

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**SOPHIA MANNES GUESSER DE OLIVEIRA**

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE SULFADIAZINA DE PRATA PARA TRATAMENTO DE  
VAGINOSE BACTERIANA**

Florianópolis

2024

Sophia Mannes Guessser de Oliveira

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE SULFADIAZINA DE PRATA PARA TRATAMENTO DE  
VAGINOSE BACTERIANA**

Trabalho apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina como parte das exigências para a obtenção do título de Engenheira de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria.

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.  
Dados inseridos pelo próprio autor.

Oliveira, Sophia Mannes Guesser de  
Impressão 3D de dispositivo intrauterino com liberação controlada de sulfadiazina de prata para tratamento de vaginose bacteriana / Sophia Mannes Guesser de Oliveira ; orientador, Gean Vitor Salmoria, 2024.  
65 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico,  
Graduação em Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Engenharia de Materiais. 2. Sistemas de liberação de fármaco. 3. Sulfadiazina de Prata. 4. Vaginose bacteriana. 5. Impressão 3D. I. Salmoria, Gean Vitor. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Engenharia de Materiais. III. Título.

Sophia Mannes Guessser de Oliveira

**IMPRESSÃO 3D DE DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE SULFADIAZINA DE PRATA PARA TRATAMENTO DE  
VAGINOSE BACTERIANA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Engenheira de Materiais e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina.

Coordenação do Curso

**Banca Examinadora**

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

Gustavo Ferrari, Dr., Eng.

Universidade Federal de Santa Catarina

Loise Silveira da Silva, Me., Eng.

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e a todos professores, técnicos, servidores, estudantes e demais profissionais que possibilitam um ensino superior de qualidade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria, pelo suporte, orientações e incentivos durante minha graduação e meu desenvolvimento como profissional e pessoa.

A todos integrantes do NIMMA, pelo auxílio e compartilhamento de conhecimentos.

Ao LEBm e sua equipe, por todos os aprendizados, tutorias e oportunidade de crescimento.

À minha querida mãe, pelo carinho, amor e dedicação aos filhos.

Ao meu pai, em memória, por sempre me incentivar nos estudos e me mostrar que sempre devemos seguir nossos sonhos.

Ao Vi por todos esses anos de parceria, risadas e momentos.

Ao Gabriel pelo companheirismo, apoio e conexão.

As minhas amigas, por estarem comigo em várias etapas e conquistas da vida.

Aos meus amigos e colegas da graduação, pela convivência e trocas durante essa jornada.

*"In nature, nothing is perfect and everything is perfect. Trees can be contorted, bent  
in weird ways, and they're still beautiful"*

Alice Walker

## RESUMO

A vaginose bacteriana (VB) é uma infecção vaginal causada pela alteração na microbiota vaginal natural e crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas. A VB é a doença do trato vaginal inferior que mais afeta mulheres em idade fértil, sendo causada por inúmeras bactérias, mas na maioria dos casos, pela *Gardnerella vaginalis*. Os tratamentos atuais consistem em medicamentos por via oral ou por cremes vaginais, entretanto, com altas dosagens de agente terapêutico que, muitas vezes, são eliminados pelo corpo antes de reagir com o organismo. Porém tratamentos alternativos também estão disponíveis e cada vez estudados no âmbito científico e comercial. Os sistemas de liberação de fármaco (SLFs) são dispositivos capazes de armazenar e liberar de forma prolongada e controlada, no local de ação. Devido ao controle da liberação dos fármacos, diminuem o risco de toxicidade e reações adversas e aumentam a disponibilidade do agente terapêutico no local específico. Os dispositivos intrauterinos (DIUs) apresentam essa característica de controle da liberação de medicamento, sendo muito utilizados como método contraceptivo e de reposição hormonal em mulheres com útero. A sulfadiazina de prata (AgSD) é um agente terapêutico de ação antimicrobiana muito utilizado em tratamentos de queimaduras e colpites, com formulações em creme contendo 1% em peso. Sendo assim, o presente trabalho fabricou dispositivos intrauterinos através da fabricação por filamento fundido (FFF) utilizando filamentos de poliuretano termoplástico (TPU), com concentrações de 10 wt.% e 20 wt.% de sulfadiazina de prata. Para a caracterização físico-química e térmica dos filamentos e dos DIUs foram realizados ensaios de DSC, FTIR, MEV e de análise do comportamento de liberação do medicamento em meio controlado. Os resultados encontrados indicam que foi possível a fabricação dos dispositivos com a incorporação de fármaco e a distribuição da sulfadiazina de prata na matriz polimérica mostrou-se heterogênea. O ensaio de liberação de fármaco indicou que a taxa de liberação de medicamento no período total de ensaio dos DIUs foi de 0,53 % e 0,62% para as concentrações de 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD.

**Palavras-chave:** Sistemas de liberação de fármaco. Sulfadiazina de Prata. Impressão 3D.

## ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is a vaginal infection caused by changes in the natural vaginal microbiota and excessive growth of anaerobic bacteria. BV is the disease of the lower vaginal tract that most affects women of childbearing age, being caused by numerous bacteria, but in most cases, by *Gardnerella vaginalis*. Current treatments consist of oral medications or vaginal cream, however, with high dosages of therapeutic agent that are often eliminated by the body before reacting with the body. However, alternative treatments are also available and are increasingly being studied. Drug delivery systems (DDS) are devices capable of storing and releasing drugs in a controlled and localized manner in an system. Due to the control of drug release, the risk of toxicity and adverse reactions decreases and increases the availability of the therapeutic agent at the specific location. Intrauterine devices (IUDs) have this characteristic of controlling the release of medication, being widely used as a contraceptive and hormone replacement method in women with a uterus. Silver sulfadiazine (AgSD) is a therapeutic agent with antimicrobial action widely used in the treatment of burns and colpitis, with cream formulations containing 1% by weight. Therefore, the present work aimed to manufacture intrauterine devices through fused filament manufacturing (FFF) using thermoplastic polyurethane (TPU) filaments, with concentrations of 10 wt.% and 20 wt.% of silver sulfadiazine. The characterization of the filaments and IUDs was carried out using DSC, FTIR, SEM tests and analysis of the drug release behavior in a controlled environment. The results found indicate that it was possible to manufacture the devices with the drug's incorporation, the distribution of silver sulfadiazine in the matrix was heterogeneous. The drug release test indicated that the drug release rate from the IUDs was 0.53% and 0.62% for concentrations of 10 wt.% and 20 wt.% of AgSD.

