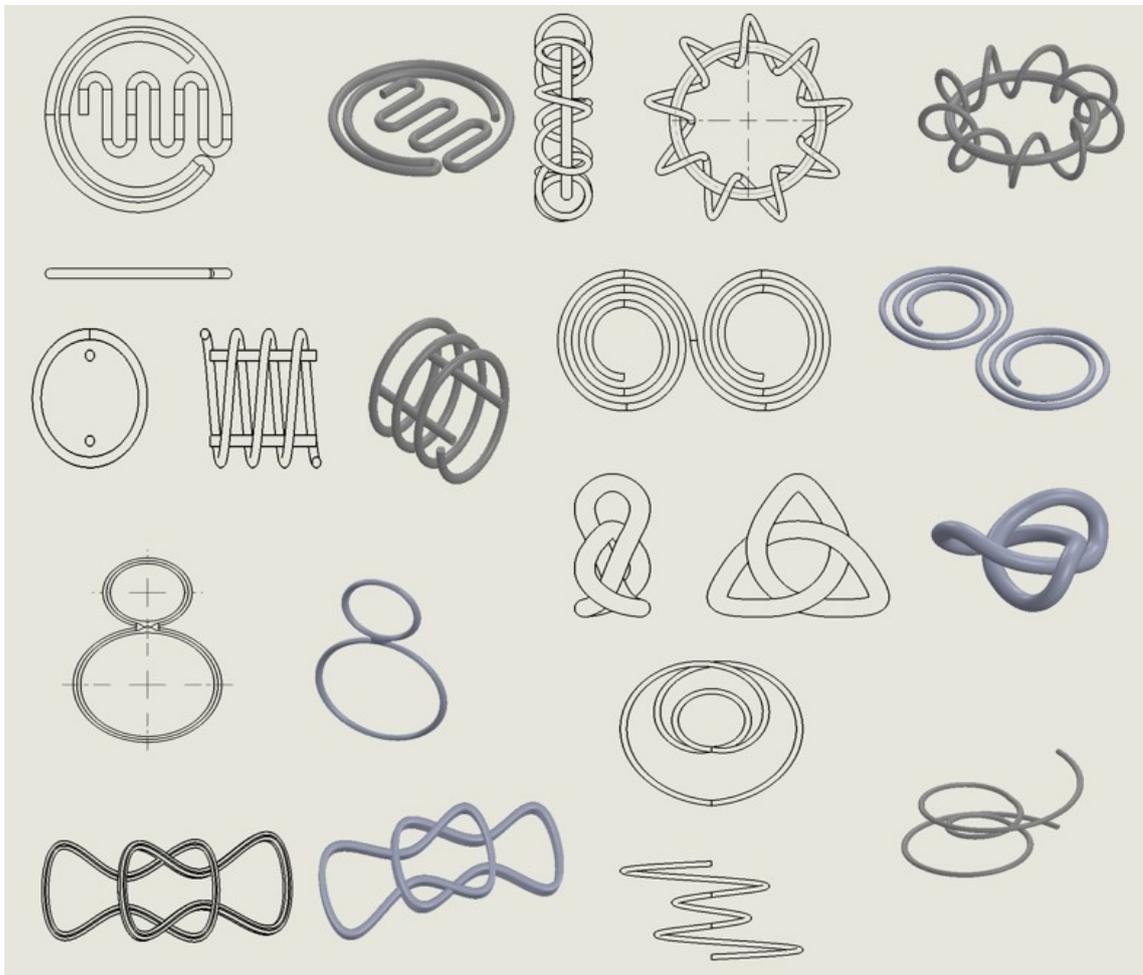
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 PROJETO E FABRICAÇÃO DE PROTÓTIPOS

Inicialmente foram propostas algumas geometrias para o desenvolvimento do protótipo de implante polimérico intravesical para liberação controlada de oxibutinina. A

Figura 17 apresenta as principais geometrias elaboradas em contexto preliminar.

Figura 17 - Geometrias propostas para o implante intravesical para liberação controlada de oxibutinina.



Fonte: o Autor (2023).

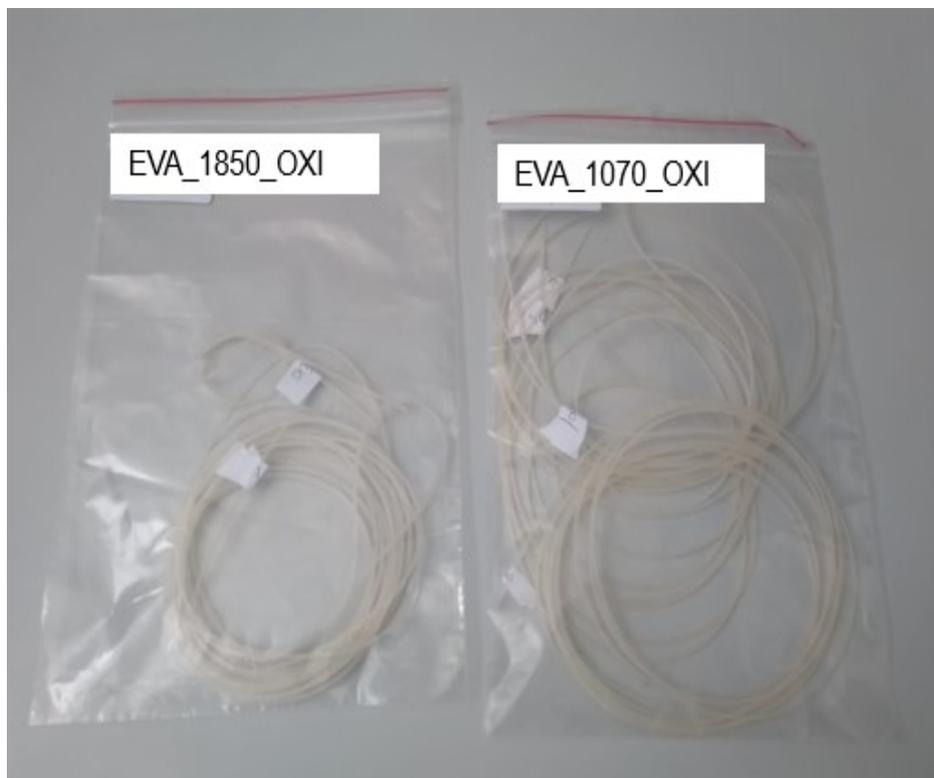
A geometria definitiva do protótipo foi escolhida a partir dos critérios de inserção via cateter, viabilidade de fabricação por manufatura aditiva, retenção na bexiga, ausência de pontas ativas que poderiam levar ao bloqueio dos canais da uretra, dentre os demais critérios mencionados no Quadro 3.

Após a definição das características geométricas e dimensionais do implante intravesical, foram fabricados protótipos com diversas geometrias, a partir dos processos de fabricação apresentados no tópico 3.3. Os protótipos fabricados com polímero puro foram submetidos a ensaios de inserção simulada, onde foram estabelecidas as geometrias definitivas. Na sequência, os implantes intravesicais em seu formato definitivo e corpos de prova foram produzidos e submetidos aos ensaios de caracterização e liberação de fármaco, citados nas seções de 4.5, a 4.5.8.

4.2 FABRICAÇÃO DE FILAMENTOS VIA EXTRUSÃO

O polímero e fármaco foram alimentados na extrusora em 40% em massa. As temperaturas de processamento utilizadas foram de 100 a 180 °C, com velocidade de rotação da rosca de 20 rpm. Os filamentos obtidos pelo processo de extrusão (Figura 18) apresentaram diâmetro de $1,65 \pm 3\%$ mm.

Figura 18 - Filamentos fabricados via extrusão.

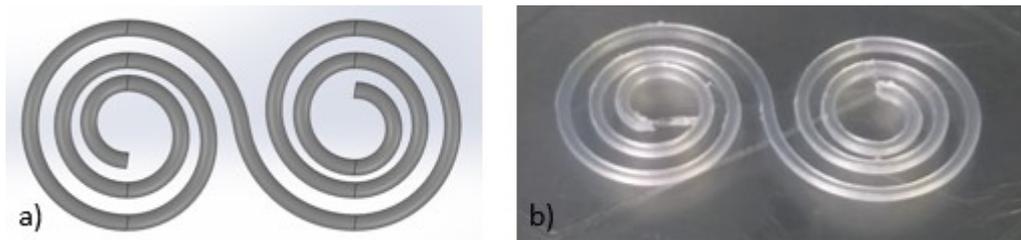


Fonte: o Autor (2023).

4.3 FABRICAÇÃO POR FUSÃO DE FILAMENTO (FFF)

Os filamentos previamente fabricados via extrusão foram utilizados na fabricação via manufatura aditiva, em uma impressora Sethi 3D S3, disponível no laboratório NIMMA. Os principais parâmetros selecionados para a prototipagem inicial foram extraídos de Genina *et al.*, 2016. As temperaturas de bico (*nozzle temp*) utilizadas foram variadas de 170 a 220 °C e as velocidades de impressão de 3,75 a 15 mm/s, conforme reportado por Genina *et al.*, (2016). A geometria definitiva para o protótipo está apresentada na Figura 19 (a) e o resultado preliminar do implante fabricado via manufatura aditiva está ilustrado na Figura 19 (b). A Tabela 8 apresenta um resumo dos principais parâmetros de fabricação utilizados no processo de Impressão 3D.

Figura 19 - a) Geometria definitiva e b) resultado preliminar de fabricação do protótipo em polímero puro.



Fonte: o Autor (2023).

Tabela 8 – Parâmetros utilizados no processamento na Fabricação por Fusão de Filamento.

<i>Nozzle</i> (mm)	Temp. <i>nozzle</i> (°C)	Temp. mesa (°C)	Material mesa	Velocidade (mm/s)	Velocidade Ventilador (%)
0,4	140	30	Vidro	3,75	30
0,8	150	40	PVC	5	50
1	160	50	Filme AL	11,25	70
1,2	170	60	Filme PE	15	90
	180				100

Fonte: o Autor (2023).

Os parâmetros que proporcionaram melhores condições de processabilidade e acabamento superficial das peças foram: temperatura de *nozzle* = 160 °C; mesa com PE a 30 °C; velocidade de impressão = 3,75 e 5 mm/s; velocidade de *fan* (30%), *nozzle* de 0,4 mm de diâmetro. Após a determinação da melhor combinação de parâmetros de fabricação, foi realizada a fabricação do protótipo definitivo, apresentado na Figura 20. Considerando que a

impressora utilizada normalmente utiliza filamentos de âmbito comercial, as propriedades dos rolos do sistema de alimentação e cabeçote de extrusão são otimizadas para cada material, portanto, limitando a possibilidade de utilizar um material diferente dos que foram previamente otimizados (e.g. PLA, TPU, ABS). O tamanho dos rolos no cabeçote de extrusão e seu acabamento superficial apresentam papel importante no processo de alimentação do filamento para a extrusão. Os rolos têm que criar fricção suficiente para empurrar o filamento para a fusão, sendo assim, o uso de um filamento com tamanho e propriedades fora do especificado pelos fabricantes limita a qualidade da peça impressa ou pode até causar uma parada completa no processo de impressão [61]. O protótipo definitivo possui dimensões externas de 4,8 x 24 cm e diâmetro médio de 1,6 mm. A geometria em espiral foi pensada em função dos requisitos apresentados no Quadro 3, além de poder ser fabricada de forma plana, podendo flexionar e se tornar uma geometria tridimensional complexa quando inserida na bexiga.

Figura 20 - Protótipos definitivos e corpos de prova para ensaios de caracterização.



Fonte: o Autor (2023).

Após a seleção da geometria definitiva em polímero puro, novos protótipos foram fabricados com o EVA_1070 e o 1850, utilizando uma adição de fármaco na mistura de 40% em massa. Para a análise dos resultados de caracterização apresentados a seguir, foi utilizada uma nomenclatura que corresponde ao polímero utilizado, processo de fabricação e a presença ou não de fármaco na mistura. A Tabela 9 apresenta a nomenclatura utilizada para a análise das amostras no desenvolvimento deste trabalho.

Tabela 9 - Nomenclatura utilizada.

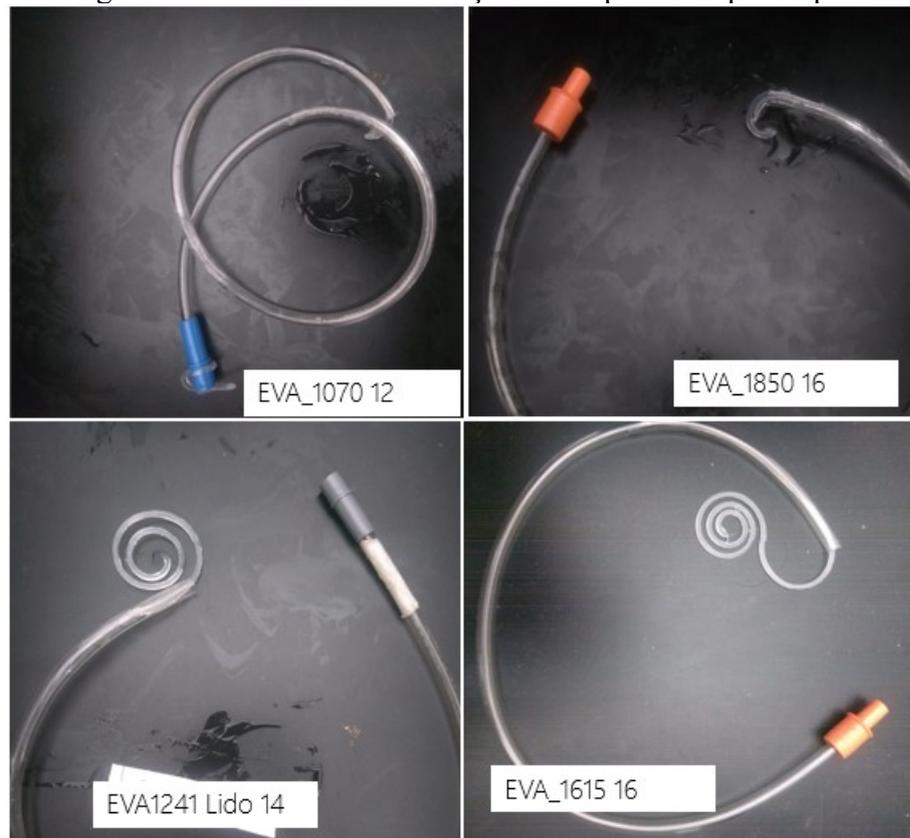
Amostra	% VA	% de fármaco incorporado	Processo de fabricação
EVA_1070_IMP	10	-	Manufatura Aditiva
EVA_1070_EX	10	-	Extrusão
EVA_1070_OXI_IMP	10	40	Manufatura Aditiva
EVA_1070_OXI_EX	10	40	Extrusão
EVA_1850_IMP	18	-	Manufatura Aditiva
EVA_1850_EX	18	-	Extrusão
EVA_1850_OXI_IMP	18	40	Manufatura Aditiva
EVA_1850_OXI_EX	18	40	Extrusão

Fonte: o Autor (2023).

4.4 INSERÇÃO DOS DISPOSITIVOS VIA CATETERIZAÇÃO

Ensaio para compreender o processo de inserção do dispositivo na bexiga foram realizados. Inicialmente os protótipos em polímero puro (EVA_1241, EVA_1615, EVA_1850, EVA_1070) foram inseridos sem a utilização de lubrificação nos cateteres de tamanho 12, 14 e 16 FR. A inserção completa do protótipo sem lubrificação só foi possível no cateter de 16 FR com o EVA_1070. Após, os protótipos foram inseridos com a utilização do lubrificante lidocaína geleia 2% e a inserção completa do dispositivo foi possível com os protótipos de EVA_1070 e EVA_1850, nos cateteres de 14 e 16 Fr. Por fim, a utilização de óleo de coco no ensaio apresentou resultados similares aos da lidocaína geleia 2%, onde os implantes de EVA_1070 e EVA_1850 foram inseridos em cateteres de 14 e 16 Fr. A Figura 21 ilustra a inserção incompleta de um dispositivo com EVA_1070 em um cateter 12 FR, a inserção incompleta de um dispositivo fabricado com EVA_1241 com lidocaína geleia 2% em cateter de 14 Fr, e a inserção incompleta dos protótipos de EVA_1615 e EVA_1850 em cateteres de 16 Fr.

Figura 21 - Resultados de inserção incompleta dos protótipos.



Fonte: o Autor (2023).

Os protótipos fabricados na composição de EVA_1241 e EVA_1615 não apresentaram as propriedades necessárias para a inserção completa nos diversos tamanhos de cateter, com e sem a utilização de lubrificantes, mostrando que esses graus de EVA não são adequados para material do implante que visa-se aqui desenvolver. Apenas os graus de EVA_1070 e EVA_1850 mostraram-se adequados para a fabricação de protótipos que podem ser completamente inseridos via cateter (exemplo na Figura 22, mostrando um protótipo completamente inserido), tornando-se os materiais de escolha para o desenvolvimento da caracterização [33, 61].

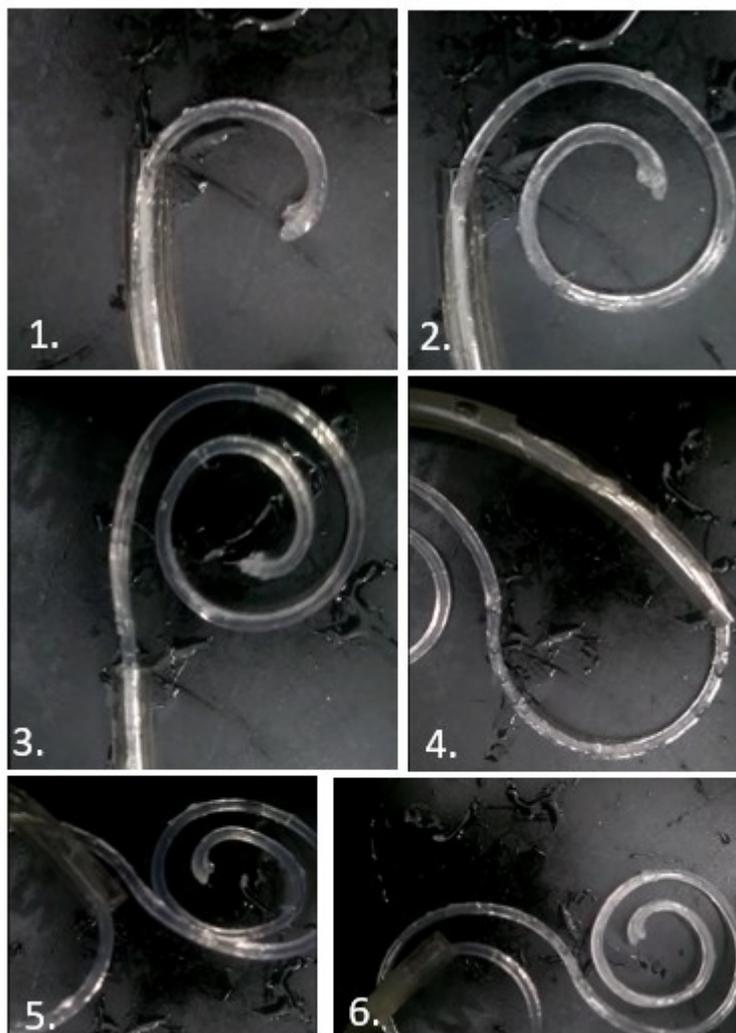
Figura 22 - Protótipo de implante completamente inserido em cateter de 14 Fr.



Fonte: o Autor (2023).

Quando inseridos completamente nos cateteres, os protótipos foram deixados por 10 min até que fosse realizada a remoção. Com o auxílio de uma haste (*push-rod*) os protótipos foram empurrados até serem expelidos do cateter. Através da análise do processo de expulsão dos protótipos dos cateteres concluiu-se que uma vez que os dispositivos foram inseridos completamente, a expulsão dos mesmos acontece sem dificuldades. Os protótipos também apresentaram memória de forma, mostrando-se adequados para a inserção na bexiga. As geometrias fabricadas em polímero puro possuem a capacidade de se deformar elasticamente para serem inseridas em um pequeno tubo, permanecerem por 10 min nesse formado e depois retornam para seu formato inicial. Não foram observadas zonas de deformação plástica no material. A Figura 23 apresenta o processo de expulsão dos protótipos de um cateter em seis etapas.

Figura 23 - Etapas do processo de remoção do protótipo de implante de um cateter.



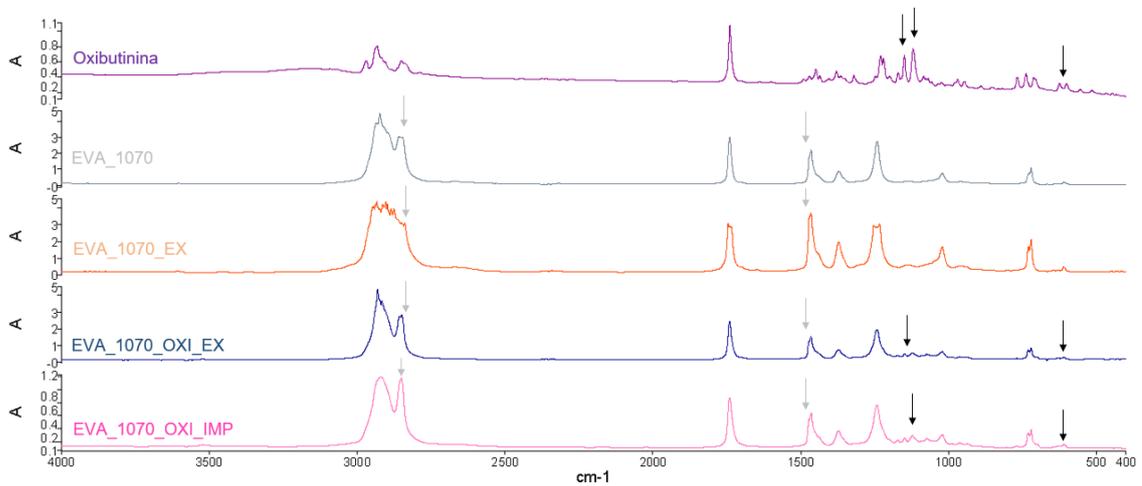
Fonte: o Autor (2023).

4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS

4.5.1 Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

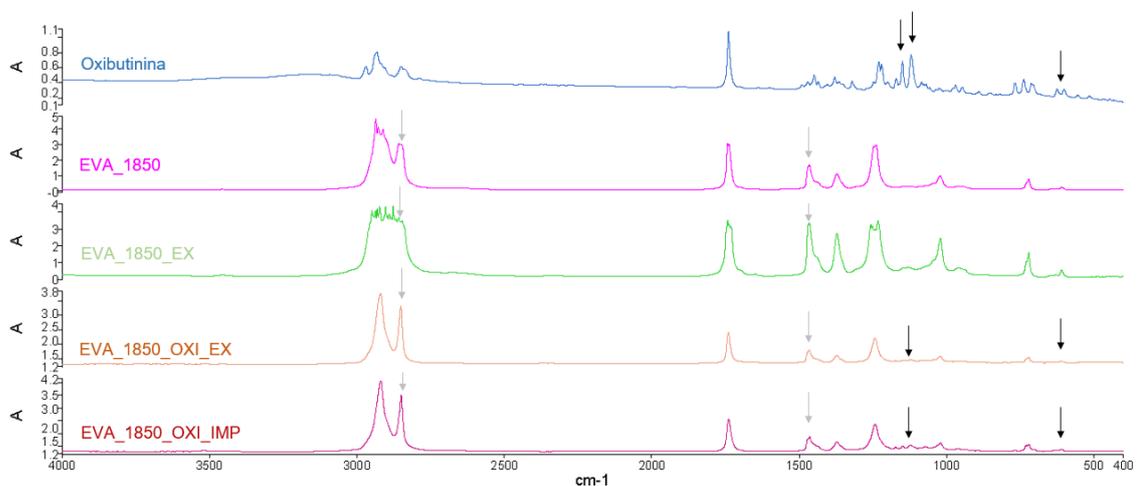
Os espectros de infravermelho das amostras de oxibutinina pura, EVA_1070, EVA_1070_OXI_EX e EVA_1070_OXI_IMP estão representados na Figura 24 enquanto que os espectros da oxibutinina pura, EVA_1850, EVA_1850_OXI_EX e EVA_1850_OXI_IMP estão representados na Figura 25. Os principais picos para orientar a identificação do EVA estão marcados por setas cinzas, enquanto que os principais picos para identificação do fármaco estão indicados por setas pretas sólidas.

Figura 24 - Espectros FTIR da Oxibutinina e do EVA 1070.



Fonte: o Autor (2023).

Figura 25 - Espectros FTIR da Oxibutinina e do EVA 1850.



Fonte: o Autor (2023).

No comprimento de onda entre 1000 e 1300 cm^{-1} é observado um pico correspondente ao grupo funcional C-O do fármaco. Entre 1310 a 1360 cm^{-1} há um pico correspondente a um grupo funcional C-N com deformação axial, também característico da oxibutinina. Para a identificação do EVA nos espectros, utiliza-se um pico entre 2845 e 2913 cm^{-1} , correspondente ao grupo funcional CH_2 com deformação axial, e um pico em 1370 cm^{-1} correspondente a uma deformação angular do grupo funcional CH_3 . A presença desses picos nos espectros indica que foi possível identificar o fármaco em todas as amostras do EVA_1070 e do EVA_1850, tanto processadas por extrusão quanto por manufatura aditiva [62].