**Keywords:** Drug delivery systems. Silver sulfadiazine. 3D printing.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação de célula epitelial vaginal revestida pela bactéria <i>Gardnerella vaginalis</i> .....	13
Figura 2 - Esquema dos tratamentos usuais e alternativos para vaginose bacteriana. ....	14
Figura 3 - Estrutura química da sulfadiazina de prata. ....	15
Figura 4 - Diferença de variação de concentração de fármaco pela liberação controlada (A) e terapia convencional (B). ....	17
Figura 5 - Diferentes tipos de <i>Drug Delivery Systems</i> (DDS). ....	18
Figura 6 - Representação dos dispositivos intrauterinos e local de aplicação. ....	19
Figura 7 – Aplicação dos Biomateriais. ....	21
Figura 8 – Formação das ligações uretânicas. ....	22
Figura 9 - Representação dos componentes de uma extrusora de rosca simples e possíveis produtos fabricados. ....	24
Figura 10 – Esquema de impressora 3D FFF. ....	26
Figura 11 – Equipamentos para a fabricação dos filamentos: resfriadora e tracionadora (A) e extrusora de bancada (B). ....	29
Figura 12 - Geometria e dimensões dos dispositivos intrauterinos. ....	31
Figura 13 - Tubos de ensaio contendo PBS com filamento (esquerda) e corpo de prova (direita) utilizados nas análises de liberação de fármaco. ....	34
Figura 14 - Filamentos e dispositivos intrauterinos de TPU puro (A), TPU com 10 wt.% de AgSD (B) e TPU com 20 wt.% de AgSD (C). ....	35
Figura 15 - Imagem obtida no MEV com aumento de 1000x da sulfadiazina de prata. ....	36
Figura 16 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 250x da superfície dos filamentos: A) TPU puro; B) TPU com 10 wt.% de AgSD; C) TPU com 20 wt.% de AgSD. ....	37
Figura 17 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos: A) TPU puro; B) TPU com 10 wt.% de AgSD; C) TPU com 20 wt.% de AgSD. ....	37
Figura 18 - Análise de EDS para os filamentos de TPU com 10 wt.% (superior) e 20 wt.% (inferior) de AgSD. ....	38

Figura 19 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos DIUs : A) TPU puro; B) 10 wt.% de AgSD; C) 20 wt.% de AgSD. ....	39
Figura 20 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 3000x da seção transversal dos DIUs contendo 10 wt.% (A) e 20 wt.% (B) de AgSD e as respectivas dispersões do fármaco. ....	40
Figura 21 - Análise de EDS para os DIUs de TPU com 10 wt.% (superior) e 20 wt.% (inferior) de AgSD. ....	41
Figura 22 - Curva de DSC da sulfadiazina de prata. ....	42
Figura 23 - Termograma da rampa de aquecimento no DSC do TPU <i>pellet</i> , filamento puro e filamentos contendo AgSD. ....	43
Figura 24 – Termograma da rampa de aquecimento no DSC do TPU <i>pellet</i> e DIUs nas diferentes concentrações. ....	44
Figura 25 - Espectros de FTIR da AgSD, TPU <i>pellet</i> e filamentos de TPU puro, com 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD. ....	46
Figura 26 - Espectros de FTIR da sulfadiazina de prata, TPU <i>pellet</i> e DIUS de TPU com 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD. ....	47
Figura 27 - Curva de calibração e sua respectiva equação da reta da sulfadiazina de prata em PBS (pH = 7,4), utilizada como base para as análises de liberação de fármaco. ....	48
Figura 28 - Curva de liberação de AgSD por coleta (superior) e acumulada (inferior) para os filamentos contendo 10 wt.% (esquerda) e 20 wt.% (direita) de fármaco. ....	50
Figura 29 - Curva de liberação de AgSD por coleta (superior) e acumulada (inferior) para os DIUs contendo 10 wt.% (esquerda) e 20 wt.% (direita) de fármaco. ....	50

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros de impressão dos dispositivos intrauterinos.....	32
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgSD	Sulfadiazina de prata
DDS	<i>Drug delivery system</i>
DIU	Dispositivo intrauterino
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva
FFF	Fabricação por filamento fundido
FTIR	Espectroscopia eletrônica por transformada de Fourier
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
SLF	Sistema de liberação de fármaco
TPU	Poliuretano termoplástico
UV-vis	Espectroscopia UV/visível
VB	Vaginose bacteriana

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	Objetivo Geral .....	14
1.2	Objetivos específicos .....	14
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>12</b>
2.1	Vaginose Bacteriana (VB) .....	12
2.2	Sulfadiazina de Prata (AgSD) .....	14
2.3	Sistemas de liberação de fármaco (SLF) .....	16
2.3.1	Dispositivo intrauterino (DIU) .....	19
2.4	Biomateriais .....	20
2.4.1	Poliuretano Termoplástico (TPU) .....	22
2.5	Extrusão .....	23
2.6	Impressão 3D por fabricação por filamento fundido (FFF) .....	25
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
3.1	Materials .....	28
3.1.1	Poliuretano Termoplástico (TPU) .....	28
3.1.2	Sulfadiazina de Prata (AgSD) .....	28
3.2	Métodos .....	28
3.2.1	Fabricação dos filamentos .....	28
3.2.2	Impressão 3D por FFF .....	30
3.2.3	Caracterização das amostras .....	32
3.2.3.1	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	32
3.2.3.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	32
3.2.3.3	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) .....	33
3.2.4	Ensaio de liberação de fármaco .....	33
3.2.4.1	Curva de calibração .....	33
3.2.4.2	Monitoramento da liberação de sulfadiazina de prata .....	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>35</b>
4.1	Impressão 3D por FFF dos DIUs .....	35
4.2	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	35
4.2.1	Filamentos .....	36
4.2.2	Dispositivos intrauterinos .....	39
4.3	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	41

4.3.1	Filamentos.....	42
4.3.2	Dispositivos intrauterinos .....	44
<b>4.4</b>	<b>Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).</b>	<b>45</b>
4.4.1	Filamentos.....	45
4.4.2	Dispositivos intrauterinos .....	46
<b>4.5</b>	<b>Ensaio de liberação de fármaco .....</b>	<b>47</b>
4.5.1	Curva de calibração .....	47
4.5.2	Análise de liberação de fármaco .....	48
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana se caracteriza pelo desequilíbrio da flora vaginal, associado a uma diminuição do número de espécies saudáveis, que proporcionam a proteção contra bactérias infecciosas, como os *Lactobacillus*, e o crescimento de uma variedade de bactérias anaeróbicas patogênicas, com destaque para a *Gardnerella vaginalis* (JAVED, PARVAIZ, MANZOOR, 2019). Esta infecção atinge mulheres em idade fértil, principalmente de 15 a 44 anos, sendo sexualmente relacionada, mas não considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) (RUSSO, KARADJA, SETA, 2019).

Esta doença implica em diversas complicações obstétricas e ginecológicas, incluindo aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, infecções pós-parto por cesariana, ruptura prematura de membranas e risco aumentado para contrair ISTs (RUSSO, KARADJA, SETA, 2019), em especial, o HIV (TOMÁS *et al.*, 2020; JAIN *et al.*, 2018).

Os sintomas clínicos associados a vaginose bacteriana são, geralmente, aumento do corrimento vaginal, fino, cinza esbranquiçado e homogêneo, com odor semelhante ao de peixe e queimação (GREENBAUM *et al.*, 2019). Os tratamentos atuais consistem em antibióticos como, Nitroimidazol oral ou vaginal, creme Clindamicina, Secnidazol, Tinidazol e Metronidazol, sendo este, o medicamento mais utilizado, tanto por via oral quanto local (JAVED, PARVAIZ, MANZOOR, 2019).

A taxa de prevalência da vaginose bacteriana, no mundo, é de 29,2%, enquanto o índice de recorrência após 6 meses do tratamento é elevado, próximo de 76%. Isto ocorre devido à resistência dos biofilmes bacterianos contra a ação dos antibióticos (JONES, 2019). Entretanto, tratamentos alternativos também estão disponíveis no mercado e cada vez mais sendo desenvolvidos, como os sistemas de liberação de fármaco (SLF) (TOMÁS *et al.*, 2020).