4.5.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

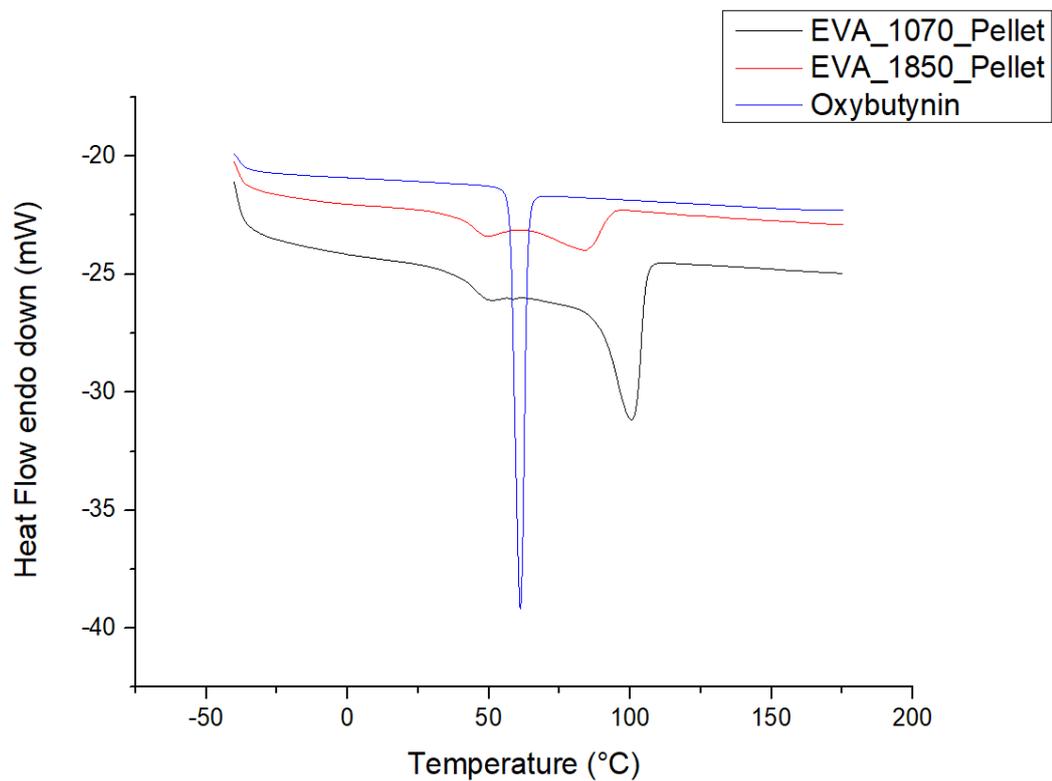
As matérias primas selecionadas para o preparo dos implantes foram analisadas por DSC, a fim de conhecer o comportamento térmico dos polímeros.

As amostras avaliadas foram: EVA_1070 (pellet), EVA_1850 (pellet), Oxibutinina, amostras extrudadas sem fármaco (EVA_1070_EX e EVA_1850_EX), amostras extrudadas com fármaco (EVA_1070_OXI_EX e EVA_1850_OXI_EX) e amostras após impressão 3D (EVA_1070_OXI_IMP e EVA_1850_OXI_IMP). Com as curvas de DSC obtidas foi possível determinar os valores de temperatura de fusão cristalina (T_m), temperatura de cristalização (T_c) e a entalpia de fusão do polímero (ΔH_m). O grau de cristalinidade (X_c) pode ser estimado para o pico endotérmico do EVA a partir do valor teórico da entalpia de fusão de uma amostra 100% cristalina de PE (293 J/g). Como o histórico térmico está diretamente relacionado aos diferentes métodos de processamento ao qual o polímero foi submetido, o grau de cristalinidade foi avaliado durante o primeiro aquecimento (histórico térmico) e o segundo aquecimento (microestrutura do polímero). As Figura 26 e Figura 27 apresentam os resultados para os pellets de EVA_1070, EVA_1850 e para a oxibutinina, quanto ao primeiro aquecimento e resfriamento, respectivamente.

Na Figura 26 é possível perceber dois eventos endotérmicos, referentes às duas fases cristalinas presentes no EVA: uma fase associada ao domínio de etileno e outra fase associada à fração de vinil acetato. Esses picos duplos na faixa de 50 $^{\circ}\text{C}$ – 100 $^{\circ}\text{C}$ são relatados em diversos trabalhos usando EVA, associados a distribuição de diferentes estruturas cristalinas [63, 64]. Através da análise da curva de DSC da oxibutinina foi possível observar um pico endotérmico acentuado em 61 $^{\circ}\text{C}$ indica o valor do ponto de fusão do fármaco. Esse valor é característico da Oxibutinina na sua forma molecular base e o ponto de fusão obtido está de acordo com os dados

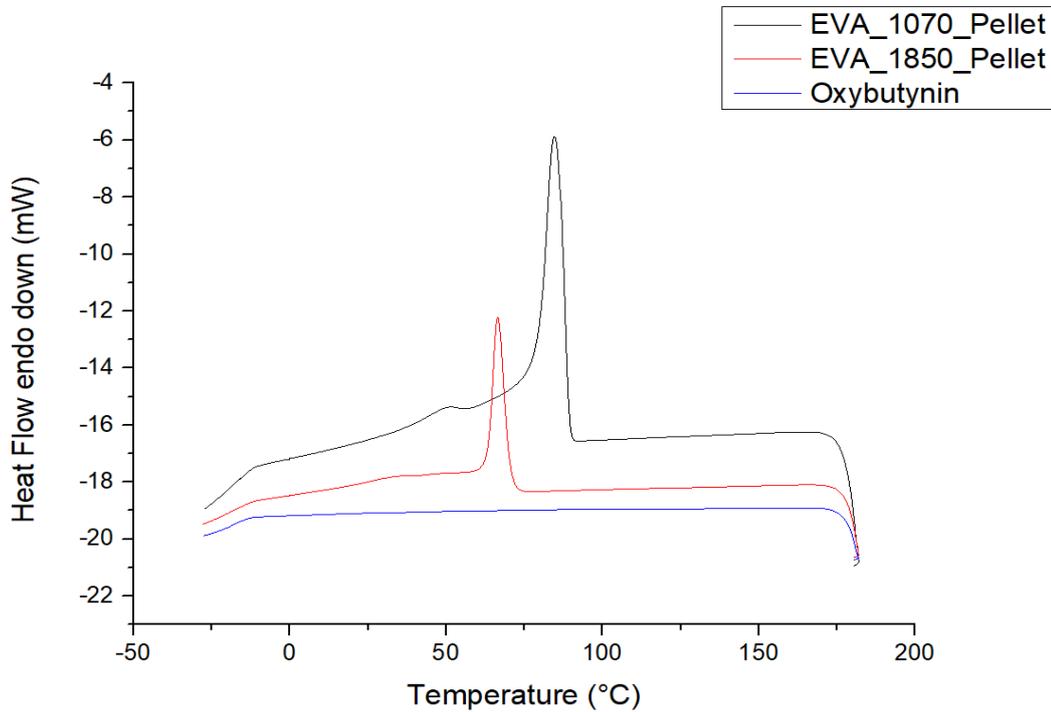
obtidos na literatura [65]. A análise das amostras no resfriamento é apresentada na Figura 27. Observa-se que no resfriamento, o polímero apresenta um pico duplo endotérmico correspondente à temperatura de cristalização (T_c). A cristalização não ocorre no fármaco, indicando amorfização durante o resfriamento [9].

Figura 26 - Curvas de DSC das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho) e da Oxibutinina (em azul) durante o primeiro aquecimento.



Fonte: o Autor (2023).

Figura 27 - Curvas de DSC para o resfriamento das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho) e oxibutinina (em azul).

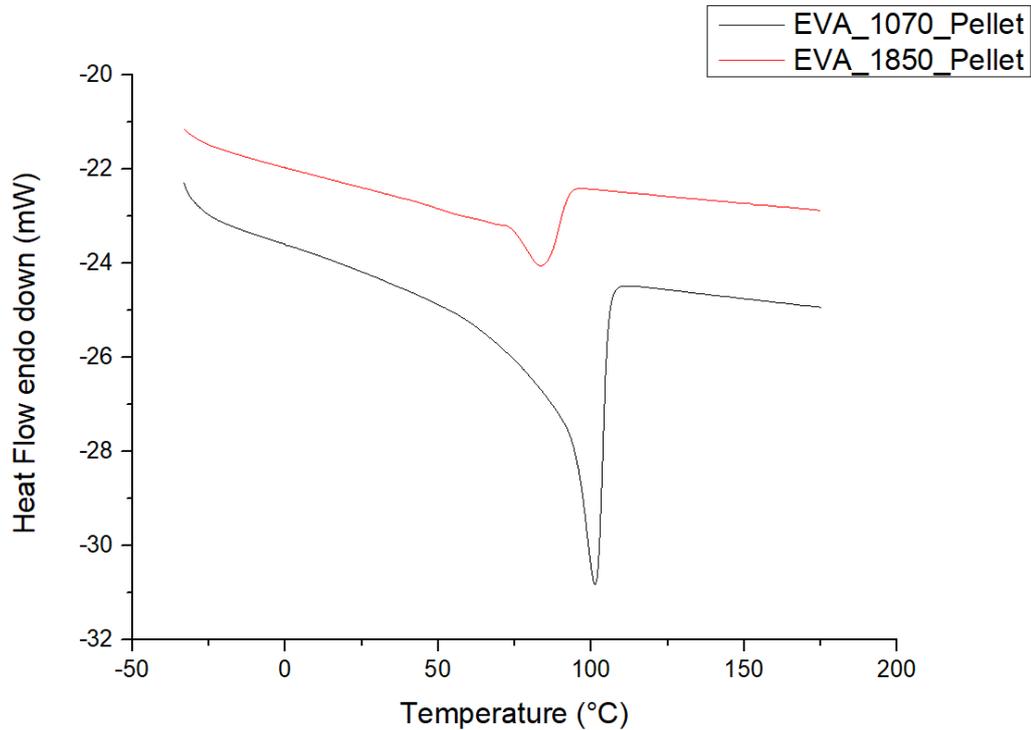


Fonte: o Autor (2023).

As informações obtidas durante o primeiro aquecimento podem levar em consideração a história térmica dos materiais. Por isso, as amostras foram resfriadas e um novo ciclo de aquecimento foi proposto para a obtenção da temperatura de fusão cristalina na microestrutura do polímero. Todos os valores numéricos obtidos na análise de DSC estão apresentados na Tabela 10.

A T_m dos diferentes EVAs obtida no segundo ciclo de aquecimento (Figura 28) encontra-se de acordo com a temperatura de fusão cristalina informada pelo fabricante (Celanese). A T_m obtida para o EVA_1070 foi de 101 °C (T_m referência da Celanese: 101 °C) e 83 °C para o EVA_1850 (T_m referência da Celanese: 84 °C). Além disso, é possível verificar que o EVA_1850 apresenta um deslocamento da T_m para temperaturas inferiores, devido ao maior percentual de vinil acetato (VA) na cadeia polimérica. Quanto maior o percentual de VA na composição do EVA, maior é a fração de fase amorfa e, conseqüentemente, a mobilidade das cadeias acontece em temperaturas mais baixas [9, 39, 66].

Figura 28 - Curvas do segundo aquecimento das amostras EVA_1070 (em preto) e EVA_1850 (em vermelho).

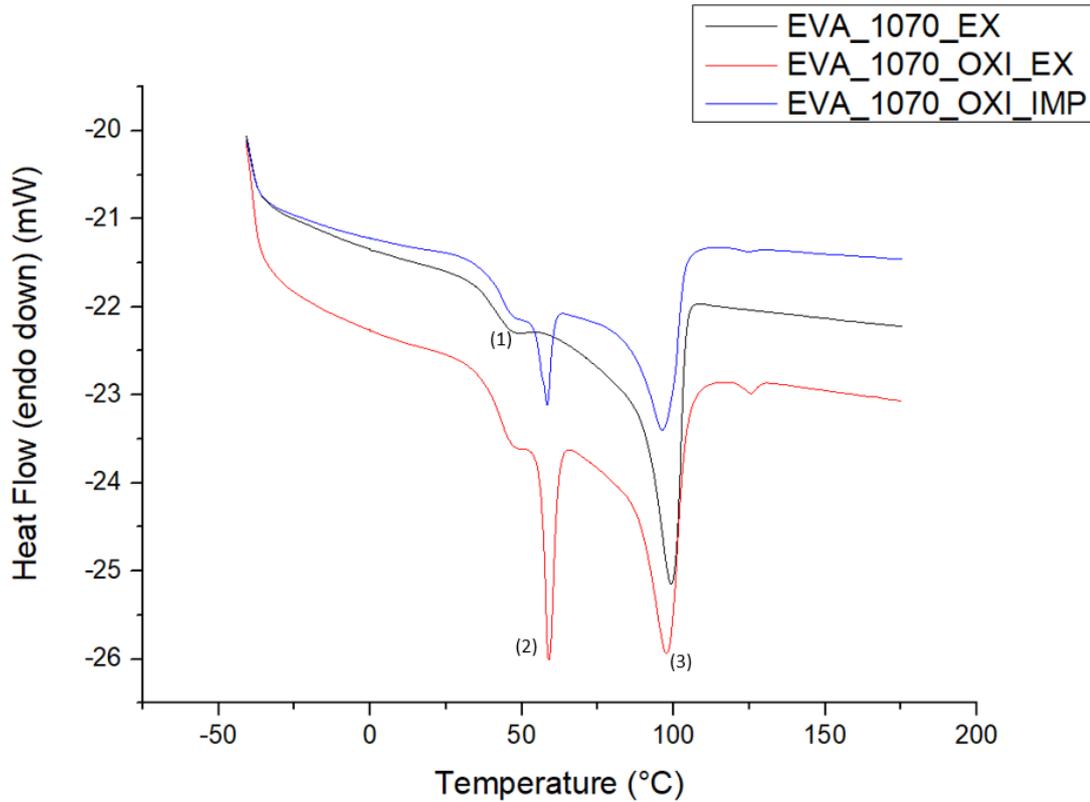


Fonte: o Autor (2023).

Os resultados das análises térmicas para as amostras preparadas com o EVA_1070 estão indicados nas Figura 29 a Figura 31. A curva para o EVA_1070_EX está destacada em preto; a amostra de EVA_1070_OXI_EX é representada pela curva em vermelho e a amostra de EVA_1070_OXI_IMP é apresentada pela curva em azul.

Na Figura 29, a curva em preto apresenta dois eventos endotérmicos, referente a transição térmica das duas frações presentes no polímero EVA. O primeiro evento térmico em 45 °C está associado à T_m da fração de vinil acetato, enquanto que na temperatura de 108 °C pode-se visualizar a transição térmica da fração de etileno. Uma diferença é observada com a adição do fármaco, devido ao surgimento de um terceiro evento térmico, intermediário aos eventos associados à matriz polimérica. As curvas em vermelho e azul indicam a presença de oxibutinina, através do pico característico em 59 °C e 58 °C, respectivamente, indicando que foi possível detectar a fusão cristalina do fármaco na matriz polimérica.

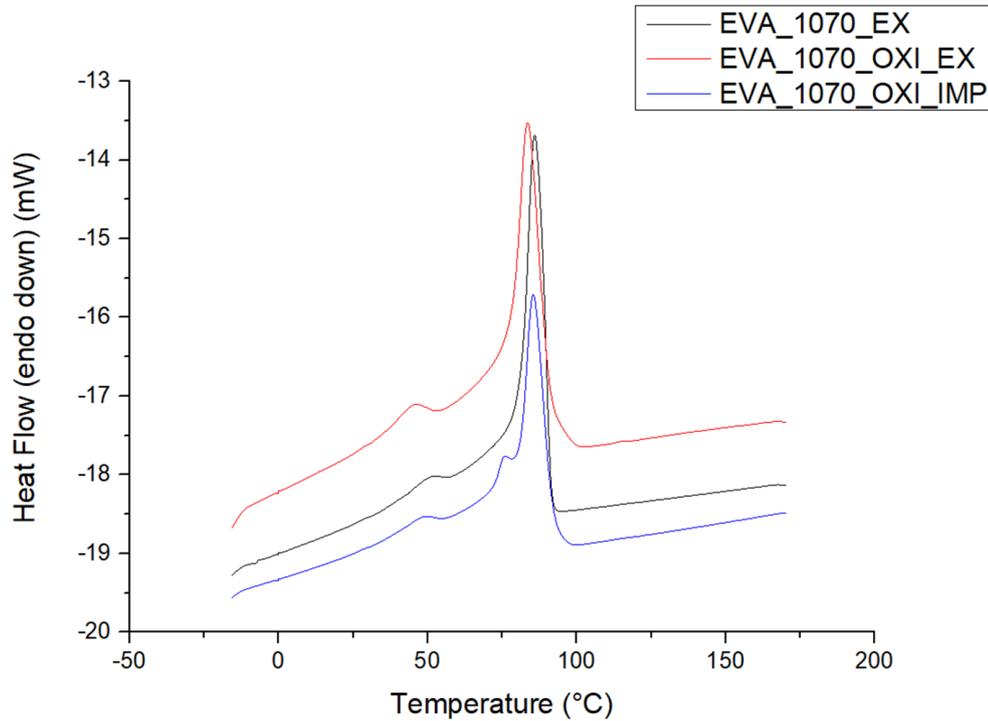
Figura 29 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o primeiro aquecimento: EVA_1070_EX (preto), EVA_1070_OXI_EX (vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (azul).



Fonte: o Autor (2023).

A Figura 30 apresenta os resultados quanto ao ciclo de resfriamento. O pico exotérmico do polímero foi observado em um valor de aproximadamente 85 °C. Após o processamento com a oxibutinina, as temperaturas de cristalização (T_c) foram deslocadas para 83 °C na amostra extrudada com fármaco e 85 °C na amostra processada por extrusão seguido de impressão 3D contendo o fármaco.

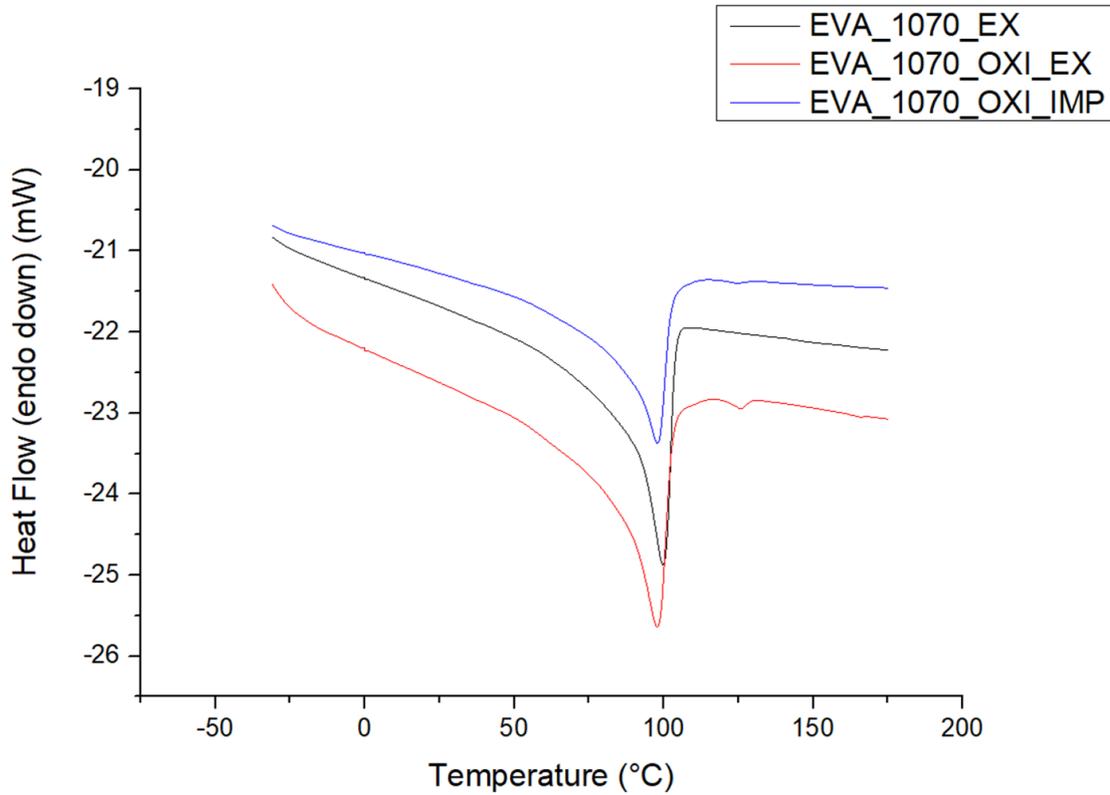
Figura 30 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o resfriamento: EVA_1070_EX (em preto), EVA_1070_OXI_EX (curva em vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (curva em azul).



Fonte: o Autor (2023).

No segundo aquecimento (Figura 31), o pico duplo endotérmico entre 30 e 110°C obtido no primeiro aquecimento (Figura 29) é alterado para um ombro largo seguido por um pico em 99 °C para o EVA_1070_EX, 97 °C para o EVA_1070_OXI_EX e 98 °C para o EVA_1070_OXI_IMP. Quanto maior a espessura do cristal maior é a temperatura de fusão. Portanto, a mudança de um pico endotérmico para um ombro largo é uma indicação de uma distribuição de cristais com espessura reduzida como consequência do tratamento térmico ocorrido na primeira corrida [64].

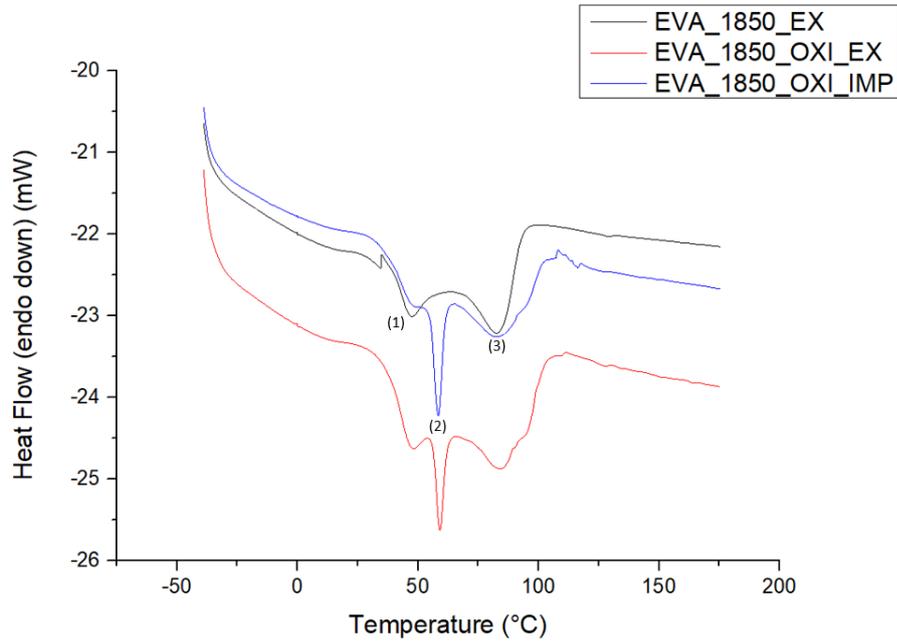
Figura 31 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1070 durante o segundo aquecimento: EVA_1070_EX (preto), EVA_1070_OXI_EX (vermelho) e EVA_1070_OXI_IMP (azul).



Fonte: o Autor (2023).

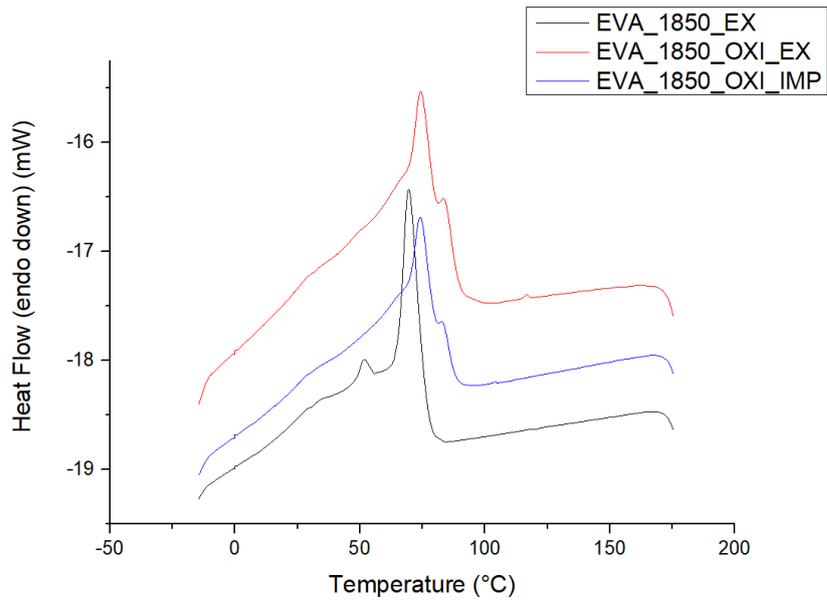
As amostras fabricadas com EVA_1850 também foram submetidas ao DSC e os resultados encontram-se nas Figura 32 a Figura 34. Os mesmos efeitos discutidos anteriormente para as amostras com EVA_1070 foram observados nas amostras de EVA_1850, como o aparecimento de um pico endotérmico no primeiro aquecimento, após a adição da Oxibutinina. Esses resultados nos permitem confirmar a presença do fármaco nos materiais produzidos.