Os SLFs são sistemas tecnológicos que permitem o armazenamento e envio do medicamento de forma controlada à um local específico do organismo (RAYAPROLU, STRAWSER, ANYARAMBHATLA, 2018). As vantagens de seu uso estão na minimização dos riscos de toxicidade e otimização da entrega do fármaco (AULTON, 2005). Existem diferentes rotas de fabricação para estes dispositivos, sendo uma delas, a fabricação por filamento fundido (FFF), uma técnica de manufatura aditiva

que possibilita a produção de objetos com geometrias complexas e anatômicas (GIANNOPOULOS *et al.*, 2016). Além disso, a FFF permite a fabricação de medicamentos personalizados, os quais apresentam produção insuficiente por meio dos processos industriais atuais (AZAD *et al.*, 2020; LIGON *et al.*, 2017).

## 1.1 Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo a fabricação por filamento fundido (FFF) de dispositivos intrauterinos (DIU) em poliuretano termoplástico (TPU) com 10% e 20% em peso de Sulfadiazina de Prata (AgSD) para uso no tratamento da vaginose bacteriana.

## 1.2 Objetivos específicos

- a) Fabricar filamentos de TPU puro e contendo 10% e 20% em peso de sulfadiazina de prata por meio da técnica de extrusão.
- b) Produzir DIUs, por meio de impressão 3D de fabricação por filamento fundido (FFF), a partir dos filamentos de TPU contendo 10% e 20% em peso de AgSD.
- c) Avaliar a presença e dispersão da sulfadiazina de prata nos filamentos e DIUs por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia por energia dispersiva (EDS) e espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR).
- d) Avaliar o comportamento térmico dos filamentos e DIUs por meio de caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC).
- e) Avaliar o comportamento de liberação da sulfadiazina de prata nos filamentos e dispositivos fabricados.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Vaginose Bacteriana (VB)

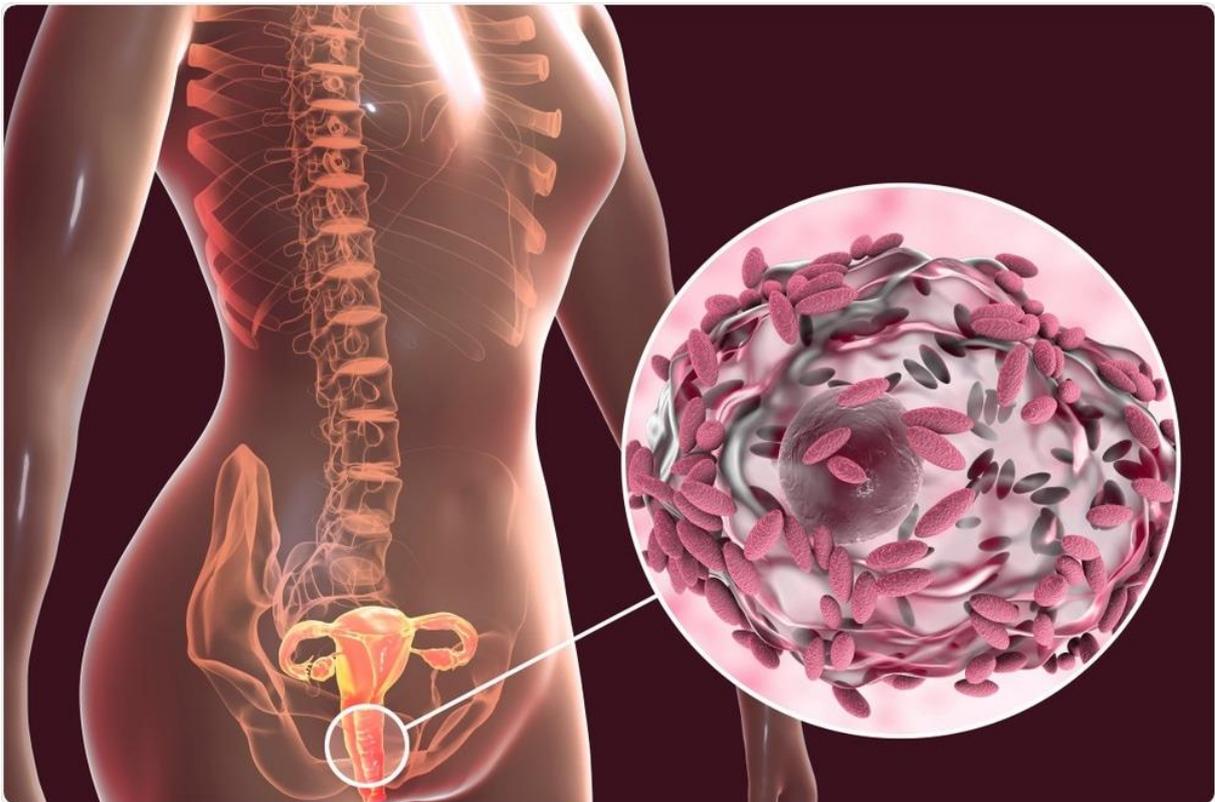
A vaginose bacteriana (VB) é a doença do trato genital inferior que mais afeta as mulheres em idade fértil, com estimativa de ocorrência entre 5 a 70% dessas mulheres em diferentes etapas da vida (JAVED, PARVAIZ, MANZOOR, 2019). Das inúmeras infecções vaginais existentes, a vaginose bacteriana se destaca pela variedade de sintomas inflamatórios da mucosa (CHANG, 2013), decorrentes de uma alteração na microbiota vaginal, com diminuição do número de lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio e crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas (RUSSO, KARADJA, SETA, 2019). Clinicamente, manifesta-se de forma frequente pelo aumento do corrimento vaginal, pouco espesso, leitoso ou cinza, e alteração do odor natural para cheiro de peixe (GREENBAUM *et al.*, 2019).

Apesar de não ser considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), a vaginose bacteriana é uma doença sexualmente associada. Apresenta complicações na gravidez e risco de gravidez adversa, como ruptura prematura das membranas, parto prematuro e endometrite pós cesariana. Além disso, a VB também está associada ao risco aumentado para aquisição de outras ISTs (RUSSO, KARADJA, SETA, 2019), principalmente HIV, bem como infecções após interrupção da gravidez, inserção de dispositivos intrauterinos e histerectomia vaginal e abdominal (TOMÁS *et al.*, 2020; JAIN *et al.*, 2018).

Os critérios para diagnósticos são simples e podem ser usados com alto índice de sucesso nos laboratórios. Os padrões clínicos mais utilizados são os critérios de Amsel, nos quais três dos quatros critérios devem ser atingidos para o diagnóstico clínico da VB, sendo eles: pH vaginal superior a 4,5; presença de células alvo no líquido vulvar; presença de corrimento vaginal uniforme e leitosa esbranquiçada e secreção vaginal com odor de peixe após adição de 10% hidróxido de potássio (KOH) (AMSEL, 1983). Para detecção das células guia, o exame bacterioscópico pigmentado pelo Gram é o método mais utilizado (VERSTRAELEN, VERHELST, 2009), apresentando 89% de sensibilidade e 83% de especificidade (COLEMAN, GAYDOS, 2018).

As bactérias podem ser divididas em dois grupos: bacilos Gram positivos, como *Staphylococcus*; e bacilos Gram negativos, como *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Bacteroides*. Sua classificação é definida de acordo com a cor que adquirem após o teste de coloração de Gram, sendo as positivas azuis e as negativas vermelhas, ambas causando diferentes infecções e sensíveis a diferentes antibióticos (BUSH; SCHMIDT, 2022). A *Gardnerella vaginalis*, representada na Figura 1, é um dos organismos mais associados à VB. Presente em 83-94% das mulheres com sinais clínicos, em especial com fluido vaginal com pH superior a 4,5 e com odor de peixe, e em 36-55% nos casos assintomáticos, observando exames laboratoriais (HILLIER, 1993). Diversas bactérias também podem causar a vaginose bacteriana, como *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia aminionii*, *Sneathia* e entre outras (JONES, 2019).

Figura 1 - Representação de célula epitelial vaginal revestida pela bactéria *Gardnerella vaginalis*.



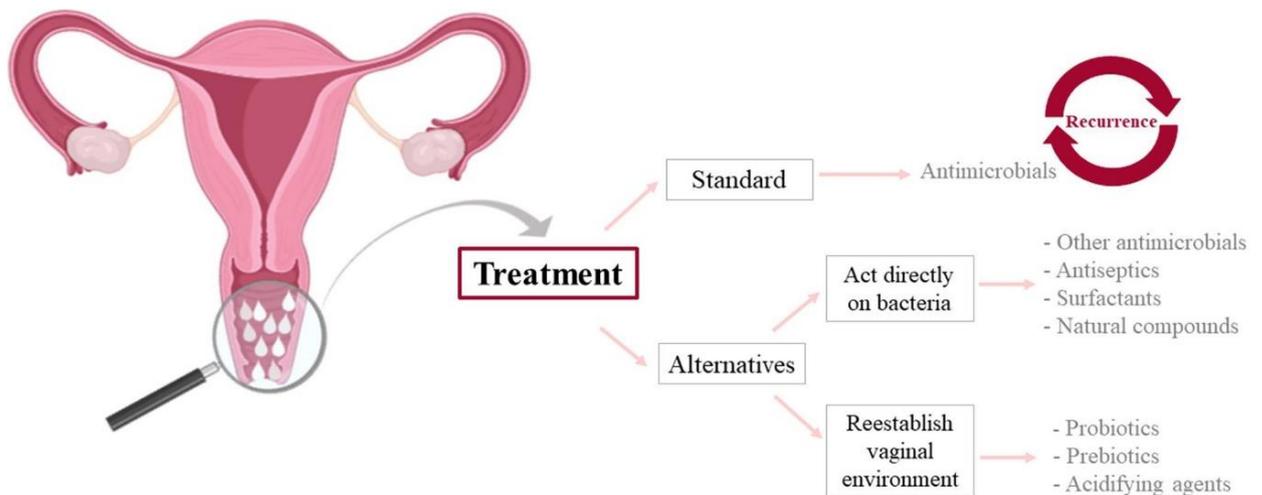
Fonte: KATERYNA KON - Shutterstock

As diretrizes de 2015 dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças Sexualmente Transmissíveis recomendam para o tratamento de vaginose bacteriana o uso de antibióticos, como metronidazol (MTZ) oral e gel intravaginal e creme de

clindamicina. A taxa de cura gira em torno de 70 a 80%, sendo a falha do tratamento a causa mais provável para uma reinfecção. Embora a vaginose bacteriana apresente um tratamento rápido, sua recorrência nas mulheres é comum em virtude da ineficiência do tratamento (JONES, 2019).

Tratamentos alternativos também são utilizados na intervenção da vaginose bacteriana como, transplante de microbiota vaginal, prebióticos, probióticos, dieta, controle do pH e outros (JAVED, PARVAIZ, MANZOOR, 2019). A Figura 2 esquematiza os tratamentos atuais utilizados para vaginose bacteriana.

Figura 2 - Esquema dos tratamentos usuais e alternativos para vaginose bacteriana.



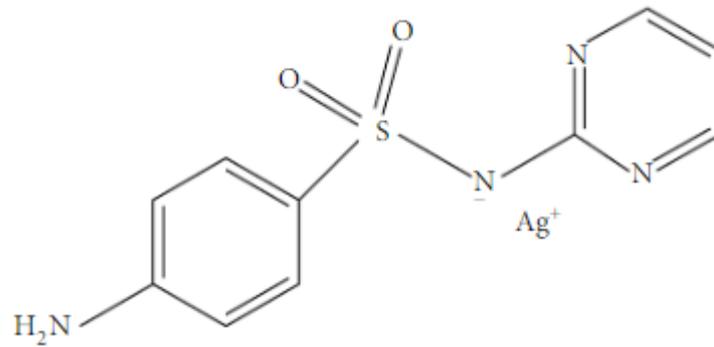
Fonte: TOMÁS. *et al.*, 2020.

Estudos atuais também visam desenvolver novos tratamentos para a VB. Utomo *et al.* (2022) propôs dispositivos intravaginais com liberação prolongada de antibiótico MTZ, fabricados por impressão 3D por extrusão semi-sólida para tratamento de vaginose bacteriana. Os dispositivos apresentaram resultados satisfatórios, inibindo o crescimento da *Gardnerella vaginalis* e sustentando a liberação de antibiótico por até nove dias de tratamento.

## 2.2 Sulfadiazina de Prata (AgSD)

A sulfadiazina de prata é um composto de fórmula molecular  $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ , ponto de fusão em  $265^{\circ}C$  (DRUG BANK ONLINE) e sua estrutura química está representada na Figura 3.

Figura 3 - Estrutura química da sulfadiazina de prata.



Fonte: KONOP *et al.*, 2016.

A sulfadiazina de prata é um agente terapêutico à base de sulfonamida (ULLAH, 2019) de ação antimicrobiana, principalmente utilizado em tratamento de queimaduras de 2° e 3° grau e outras infecções de pele como escaras, piodermites e recuperação do tecido cutâneo em úlceras varicosas infectadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012). Seu uso nos tratamentos é geralmente à base de cremes com formulações contendo 1 wt.% de AgSD (OAKS, CINDASS, 2023).

Este agente terapêutico de baixa toxicidade possui efeitos antibactericidas e antifúngicos devido a liberação controlada de íons de prata (OAKS, CINDASS, 2023), os quais são liberados lentamente em contato com o cloreto de sódio dos fluidos corporais (FOX, MODAK, 1974). Sua ação antimicrobiana bactericida é de amplo espectro, sendo eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, assim como em algumas leveduras (FOX, MODAK, 1974; OPASANON, MUANGMAN, NAMVIRIYACHOTE, 2010). A sulfadiazina de prata age na parede e membrana celular das bactérias, aumentando sua permeabilidade através da interferência na replicação e transcrição do DNA e da modificação direta da membrana celular (FOX, MODAK, 1974; DURÁN, 2016).

Em estudo, Ferrari *et al.* (2002) utilizando creme ginecológico de 1% de Sulfadiazina de Prata Micronizada no tratamento de diferentes colpites, mostrou resultados satisfatórios da sulfadiazina de prata no tratamento de vaginose bacteriana. Dos 26 casos estudados de vaginose bacteriana, apenas duas pacientes precisaram repetir o tratamento. Nenhum efeito colateral devido a utilização dos cremes foi observado no estudo, indicando bons resultados de eficácia da sulfadiazina de prata no tratamento de vaginose bacteriana.