Figura 32 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o primeiro aquecimento: EVA_1850_EX (preto), EVA_1850_OXI_EX (vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (azul).



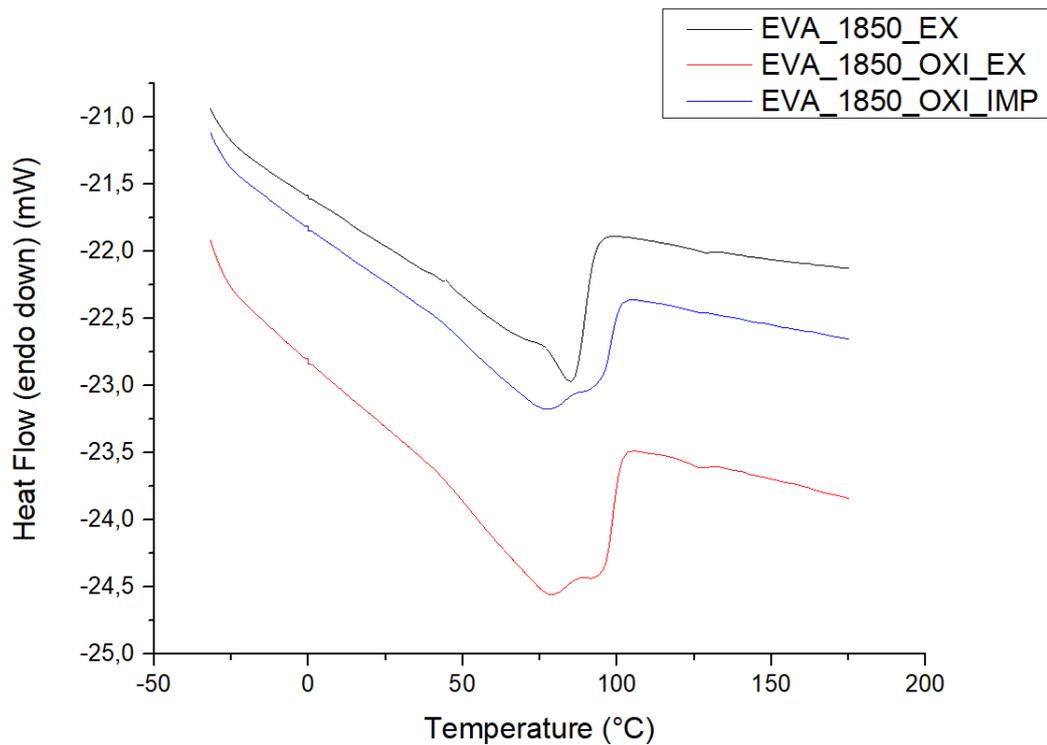
Fonte: o Autor (2023).

Figura 33 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o resfriamento: EVA_1850_EX (em preto), EVA_1850_OXI_EX (curva em vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (curva em azul).



Fonte: o Autor (2023).

Figura 34 - Curvas de DSC das amostras de EVA_1850 durante o segundo aquecimento: EVA_1850_EX (preto), EVA_1850_OXI_EX (vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (azul).



Fonte: o Autor (2023).

Uma aplicação de temperatura acima da temperatura de fusão durante o processo de impressão 3D pode ser um resultado para que apenas parte do fármaco retorne ao estado cristalino e parte permaneça em estado amorfo. Em adição, o fármaco fundido e resfriado tem uma tendência de recrystalizar em taxa lenta, dependendo das condições de armazenamento e ambiente [67]. Ambos aspectos são indicativos de que pode haver existência de fármaco em formato cristalino e amorfo após os processos de manufatura. A proporção exata de fármaco cristalino nas amostras não ficou evidente, onde a depressão do ponto de fusão nas amostras contendo fármaco foi devido à maior quantidade de fármaco presente no polímero. Considerando um alargamento na faixa de fusão para o segundo aquecimento, nota-se uma melhora da solubilidade do fármaco nas amostras, sendo que o pico referente a fusão cristalina do fármaco tende a unir-se com a fusão do polímero [67].

Tabela 10 - Informações térmicas das amostras fabricadas com EVA1070 e EVA1850 obtidas através da Calorimetria Diferencial.

Amostras	Ciclo de aquecimento						Ciclo de resfriamento			
	Primeira corrida				Segunda corrida		Primeira corrida			
	T _{m1} (°C)	ΔH ₁ (J/g)	T _{m2} (°C)	ΔH ₂ (J/g)	T _{m3} (°C)	ΔH ₃ (J/g)	T _m (°C)	ΔH ₄ (J/g)	T _c (°C)	ΔH (J/g)
Oxibutinina	-	-	61,9	106,31	-	-	-	-	-	-
EVA_1070_pellet	49,50	4,63	-	-	100,57	59,97	101,25	74,70	84,68	99,02
EVA_1070_EX	46,8± 0,7	4 ± 2	-	-	98,2 ± 0,9	57 ± 3	98 ± 1	72 ± 3	85 ± 1	90 ± 5
EVA_1070_OXI_EX	45,93 ± 0,5	1,26 ± 0,3	57,7 ± 0,9	8 ± 3	96 ± 1	39 ± 3	96 ± 2	52 ± 3	82,92 ± 0,5	72 ± 5
EVA_1070_OXI_IMP	47,0 ± 0,5	2 ± 3	58,0 ± 0,5	6 ± 1	97 ± 2	45 ± 4	97 ± 1	61 ± 2	84,6 ± 0,8	84 ± 5
EVA_1850_pellet	48,88	8,47	-	-	84,70	23,80	83,87	35,05	66,56	62,75
EVA_1850_EX	47,13 ± 0,9	8 ± 4	-	-	82,9 ± 0,6	20 ± 2	84 ± 1	35 ± 6	68,5 ± 0,8	54 ± 4
EVA_1850_OXI_EX	45,8 ± 0,6	4 ± 2	57,7 ± 0,6	5 ± 2	85 ± 1	21 ± 3	78,8 ± 0,8	34,2 ± 0,2	73,4 ± 0,8	59 ± 2
EVA_1850_OXI_IMP	46,4 ± 0,3	3,5 ± 0,6	58 ± 2	7 ± 2	84 ± 2	17 ± 2	78,2 ± 0,6	29 ± 2	73,4 ± 0,5	53 ± 1

Fonte: o Autor (2023).

O grau de cristalinidade calculado a partir dos ensaios de calorimetria encontra-se resumido na Tabela 11. Os valores de X_c foram calculados a partir dos dados obtidos no primeiro aquecimento (X_{c1}) e dos valores obtidos no segundo aquecimento (X_{c2}).

Tabela 11 - Grau de cristalinidade das amostras obtido a partir dos ensaios de calorimetria diferencial de varredura.

Amostra	X_{c1} (%)	X_{c2} (%)
EVA 1070	22	24
EVA 1070 EX	21	25
EVA 1070 OXI EX	14	18
EVA 1070 OXI IMP	16	21
EVA 1850	11	12
EVA 1850 EX	10	12
EVA 1850 OXI EX	8	12
EVA 1850 OXI IMP	7	10

Fonte: o Autor (2023).

Observa-se uma diminuição no percentual de cristalinidade das amostras com a adição do fármaco, tanto para o EVA_1070 quanto para o EVA_1850, no primeiro e segundo aquecimento, o que sugere uma amorfização do fármaco e da matriz polimérica. Conseqüentemente, os materiais com fármaco devem possuir σ_{max} e E_f menores em função dessa diminuição, o que será discutido nas seções 4.5.7 e 4.5.8. Pode-se observar uma maior cristalinidade para as amostras de EVA_1070 com e sem fármaco em relação as amostras de EVA_1850, em função do menor percentual de acetato de vinila na composição. O âmbito científico salienta que para maior certeza sobre o cálculo de cristalinidade, uma técnica de Difração de Raios-X deve ser utilizada em conjunto com o DSC [68]. Por fim, a fusão do fármaco e das cristalizações primária e secundária do polímero acontecem em uma temperatura similar, tornando necessária uma análise adicional para aferição do valor real de cristalinidade das amostras [68].

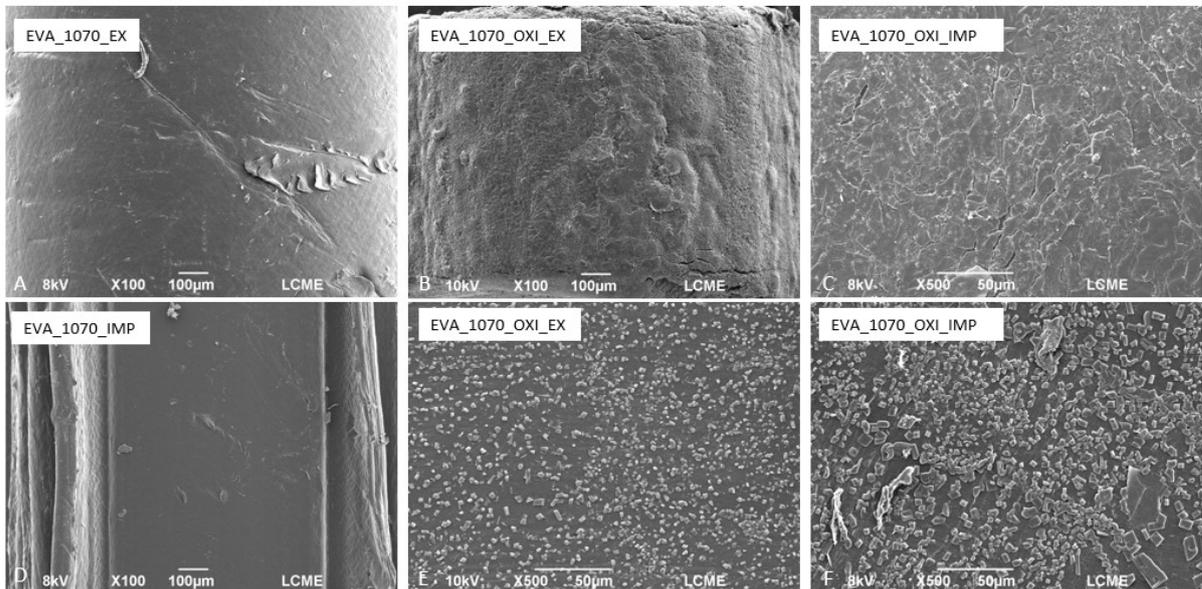
4.5.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A respeito da morfologia dos materiais, a característica visual das amostras era a de um cilindro opaco e amarelado. A Figura 35 apresenta as imagens de microscopia eletrônica de varredura das amostras de EVA_1070, com aumentos de 100 e 500 vezes, sendo que a primeira linha apresenta as imagens obtidas nos materiais extrudados e a segunda linha apresenta as imagens obtidas nos materiais impressos. Observa-se uma superfície lisa e translúcida (Figura

35 A), correspondente à superfície do filamento extrudado, sem fármaco. Além disso, na Figura 35 D, pode-se visualizar as linhas de impressão oriundas do processo de fabricação por fusão de filamento. A morfologia da seção transversal dos corpos de prova (F) apresentou microestrutura similar ao apresentado na superfície (C), porém, com uma dispersão de fármaco menos homogênea. No geral, há pouca diferença entre a dispersão do fármaco na matriz quando são comparadas as amostras impressas e extrudadas.

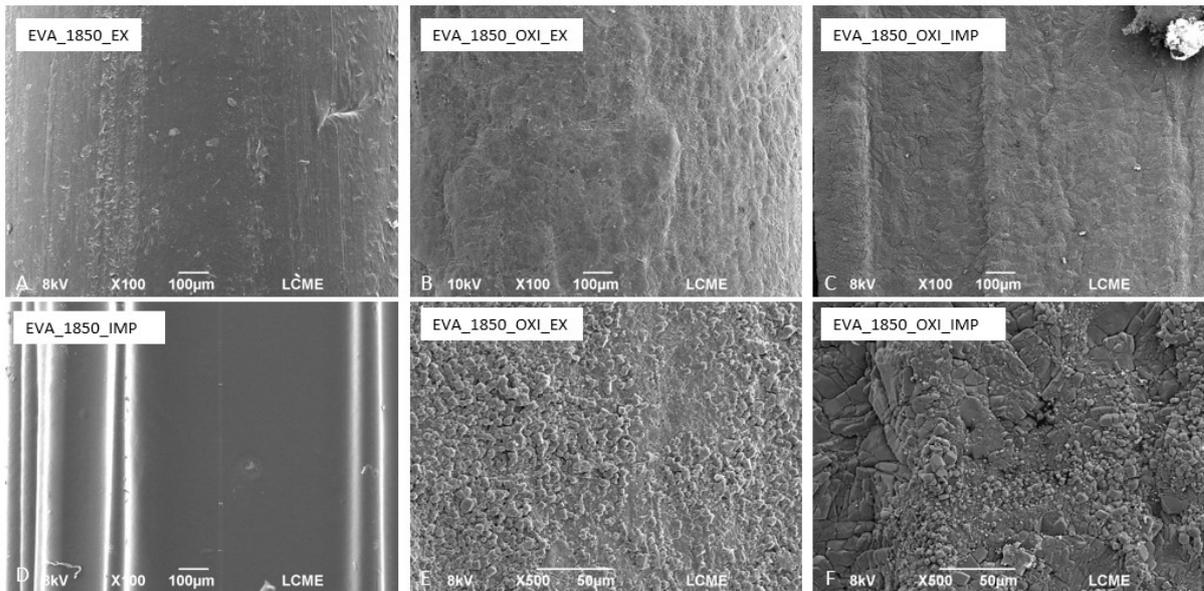
As imagens B, C, E e F na Figura 35 comprovam a presença do fármaco na superfície das amostras impressas e extrudadas, onde o fármaco se apresenta em formato de cristais com tamanho de 2 a 10 μm . A Figura 36 apresenta as imagens de microscopia das amostras de EVA_1850. A matriz de EVA puro é não porosa e não são observados cristais. Com a adição do fármaco são observados os cristais e aglomerados, sendo que parte está dissolvida e parte está dispersa na matriz polimérica, uma vez que o percentual de fármaco incorporado é maior do que a solubilidade do fármaco na matriz. Considerando a perspectiva da liberação do fármaco, uma vez que o meio de liberação entra em contato com o implante, os cristais de fármaco se dissolvem e se difundem para o meio, criando vazios [9, 39].

Figura 35 - Microscopia eletrônica de varredura das amostras de EVA_1070.



Fonte: o Autor (2023).

Figura 36 - Microscopia eletrônica de varredura das amostras de EVA_1850.



Fonte: o Autor (2023).

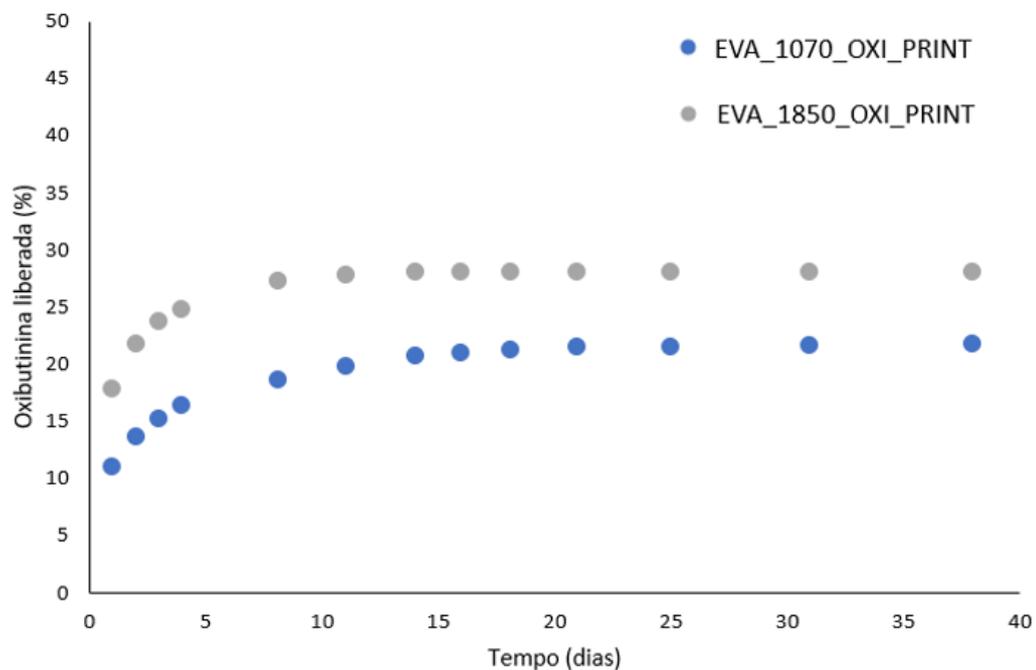
Uma superfície lisa e translúcida é igualmente observada nas amostras de EVA_1850 sem fármaco. Os filamentos de EVA_1070 são levemente mais brancos do que os de EVA_1850, em função da sua maior cristalinidade. A coloração amarelada dos filamentos pode ser um indicador de uma fase de fármaco dissolvida e as pequenas rachaduras (*cracks*) são resultado do resfriamento durante a manufatura dos materiais. A seção transversal e superficial das amostras com fármaco é mais irregular devido à presença das moléculas de fármaco no polímero. As imagens B, C, E e F na Figura 36 comprovam a presença do fármaco disperso na matriz polimérica e comprovam que há pouca diferença entre a dispersão apresentada na seção transversal (F) e na superfície (C) dos corpos de prova [9, 66, 69].

4.5.4 Liberação de fármaco

O ensaio de liberação foi conduzido ao longo de 35 dias, com o objetivo de analisar a taxa de liberação da oxibutinina nas diferentes formulações de EVA e avaliar qual das duas formulações é a mais adequada para a aplicação pretendida. O perfil de liberação é apresentado na Figura 37. No primeiro dia de análise, é possível identificar a liberação de $1,8 \pm 0,2$ mg ($11\% \pm 1$) de oxibutinina no EVA_1070, enquanto para o EVA_1850 a liberação foi maior, $2,8 \pm 0,1$ mg/dia ($17,6\% \pm 0,6$). Esse efeito pode ser explicado devido ao acúmulo de oxibutinina na superfície dos corpos de prova após a fabricação por manufatura aditiva, característica que pôde ser observada pelas imagens microscópicas realizadas nas amostras

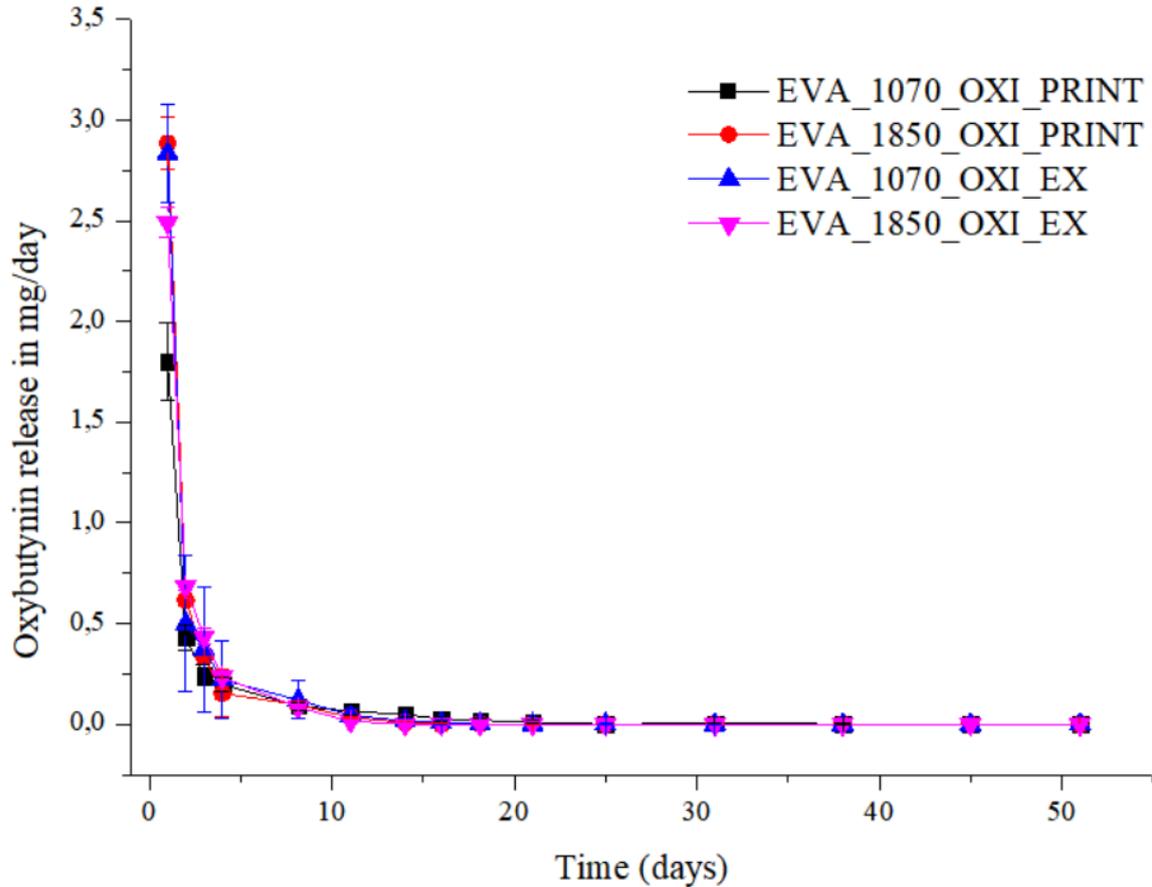
através de Microscopia Eletrônica de Varredura, Seção 4.11. A aglomeração do fármaco na região mais externa do corpo de prova favorece a dissolução da oxibutinina para o meio de urina. Após essa liberação inicial, o fármaco passa a ser liberado por difusão do fármaco da camada mais interna para a camada mais externa do polímero e, então, para o meio de liberação [39, 70]. No segundo dia de análise as amostras de EVA_1070 extrudadas e impressas liberaram cerca 2,7% de fármaco, enquanto que as amostras de EVA_1850 liberaram 3,8%. Do terceiro ao décimo-quarto dia de análise, as amostras de ambos polímeros apresentaram uma liberação de 1%. Após o décimo-quarto dia a liberação manteve-se menor do que 0,3%.

Figura 37 - Perfil de liberação acumulado da Oxibutinina a partir do EVA_1070 e EVA_1850.



Fonte: o Autor (2023).

Figura 38 - Liberação de oxibutinina em mg/dia para as amostras de EVA_1070 e EVA_1850



Fonte: o Autor (2023).

Além disso, é possível destacar o perfil de liberação maior para os corpos de prova preparados com EVA_1850, uma vez que este polímero apresenta maior percentual de VA e, conseqüentemente, maior é a região amorfa na matriz polimérica. A região amorfa representa uma região de desorganização e maior mobilidade da cadeia. Com isso, a oxibutinina presente encontra um caminho mais suscetível a difusão, sendo facilmente liberada para o meio [39]. Já na matriz de EVA_1070, o material é mais cristalino, reduzindo a taxa de liberação do fármaco até o meio, corroborando com os resultados das análises DSC.

No ensaio de liberação também foi possível estimar a concentração média de oxibutinina liberada por dia. Os resultados estão indicados na Tabela 12. A partir da concentração prevista no ensaio de liberação para um corpo de prova de 40 mg, foi possível extrapolar o resultado, a fim de se analisar a liberação prevista para o implante em sua geometria definitiva, com massa de 700 mg.

Tabela 12 - Concentração liberada de fármaco em mg/dia.

Formulações	Tempo (dias)	Concentração liberada [mg/dia] ¹	Concentração estimada [mg/dia] ²
EVA1070_OXI_IMP	1	1,8 ± 0,2	31 ± 3
EVA1070_OXI_IMP	32	0,07 ± 0,01	1,5 ± 0,3
EVA1850_OXI_IMP	1	0,10 ± 0,01	50 ± 2
EVA1850_OXI_IMP	32	2,8 ± 0,1	1,7 ± 0,2

¹ No ensaio de liberação, considerando 40 mg de corpo de prova

² Resultado extrapolado considerando o dispositivo inteiro, de massa 890-350 mg

Considerando que a oxibutinina apresenta biodisponibilidade de apenas 6% e as doses administradas por via oral usuais são de 5 e 10 mg, duas vezes ao dia, a quantidade de fármaco responsável pela eficácia do tratamento é de 0,3 e 0,6 mg a cada 12 horas, ou 0,6 e 0,12 mg/dia [45]. A liberação diária extrapolada para o protótipo representa uma quantidade significativamente superior se comparada à quantidade de fármaco disponível após a administração oral. Por esse motivo, o desenvolvimento do implante para o tratamento de bexiga hiperativa se mostra promissor. Porém, os dispositivos com liberação prolongada de fármacos usualmente mantêm o perfil de liberação durante um mínimo de 6 meses (exemplo do Implanon® que libera de 6 meses até 3 anos), sendo um limitante do resultado apresentado acima, onde a liberação aconteceu durante 35 dias. A literatura cita diversos motivos para uma liberação rápida no período inicial, podendo ser uma função da alta concentração de fármaco na superfície, ou um material que atingiu o limite de percolação, ou uma má dispersão do fármaco na matriz, fazendo com que o fármaco da superfície esteja sendo liberado por dissolução e o fármaco presente no núcleo é liberado lentamente por difusão [71, 72].

4.5.5 Eficiência de incorporação do fármaco

Um ensaio de recuperação foi realizado para determinar a quantidade de fármaco presente nos corpos de prova e colaborar no entendimento do processo de fabricação e a eficiência de incorporação do fármaco. Além disso, o ensaio apresenta uma contribuição para o entendimento do perfil de liberação. A Tabela 13 apresenta os percentuais de eficiência de incorporação do fármaco e os valores às respectivas quantidades de fármaco presente nos corpos de prova.

Tabela 13 - Eficiência de incorporação do fármaco

Amostra	Eficiência de incorporação (%)	Fármaco incorporado (% massa)
EVA 1070 OXI EX	40 ± 23	16 ± 9
EVA 1070 OXI IMP	39 ± 13	15,6 ± 2
EVA 1850 OXI EX	34 ± 13	13,6 ± 2
EVA 1850 OXI IMP	39 ± 49	15,6 ± 7

Fonte: o Autor (2023).

As amostras de EVA_1070 apresentaram uma eficiência de incorporação maior do que as amostras de EVA 1850. Porém, quando se comparam amostras extrudadas e impressas para um mesmo polímero, a eficiência de incorporação similar, sendo que os valores não apresentam diferença estatística significativa para um intervalo de confiança de 95%. Inicialmente, para realizar a incorporação do fármaco na matriz polimérica, utiliza-se de um processo de mistura física dos pellets e do pó de fármaco. Então, a mistura é colocada no funil de extrusão, onde parte da mistura flui para a zona de aquecimento da extrusora e parte do pó de fármaco permanece retida no funil. Além disso, o fármaco pode ter afinidade química com os materiais da extrusora e a mistura pode ser influenciada pela razão L/D de extrusão (comprimento por diâmetro), sendo esses motivos pelos quais a eficiência de incorporação apresenta um percentual menor do que o teórico [58, 73]. Durante o processo de impressão, a perda acontece no bico de aquecimento (*nozzle*). Em função do processo de fusão do filamento ocorrer na vertical durante o processo de impressão, pode haver um acúmulo de fármaco na mesa impressão em função do fluxo de deposição e da gravidade. Ainda, o ensaio de recuperação foi realizado com amostras de regiões aleatórias do filamento de 10 mg, sendo que o processo de extrusão pode gerar filamentos com regiões de concentração de fármaco diferentes e aglomerados, assim, o resultado aqui apresenta uma média global, onde a heterogeneidade microscópica pode não representar a incorporação macroscópica. [74].

Conforme mostrado na Figura 38, a liberação do fármaco nos corpos de prova de EVA_1850 foi maior do que a do EVA_1070, em função do percentual de acetato de vinila. Por fim, ao correlacionar o ensaio de incorporação com o ensaio de liberação, resta evidente que uma incorporação de 16% foi suficiente para liberar 3 vezes a dose diária necessária (quando considerada a via de administração oral e biodisponibilidade de 6%), porém, em apenas 1/6 do período total ideal.

4.5.6 Densidade

A densidade dos protótipos foi medida em uma balança de Arquimedes do modelo XS 205 da Mettler Toledo. Os valores de densidade e desvio padrão estão apresentados na Tabela 14, com metodologia estando de acordo com a norma ASTM D1505.

Tabela 14 - Resultados dos ensaios de densidade.

Amostra	Densidade (g/cm³)
EVA 1070 IMP	0,925 ± 0,006
EVA 1070 EX	0,93 ± 0,01
EVA 1070 OXI IMP	0,96 ± 0,01
EVA 1070 OXI EX	0,964 ± 0,005
EVA1850 IMP	0,92 ± 0,01
EVA 1850 EX	0,93 ± 0,01
EVA 1850 OXI IMP	0,960 ± 0,001
EVA 1850 OXI EX	0,952 ± 0,001

Fonte: o Autor (2023).

Segundo os fabricantes e os *datasheets* dos materiais, os polímeros puros possuem densidade de 0,931 g/cm³ e o fármaco possui densidade de 1,1 g/cm³. A análise dos resultados de densidade conclui que as amostras de polímero puro, quando submetidas aos processos de impressão e extrusão (EVA1070_IMP, EVA_1070_EX, EVA_1850_IMP e EVA_1850_EX) não apresentam valores diferentes de densidade, indicando que os processos de fabricação não alteram significativamente essa propriedade dos protótipos. Quando há a adição de fármaco na mistura, observa-se que há um aumento nos valores médios de densidade de 0,93 g/cm³ para 0,96 g/cm³ em função da Oxibutinina apresentar densidade maior que a do polímero. Tendo em vista a utilização dos protótipos na bexiga, é importante que os mesmos tenham a capacidade de flutuar na urina, ou seja, de apresentar densidade inferior a 1 g/cm³, minimizando assim desconforto ao urinar e evitando que o protótipo seja expelido pelo fluxo urinário. Além do ensaio quantitativo, foram realizados ensaios qualitativos onde verificou-se a flutuação dos implantes protótipos em ambiente simulado. Sugere-se a realização de ensaios complementares em ambiente simulado para confirmar a flutuabilidade dos protótipos na bexiga na presença de urina. A literatura descreve que a densidade normal da urina varia entre 1,010 a 1,02 g/cm³, e depende de diversos fatores como faixa-etária, alimentação, presença de alguma doença ou disfunção, hidratação [75].

4.5.7 Ensaios de flexão

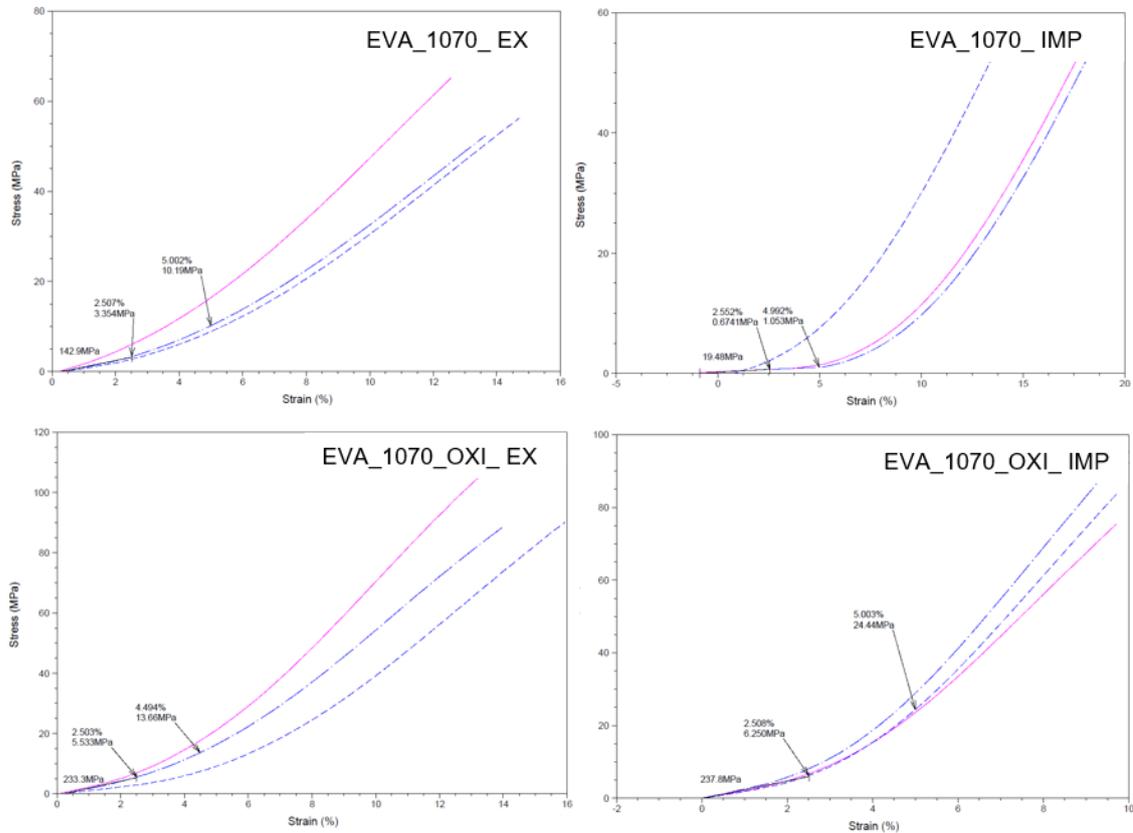
Os resultados de flexão das amostras de EVA_1070 com e sem fármaco, fabricados pelos processos de extrusão e manufatura aditiva, estão resumidos na Tabela 15. A Figura 39 apresenta a curva de tensão *versus* deformação obtida para as amostras EVA_1070_EX, EVA_1070_IMP, EVA_1070_OXI_EX e EVA_1070_OXI_IMP, em triplicata. Foi observado um aumento no módulo de Young (E_f) para as amostras com a presença de oxibutinina em relação às amostras de polímero puro. Em relação aos processos de fabricação, foi observada uma diminuição do Módulo de Young para as amostras impressas em polímero puro, porém, com a adição de fármaco na mistura, o processo de impressão resultou em módulos correspondentes à maior rigidez. Não foi observada a ruptura dos corpos de prova, uma vez que a deformação máxima aplicada no ensaio foi de 10% e o EVA possui uma capacidade de deformação de até 600%.

Tabela 15 - Resultados de flexão para as amostras de EVA_1070.

Amostra	Módulo de Young (MPa)	Tensão em 2,5% de deformação
EVA_1070_EX	167 ± 79	4 ± 2
EVA_1070_IMP	51 ± 53	1,1 ± 0,8
EVA_1070_OXI_EX	208 ± 76	5 ± 2
EVA_1070_OXI_IMP	268 ± 43	7 ± 1

Fonte: o Autor (2023).

Figura 39 - Curva de tensão *versus* deformação obtida das amostras de EVA_1070 em triplicata.



Fonte: o Autor (2023).

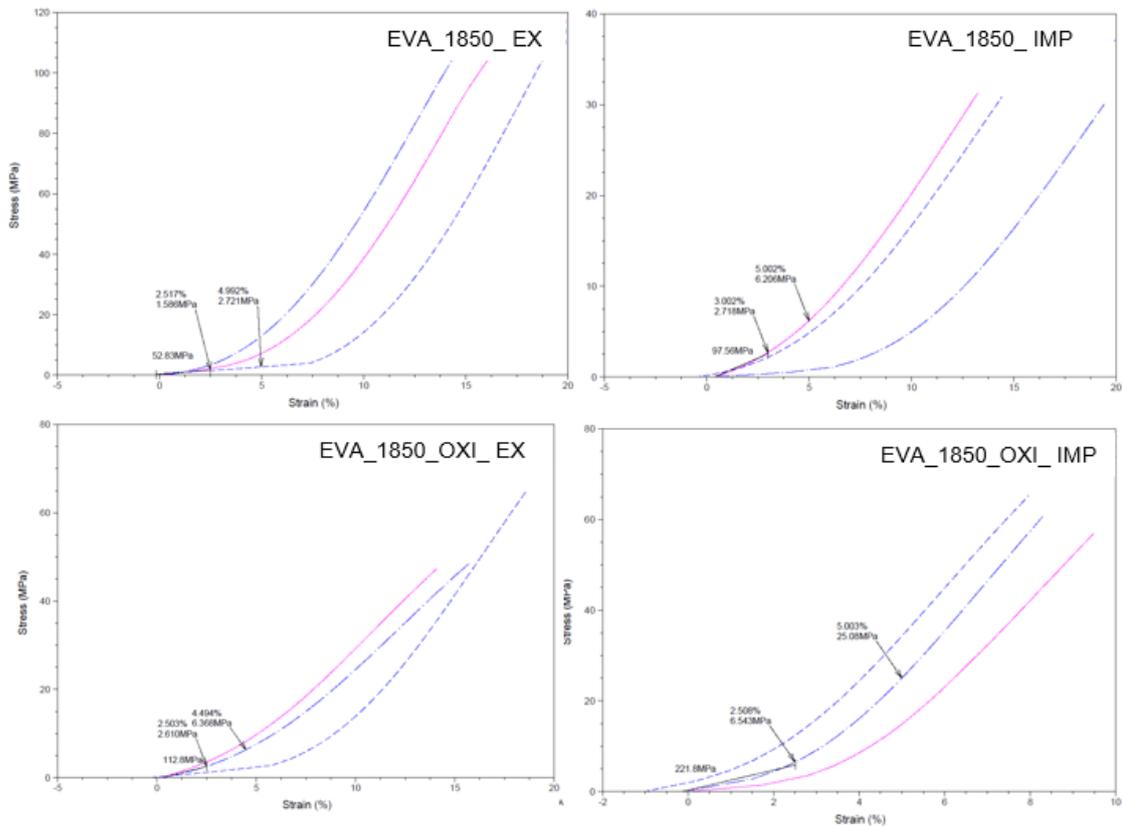
Os resultados de flexão das amostras de EVA_1850 com e sem fármaco, fabricados pelos processos de extrusão e manufatura aditiva, estão resumidos na Tabela 16. A Figura 40 apresenta a curva de tensão *versus* deformação obtida para as amostras EVA_1850_EX, EVA_1850_IMP, EVA_1850_OXI_EX e EVA_1850_OXI_IMP.

Tabela 16 - Resultados de flexão das amostras de EVA_1850.

Amostra	Módulo de Young (MPa)	Tensão 2,5% de deformação
EVA 1850 EX	104 ± 44	2,4 ± 0,9
EVA 1850 IMP	56 ± 41	2 ± 1
EVA 1850 OXI EX	102 ± 55	2 ± 1
EVA 1850 OXI IMP	176 ± 60	7 ± 5

Fonte: o Autor (2023).

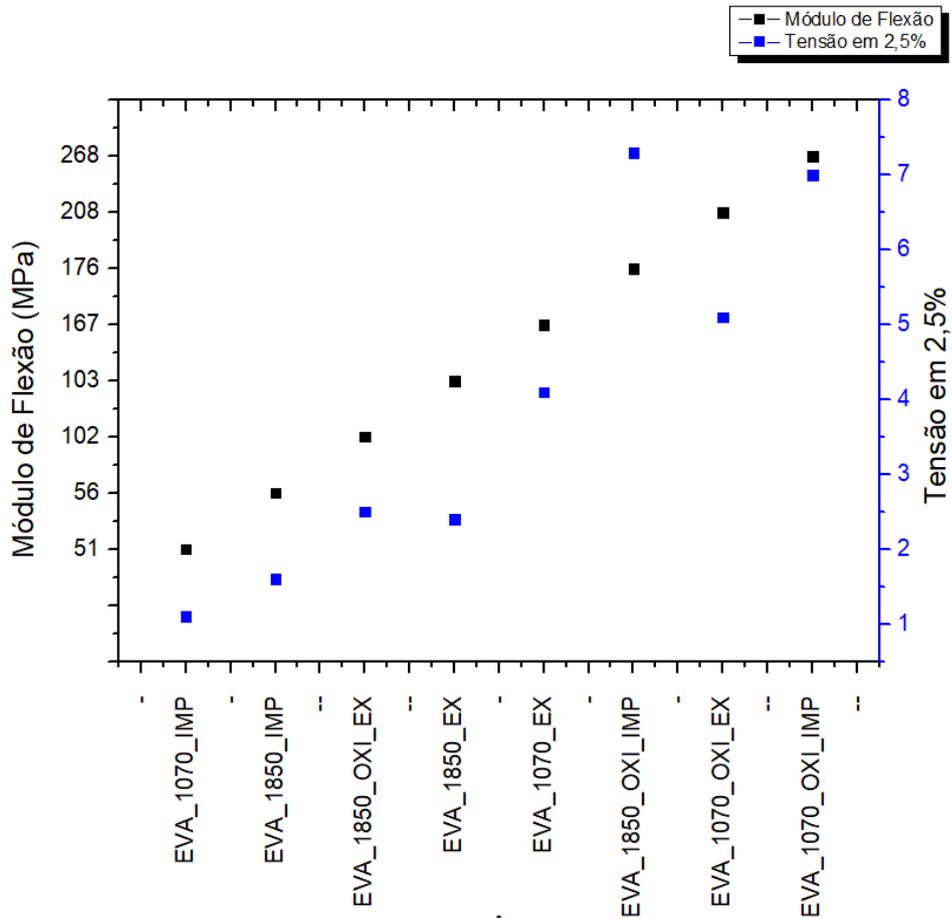
Figura 40 - Curva de tensão versus deformação obtida para as amostras de EVA_1850.



Fonte: o Autor (2023).

Similarmente ao que foi encontrado no EVA_1070, as amostras EVA_1850 apresentaram um aumento do módulo de flexão com a presença da oxibutinina. Conforme o esperado, as amostras EVA_1850 apresentam rigidez ligeiramente menor do que as de EVA_1070, pois um menor percentual de Acetato de Vinila na composição resulta em maior cristalinidade, impactando nas propriedades mecânicas do material. O processo de manufatura aditiva nas amostras de polímero puro resultou em um menor módulo de flexão, porém, o mesmo não foi observado para as amostras com fármaco. A literatura menciona que o fármaco pode atuar como um agente nucleante e favorecer a cristalização primária e secundária do polímero, gerando maior rigidez, porém, nesse caso, a estrutura do polímero tem maior influência que a cristalização ou não do fármaco, que é uma fase dispersa. No ensaio DMA, tem-se um misto de esforços trativos e compressivos, onde a presença de uma fase mais dura (fármaco) pode modificar o comportamento se comparado a tração pura. [64]. A Figura 41 apresenta um resumo do que foi observado nos ensaios de flexão.

Figura 41 - Resumo comparativo da média das propriedades obtidas nos ensaios de flexão.



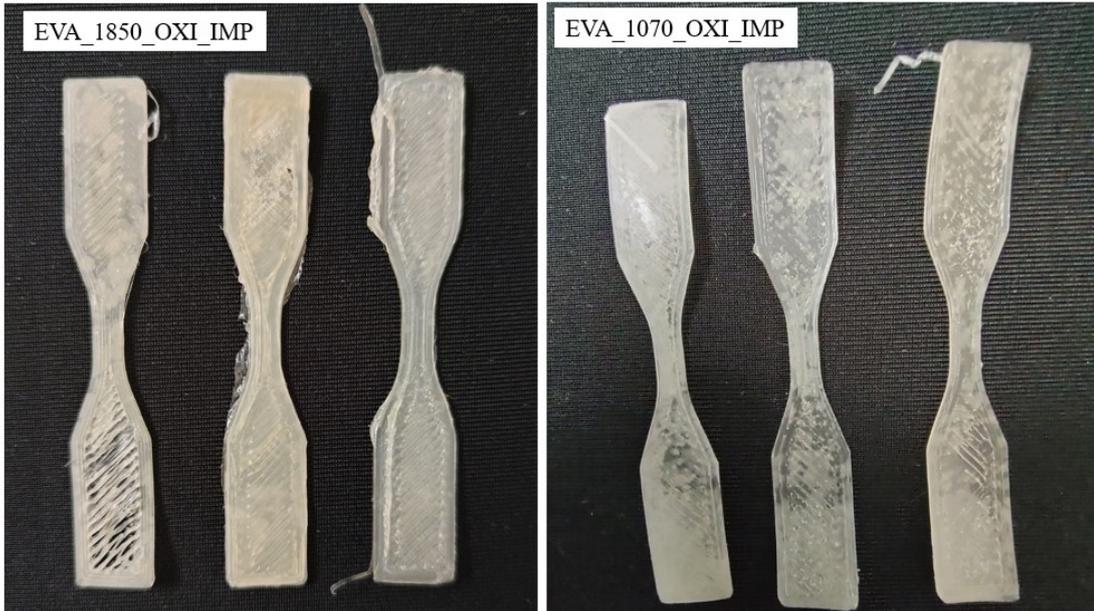
Fonte: o Autor (2023).

Uma análise estatística de variância (ANOVA) foi realizada com os valores de módulo de flexão a fim de confirmar se as médias apresentam diferença significativa. As amostras de EVA_1070 não apresentaram diferença significativa entre si, para um intervalo de confiança de 95%. A diferença é significativa apenas para um intervalo de 90% de confiança. Comparando-se os valores entre as amostras de EVA_1070 e 1850 com e sem fármaco, a diferença é significativa para um intervalo de 95% de confiança, conferindo que um aumento de %VA diminui a rigidez e que a adição do fármaco representa uma mudança significativa nas propriedades sob flexão. Um comportamento similar foi verificado nas amostras de EVA_1850, onde a adição do fármaco representa um aumento no módulo de flexão e na tensão em 2,5%.

4.5.8 Ensaios mecânicos de Tração

A Figura 42 apresenta os corpos de prova fabricados por fusão de filamento para o ensaio de tração. A Figura 43 apresenta as curvas obtidas dos ensaios de tração para as amostras de EVA_1070.

Figura 42 - Corpos de prova impressos para o ensaio de tração.



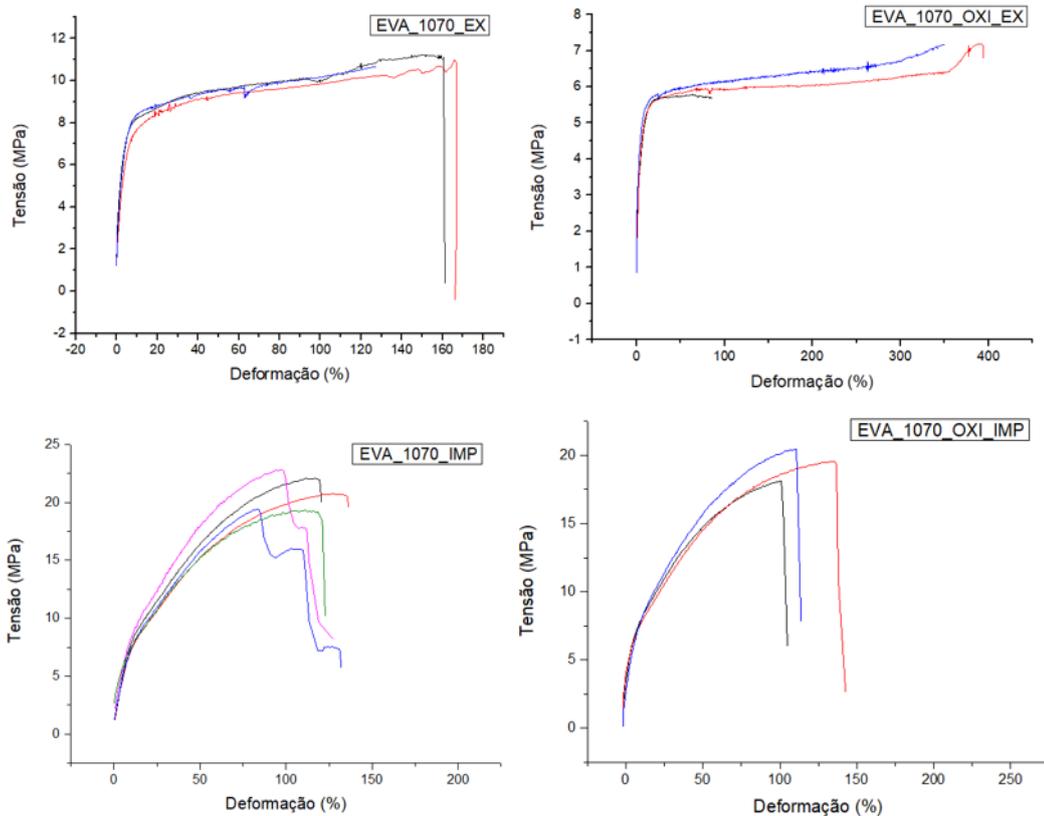
Fonte: o Autor (2023).

Tabela 17 - Propriedades mecânicas das amostras EVA_1070.

	σ_{\max} (MPa)	ϵ_r (%)	E (MPa)
EVA_1070_EX	$10,96 \pm 0,3$	$150,50 \pm 20$	$4,37 \pm 0,4$
EVA_1070_OXI_EX	$6,75 \pm 0,8$	$270,17 \pm 179$	$3,6 \pm 2,0$
EVA_1070_IMP	$20,89 \pm 1,6$	$107,41 \pm 17$	$2,48 \pm 0,4$
EVA_1070_OXI_IMP	$19,37 \pm 1,2$	$115,31 \pm 17$	$1,73 \pm 0,2$
CELANESE ATEVA_1070	$18 \pm 1,0$	400 ± 10	-

Fonte: o Autor (2023).

Figura 43 - Curvas obtidas dos ensaios de tração para as amostras de EVA_1070.



Fonte: o Autor (2023).

O valor médio encontrado para a tensão máxima do material apresentou uma diminuição com a presença da oxibutinina nas amostras extrudadas (de 11 MPa no EVA_1070_EX para 6,7 MPa no EVA_1070_OXI_EX) e nas amostras fabricadas por manufatura aditiva (de 21 MPa no EVA_1070_IMP para 19 MPa no EVA_1070_OXI_IMP). Esse efeito pode ser explicado em função da amorfização do fármaco na matriz polimérica, fazendo com que o fármaco fundido aja como pequenas inclusões na matriz, gerando falhas que facilitam o escoamento [73]. A deformação na ruptura aumentou expressivamente nas amostras extrudadas com a presença do fármaco (de 150 MPa para 270 MPa), sendo também influenciada pela amorfização do fármaco na matriz polimérica. A tensão na ruptura aconteceu na tensão máxima do material em todos os casos. Comparando-se as curvas dos materiais extrudados com os impressos, percebe-se nos extrudados uma região elástica bem definida, com limite de escoamento próximo dos 5%. Segundo a Polymer Database (2022), não se pode afirmar que um polímero possui um comportamento 100% elástico, sendo que para qualquer carga aplicada, uma deformação elástica e plástica será gerada ao mesmo tempo. Porém, segundo a norma ASTM D882 A, é possível calcular o módulo de elasticidade através da inclinação da reta na

região elástica quando ela for bem definida. Os valores de E para amostras extrudadas com e sem fármaco calculados entre 0,5 e 3 % também estão apresentados nas Tabela 17 e Tabela 18. A adição do fármaco não apresentou variação significativa para um intervalo de confiança de 95% em ambas as composições de polímero.