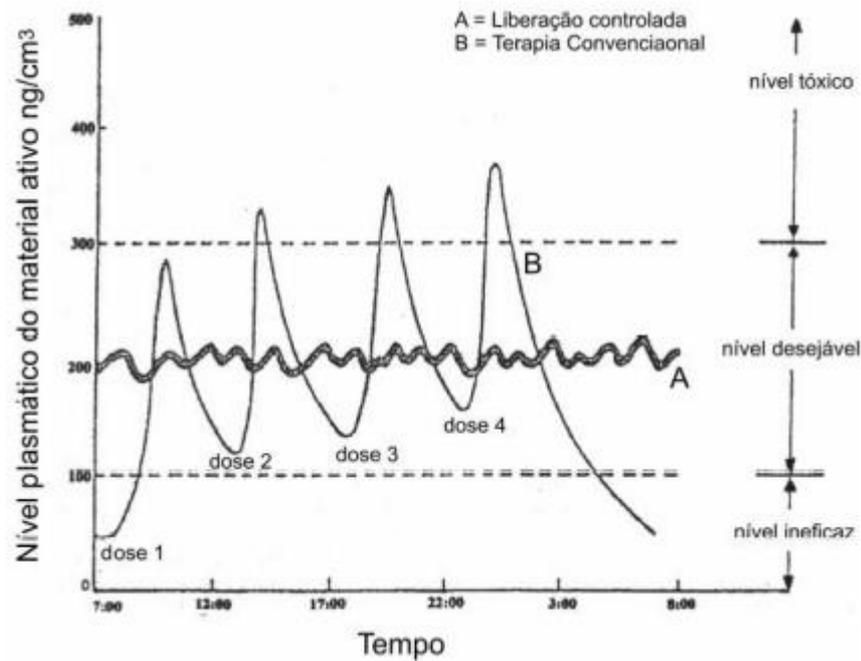
### 2.3 Sistemas de liberação de fármaco (SLF)

Sistemas de liberação de fármacos (SLF), também conhecidos como *Drug Delivery Systems* (DDS) são sistemas tecnológicos que formulam e armazenam adequadamente moléculas de medicamento. Esses sistemas maximizam a eficácia terapêutica e minimizam o acúmulo de fármaco fora do local alvo por acelerarem o alcance e entrega do medicamento na parte específica do corpo (RAYAPROLU, STRAWSER, ANYARAMBHATLA, 2018).

A introdução dos medicamentos no organismo pode ser feita por diferentes formas, que frequentemente, nos tratamentos convencionais, é caracterizada por altas dosagens de fármaco. Essas doses elevadas acabam, em sua maioria, sendo eliminadas pelo corpo sem exercer qualquer atividade ou efeitos colaterais, principalmente quando administrados por via oral (DAVOODI *et al.*, 2018). Em virtude desta questão, e dos avanços na farmacologia molecular, surgiu-se a necessidade de desenvolvimento de tecnologias inteligentes com liberação controlada e localizada de agente terapêutico (VERMA, GARG, 2002).

Os SLFs, em contrapartida, permitem uma liberação controlada de medicamento, evitando variações de sua concentração no organismo e aumentando sua disponibilidade no local do tratamento. Logo, os riscos de toxicidade, impacto e frequência de possíveis reações adversas é reduzido ou minimizado (AULTON, 2005), melhorando a biocompatibilidade, eficácia do tratamento e segurança dos agentes terapêuticos (BRUSCHI, 2015; FELTON *et al.*, 2018). A comparação entre concentração de fármaco na terapia convencional e na liberação controlada está representada na Figura 4.

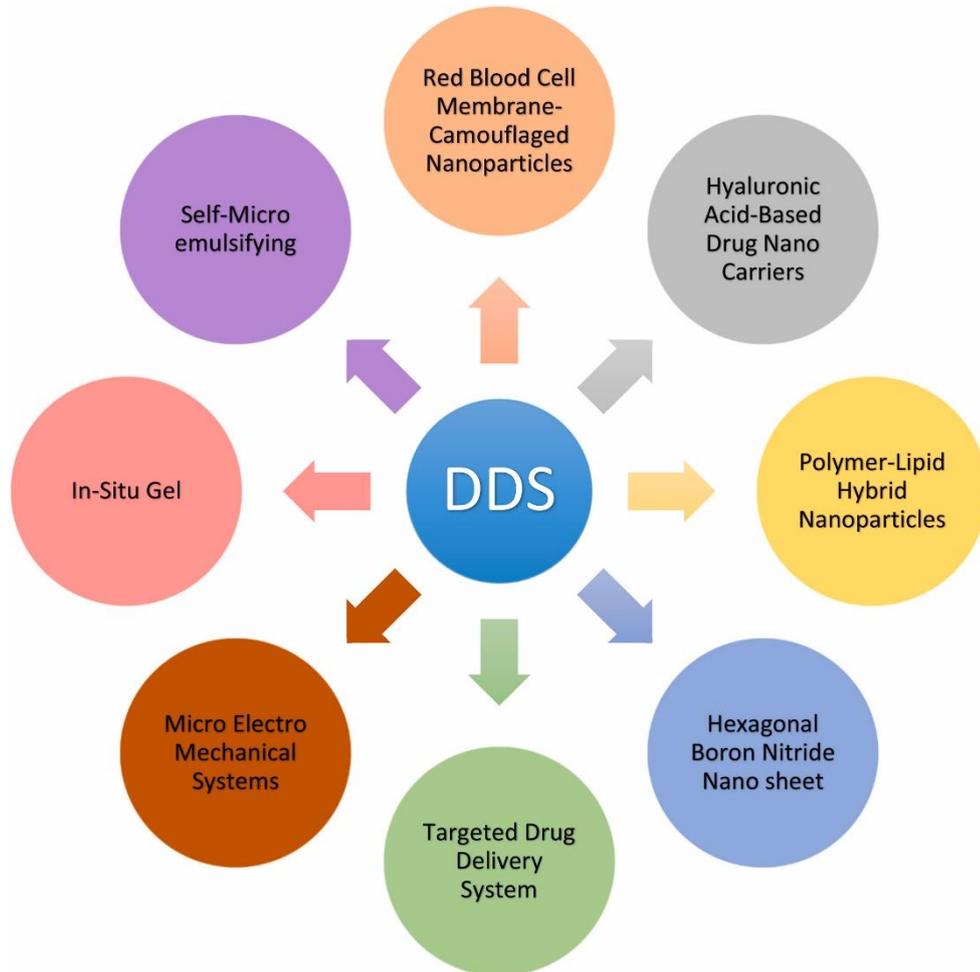
Figura 4 - Diferença de variação de concentração de fármaco pela liberação controlada (A) e terapia convencional (B).



Fonte: GRAHAM, 1978.

O controle da liberação do agente terapêutico pode ser modificado a partir do uso de materiais inteligentes (do inglês, smart materials), os quais reagem de acordo com os estímulos corporais como, alteração de pH, oxidação, concentração enzimática e temperatura (DAVOODI *et al.*, 2018). Os SLFs atuais apresentam propriedades melhoradas como, tamanho de partícula menor, permeabilidade e solubilidade aumentada, eficácia, direcionamento a locais específicos, estabilidade e distribuição sustentada (FAHEEM, ABDELKADER, 2020; RAHMAN *et al.*, 2020). Alguns dos atuais SLFs para diversos fins terapêuticos podem ser observados na Figura 5.

Figura 5 - Diferentes tipos de *Drug Delivery Systems* (DDS).



Fonte: EZIKE, 2023.