Nas amostras EVA_1070_IMP a tensão máxima e a deformação na ruptura são 20 MPa e 107%, respectivamente, sendo que a tensão máxima apresenta uma diminuição para 19 MPa e a deformação na ruptura apresenta um aumento para 115% com a presença do fármaco. Uma análise estatística foi realizada e comprovou que esses valores não têm diferença significativa para um intervalo de confiança de 95%.

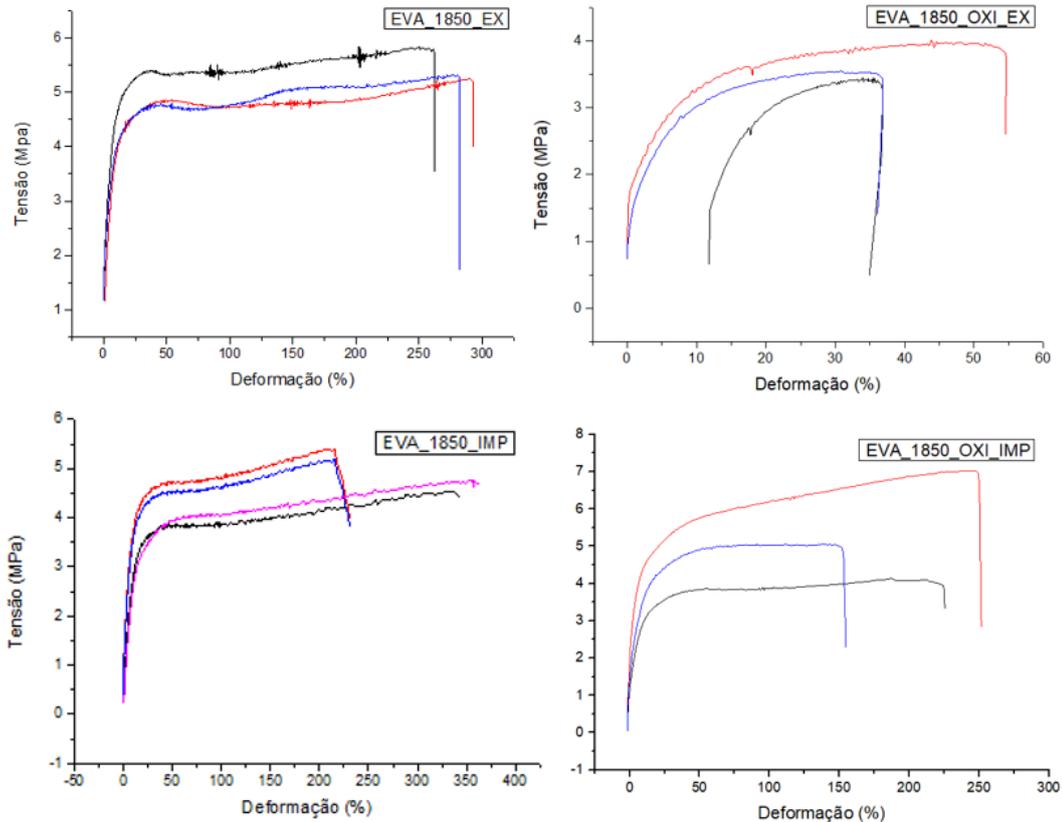
Esse aumento na tensão de ruptura nas amostras fabricadas por fusão de filamento pode ser em função da perda de fármaco após o processo de extrusão. Durante a extrusão, a matéria prima é aquecida e resfriada, sendo que durante a manufatura aditiva ocorre uma nova fusão e resfriamento. Essa fusão pode gerar nova amorfização no fármaco e alterar a interação entre polímero e fármaco, gerando assim corpos de prova com maior resistência. Alguns autores também salientam que o fármaco pode se depositar por gravidade na mesa de impressão, gerando uma camada de fármaco que pode alterar o comportamento mecânico das amostras. O fármaco presente na mistura também pode atuar como agente nucleante e favorecer a cristalização, conseqüentemente aumentando a resistência e rigidez do material [57, 76]. A Figura 44 apresenta as curvas obtidas dos ensaios de tração para as amostras de EVA_1850 e a Figura 45 apresenta um resumo das propriedades obtidas nos ensaios de tração para todos os materiais.

Tabela 18 - Propriedades mecânicas das amostras de EVA_1850.

	σ_{\max} (MPa)	ϵ_r (%)	E (Mpa)
EVA_1850_EX	5,6 ± 0,4	320,3 ± 102	1,91 ± 0,3
EVA_1850_OXI_EX	3,7 ± 0,3	36,7 ± 6,6	2,56 ± 1,5
EVA_1850_IMP	4,9 ± 0,4	281,2 ± 76	0,94 ± 0,1
EVA_1850_OXI_IMP	5,4 ± 1,5	190,2 ± 53,8	0,71 ± 0,1
Celanese ATEVA_1850	7 ± 1	700 ± 10	-

Fonte: o Autor (2023).

Figura 44 - Curvas obtidas dos ensaios de tração das amostras de EVA_1850.



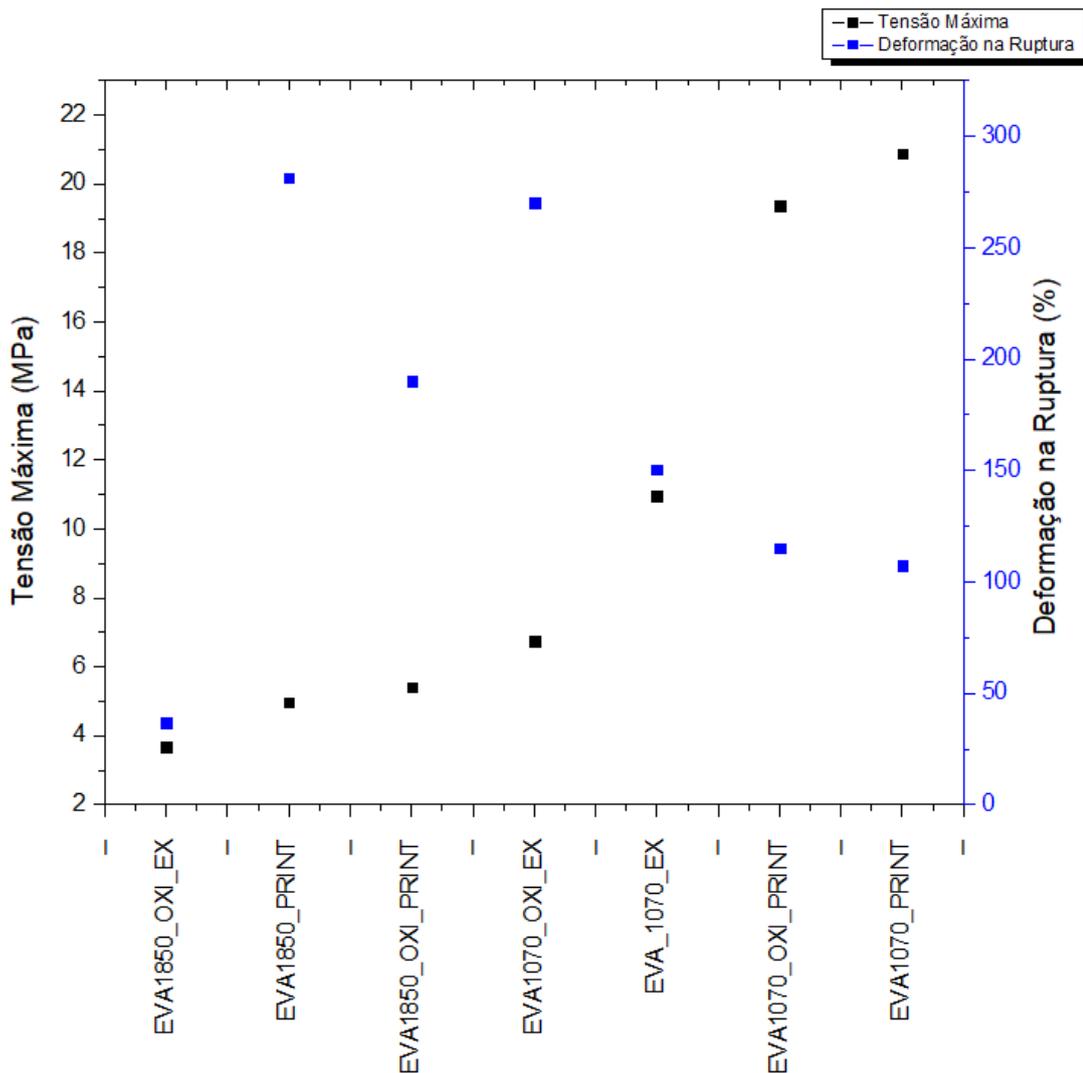
Fonte: o Autor (2023).

O valor médio encontrado para a tensão máxima das amostras de EVA_1850 também apresentou uma diminuição com a presença da oxibutinina nas amostras extrudadas (de 5,6 MPa no EVA_1850_EX para 3,7 MPa no EVA_1850_OXI_EX). Nas amostras impressas houve um aumento (de 4,9 MPa no EVA_1850_IMP para 5,4 MPa no EVA_1850_OXI_IMP), porém, uma análise estatística confirmou que os valores não apresentam diferença significativa entre si. Assim, essa invariação da tensão máxima com a presença da oxibutinina pode ser resultado do processo de fabricação por FFF, onde o bico injetor reaquece o material a cada deposição de camada, favorecendo a amorfização do fármaco [61, 77].

A deformação na ruptura, por sua vez, apresentou valores menores com a presença do fármaco, em discordância com o ocorrido para as amostras do EVA_1070. Em função da diferença no percentual de cristalinidade entre os polímeros EVA_1070 e o EVA_1850, os mesmos podem se comportar de maneira distinta durante o resfriamento. Considerando os processos de manufatura de extrusão e AM cujo resfriamento é lento, quando aplica-se uma mesma temperatura de processamento, o EVA_1850 tende a se comportar de maneira mais frágil com a presença de uma inclusão. Porém, durante a impressão camada após camada, o material tende a manter um gradiente de temperatura, aumentando a adesão entre as camadas

inferiores, e favorecendo a cristalinidade, gerando assim um material com uma tensão máxima maior do que o extrudado. Contudo, o aumento da cristalinidade não foi verificado nos ensaios de DSC, o que sugere que o aumento da rigidez e diminuição da tensão de escoamento estão relacionados à descontinuidade gerada pela inclusão do fármaco. Por fim, ambos materiais apresentaram maior tensão máxima com a presença de fármaco e após o processo de manufatura aditiva [63, 64].

Figura 45 - Resumo das propriedades obtidas nos ensaios de tração



Fonte: o Autor (2023).

Tendo em vista a aplicação dos materiais em um implante para o tratamento de bexiga hiperativa, não foi possível escolher qual material possui as características desejadas considerando a avaliação das propriedades mecânicas. Considerando a aplicação desejada, um

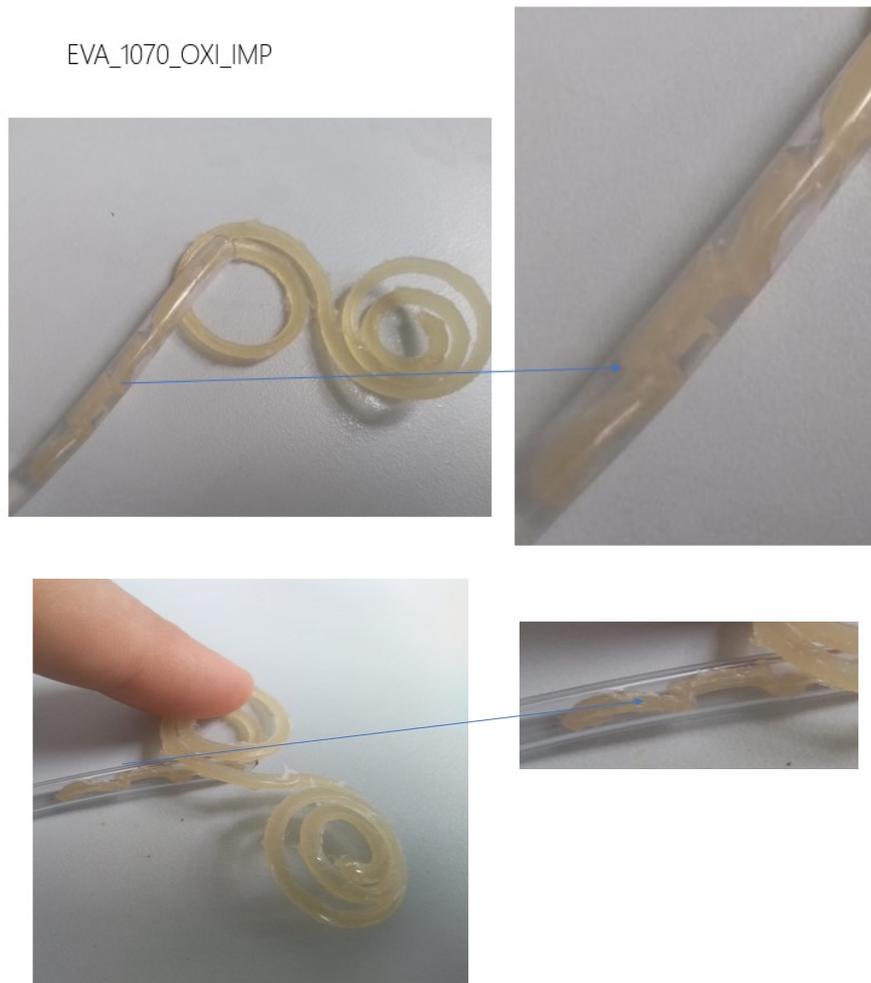
material deve ter a capacidade de se deformar para ser inserido em um cateter e após, retornar ao formato pré-definido. Ambos possuem um módulo de flexão e tensão máxima adequados, porém, apenas em um regime de baixa deformação. Quando maiores deformações são aplicadas, os materiais tendem a deformar plasticamente e não recuperar a estrutura e forma desejados [33]. Por fim, os estudos mecânicos corroboram com os resultados obtidos em ensaios de inserção dos protótipos com fármaco, apresentados na seção a seguir.

4.5.9 Ensaios de inserção em polímero e fármaco

Os ensaios de tração reforçam quantitativamente os resultados obtidos nos ensaios de inserção e remoção de cateter com protótipos fabricados com polímero e fármaco (EVA_1070_OXI_IMP e EVA_1850_OXI_IMP). Os protótipos de implante foram inseridos com e sem a utilização de lubrificação em cateteres de tamanho 12, 14 e 16 FR. A inserção completa do protótipo com e sem lubrificação não foi possível em todos os tamanhos de cateter citados acima, em ambas as composições de material. A Figura 46 apresenta uma imagem do protótipo EVA_1070_OXI_IMP parcialmente inserido. A Figura 47 apresenta uma imagem do protótipo EVA_1850_OXI_IMP parcialmente inserido.

Observa-se que há deformação plástica do material, indicando que o protótipo impresso não está resistindo às solicitações mecânicas que estão sendo aplicadas. Por esse motivo, os materiais não apresentaram a integridade estrutural necessária para resistir às forças de inserção.

Figura 46 - Protótipo EVA_1070_OXI_IMP parcialmente inserido em cateter 16 FR.



Fonte: o Autor (2023).

Figura 47 - Protótipo EVA_1850_OXI_IMP parcialmente inserido em cateter 16 Fr.



Fonte: o Autor (2023).

Observa-se que neste caso o resultado é visualmente melhor do que quando comparado com o EVA_1070_OXI_IMP, porém, ainda não foi possível a inserção completa do protótipo em cateter. Após a inserção parcial, uma deformação plástica ocorreu para os dois materiais. A composição EVA_1850_OXI_IMP também não apresentou a integridade estrutural necessária para resistir às forças de inserção. Nota-se também que uma qualidade superficial pior (originária do processo de impressão 3D) gerou um resultado pior no processo de inserção, devido ao aumento no coeficiente de atrito em função da rugosidade e da presença de pequenas falhas que favorecem a deformação plástica [39, 70].

Apesar de um resultado negativo no aspecto da inserção, a estratégia de ação para o futuro do desenvolvimento deste produto visa realizar testes de inserção com cateteres de diferentes materiais (atualmente estão disponíveis no mercado cateteres de PU, PE, Teflon e Inox, possuindo menor coeficiente de atrito do que o cateter utilizado, de PVC). Em relação às propriedades mecânicas do material, verificou-se que a inclusão de fármaco causa descontinuidade nas amostras (EVA_1070_OXI_IMP e EVA_1850_OXI_IMP), conseqüentemente apresentando baixa tenacidade e deformação plástica.

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho atingiu o objetivo geral de projetar, fabricar e caracterizar implantes poliméricos para liberação controlada de oxibutinina, utilizando o EVA como matriz polimérica. A utilização de uma combinação das técnicas de extrusão e manufatura aditiva por fusão de filamento se mostrou eficaz para a produção de protótipos, além de ser adequada para a incorporação de fármaco na matriz polimérica.

A Extrusão e Manufatura Aditiva mostraram-se eficazes para a produção de geometrias complexas, permitindo que diversos protótipos fossem testados. A produção de diversas geometrias e a testagem por inserção via cateter permitiram que uma geometria definitiva para o implante intravesical para o tratamento de bexiga hiperativa fosse definida.

A manufatura via extrusão e manufatura aditiva para a fabricação de protótipos mostrou-se promissora para todas as composições analisadas, apresentando-se como uma alternativa ágil, versátil e de baixo custo. Entretanto, foram observadas limitações a respeito da eficiência de incorporação, redução de propriedades mecânicas e baixa reprodutibilidade.

A presença de fármaco nos dispositivos foi confirmada através das análises de FTIR, DSC e MEV. Ainda, a técnica de FTIR evidenciou que a estrutura química do EVA_1070, do EVA_1850 e da Oxibutinina não sofre alteração após a fusão nos processos de manufatura.

Na liberação da oxibutinina dos corpos de prova, verificou-se uma liberação inicial acelerada nas primeiras 24 horas para as composições de EVA_1070 e de EVA_1850. Após estabilizada, a liberação foi de 1,8 e 2,8 mg/dia nas amostras de EVA_1070 e EVA_1850, respectivamente. A liberação estendeu-se até um período de 32 dias. Em geral, a liberação apresentou valores similares para ambos os polímeros, indicando que o polímero não está sendo responsável por controlar o período de liberação. Do ponto de vista da liberação, o resultado não é ideal, pois um dispositivo deve manter a liberação por pelo menos 6 meses, considerando uma comparação com dispositivos disponíveis comercialmente. Porém, a quantidade liberada por dia é interessante quando comparado com biodisponibilidade da oxibutinina administrada por via oral, onde a liberação estimada para o implante seria três vezes maior.

Os ensaios mecânicos apresentaram um aumento no módulo de flexão e conseqüentemente na rigidez das amostras, além de apresentar uma rigidez maior para as amostras de EVA_1070 em relação ao EVA_1850. Uma rigidez maior favorece o processo de impressão 3D por fusão de filamento. Em polímero puro, a tensão máxima e deformação na ruptura também apresentaram valores superiores em amostras de EVA_1070, em função da maior cristalinidade do polímero, que resulta em maior resistência mecânica. Porém, a adição

do fármaco evidenciou alteração na tensão máxima e deformação na ruptura, onde a inclusão de fármaco gera descontinuidades e defeitos na matriz, resultando em uma perda na resistência mecânica.

O ensaio de inserção mostrou que com geometrias definidas, os protótipos de EVA_1070 puro e EVA_1850 puro foram inseridos e removidos do cateter com sucesso. Porém, esses materiais com uma incorporação teórica de 40% de Oxibutinina não tiveram a capacidade de resistir às forças de inserção e apresentaram deformação plástica. A fabricação por fusão de filamento (que resulta em dispositivos com presença de defeitos e vazios) e a presença da oxibutinina foram fatores que contribuíram para um aumento na fragilidade dos protótipos, estes não estando adequados ao ensaio de inserção.

O desenvolvimento desse projeto contribui com o avanço da ciência na área dos implantes com liberação de fármaco. Os conhecimentos adquiridos a partir da relação de parâmetros de fabricação utilizados para manufaturar os polímeros e o fármaco em questão ainda não são perfeitamente conhecidos. Em um próximo passo, permitem uma possível otimização do dispositivo. Ainda, a otimização do desenvolvimento desse implante apresenta valor social e econômico, uma vez que os dispositivos poderão ser produzidos em larga escala e terão potencial de melhorar a qualidade de vida de pacientes ao redor do mundo.

5.1 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho e dos desafios encontrados durante os processos de fabricação de dispositivos e caracterização, sugere-se a continuidade de estudos conforme os itens abaixo:

- a) estudar a readequação da matriz polimérica e da quantidade de fármaco incorporado;
- b) realizar teste de recuperação de fármaco com protótipo inteiro;
- c) realizar teste de liberação com protótipo inteiro para verificar a liberação do fármaco independentemente da amostragem e heterogeneidade;
- d) estudar a penetração do fármaco nas camadas da bexiga através de um ensaio de permeação;
- e) estudar a dosagem ideal para atingir a eficácia em ensaio clínico;
- f) estudar a viabilidade de fabricação através de um método de fabricação escalável (por exemplo, moldagem por injeção);

- g) estudar a escalabilidade de produção e comercialização de um dispositivo intravesical para o tratamento de bexiga hiperativa abordando aspectos econômicos e regulatórios.
- h) Investigar as limitações em relação à esterilização do dispositivo e sua estabilidade.

REFERÊNCIAS

1. Hsu, C.C., Y.C. Chuang, and M.B. Chancellor, *Intravesical drug delivery for dysfunctional bladder*. Int J Urol, 2013. **20**(6): p. 552-62.
2. Urologia, L. 2021 Disponível em: <https://logicaurologica.com.br/>. Acessado em 28 de agosto de 2023.
3. *Pharmaceutical composition for sustained release of a peptide drug*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 1994. **4**(10): p. 1275-1276.
4. Chien, Y.W., L.F. Rozek, and H.J. Lambert, *Microsealed drug delivery systems. I. In vitro-in vivo correlation on subcutaneous release of desoxycorticosterone acetate and prolonged hypertensive animal model for cardiovascular studies*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978. **67**(2): p. 214-217.
5. Lee, S.H. and Y.B. Choy, *Implantable Devices for Sustained, Intravesical Drug Delivery*. International neurourology journal, 2016. **20**(2): p. 101-106.
6. Abbasnezhad, N., et al., *In vitro study of drug release from various loaded polyurethane samples and subjected to different non-pulsed flow rates*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020. **55**.
7. Yang, Y.K., et al., *E-jet 3D printed drug delivery implants to inhibit growth and metastasis of orthotopic breast cancer*. Biomaterials, 2020. **230**.
8. Huh, B.K., et al., *Elastic net of polyurethane strands for sustained delivery of triamcinolone around silicone implants of various sizes*. Materials Science and Engineering C, 2020. **109**.
9. Genina, N., et al., *Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices*. Eur J Pharm Sci, 2016. **90**: p. 53-63.
10. Aulton, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. Artmed, ed. 2, p. 299, 2005.
11. Stewart, S.A., et al., *Implantable Polymeric Drug Delivery Devices: Classification, Manufacture, Materials, and Clinical Applications*. Polymers, 2018. **10**(12): p. 1379.
12. Schwoppe, A.D., D.L. Wise, and J.F. Howes, *Lactic/glycolic acid polymers as narcotic antagonist delivery systems*. Life Sciences, 1975. **17**(12): p. 1877-1886.
13. Diokno, A., et al., *Long-term safety of extended-release oxybutynin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: A one-year study*. International Urology and Nephrology, 2002. **34**(1): p. 43-49.
14. Zacchè, M.M., S. Srikrishna, and L. Cardozo, *Novel targeted bladder drug-delivery systems: a review*. Research and reports in urology, 2015. **7**: p. 169-178.
15. Fraser, M.O., et al., *The future of bladder control-intravesical drug delivery, a pinch of pepper, and gene therapy*. Reviews in urology, 2002. **4**(1): p. 1-11.
16. Pinheiro, D.P. Bexiga Hiperativa - *Causas, Sintomas e Tratamento* 2017 [cited November 20, 2020; Disponível em: <https://www.mdsaude.com/2016/08/bexiga-hiperativa.html>. Acessado em 31 de maio de 2022.
17. Temido, P.B. *Associação Portuguesa De Urologia - Bexiga Hiperativa*. 2012. Disponível em: http://www.apurologia.pt/medicina_familiar/med-fam-bex-hiperact.pdf. Acessado em 30 de agosto de 2022.
18. Kennelly, M.J., *A comparative review of oxybutynin chloride formulations: pharmacokinetics and therapeutic efficacy in overactive bladder*. (2153-8182).
19. Hegde, S.S., *Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics*. British journal of pharmacology, 2006. **147 Suppl 2**: p. S80-S87.
20. Tyagi, P., et al., *Advances in intravesical therapy for urinary tract disorders*. (1744-7593).