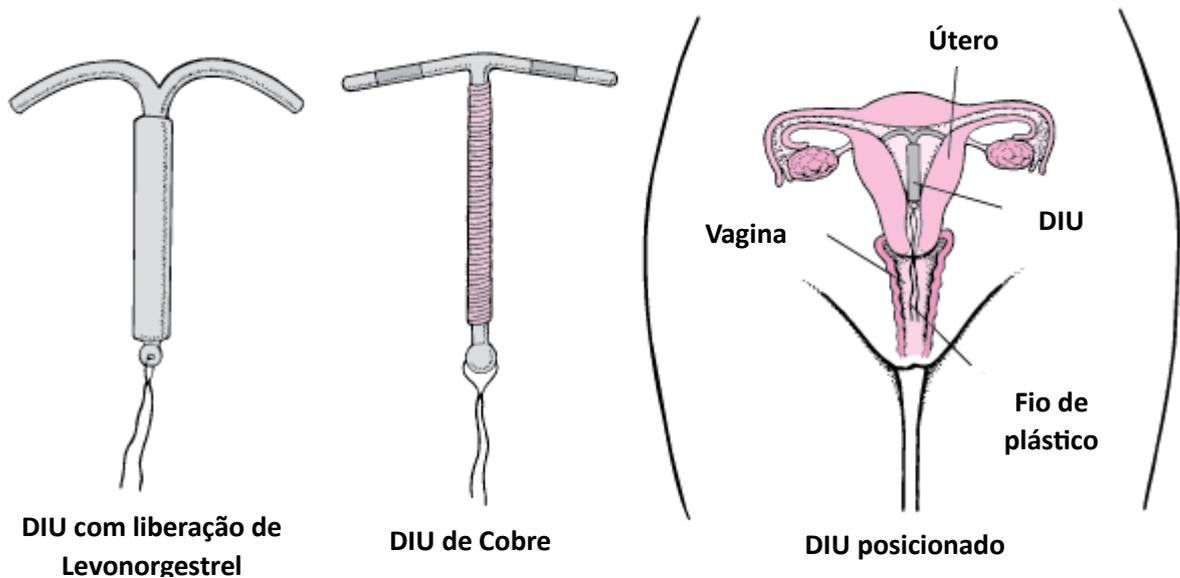
Os polímeros possuem uma participação importante nos sistemas de liberação de fármacos, visto que esses dispositivos necessitam de variadas propriedades físico químicas de materiais (BHATT *et al.*, 2021). Devido a eficácia, baixo custo, versatilidade e capacidade de serem fabricados por meio de técnicas tradicionais, os materiais poliméricos são estudados como possíveis componentes dos SLFs (LOPES, LOBO, COSTA, 2005). Os polímeros mais utilizados nos dispositivos fabricados por filamento fundido (FFF) são o policaprolactona (PCL), poliuretano termoplástico (TPU), poli (ácido láctico) (PLA), copolímero etileno acetato de vinila (EVA), poli (acetato de vinila) (PVA) e outros (AZAD *et al.*, 2020).

### 2.3.1 Dispositivo intrauterino (DIU)

O dispositivo intrauterino (DIU) é um método contraceptivo reversível e de longa duração, que apresenta uma das maiores eficácias contra contracepção em mulheres (KAVANAUGH, JERMAN, 2018), também sendo muito utilizado com o objetivo de reposição hormonal. Atualmente, todos os DIUs disponíveis no mercado são em formato de “T” e inseridos na região do útero (MAJOR, FUENMAYOR, MCCONVILLE, 2016). Estudos apontam que a largura do útero de mulheres nulíparas pode ser mais estreita que a largura dos DIUs geralmente comercializados. Portanto, o tamanho adequado do dispositivo varia de acordo com a característica do útero da mulher, sendo necessários exames de ultrassom anteriores a sua aplicação para determinação do tamanho adequado do dispositivo (WILDEMEERSCH *et al.*, 2021).

Os DIUs são fabricados de materiais flexíveis devido a necessidade da deformação da estrutura em T para a aplicação. A US Food and Drug Administration (FDA) aprova alguns dispositivos intrauterinos fabricados de polietileno, classificados em DIUs de cobre e DIUs hormonais (NELSON, MASSOUDI, 2016). A Figura 6 ilustra os dispositivos intrauterinos comercializados e posicionamento no corpo humano.

Figura 6 - Representação dos dispositivos intrauterinos e local de aplicação.



Fonte: Adaptado de CASEY, 2023.

Os dispositivos com hormônios utilizam da liberação da progesterona sintética Levonorgestrel para a finalidade contraceptiva, geralmente escolhido por mulheres que desejam reduzir o fluxo menstrual. Já os DIUs de cobre induzem mudanças bioquímicas e morfológicas de ação inflamatória e citotóxica no endométrio, resultando em efeito espermicida, em virtude da liberação dos íons de cobre no útero. Normalmente inseridos em mulheres sem problemas com o fluxo menstrual e que possuem restrição hormonal ou pretendem evitar complicações oriundas da reposição hormonal (NELSON, MASSOUDI, 2016).

Com a finalidade de aumentar a segurança e reduzir os possíveis desconfortos durante este tratamento, atualmente, novos dispositivos intrauterinos estão em estudo e processo de desenvolvimento (NELSON, MASSOUDI, 2016).

## 2.4 Biomateriais

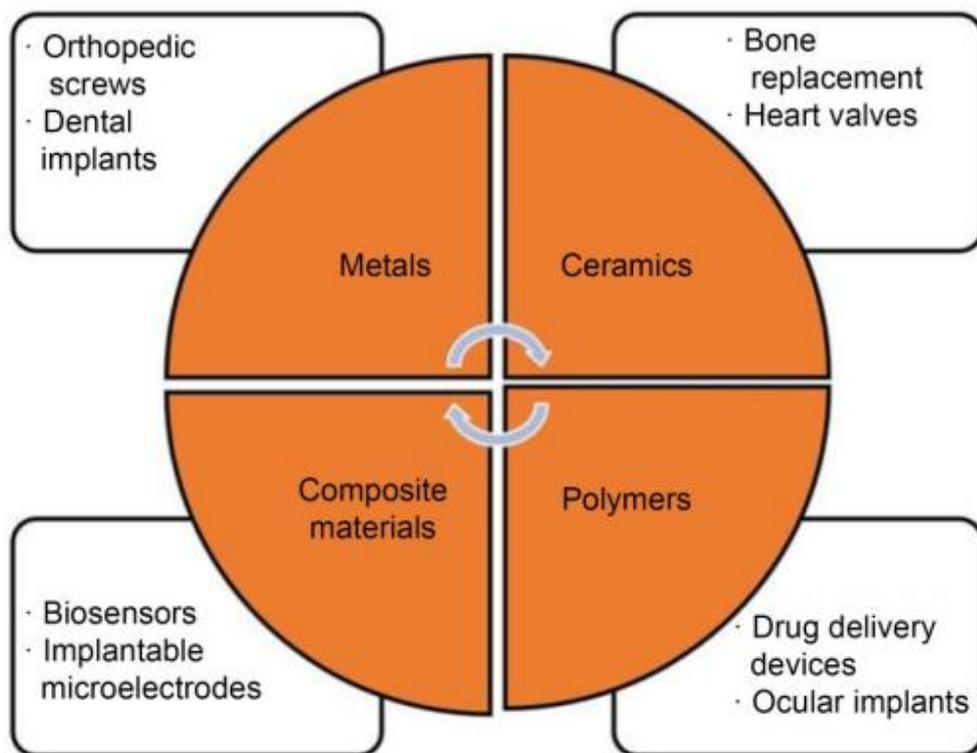
O uso de materiais para tratamento de enfermidades é relatado desde a antiguidade no reparo de feridas e em implantes. Historicamente, no Antigo Egito, os biomateriais eram tendões de animais, utilizados no preparo de suturas. Entretanto, durante esse período, pouco se conhecia sobre esterilização e biocompatibilidade, sendo o emprego dos materiais caracterizado por “tentativa e erro” (TANZI, FARÈ, CANDIANI, 2019).

Estudos mais completos e multidisciplinares sobre os biomateriais tiveram início apenas cerca de 70 anos atrás, com os biomateriais inertes, os quais não reagem biologicamente com o organismo. O aumento na expectativa de vida das populações, melhora na qualidade de vida de pacientes com diferentes enfermidades e o desenvolvimento tecnológico na área médica foi possibilitado a partir da evolução dos biomateriais (RATNER, SCHOEN, LEMONS, 2020).

Portanto, os biomateriais podem ser caracterizados como qualquer superfície, matéria ou substância, natural ou sintética, que interage com sistemas biológicos, contemplando componentes metálicos, polímeros, cerâmicos ou materiais compósitos (PIRES, BIERHALZ, MORAES, 2015). A biocompatibilidade é uma das propriedades que um material deve possuir para ser classificado como um biomaterial, ou seja, capacidade de este cumprir funções desejadas sem originar efeitos adversos como, lesão, intoxicação ou rejeição do organismo (GHASEMI-MOBARAKEH *et al.*, 2019).

A utilização dos biomateriais nas práticas médicas é vasta, incluindo implantes médicos para promover a cura e regeneração de tecidos humanos, sondas moleculares, biossensores à base de nanopartículas, sistemas de liberação de fármaco e entre outros. Válvulas de coração, *stents*, próteses ortopédicas, implantes dentários e moléculas bioativas são exemplos da utilização dos biomateriais (SAADATMAND *et al.*, 2021; JASIM *et al.*, 2022). Diversas outras aplicações de acordo com os tipos de materiais podem ser observadas na Figura 7.

Figura 7 – Aplicação dos Biomateriais.



Fonte: AGRAWAL, 2023.

Os materiais poliméricos estão sendo cada vez mais utilizados na área biomédica, devido à similaridade das cadeias dos polímeros sintéticos com os tecidos naturais, proteínas e polissacarídeos em comparação com os metais e cerâmicas. Atualmente, os polímeros bioativos, biomiméticos e inteligentes apresentam grande potencial de aplicação, dado o grau de interação e inteligência com o organismo (LOVE, 2017).

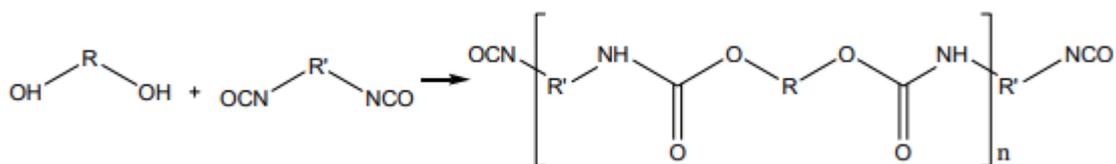
Em virtude da crescente demanda por transplantes e dispositivos médicos, *scaffolds* personalizados, e o desenvolvimento da engenharia de tecidos, o emprego

da impressão 3D vem aumentando e revolucionando a área. Em razão da capacidade de impressão dos polímeros, novos biomateriais poliméricos estão em desenvolvimento, abrindo novos horizontes para a medicina regenerativa (JAMMALAMADAKA, TAPPA, 2018).

#### 2.4.1 Poliuretano Termoplástico (TPU)

Os poliuretanos são uma classe de materiais poliméricos formados por um grande número de ligações uretânicas (ALMEIDA, AKCELRUD, 1999). A sinterização destes polímeros ocorre a partir de etapas de reações de poliadição entre um isocianato ( $O=C=N-$ ) e um polioliol ( $OH$ ), ligados a dois ou mais grupos funcionais. Extensores de cadeia, surfactantes e agentes de cura também são comumente utilizados na reação de síntese dos poliuretanos (SOUZA, 2013). A formação das ligações uretânicas está ilustrada na Figura 8.

Figura 8 – Formação das ligações uretânicas.



Fonte: SOUZA, 2013.

O poliuretano termoplástico (TPU) é um copolímero de cadeia linear formado por dois blocos de homopolímeros puros distintos, alternados na cadeia polimérica através das ligações uretânicas. Os blocos são denominados de segmentos rígidos e flexíveis, os quais apresentam características e pesos moleculares diferentes e, portanto, afetam na morfologia e propriedades do TPU (ALMEIDA, AKCELRUD, 1999). Enquanto os segmentos flexíveis apresentam longas cadeias de dióis, a base de poliéster, poliéter ou policaprolactona, os segmentos rígidos são formados por curtas cadeias de diisocianatos alternados (HEPBURN, 1991).

A partir da variação da relação entre segmentos rígidos e flexíveis, observa-se mudanças nas propriedades do TPU, aumentando a aplicabilidade deste material nas mais diferentes áreas. Devido as diversas composições químicas possíveis para sua

síntese, o TPU apresenta diferentes estruturas e propriedades abrangendo inúmeras aplicações (GOSTEV *et al.*, 2020).

Na área biomédica, o TPU pode ser utilizado em implantes de curta duração com liberação controlada de fármaco a partir do ajuste dos seguimentos flexíveis para liberar elevadas taxas de liberação de medicamento (WENDELS, AVÉROUS, 2021). Em virtude da biocompatibilidade e versatilidade de suas propriedades, o TPU também pode ser aplicado na fabricação de válvulas cardíacas, implantes mamários, próteses ósseas, engenharia de tecidos e entre outras (AUDIFRED-AGUILAR, PINO-RAMOS, BUCIO, 2021).

Na manufatura aditiva, especialmente na impressão 3D por fabricação por filamento fundido (FFF), a aplicação dos poliuretanos vem crescendo cada vez mais. Estudos vem sendo desenvolvidos com a utilização do TPU na área médica e farmacêutica. No trabalho de Tiboni *et al.* (2021), um anel intravaginal por FFF para tratamento de candidíase foi apresentado. Além disso, dispositivos de TPU com altas dosagens de fármaco (até 60% em peso) foi produzido no estudo de Verstraete *et al.* (2018).

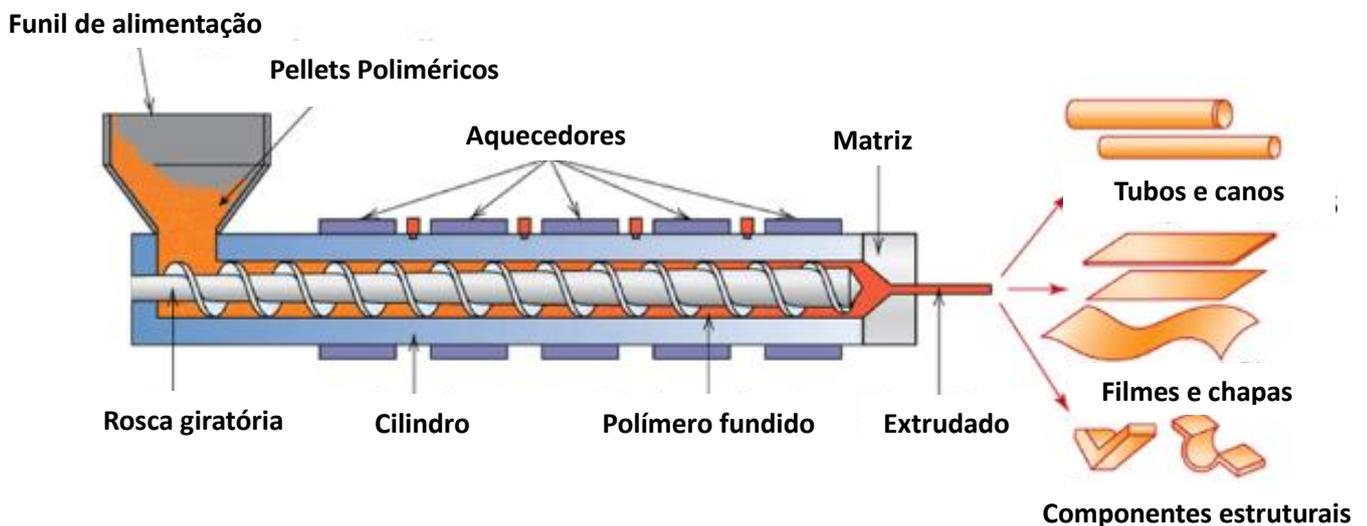
## 2.5 Extrusão

A extrusão a quente é um método de fabricação comum nas indústrias de plástico, metal e de alimentos, mas, principalmente utilizado na fabricação de componentes poliméricos como tubos, mangueiras, fios, cabos e outros (CHOKSHI, ZIA, 2004). O processo de extrusão se caracteriza pela aplicação de calor e pressão na matéria-prima até amolece-la e pressioná-la por um orifício, com objetivo de originar um produto uniforme (TAN, MANIRUZZAMAN, NOKHODCHI, 2018).