21. Sussman, D.O., *Overactive bladder: treatment options in primary care medicine*. (1945-1997).
22. Sherif, H. and O. Abdelwahab, *Posterior tibial nerve stimulation as treatment for the overactive bladder*. Arab journal of urology, 2013. **11**(2): p. 131-135.
23. Sukhu, T., M.J. Kennelly, and R. Kurpad, *Sacral neuromodulation in overactive bladder: a review and current perspectives*. Research and reports in urology, 2016. **8**: p. 193-199.
24. Carls, C.o.M.C.f.N. *What are the surgery options for OAB?* 2016. Acessado em 29 de agosto de 2021.
25. Van Kerrebroeck, P., et al., *Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder* *IA complete list of the members of the Tolterodine Study Group is provided in the Appendix*. Urology, 2001. **57**(3): p. 414-421.
26. Chapple, C.R., et al., *A Comparison of the Efficacy and Tolerability of Solifenacin Succinate and Extended Release Tolterodine at Treating Overactive Bladder Syndrome: Results of the STAR Trial*. European Urology, 2005. **48**(3): p. 464-470.
27. Dmochowski, R.R., et al., *Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence*. Urology, 2003. **62**(2): p. 237-242.
28. Cardozo, L., et al., *Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder*. (0022-5347).
29. Chapple, C., et al., *A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder*. (1464-4096).
30. Zinner, N., et al., *Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial*. (0022-5347).
31. W. Pharmaceuticals, O. *Oxybutynin Transdermal System*, 2897791. 2006 Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021351s0051bl.pdf. Acessado em 21 de novembro de 2022.
32. List, R. *Oxytrol*. 2021 Disponível em: <https://www.rxlist.com/oxytrol-drug.htm#medguide>. Acessado em 30 de abril de 2023.
33. Lee, M.J.C.H., *Implantable device with intravesical tolerability and methos of treatment*, T. Biomedical, Editor. 2014 USA.
34. Gittelman, M., H. Weiss, and L. Seidman, *A phase 2, randomized, double-blind, efficacy and safety study of oxybutynin vaginal ring for alleviation of overactive bladder symptoms in women*. (1527-3792).
35. Dasen, M.S.S., Phase 3 efficacy and safety of once-monthly oxybutinin vaginal ring delivering 4 mg/day or 6 mg/day vs. placebo ring in women with urge incontinence, frequency and urgency symptoms of overactive bladder. The Journal of Urology, 2013. **189**(4S).
36. Medicine, U.N.L.o. *Vaginal Ring* 2021 [cited 2021 04/03]; Available from: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19704.htm>.
37. PolymerDatabase. *EVA Polymer Properties and Applications*. 2021; Available from: <https://polymerdatabase.com/Polymer%20Brands/EVA.html>. Acessado em 21 de novembro de 2023.
38. Wilson, B. *Controlled release of active pharmaceutical ingredients from ethylene vinyl acetate copolymers*. 2017; Available from: https://www.celanese.com/-/media/EVA%20Polymers/Files/Whitepapers/EVA-004_EVAinOralControlledRelease_WP_Global_EN_0527.pdf. Acessado em 21 de março de 2022.

39. Helbling, I.M., J.C.D. Ibarra, and J.A. Luna, *Evaluation and optimization of progesterone release from intravaginal rings using response surface methodology*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2015. **29**: p. 218-225.
40. D'hondt, M., et al., *Hot-melt preparation of a non-biodegradable peptide implant: A proof of principle*. Protein and Peptide Letters, 2019. **26**(9): p. 691-701.
41. Loxley, A., et al., *Ethylene vinyl acetate intravaginal rings for the simultaneous delivery of the antiretroviral UC781 and contraceptive levonorgestrel*. Drug Deliv Transl Res, 2011. **1**(3): p. 247-55.
42. Labarre, D.J.P., G.; Vauthier, C., *Biomedical and pharmaceutical polymers*. pharmaceutical Press, 2011. USA.
43. Woodruff, M.M., A. and Hutcmacher, D. , *The return of a forgotten polymer -- Polycaprolactone in the 21st century*. Progress in polymer science, 2010. **35**(10): p. 1217-1257.
44. Shastri, V.P., *Toxicology of polymers for implant contraceptives for women*. Contraception, 2002. **65**: p. 9-13.
45. National Center for Biotechnology Information, N. *Oxybutynin*. 2021 [cited 2021 06/05]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxybutynin>.
46. R., G.D., *Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence*. 42, 2003. **14**(1243-1285).
47. Rodrigues, P. O. S., Antônio, S. S., *avaliação in vitro de medicamentos de liberação controlada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise*. 2005
48. Fang Chia, B. Rastreamento para câncer colorretal. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 48, n. 4, p. 286–286, 2002.
49. Siepmann, J. and F. Siepmann, *Modeling of diffusion controlled drug delivery*. J Control Release, 2012. **161**(2): p. 351-62.
50. Gures, S., et al., *Drug release from extruded solid lipid matrices: theoretical predictions and independent experiments*. Eur J Pharm Biopharm, 2012. **80**(1): p. 122-9.
51. Solorio, L.C., A.; Zhou, H. and Exner, A., *ImplanTable drug delivery systems in Blader*. Engineering polymer systems for drug delivery, 2014.
52. Huang, X.B., C. S., *On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems*. Journal of Controlled Release, 2001. **73**(2): p. 121-136.
53. Callister, W.. *Rethwisch, D. Materials science and engineering: an introduction*. v. 94, 2013. .
54. Breitenbach, Jorg., *Melt extrusion: from process to drug delivery technology*. European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002. 54. 107-117.
55. Salmoria, G.V., et al., *Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery*. Polymer Bulletin, 2017. **74**(12): p. 4973-4987.
56. Norman, J. et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 108, p. 39–50, 2017.
57. Wang, X.e.a., *3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective*. Composites Part B: Engineering,, 2017. **110**(442-458).
58. Salmoria, G.V., et al., *Hot extrusion of PE/fluorouracil implantable rods for targeted drug delivery in cancer treatment*. Polymer Bulletin, 2019. **76**(4): p. 1825-1838.
59. Pinto, J.C.d.A., *Manufatura aditiva de compósitos de PLA/n-HA por FDM para aplicações em engenharia de tecidos ósseos*. 2020: Universidade Federal de Santa Catarina.
60. *Standard Specification for Ureteral Stents*, in *ASTM F1828-17 2022*, ASTM.

61. Agarwala, M.J., V.; Langarana, N.; Safari, A.; Whalen, P.; Danforth, S., *Structural quality of parts processed by fused deposition*. Rapid Prototyping Journal, 1996. **2**(4): p. 4-19.
62. Tang, M.F., et al., *Preparation, characterization and properties of partially hydrolyzed ethylene vinyl acetate copolymer films for controlled drug release*. International Journal of Pharmaceutics, 2010. **400**(1): p. 66-73.
63. Reyes-labarta, J.A.O., M. M.; Marcilla, A. , *DSC and TGA study of the transitions involved in the thermal treatment of binary mixtures of PE and EVA copolymer with a crosslinking agent*. . Polymer, 2006. **47**(24): p. 8194-8202.
64. Stark, W. J. M., *Investigation of Ethylene/Vinyl Acetate Copolymer (EVA) by thermal analysis DSC and DMA*. . Polymer Testing, 2011. **30**(2): p. 236-242.
65. Khire, A.V., P., *Electron capture detection of oxybutynin in plasma: precolumn derivatization approach and application to a pharmacokinetic study*. Analytical Methods, 2014. **6**(5): p. 1455.
66. Hollander, J., et al., *Three-Dimensional Printed PCL-Based Implantable Prototypes of Medical Devices for Controlled Drug Delivery*. J Pharm Sci, 2016. **105**(9): p. 2665-2676.
67. Karmwar, P.G., K.; Gordon, K. C.; Strachan C.J. and Rades, T., *Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods*. International Journal of pharmaceutics 2011. **417**(1-2): p. 94-100.
68. Ana Claudia S. Valentim, M.I., Bruno Tavares e Emerson Oliveira da Silva, Efeito da adição de TiO₂ nas propriedades térmicas e na cristalinidade do copolímero de etileno/acetato de vinila. Quimica Nova, 2013. **37**(2): p. 255-259.69. Abraham, G.A., et al., *Polymeric matrices based on graft copolymers of PCL onto acrylic backbones for releasing antitumoral drugs*. J Biomed Mater Res A, 2003. **64**(4): p. 638-47.
70. Helbling, I.M., J.C.D. Ibarra, and J.A. Luna, *The Optimization of an Intravaginal Ring Releasing Progesterone Using a Mathematical Model*. Pharmaceutical Research, 2014. **31**(3): p. 795-808.
71. Burns, R., K. Peterson, and L. Sanders, *A one year controlled release implant for the luteinizing hormone releasing hormone superagonist RS-49947. I. Implant characterization and analysis of in vitro results*. Journal of Controlled Release, 1990. **14**(3): p. 221-232.
72. Zhou, T., et al., *Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy*. J Control Release, 1998. **55**(2): p. 281-95.
73. Salmoria, G.V., et al., *Additive Manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments*. Polymer Testing, 2018. **71**: p. 312-317.
74. Vieira, E.S., et al., *Preparation of ibuprofen-loaded HDPE tubular devices for application as urinary catheters*. Journal of Applied Polymer Science, 2018. **135**(2).
75. Neto, R.A.B. *Exame de Urianálise*. 2017 04/04/2023]; Available from: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7259/exame_de_urianalise.htm#:~:text=A%20densidade%20espec%C3%ADfca%20da%20urina,de%201.010%20%C3%A9%20considerada%20normal. Acessado em 21 de agosto de 2023.
76. Louzao, I., et al., *Identification of Novel "Inks" for 3D Printing Using High-Throughput Screening: Bioresorbable Photocurable Polymers for Controlled Drug Delivery*. ACS Appl Mater Interfaces, 2018. **10**(8): p. 6841-6848.

77. Kempin, W., et al., *Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants*. Eur J Pharm Biopharm, 2017. **115**: p. 84-93.
78. Kaduk, J.A.e.a., . *Crystal structure of oxybutynin hydrochloride hemihydrate*, Powder Diffraction, 2019. **34**(1): p. 50-58.
79. Canavesi, R.e.a., *New insights in oxybutynin chemical stability: Identification in transdermal patches of a new impurity arising from oxybutynin N-oxide rearrangement*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **84**: p. 123-131.

APÊNDICE A - GEOMETRIAS, PERCENTUAL DE FÁRMACO INCORPORADO, O MODELO CINÉTICO APLICADO NA CURVA DE LIBERAÇÃO, TEMPO TOTAL DE LIBERAÇÃO E PERCENTUAL DE FÁRMACO LIBERADO

PLGA DEX	Geometry	drug load (%)	Implant weight (g)	drug content (mg)	Release Curve	Release time	% released
Zilberman M. (2005)	film	5	0.1	5	burst + linear	140	80
Stein S et al. (2018)	cilinder	25	1.17	292.5	bi/triphasic	80	100
Resende AFC et al. (2016)	cilinder	12.5	8 mg	1	bi/triphasic/ Korsmeyer- Peppas	90	88
Lehner E et al. (2019)	cilinder	10	1 mg	0.1	biphasic/first order	100	85
Bode C et al. (2019)	cilinder	1, 2.5, 5, 7.5, 10 e 15	não mencionou		triphasic - dúvida	100	85-100
Blanco E et al. (2006)	cilinder	24 e 1.7		0.5	Linear	4	95 e 20
Fialho SL et al. (2008)	disk	27.7 (25%)	4.5 mg	1.125	triphasic - dúvida	180	80 - 95
PCL DEX	Geometry	drug load (%)	Implant weight (g)	drug content (mg)	Release Curve	Release time	% released
Vacanti NM et al. (2012)	FUND	5.7	2 mg	0.114	burst	0.0625	100
Stein S et al. (2018)	cilinder	25	3.03	757.5	initial burst- biphasic	80	55
Prata AI et al. (2018)	disco	10 e 25	3 a 10 mg		burst	60	90
Hsu KH et al. (2016)	nanofibrous membrane	10	2.5 mg	0.25	burst	8	100
Boia R et al. (2019)	cilinder	26	0.7 mg	0.182	initial burst - diffusive	80	60
PLA DEX	Geometry	drug load (%)	Implant weight (g)	drug content (mg)	Release Curve	Release time	% released
Zilberman M et al. (2009)	Film undefined	10	0.1	0.01	Linear	140	55
Zilberman M et al. (2002)	helical stent	2	não mencionou		almost linear	168	40, 8, 0
Prata AI et al. (2018)	disk	10	3 a 10 mg	0.3 a 1	biphasic	55	20-40
Li D et al. (2013)	cilinder	50	10 a 25 mg	5 - 12,5	biphasic	120	5
Bode C et al. (2019)	cilinder	1, 2.5, 5, 7.5, 10 e 15	não mencionou		triphasic - dúvida	84	100
Fialho SL et al. (2008)	disk	27.7 (25%)	4.5 mg	1.125	Linear	180	30-50

SIL DEX	Geometry	drug load (%)	Implant weight (g)	drug content (mg)	Release Curve	Release time	% released
Wen H et al. (2016)	disk	80 e 58	9.5 mg	1.9 e 3.99	Higuchi	200	25
Sircoglou J et al. (2015)	square film	10	não mencionou		Fick's second law - Diffusion	30	25
Muller DW et al. (1994)	NA	20	não mencionou	36 mg no dia 80	triphasic	80	6.5
Liu Y et al. (2016)	square film	2 e 10			Burst - biphasic - Ver Tab 1 e Fig	168	30%
Gehrke M et al. (2019)	CUB+CIL/square film	10			Linear - Ver Figura 10	60	5%
Gehrke M et al. (2016)	CUB+CIL	10, 20 e 30			Fick's law of diffusion -Ver Figura	60	6%
Farahmand Ghavi F et al. (2010)	CUB+CIL/square film	0.25, 0.35, 0.5, 1 e 2			Burst - Biphasic - Ver Tabela 2	650	20-60%
Bohl A et al. (2012)	disk	1 e 5	não mencionou		biphasic - Ver Fig 5	1.666.666.667	80
EVA DEX	Geometry	drug load (%)	Implant weight	drug content	Release Curve	Release time	% released
Tamargo RJ et al. (1991)	disk	50	15	7.5	Linear - 0.025 mg/dia	30	15
Christenson L et al. (1991)	cilinder	10	não mencionou		Linear	35 dias	55 a 95
PLGA FU	Geometry	drug load (%)	Implant weight	drug content	Release Curve	Release time	% released
Li L et al. (2018)	cilinder	50			biphasic	1-15 dias	40-100
Lee JS et al. (2003)	disk	10-30%	10 mg	1 - 3 mg	first order/zero order	10 dias	50-100
Hanafy AF et al. (2009)	disk	10	120 mg	12 mg	biphasic	10 dias	100
Dorta MJ et al. (2002) A	circular film	3-9%	1,79 mg	0.06 - 0.16 mg	biphasic	17 dias	100
Cabezas LI et al. (2014)	espherical	20	0.5	100 mg	first order/pseudo first order	1 dia	100?
PCL FU	Geometry	drug load (%)	Implant weight	drug content	Release Curve	Release time	% released
Lei L et al. (2010)	disk	20-60%			biphasic	120d	10-100
Hou J et al. (2011)	cilinder	25-50			Ritger-Peppas	120 d	out/70
PLA FU	Geometry	drug load (%)	Implant weight	drug content	Release Curve	Release time	% released
Hanafy AF et al. (2009)	cilinder	out/20	120 mg	10-20 mg	biphasic		
Cabezas LI et al. (2014)	espherical	20	0.5	100 mg	biphasic	15	90-100
EVA FU	Geometry	drug load (%)	Implant weight	drug content	Release Curve	Release time	% released
Miyazaki S et al. (1982)	membrane	3.7	~ 353 mg	13.1 mg	zero order	100	24.80

ANEXO A – PUBLICAÇÃO GERADA PELO AUTOR: POLYMERIC IMPLANTS WITH DRUG-RELEASING CAPABILITIES: A MAPPING REVIEW OF LABORATORY RESEARCH

DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY
<https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2043354>



REVIEW ARTICLE



Polymeric implants with drug-releasing capabilities: a mapping review of laboratory research

Gustavo Ferrari^{a,b}, Arthur Thives Mello^c, Gilberto Melo^d , Carlos Rodrigo de Mello Roesler^b, Gean Vitor Salmoria^{b,e}, Luiz Paulo de Souza Pinto^f and Izabelle de Mello Gindri^{a,g}

^aIaso Biodelivery Fabricação de Dispositivos com Liberação de Fármacos LTDA, Florianópolis, Brazil; ^bMechanical Engineering Department, Biomechanical Engineering Laboratory, University Hospital and Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil; ^cPostgraduate Program in Nutrition, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil; ^dPostgraduate Program in Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil; ^eMechanical Engineering Department, NIMMA – Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil; ^fCITH – Integrated Hormone Treatment Center, Curitiba, Brazil; ^gBio meds Pharmaceutica LTDA, Florianópolis, Brazil

ABSTRACT

Purpose: To provide a systematic map of the nature and extent of preclinical research concerning drug-releasing polymeric implants.

Significance: By summarizing available data, this mapping review can guide the development of new drug-delivery devices.

Methods: *In-vitro* studies assessing drug-delivery implants were reviewed. A study protocol was registered at Open Science Framework. The association of polymers with prominent drugs, manufacturing processes, geometries, treatments, and anatomical locations was assessed using the VOSviewer software. The release periods were also evaluated.

Results: A total of 423 articles, published between 1975 and 2020, were included and grouped into a framework with nine main categories. More than half of studies were published between 2010 and 2020. Among 201 individual polymers or combinations, the most investigated were PLGA, PCL, PLA, Silicone (SIL), EVA, and PU. Similarly, from 232 individual drugs or combinations, the most prominent were dexamethasone (DEX; anti-inflammatory), paclitaxel (PTX; anticancer), fluorouracil (anticancer), ciprofloxacin (CFX) hydrochloride (antibiotic), and gentamicin (GS; antibiotic). A total of 51 manufacturing processes were encountered, of which the most reported were solvent evaporation, compression molding (CM), extrusion (EX), electrospinning (ELS), and melt molding (MM). Among 38 implant geometries, cylinder (CIL) was the most prominent, followed by disk, square film, circular film (FCIR), and undefined film. Release times varied greatly, although the majority of articles ranged between 5 and 300 d.

Conclusions: Drug-delivery implants were highly heterogeneous due to its applicability for multiple health conditions. Most implants were made of PLGA and most drugs assessed presented anti-inflammatory, antibiotic, or anticancer effects. Solvent evaporation and CIL were the most prominent manufacturing process and geometry, respectively.

ARTICLE HISTORY

Received 20 October 2021

Revised 13 January 2022

Accepted 7 February 2022

KEYWORDS

Polymers; polymeric; drug delivery; drug delivery system; drug release; *in-vitro*; *in-vitro* release

Introduction

Current therapies to treat chronic diseases are based on continual administration of drugs, mostly through oral route. Although this is a simple and convenient way to treat most diseases, problems associated with efficacy, side effects, and medication adherence may lead to treatment failure. Before reaching the target receptor, drugs administered through the oral route have to cross the gastrointestinal barrier and reach the systemic circulation. During this process, medication may suffer degradation due to acidic conditions of the stomach or alkaline conditions in the intestine as well as due to first-pass metabolism. The latter may result in active metabolites associated with severe side effects [1]. Transdermal drug delivery systems have been proposed to overcome some of the challenges of oral route, since they avoid chemical degradation in the gastrointestinal route and first-pass

metabolism. However, only a few drug molecules present the required properties to cross through the skin's outer barrier. Furthermore, this system has limitations related to low drug load and the need of patch replacement every 1 or 2 d [2].

The use of implantable drug delivery systems has the potential to overcome much of the difficulties faced in conventional forms of drug administration [2,3]. This strategy aims to deliver specific doses of the drug in a controlled and prolonged manner in the site of action or systemically [3]. In this way, it is possible to achieve better treatment compliance and efficacy, as well as the reduction of adverse effects [4]. Pioneer studies proposed subcutaneous hormone pellets as drug delivery systems, which were employed to treat symptoms of premature menopause in young women [5]. Since then, an increasing number of devices, prepared with a combination of polymers and drugs, have been used for

CONTACT Izabelle de Mello Gindri izabellegindri@hotmail.com Iaso Biodelivery Fabricação de Dispositivos com Liberação de Fármacos LTDA, Florianópolis, 88030-000 Santa Catarina, Brazil

Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

the administration of anesthetic agents, insulin, antibiotics, heparin, hormones, and chemotherapeutic drugs.

Although much effort has been made to develop materials and devices to treat a wide range of pathological conditions, the understanding about the relationships within the complex system constituting implantable drug delivery devices is under continuous investigation. The polymer and drug individual and combined properties, as well as the device geometry, play a key role on drug release profile, including concentration and release rate [6,7]. Polymer classes include inert and absorbable materials, while drugs can be classified with regard to their hydrophobicity, stability, and salt or free base form [7]. Furthermore, geometry requirements are associated with the application and place where the therapeutic effect is needed. While the device may have structural functionality in some situations (e.g. bone tissue repair), it can also be used exclusively for drug delivery (e.g. hormone therapy) [7,8]. In both cases, the selection of the polymer and the drug must be made in a rational manner to meet processing and geometric requirements [7].

Therefore, the goal of this work is to present a systematic map of the available literature with regard to the nature and extent of *in-vitro* research of polymeric implants with drug-releasing characteristics. The relationship between polymer and drug physico-chemical properties with biological application, fabrication techniques, and geometries were investigated. The influence of these properties on the release profile was also investigated.

Methods

Systematic map

According to Grant and Booth [9], a mapping review (or systematic map) aims to map out and categorize past literature according to key features (e.g. polymers, drugs, geometries, and others). Moreover, this type of review can identify literature gaps from which further reviews and primary research can be conducted. Nonetheless, mapping reviews do not usually include a formal critical appraisal due to the large body of evidence and broad topic assessed. In addition, since studies are characterized at a broad descriptive level, a potential drawback is that heterogeneity between studies and their findings might be oversimplified.

Protocol and registration

A review protocol was elaborated and registered in the Open Science Framework platform (digital object identifier: 17605/OSF.IO/EU9Q6).

Eligibility criteria

In-vitro studies that assessed polymeric implants with drug-releasing characteristics were considered eligible for inclusion. Only studies published in the English language were considered and no publication time restrictions were applied. In addition, the following exclusion criteria were applied: 1) Implants in which polymeric and/or drug components were restricted to the coating layer; 2) Implants made of polymers in a liquid or semi-solid state (including injectable implants and hydrogels); 3) Isolated nanofibers, nanoparticles, nanoyarns, microspheres, microcapsules, microwells, microports, microcarriers, or microfilms; 4) Implants made of polymer impregnated materials; 5) Implants with major metallic or ceramic components; 6) Implants made of composite materials containing non-polymeric materials; 7) Implants with veterinary

applications only; 8) Reviews, abstracts, *in-vivo* studies, clinical trials, observational studies, simulation, and mathematical studies.

Information sources

Search strategies were elaborated for each of the following electronic databases: Embase, PubMed, Scopus, and Web of Science and searches were conducted simultaneously across databases on 17 February 2020. Further details regarding key terms and Boolean operators used are available in Appendix A (Supplemental Materials). Moreover, reference management and removal of duplicates were performed using a computer software (EndNote 20, Clarivate Analytics, London, UK).

Study selection

Studies were selected in a 2-phase process. First, titles and abstracts of identified articles were screened for eligibility by two independent reviewers (blinded for review) using an online software (Rayyan, Qatar Computing Research Institute, Ar-Rayyan, Qatar). Subsequently, a full-text reading of eligible studies was conducted by the same reviewers. In both phases, discrepancies were resolved by a consensus discussion and, if necessary, a third reviewer was involved (blinded for review). Studies were included for qualitative analysis if all inclusion criteria were met.

Data collection process and data items

Two reviewers (blinded for review) collected pertinent data from included studies using a pre-piloted spreadsheet. Each reviewer was assigned half of included studies for data collection. At the end of the collection process, data were checked in a consensus meeting to warrant the integrity of contents. The following key features were collected from included studies: first author, publication year, corresponding author's country and institution, polymers, fabrication process, geometry, drugs, solution media, target condition, and anatomical site.

Synthesis of results

Data were tabulated and analyzed using the software Excel 2016 (Microsoft Office 2016, Microsoft, Albuquerque, NM). In addition, the software VOSviewer version 1.16.17 (Center for Science and Technology Studies, Leiden University, Leiden, Netherlands) was used to generate network maps. The software assigns the units of analysis as a network of nodes. The nodes are grouped as clusters, which are colored based on terms count and affinity. In addition, the size of the nodes (circles) indicates higher term counts, the lines represent an association between terms, whilst the line thickness represents the strength of the association (i.e. thicker lines indicating stronger associations). For the purposes of this review, only terms that occurred at least twice were included in the network maps. In addition, terms with no association with remaining terms were also omitted.

Results

Study selection

A total of 9377 studies were identified from the database searches, of which 4902 remained following duplicates removal. After title and abstract reading, 749 studies were considered

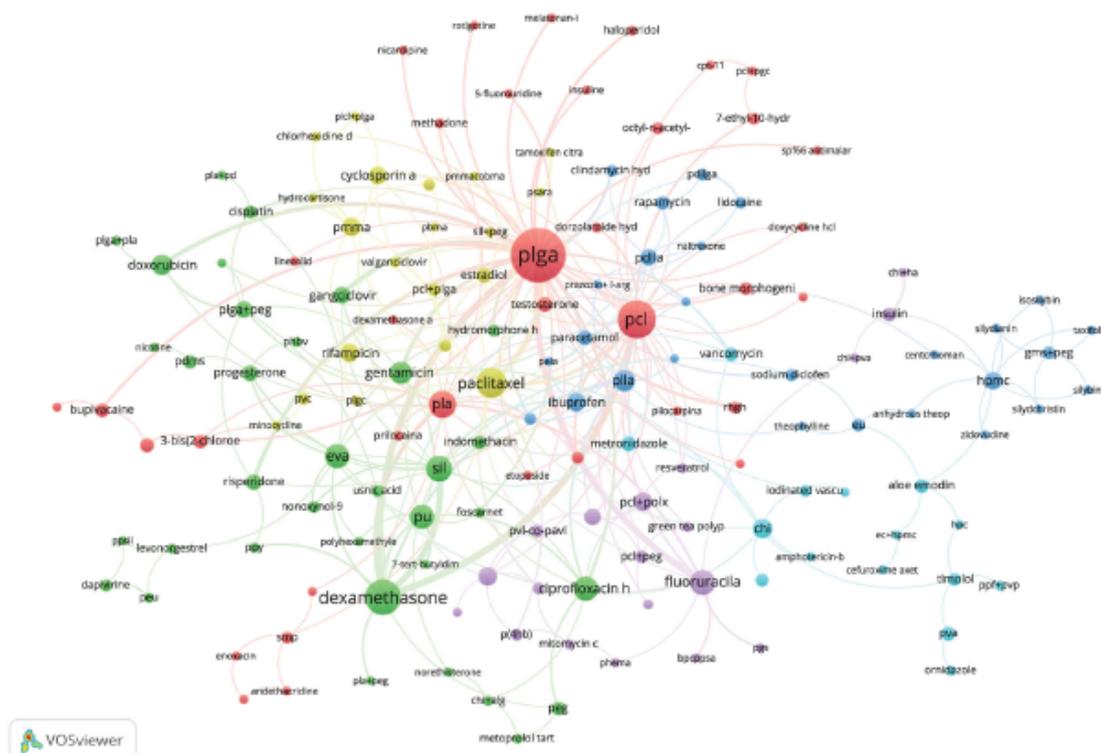


Figure 1. Network map representing the association between all polymers and drugs with a minimum of two occurrences across included studies.

eligible for inclusion. Thereafter, a full-text reading was performed. It must be mentioned that the full-text of 34 eligible studies were not available in this phase, thus they were not included for analysis. At the end of the selection process, a total of 423 studies were included in this review. Further details regarding reasons for exclusion in Phase-2 are presented in Appendix B and the complete list of references to included articles is available in Appendix C.

Studies characteristics

For the purposes of this review, only the most prominent variables will be described in the sections below, the complete dataset considering studies characteristics and main results were made available through the Figshare repository (<https://figshare.com/s/2e9fec4b755978fae35e>).

The included studies were published between the years of 1975 and 2020. Apart from 2020 (in which the literature search was performed in the first bimester), a steady increase in the number of publications per year was observed at around 2012, with a minimum of 11 articles published in 2013 and a peak of 31 articles published in 2017. Considering corresponding authors' countries, most articles were housed by the United States of America ($n=99$), followed by China ($n=52$), India ($n=37$), Germany ($n=25$), and Brazil ($n=23$); the remaining countries housed between 1 and 17 articles each. Considering number of articles per corresponding authors' institutions, the University of La Laguna ($n=10$) was considered the most prominent, followed by the Federal University of Minas Gerais ($n=7$), Federal

University of São João Del-Rei ($n=7$), University of Pennsylvania ($n=7$), and Chang Gung University ($n=6$).

A total of 201 polymers or polymer combinations were found across studies and, considering number of individual occurrences, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA; $n=117$; 20.97%) was considered the most investigated, followed by poly(ϵ -caprolactone) (PCL; $n=54$; 9.68%), poly(lactic acid) (PLA; $n=26$; 4.66%), silicone (SIL; $n=24$; 4.30%), and ethylene vinyl acetate (EVA; $n=18$; 3.23%). Concerning drugs found across studies, dexamethasone (DEX; $n=38$; 7.47%) was the most assessed, followed by paclitaxel (PTX; $n=21$; 4.13%), fluorouracil (FU; $n=19$; 3.73%), ciprofloxacin (CFX; $n=15$; 2.95%), and gentamicin (GS; $n=12$; 2.36%). With regard to implant fabrication process, the most prominent was solvent casting (SC; $n=114$; 25.62%), followed by compression molding (CM; $n=75$; 16.85%), extrusion (EX; $n=52$; 11.69%), electrospinning (ELS; $n=28$), and melt molding (MM; $n=24$; 5.39%). Lastly, considering implant geometry, the majority of articles investigated cylinders (CILs; $n=138$; 31.29%), followed by disks (DSK; $n=85$; 19.27%), squared films (FSQ; $n=40$; 9.07%), circular films (FCIR; $n=21$; 4.76%), and films with undefined shape (FUND; $n=14$; 3.17%).

Synthesis of results

Overview of findings

VOSviewer network maps representing the association between polymers and other variables with at least two occurrences are available in Figure 1 (drugs), Figure 2 (implant fabrication process), and Figure 3 (implant geometries). In all maps, overall large

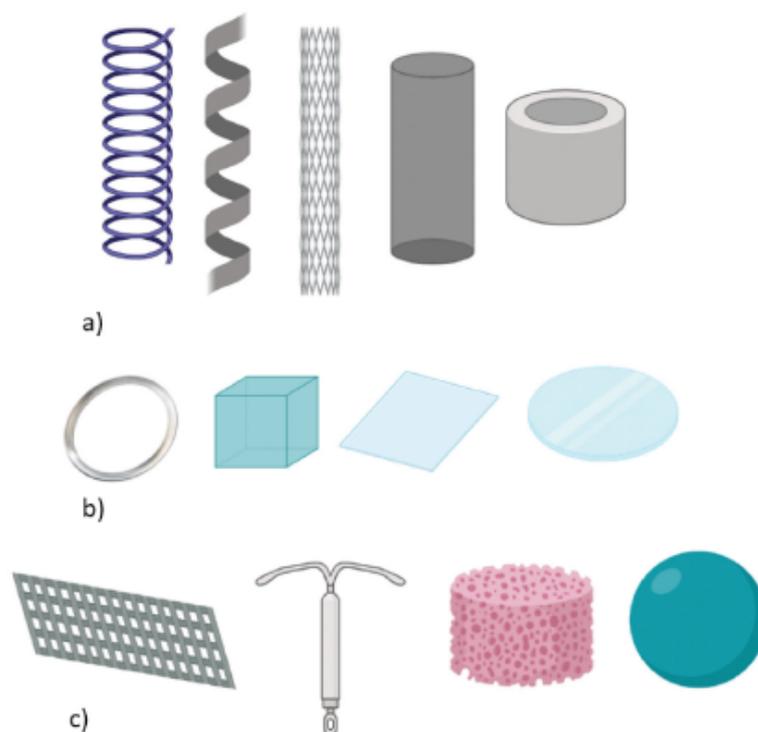


Figure 4. Main geometries encountered in this review. From left to right: a) springs, stent, cylinder, and tube; b) vaginal ring, cube, squared, and circular films; c) grid, DIU, cylindrical scaffold, and sphere.

Overall, *in-vitro* studies have shown a great potential concerning the use of bioinert and biocompatible polymers for drug administration, especially because they constitute an alternative to the oral route, with the advantage of minimizing potential side effects. Moreover, drug-releasing implants can also sustain a release rate for long periods of time, which can be interesting to minimize the side effects of oral administration and enhance drug's efficacy. Similarly, drugs can be engineered with novel and innovative polymers to tailor its mechanical, physical, and chemical properties to achieve optimal release performance taking into account the targeted anatomical location.

Figure 5 represents the conceptual map classifying the drug delivery implants in nine categories of analysis: polymer, drug, manufacturing process, geometry, dissolution media, release period, release model, anatomical location, and treatment. The main occurrences of each category are also exposed. The purpose of this conceptual map is to provide a structured view on the theme, however, it is important to mention that in order to evaluate a specific item under a specific category, further studies should be conducted.

The most-reported process for manufacturing implants used in this literature review was SC, where the polymers and drugs are dissolved in an organic solvent. The mixture is then poured into a recipient and the solvent is allowed to evaporate, producing usually a film or membrane. Geometry wise, SC results in circular, squared, or triangular films. SC is a process with several advantages, among those, authors and manufacturers report its low cost, short preparation time, and flexibility for its use with different polymers and drugs. It is also supplemented that SC can

improve dissolution and result in a more homogeneous dispersion of the drug in the polymeric matrix [30–32].

The second most reported process was CM which consists in pouring a mixture of polymer and drug and compressing into the desired shape. It is widely used in the pharmaceutical industry and the usual shapes resulting from this process are DSK, CILs, spheres, or pellets. The study showed a few authors can combine the use of SC with CM in order to improve the dispersion of drugs into the polymeric matrix, minimizing the defects of the agglomeration of drug particles agglomerates in the polymeric matrix [33–35].

The third most mentioned process for the use of manufacturing drug delivery devices was the EX process. It is reported with the advantage of blending commercial pellets with drugs with a high rate when compared SC and CM mentioned above. The resulting geometries of the EX process are usually rods or cylindrical shapes. The process can be combined with the additive manufacturing (AM) fused deposition modeling (FDM) technique where the filament that was previously extruded is inserted on a FDM printer. This combination is desirable when producing a wide range of complex geometries; however, it has limitations to produce implants based on flexible materials. It is also interesting to consider both processes to produce more complex geometries [36–38]. The ELS is the most common technique to produce nanofibers and it was reported in 27 studies, starting in 2006 [39] with a rising number of publications to the present date, where authors manufactured implants that contained nanofibers on its composition. ELS did not present itself as such a versatile technique as it was observed with the use of mostly PLGA, PCL, and

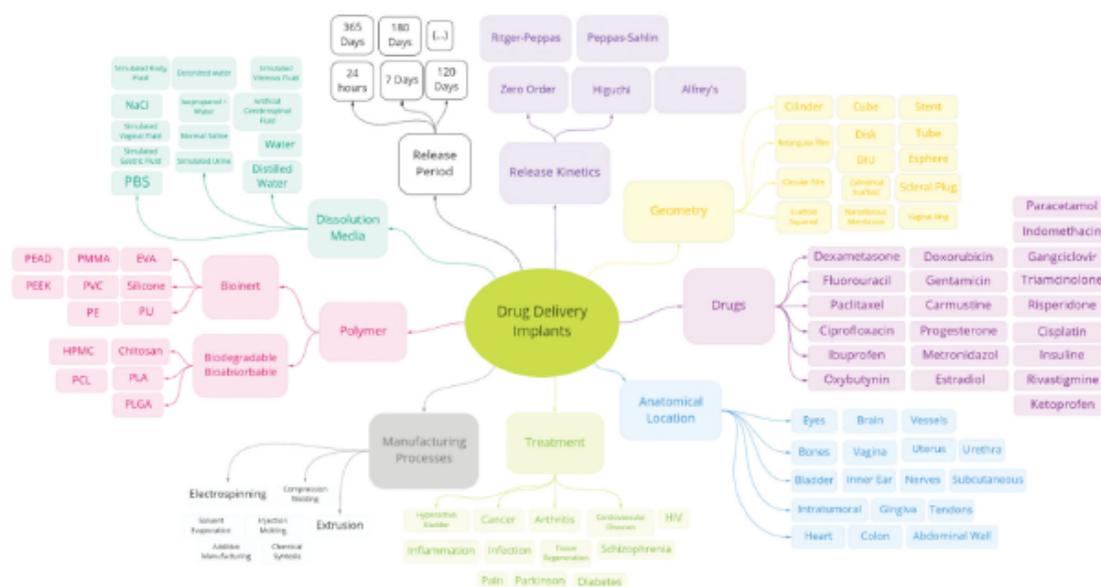


Figure 5. A conceptual map of the drug delivery implants considering main nine categories.

PLA, as the above processes reported a much wider range of polymers [40–42].

One of the processes of manufacturing polymeric devices with the highest productivity, reproducibility, and scalability rates is the IM process. Interestingly, it was reported only in 13 studies, which can be sustained by the fact IM is a process commonly used in the industry to produce parts in large scale, however, its use is less interesting for the development of new devices in scientific studies and require high investments in machinery [29,43,44]. IM is much more reported outside of the scientific scope, in more mature phase studies or in commercial applications. There is a wide variety of geometries that can be achieved with the use of IM, depending only on the mold's design and fabrication [45]. AM techniques are known for being a versatile technique to produce complex geometries. The reported AM techniques encountered on this research were FDM [6,36–38,46–51], selective laser sintering (SLS) [52–54], stereolithography (SLA), and inkjet [3]. The AM processes are commonly used in manufacturing complex geometries but its use is not widely implemented in the present. It is expected to see a burst on the use of AM to develop drug delivery devices once the equipment is becoming more accessible and diffused into different areas of investigation.

The concept of drug delivery devices first came from researchers in the areas of chemistry and pharmacy, which justifies the high occurrence of the SC process, revealing there is a majority of studies that come from a laboratory scale. However, it does not mean the products cannot be looked at from an industrial point of view. When comparing SC with IM, for instance, a much higher investment is required to implement the technique and a background in mechanical engineering will be desirable to deliver the geometry concept, the understanding of the tool, producing the molds, the understanding of parameters, machines and so on. Thus, the industrial viability is not reported only because of the background of the scientists and researchers in the area. However, in this review, it was observed an increasing number of publications using other manufacturing processes like IM and AM which

provide us a positive perspective on the insertion of new devices in the market and more complex geometries.

CILs (in a few articles named as rods) were the most investigated geometry in this context, which can be attributed to the ease to manufacture the mentioned geometry with the most available fabrication processes, especially EX. The period of release observed with this geometry varied from 3 to 600d, depending on the CIL's radius, which is the main dimension to determine the diffusion rate. Regarding the disk geometry, they were mainly manufactured with SC and CM and its release also had a wide range from 3 h to 350 d. The two dimensions of the implant (radius and thickness) are key to determine the rate of release [55]. The use of a discal geometry is justified by the similarity between this geometry and usual commercial drugs available, making it easier to understand an implant's properties and cycle of life when implanted. Circular, squared, and rectangular films are mainly associated with the SC processing method. Release period of the films varied from 4 h to 400 d, where the thickness of the films was the main dimensions responsible to determine the release. One of the main aims of this study was to determine how the geometry affects the release of drugs inside of the body; however, we observed there is much more to consider when designing an implant. While geometry is one variable to be considered, it cannot be looked at as an isolated item.

To determine the rate and period of release was one of the main objectives of the authors when studying polymeric matrix-type drug delivery systems. When designing the delivery systems, it is important to understand all the mechanisms behind the release and all of the factors related to the morphology of the implant. According to the literature, the target anatomical location, the geometry of the implant, the polymer, the drug, and the release medium of choice are key factors that contribute to the period of release. All of those items should be thoroughly understood when designing an implant to treat a specific disease, especially because different diseases require different rates of release and in order to achieve the optimal conditions, a wide range of parameters must be understood.

Table 1. Drug loading, percentage released and release period of implants composed by PLGA, PCL, PLA, SIL, and EVA combined with dexamethasone and fluorouracil.

Polymer	Drug	Drug load (%)	% Drug release	Release time (days)	Release curve profile
PLGA	DEX	0.1–25	20–100	4–180	First order
	FU	3.0–5.0	40–100	1.0–17	First order
PCL	DEX	5.7–26	55–100	1.0–80	First order
	FU	20–60	10–100	120	First order
PLA	DEX	1.0–50	5–100	55–168	First order
	FU	10.0–20	90–100	1.0–15	First order
SIL	DEX	58 e 80	20–80	40–62	First order
EVA	DEX	10.0–50	30–35	15–95	Zero order
	FU	4	25	100	Zero order

Table 1 summarizes the most prominent polymers combined with the drugs DEX (hydrophobic) and FU (hydrophilic), exploring the data on the drug load, percentage of drug release, total release curve, and release profile of the implants. Although a few authors mentioned the release kinetics following zero or first-order models, or the models proposed by Higuchi, Alfrey, and Peppas, many authors did not present this fitting to the curve. In order to make a simple analysis, we proposed two ways of fitting the total release period.

One is the first order mentioned in Table 1 which refers to a curve that presented a burst release up to two weeks, and after the burst, the release curve sets to a steadier profile. The second case is the zero-order case, where zero-order release is found and minimal to zero burst release is observed. These results indicate that only EVA polymers had the capability of releasing both hydrophobic and hydrophilic drugs with a zero-order profile. Usually, the burst release from a bioinert polymer is observed when the drug available in the surface of the implant is delivered to the release media; however, this analysis should be further investigated considering the manufacturing process the authors have used.

The analysis exhibited that PLGA, PCL, PLA, and SIL polymers presented a first-order release profile with two phases in the release curve whereas the release with EVA was linear (zero order). Drug loading was held up to 60%, except for SIL where the loading achieved 80%. EVA polymers are commercially known to achieve up to 75% of drug loading with the use of core-membrane systems, however, the *in-vitro* studies only reported a maximum of 50%. The release period of the FU was in general shorter than the release period of DEX. When associating FU with absorbable polymers, the release period of elution is slightly shorter which can be sustained by degradation of the implant creating porous networks and channels that accelerate the release of the entrapped drug. EVA-based implants presented the amount of 35% of released drug, where other polymers released 80–100% regardless of the drug. The hydrophobicity of the drug only influenced the release profile when associated with PLGA, which is a fast degradation polymer.

It should be mentioned that the majority of included studies did not report the clinical applicability of implants investigated, such as target anatomical locations or diseases. This could be partially explained due to the laboratory nature of studies included in this review, which are restricted to preclinical settings. Nonetheless, considering studies that described possible clinical applications, it was observed that implants designed for the treatment of malignant tumors were somewhat prominent. Malignant tumors (or cancer) are considered the leading cause of death worldwide and are characterized by the uncontrolled growth of abnormal cells [56]. The conventional anticancer drugs are systemically administered, which often results in high toxicity for healthy tissues and organs. Moreover, major side effects are commonly

observed, such as bone marrow and cardiac alterations, thus, the main purposes of drug-releasing implants in the context of cancer treatment are to reduce drug dosages, mitigate potential side effects related to oral administration, and enhance the efficacy of orally administered drugs by providing a localized and sustained drug release [57].

Regarding the treatment of bone-related diseases, the main goal observed was to evaluate the mechanical and structural characteristics of the implants, combined with the understanding of the release period. As mentioned by the authors, the bone tissue is known for receiving hard mechanical load and thus, a polymer with higher mechanical properties is desirable [52,58]. PEEK is a polymer with Young's Modulus similar to the bone, being reported widely as an optimal material for bone applications. However, the material was reported in only one study, supporting its processability is quite unknown and it is a challenging material to process, especially when combined with drugs [17].

Periodontal diseases are bacterial infections with high prevalence in the general population. The clinical management of these diseases is challenging due to the high concentration of microorganisms within a restricted area, which usually requires a prolonged use of high doses of antibiotics [59]. Not only, the local production of cytokines, chemokines, and other metabolites by pathogenic bacteria can also accelerate the alveolar bone resorption [60]. Several studies included in this review proposed that drug-delivery implants might constitute promising treatment options for the management of periodontal diseases. It was reported that these devices can contribute to infection resolution by providing a sustained, local release of high doses of antibiotics [61] and even affect the course of bone loss when combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs [62].

Infection and inflammation are also known to impede tissue regeneration and hinder the healing process of several tissues and organs, therefore, there are several studies conducted in order to improve immunity and body's response [20]. Implants were studied with drugs that can stimulate the immunity response, and a few of them were extracted from natural sources, but they were also combined with drugs that would locally treat the conditions while stimulating the body's response.

Drug therapy in psychiatric disorders, such as schizophrenia, is one of the most challenging treatments due to the requirement of consistent periodical administration and the chronic nature of these conditions, which can also affect patients' memory and hence decrease their compliance during pharmacotherapy [29]. Although few included studies assessed implantable delivery systems for psychiatric conditions, implants with drug-release capabilities might be interesting treatment approaches since they do not require oral administration, are reversible, do not cause pain, can be implanted through relatively simple techniques, and can also sustain a prolonged period of elution [28].

At last, some critical considerations might be mentioned concerning the body of evidence found. Although many studies only report the *in-vitro* investigation, many articles presented both an *in-vitro* and *in-vivo* analysis, where the majority of these studies associated antitumoral and antipsychotic drugs, evaluating the toxicity and efficacy of the implants on animal tissue [1,13,25,26,28,31,41,51]. This may be a suggestion there is a lack of standardization across studies, especially because the correlation between *in-vitro* and *in-vivo* is not widely reported. It was also noticed that laboratory methods often vary and authors associate the investigation of the drug release with varied material properties. For instance, some authors analyze the drug release profile with only thermal or chemical properties, where other authors investigate the drug release combined with the mechanical properties of the material [2,3,6]. No pattern was observed in respect of the material's analysis.

The obtained most prominent polymers, processes, and geometries from this analysis only report what is more consistent in the literature, however, they do not reflect what is more recent or innovative in the world of the matrix type drug delivery systems. Future research of the development and application of this new generation of implants will have to consider many aspects outside of the scope here presented, such as the viability to implement this technology in the traditional healthcare systems, necessary investments in order to produce the technology and scalability, the execution of clinical trials and the regulatory aspects, safety and effectiveness. Even so, the authors would like to recommend that drug delivery researchers adopt an open-minded interdisciplinary approach in order to find alternatives.

Conclusion

This study has presented a comprehensive overview on the polymeric matrix-type drug delivery systems. Overall, considering the currently available *in-vitro* research, PLGA was the most prominent polymer found, DEX was the most assessed drug, SC was the most investigated fabrication process, and CILs were the most used geometry. Notwithstanding these findings, it should be mentioned that there are many contributing factors that should be considered in future studies for designing the drug delivery system of the polymers, such as anatomical location, target disease, and desirable release profile. Once these key factors are set and the most appropriate polymers and drugs were chosen, implant geometry and proper manufacturing process must be defined according to specific treatment requirements.

Acknowledgments

Arthur Thives Mello is supported with scholarship by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq) - Grant Number 381694/2019-4; Gilberto Melo is supported with scholarship by the Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina - Brasil (FAPESC) - Grant Number 88887.200723/2018-00; Gustavo Ferrari is supported with scholarship by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq) - Grant Number 160162/2019-0; Professor Carlos Rodrigo de Mello Roesler is supported with scholarship by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq); Professor Gean Vitor Salmoria is supported with scholarship by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq); Izabelle de Mello Gindri is supported with scholarship by the

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Disclosure statement

In accordance with Taylor & Francis policy and my ethical obligation as a researcher, the authors report that they have no conflict of interest to declare.

Funding

This work was supported by CAPES; CNPQ; Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC).

ORCID

Gilberto Melo  <http://orcid.org/0000-0001-5744-4954>

References

- [1] Chien YW, Rozek LF, Lambert HJ. Microsealed drug delivery systems I: *in vitro*-*in vivo* correlation on subcutaneous release of desoxycorticosterone acetate and prolonged hypertensive animal model for cardiovascular studies. *J Pharm Sci.* 1978;67(2):214–217.
- [2] Abbasnezhad N, Shirinbayan M, Tcharkhtchi A, et al. *In vitro* study of drug release from various loaded polyurethane samples and subjected to different non-pulsed flow rates. *J Drug Delivery Sci Technol.* 2020;55:101500.
- [3] Yang YK, Qiao XY, Huang RY, et al. E-jet 3D printed drug delivery implants to inhibit growth and metastasis of orthotopic breast cancer. *Biomaterials.* 2020;230:119618.
- [4] Huh BK, Kim BH, Kim CR, et al. Elastic net of polyurethane strands for sustained delivery of triamcinolone around silicone implants of various sizes. *Mater Sci Eng C.* 2020;109:110565.
- [5] Cunningham NF, Saba N, Millar PG. Release of progesterone from silicone rubber implants *in vitro*, and the effects of the implants on plasma progesterone levels in sheep. *J Reprod Fertil.* 1975;43(3):555–558.
- [6] Genina N, Hollander J, Jukarainen H, et al. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *Eur J Pharm Sci.* 2016;90:53–63.
- [7] Stewart SA, Domínguez-Robles J, Donnelly RF, et al. Implantable polymeric drug delivery devices: classification, manufacture, materials, and clinical applications. *Polymers.* 2018;10(12):1379.
- [8] Schwöpe AD, Wise DL, Howes JF. Lactic/glycolic acid polymers as narcotic antagonist delivery systems. *Life Sci.* 1975;17(12):1877–1886.
- [9] Yang MB, Tamargo RJ, Brem H. Controlled delivery of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea from ethylene-vinyl acetate copolymer. *Cancer Res.* 1989;49(18):5103–5107.
- [10] Smith AL, Cordery PM, Thompson ID. Manufacture and release characteristics of elvax polymers containing glutamate receptor antagonists. *J Neurosci Methods.* 1995;60(1–2):211–217.
- [11] Maeda M, Moriuchi S, Sano A, et al. New drug delivery system for water-soluble drugs using silicone and its usefulness for local treatment: application of GCV-silicone to

- GCV/HSV-tk gene therapy for brain tumor. *J Control Release*. 2002;84(1–2):15–25.
- [12] Ozalp Y, Ozdemir N, Hasirci V. Vancomycin release from poly(D,L-lactide) and poly(lactide-co-glycolide) disks. *J Microencapsulation*. 2002;19(1):83–94.
- [13] Lee JS, An TK, Chae GS, et al. Evaluation of in vitro and in vivo antitumor activity of BCNU-loaded PLGA wafer against 9L gliosarcoma. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(1):169–175.
- [14] Lee JS, Chae GS, An TK, et al. Preparation of 5-fluorouracil-loaded poly(L-lactide-co-glycolide) wafer and evaluation of in vitro release behavior. *Macromol Res*. 2003;11(3):183–188.
- [15] Manome Y, Kobayashi T, Mori M, et al. Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet. *Anticancer Res*. 2006;26(5A):3317–3326.
- [16] Ong BY, Ranganath SH, Lee LY, et al. Padietaxel delivery from PLGA foams for controlled release in post-surgical chemotherapy against glioblastoma multiforme. *Biomaterials*. 2009;30(18):3189–3196.
- [17] Ouyang L, Sun Z, Wang D, et al. Smart release of doxorubicin loaded on polyetheretherketone (PEEK) surface with 3D porous structure. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:175–183.
- [18] Snorraddottir BS, Jonsdottir F, Sigurdsson ST, et al. Numerical modelling and experimental investigation of drug release from layered silicone matrix systems. *Eur J Pharm Sci*. 2013;49(4):671–678.
- [19] Snorraddottir BS, Gudnason PI, Scheving R, et al. Release of anti-inflammatory drugs from a silicone elastomer matrix system. *Pharmazie*. 2009;64(1):19–25.
- [20] Cardea S, Baldino L, Scognamiglio M, et al. 3D PLLA/ibuprofen composite scaffolds obtained by a supercritical fluids assisted process. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(4):989–998.
- [21] Salmoria GV, Sibilia F, Henschel VG, et al. Structure and properties of polycaprolactone/ibuprofen rods prepared by melt extrusion for implantable drug delivery. *Polym Bull*. 2017;74(12):4973–4987.
- [22] Vieira ES, Salmoria GV, de Mello Gindri I, et al. Preparation of ibuprofen-loaded HDPE tubular devices for application as urinary catheters. *J Appl Polym Sci*. 2018;135(2):45661.
- [23] Siegel SJ, Winey KI, Gur RE, et al. Surgically implantable long-term antipsychotic delivery systems for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(6):817–823.
- [24] Metzger KL, Shoemaker JM, Kahn JB, et al. Pharmacokinetic and behavioral characterization of a long-term antipsychotic delivery system in rodents and rabbits. *Psychopharmacology*. 2007;190(2):201–211.
- [25] Rabin C, Llang Y, Ehrlichman RS, et al. In vitro and in vivo demonstration of risperidone implants in mice. *Schizophr Res*. 2008;98(1–3):66–78.
- [26] Amann LC, Gandal MJ, Lin R, et al. In vitro-in vivo correlations of scalable PLGA-risperidone implants for the treatment of schizophrenia. *Pharm Res*. 2010;27(8):1730–1737.
- [27] Wang CK, Wang WY, Meyer RF, et al. A rapid method for creating drug implants: translating laboratory-based methods into a scalable manufacturing process. *J Biomed Mater Res Part B*. 2010;93(2):562–572.
- [28] Navitha A, Jogala S, Krishnamohan C, et al. Development of novel risperidone implants using blends of polycaprolactones and in vitro in vivo correlation studies. *J Adv Pharm Technol Res*. 2014;5(2):84–89.
- [29] Saadat E, Abdollahi A, Dorkoosh FA. Fabrication and characterization of risperidone implants as an extended antipsychotic delivery system, exploring the role of excipients. *J Pharm Innov*. 2015;10(2):118–129.
- [30] Ravi GS, Geena V, Joshi J, et al. Design and characterization of aloe emodin dental implants for the treatment of dental caries. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2018;51(1):12–18.
- [31] Nieto K, Pei P, Wang D, et al. In vivo controlled release of fenretinide from long-acting release depots for chemoprevention of oral squamous cell carcinoma recurrence. *Int J Pharm*. 2018;538(1–2):48–56.
- [32] Deepa K, Jaisankar V. Synthesis and characterisation of anti-hyperglycemic drug delivery applications of certain xylitol based copolyester. *Trends Biomater Artif Organs*. 2018;32(3):105–110.
- [33] Zlomke C, Barth M, Mäder K. Polymer degradation induced drug precipitation in PLGA implants - Why less is sometimes more. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;139:142–152.
- [34] Yasukawa T, Kimura H, Kunou N, et al. Biodegradable scleral implant for intravitreal controlled release of ganciclovir. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(2):186–190.
- [35] Williams JA, Yuan X, Dillehay LE, et al. Synthetic, implantable polymers for local delivery of IuDR to experimental human malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(3):631–639.
- [36] Pereira BC, Isreb A, Forbes RT, et al. 'Temporary plasticiser': a novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;135:94–103.
- [37] Sadia M, Arafat B, Ahmed W, et al. Channelled tablets: an innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *J Control Release*. 2018;269:355–363.
- [38] Korte C, Quodbach J. 3D-Printed network structures as Controlled-Release drug delivery systems: dose adjustment, API release analysis and prediction. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(8):3333–3342.
- [39] Cui W, Li X, Zhu X, et al. Investigation of drug release and matrix degradation of electrospun poly(DL-lactide) fibers with paracetamol inoculation. *Biomacromolecules*. 2006;7(5):1623–1629.
- [40] Pouponneau P, Perrey O, Brunon C, et al. Electrospun biore-sorbable membrane eluting chlorhexidine for dental implants. *Polymers*. 2020;12(1):66.
- [41] Eren Boncu T, Uskudar Guclu A, Catma MF, et al. In vitro and in vivo evaluation of linezolid loaded electrospun PLGA and PLGA/PCL fiber mats for prophylaxis and treatment of MRSA induced prosthetic infections. *Int J Pharm*. 2020;573:118758.
- [42] Bil M, Kijeńska-Gawrońska E, Głodkowska-Mrówka E, et al. Design and in vitro evaluation of electrospun shape memory polyurethanes for self-fitting tissue engineering grafts and drug delivery systems. *Mater Sci Eng C*. 2020;110:110675.
- [43] Hanafy AF, Ali HSM, El Achy SN, et al. Dual effect biodegradable dprofloxacin loaded implantable matrices for osteomyelitis: controlled release and osteointegration. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018;44(6):1023–1033.
- [44] Sircoglou J, Gehrke M, Tardivel M, et al. Trans-Oval-Window implants, a new approach for drug delivery to the inner ear: extended dexamethasone release from silicone-based implants. *Otol Neurotol*. 2015;36(9):1572–1579.

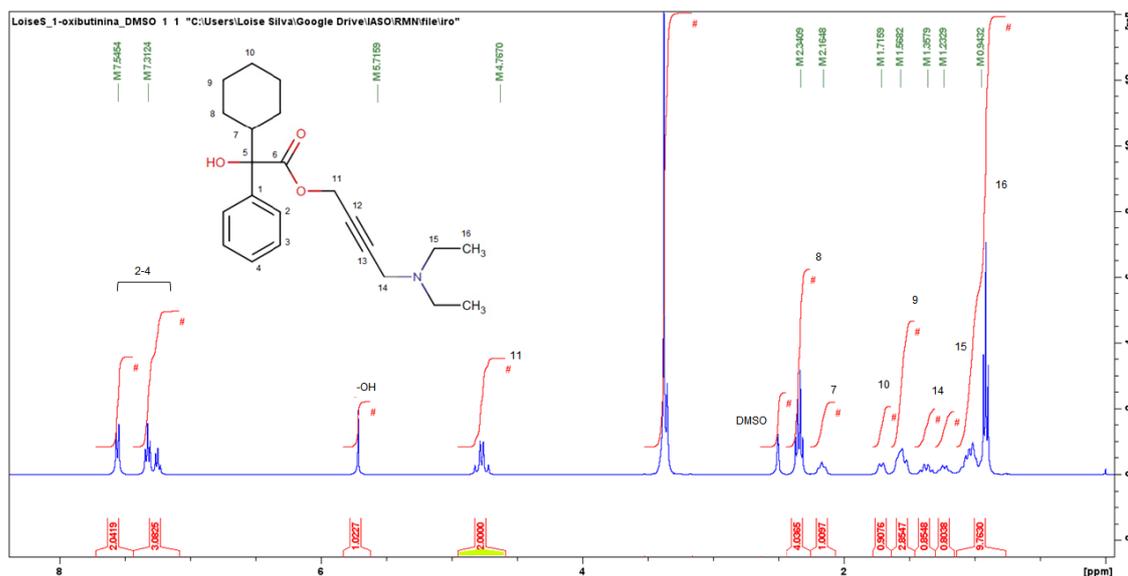
- [45] Li LC, Deng J, Stephens D. Polyanhydride implant for antibiotic delivery—from the bench to the clinic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(7):963–986.
- [46] Weidenauer U, Bodmer D, Kissel T. Microencapsulation of hydrophilic drug substances using biodegradable polyesters. Part II: implants allowing controlled drug release—a feasibility study using bisphosphonates. *J Microencapsul.* 2004;21(2):137–149.
- [47] Rai B, Teoh SH, Huttmacher DW, et al. Novel PCL-based honeycomb scaffolds as drug delivery systems for rhBMP-2. *Biomaterials.* 2005;26(17):3739–3748.
- [48] Costa PF, Puga AM, Diaz-Gomez L, et al. Additive manufacturing of scaffolds with dexamethasone controlled release for enhanced bone regeneration. *Int J Pharm.* 2015;496(2):541–550.
- [49] Hollander J, Genina N, Jukarainen H, et al. Three-Dimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery. *J Pharm Sci.* 2016;105(9):2665–2676.
- [50] Yi HG, Choi YJ, Kang KS, et al. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *J Control Release.* 2016;238:231–241.
- [51] Tappa K, Jammalamadaka U, Ballard DH, et al. Medication eluting devices for the field of OBGYN (MEDOBYN): 3D printed biodegradable hormone eluting constructs, a proof of concept study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182929.
- [52] Wu P, Hu S, Liang Q, et al. A polymer scaffold with drug-sustained release and antibacterial activity. *Int J Polymer Mater Polymer Biomater.* 2020;69(6):398–405.
- [53] Lin S, Chao PY, Chien YW, et al. In vitro and in vivo evaluations of biodegradable implants for hormone replacement therapy: effect of system design and PK-PD relationship. *AAPS PharmSciTech.* 2001;2(3):55–65.
- [54] Salmoria GV, Vieira FE, Muenz EA, et al. Additive manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments. *Polym Test.* 2018;71:312–317.
- [55] Siepmann J, Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J Control Release.* 2012;161(2):351–362.
- [56] Ma P, Gou S, Ma Y, et al. Modulation of drug release by decoration with pluronic F127 to improve anti-Colon cancer activity of electrospun fibrous meshes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;99:591–598.
- [57] Salmoria GV, Ghizoni GB, Gindri IM, et al. Hot extrusion of PE/fluorouracil implantable rods for targeted drug delivery in cancer treatment. *Polym Bull.* 2019;76(4):1825–1838.
- [58] Yang Y, Tang G, Zhang H, et al. Controllable dual-release of dexamethasone and bovine serum albumin from PLGA/beta-tricalcium phosphate composite scaffolds. *J Biomed Mater Res Part B.* 2011;96(1):139–151.
- [59] Kuang X, Chen V, Xu X. Novel approaches to the control of oral microbial biofilms. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6498932–6498932.
- [60] Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, et al. Cytokines and chemokines in periodontitis. *Eur J Dent.* 2020;14(3):483–495.
- [61] Barat R, Srinatha A, Pandit J, et al. Chitosan inserts for periodontitis: influence of drug loading, plasticizer and cross-linking on in vitro metronidazole release. *Acta Pharm.* 2007;57(4):469–477.
- [62] Brito Raj S, Harsha Vardhan Kumar G, Wasim Raja S, et al. Design, characterization and in vitro evaluation of dental implants of aceclofenac sodium for periodontitis. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4(2):142–144.

ANEXO B – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A fim de avaliar a estabilidade da oxibutinina após o processo de extrusão e manufatura aditiva, amostras do fármaco puro e após os processos de fabricação em ambas as formulações de EVA foram analisadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio e de Carbono-13 no espectrômetro Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente para ^1H e ^{13}C). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0,00 ppm) ou ao solvente DMSO-d6 em 2,50 para RMN de ^1H e 39,52 para RMN de ^{13}C . As amostras foram solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado. As amostras de EVA com Oxibutinina permaneceram em DMSO por pelo menos 24 horas antes do início das análises para a extração do fármaco.

O espectro de ^1H NMR (em DMSO-d6) referente a oxibutinina é apresentado na Figura 48. A ressonância em 2,5 ppm refere-se ao solvente DMSO-d6. As ressonâncias em 2,2 ppm surgem dos prótons adjacentes à ligação tripla $\text{C} \equiv \text{C}$ [78]. A ressonância de alta intensidade em 3,2 refere-se à ligação do $-\text{CH}_2$ presente na dietilamina. Os demais grupos funcionais químicos relacionados são apresentados na Tabela 19.

Figura 48 - ^1H NMR da Oxibutinina.



Fonte: o Autor (2023).

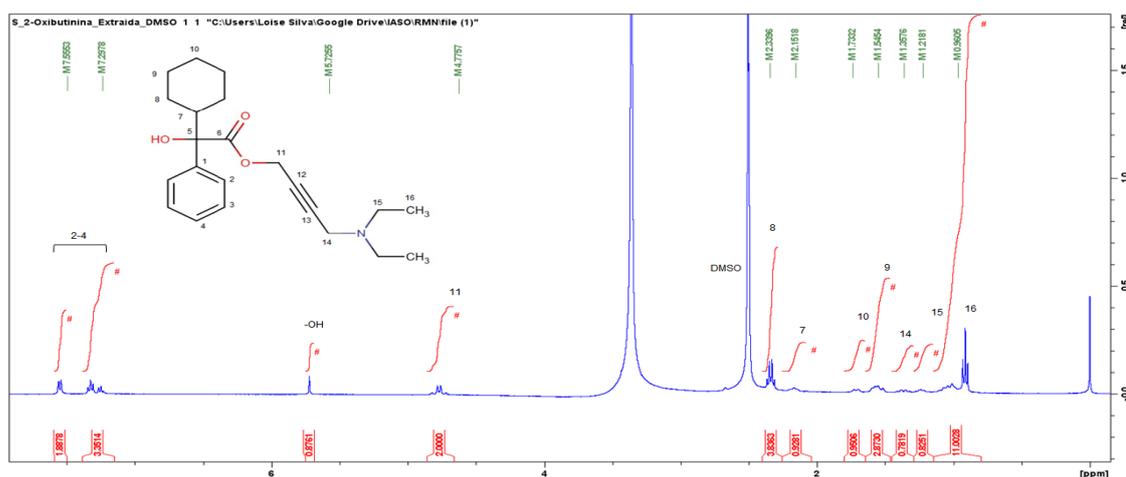
Tabela 19 - Identificação do espectro H1 NRM da Oxibutinina.

Oxibutinina (ppm)	Grupo funcional
1,0-1,1	-CH ₃ terminal
1,3-1,4	-CH ₂ - presente nas ligações ciclohexil
1,6	-CH ₂ - entre o heteroátomo de oxigênio e a ligação C ≡ C
1,7	-CH ₂ - entre a ligação C ≡ C e o nitrogênio
2,2	-CH ₂ - adjacente à ligação C ≡ C
2,5	Solvente DMSO-d ₆
3,2	-CH ₂ - próximo à trietilamina
3,8	-OH hidroxila
7,6	Hidrogênio do grupamento fenil

Fonte: adaptado de KHIRE; VAVIA, 2014 [65].

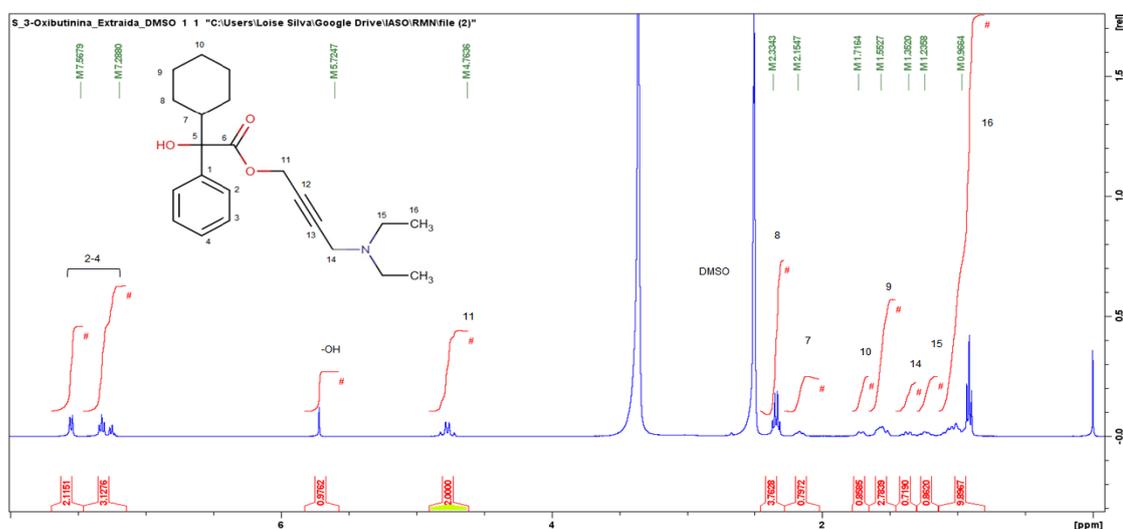
Os espectros de ¹H NMR das amostras EVA_1070_OXI_IMP e EVA_1850_OXI_IMP após extração em DMSO estão apresentados na Figura 49 e Figura 50, respectivamente. A comparação entre os três espectros é apresentada na Figura 51. Conforme pode ser observado, não há variações expressivas nos padrões de sinal de frações do fenil, ciclohexil e hidroxiéster, o que sugere estabilidade da oxibutinina após o processo de fabricação via manufatura aditiva.

Figura 49 - Curvas de distribuição de domínios de 1H obtidos por NMR do EVA_1070_OXI_IMP.



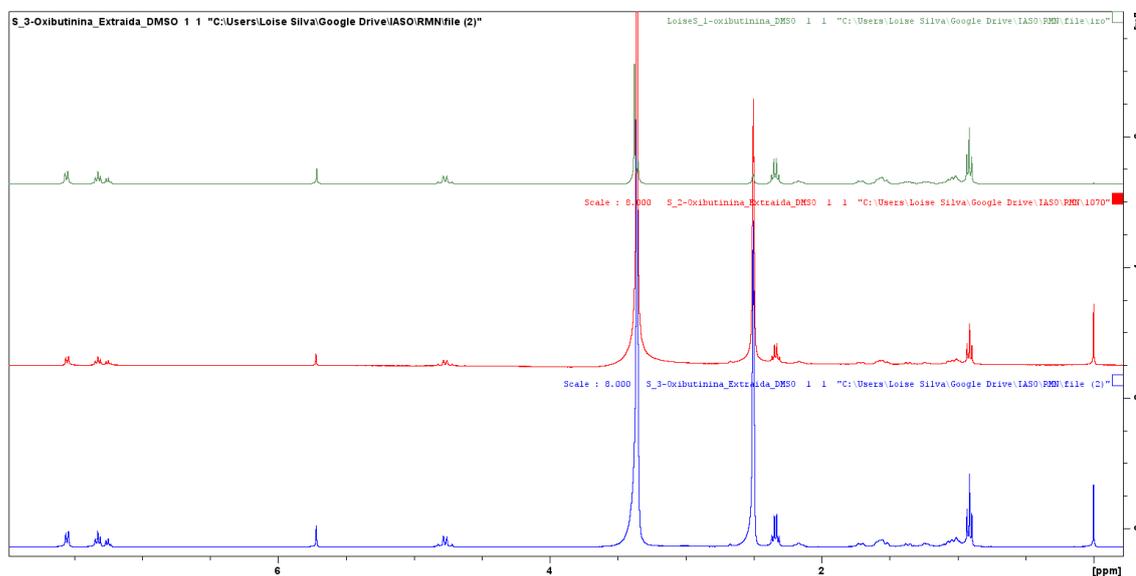
Fonte: o Autor (2023).

Figura 50 - Curvas de distribuição de domínios de ^1H obtidos por NMR do EVA_1850_OXI_IMP.



Fonte: o Autor (2023).

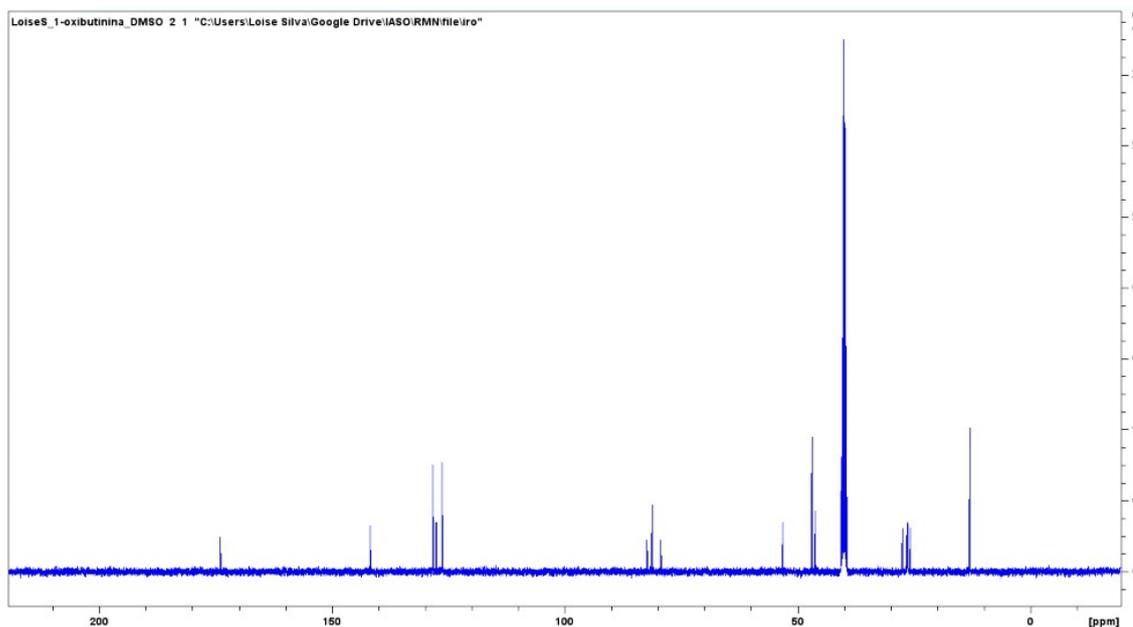
Figura 51 - Curvas de distribuição de domínios de ^1H obtidos por NMR comparativo entre as amostras: Oxibutinin (curva em verde), EVA_1070_OXI_IMP (curva em vermelho) e EVA_1850_OXI_IMP (curva em azul).



Fonte: o Autor (2023).

O espectro de ^{13}C NMR, indicado na Figura 52, apresenta as ressonâncias da ligação $\text{C} \equiv \text{C}$ em 82,6 e 77,9 ppm, comumente encontrado para alcinos.

Figura 52 - Curvas de distribuição de domínios de ^{13}C obtidos por NMR da Oxibutinina.



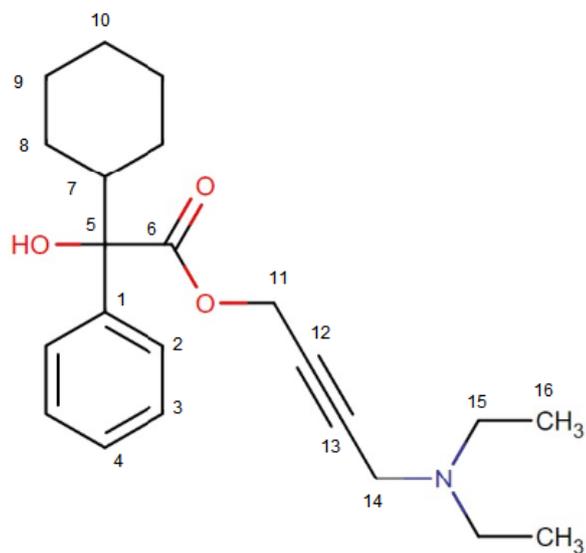
Fonte: o Autor (2023).

Tabela 20 - Identificação do espectro ^{13}C NRM da Oxibutinina.

Oxibutinina (ppm)	Carbono (associado ao desenho esquemático da Figura 53)
127,4	1
126,0	2
128,0	3
142,0	4
81,0	5
174,9	6
46,1	7
27,2	8
26,2	9
54,2	11
39,51	Solvente DMSO.d6
82,6	12
77,9	13
40,9	14
47,3	15
12,8	16

Fonte: adaptado de Canavesi *et al.*, 2016 [79].

Figura 53 – Fórmula química da Oxibutinina base – estrutura esquemática.



Fonte: Pubchem 2022 [45].