Os principais elementos constituintes das extrusoras são o funil de alimentação, no qual o material é inserido, a rosca ou parafuso, posicionada logo abaixo do funil e localizada na zona de aquecimento do equipamento, a qual funde o material por meio de sua rotação e do calor gerado dos aquecedores. Na sequência, o material é pressionado através da matriz, o qual passa por um processo de resfriamento até atingir sua forma final (TAN, MANIRUZZAMAN, NOKHODCHI, 2018), conforme ilustrado na Figura 9.

As principais extrusoras no mercado são classificadas em mono rosca ou dupla rosca e sua escolha depende do material a ser extrudado e do custo a ser desembolsado. A extrusora de rosca simples é o equipamento mais comum utilizado para extrusão a quente, devido ao baixo custo de investimento (CHRISTIANO, 2012) sendo amplamente empregada no processamento de materiais poliméricos e produção de filamentos para serem utilizados na impressão 3D por fabricação de filamento fundido (FFF) (KRISTIAWAN *et al.*, 2021).

Figura 9 - Representação dos componentes de uma extrusora de rosca simples e possíveis produtos fabricados.



Fonte: Adaptado de ROSCACIL, 2017.

O polímero em formato de *pellets* é colocado no funil de alimentação e fundido pela aplicação da fricção da rosca e de calor e pressionado em alta pressão sob um pequeno orifício, sendo solidificado logo em seguida, de acordo com as condições de resfriamento pré-estabelecidas. O diâmetro final do filamento depende de alguns parâmetros importantes como temperatura de extrusão, matriz, velocidade de rotação da rosca e velocidade de resfriamento (KRISTIAWAN *et al.*, 2021). O filamento fabricado deve ter boas propriedades mecânicas e térmicas devido aos esforços de compressão, tensão e aquecimento atuantes na impressão 3D por FFF (GREGOR-SVETEC, 2022).

Na indústria farmacêutica, a extrusão possibilita a fabricação dos mais diversos tipos de dispositivos de liberação de fármaco em virtude de seu adequado desempenho na dispersão de medicamentos na matriz polimérica, por meio de uma

melhor dispersão de aglomerados de partículas e aumento na taxa de dissolução. Portanto, a extrusão permite a produção de produtos como grânulos, *pellets*, filmes e comprimidos com diversas composições (DEDELOUDI *et al.*, 2022; SIMÕES, PINTO, SIMÕES, 2019).

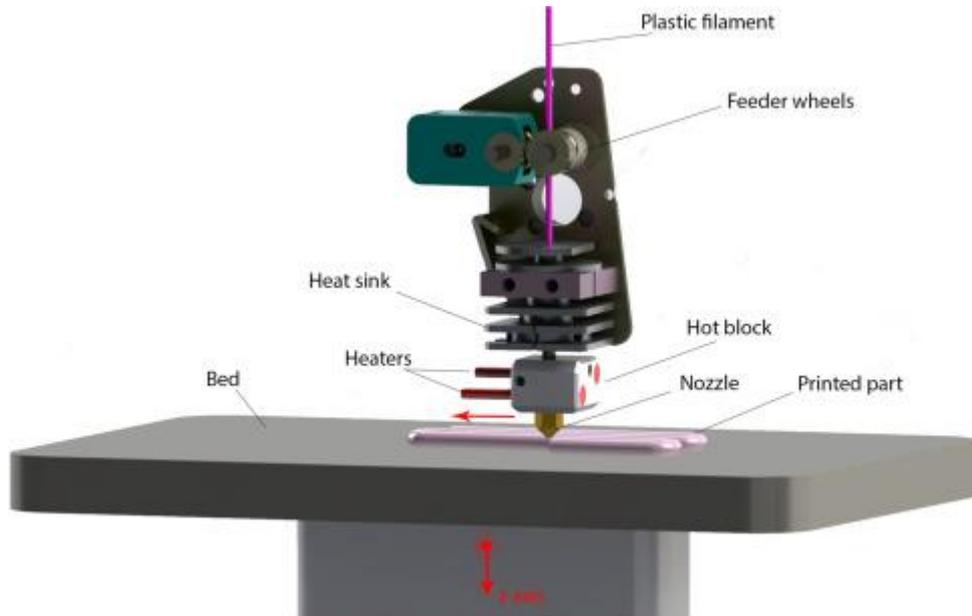
## **2.6 Impressão 3D por fabricação por filamento fundido (FFF)**

A manufatura aditiva, também conhecida como impressão 3D, é uma técnica que consiste na fabricação de objetos tridimensionais por meio da adição de camada sobre camada de material a partir de um modelo digital. A vantagem deste processo de fabricação está na versatilidade de processamento, autonomia na criação de designs e modelos, elevada precisão dimensional, fabricação de elementos com formas e estruturas complexas e baixo desperdício de matéria-prima (ZASTROW, 2020).

A fabricação por filamento fundido (FFF) é uma das técnicas de manufatura aditiva mais empregada a materiais poliméricos, em especial, os termoplásticos. Consiste no aquecimento de filamentos até sua fusão, seguido da sobreposição de camadas bidimensionais do material sobre uma plataforma até a formação do produto final (CHENNAKESAVA, NARAYAN, 2014). O esquema de funcionamento da impressora 3D FFF está representado na Figura 10.

Um projeto digital por modelagem 3D anterior à fabricação é necessário, o qual é fatiado e os parâmetros e planejamento da impressão são definidos no software utilizado para a impressão 3D. Em seguida, o modelo fatiado com os parâmetros estabelecidos é lido pela impressora, a qual executa a fabricação (BOSE *et al.*, 2018).

Figura 10 – Esquema de impressora 3D FFF.



Fonte: Adaptado de HEIDARI-RARANI, RAFIEE-AFARANI, ZAHEDI, 2019.

O emprego do processo de FFF na área biomédica ocorre devido a capacidade de fabricação de estruturas complexas e anatômicas. Como cada objeto é impresso individualmente e independentemente, a impressora 3D consegue ser rapidamente modificada para atender as necessidades de cada paciente, produzindo dispositivos exclusivos de acordo com as especificidades individuais (GIANNOPOULOS *et al.*, 2016). A indústria farmacêutica também vem utilizando este método de fabricação, produzindo medicamentos, implantes, sistemas de liberação de fármaco e entre outros. Atualmente, os processos industriais de produção de medicamentos personalizados são insuficientes, sendo a FFF uma vantagem para o desenvolvimento deste setor (AZAD *et al.*, 2020; LIGON *et al.*, 2017).

Os materiais poliméricos mais empregados na fabricação por filamento fundido são os termoplásticos, devido as elevadas temperaturas de processamento. Na área biomédica e indústria farmacêutica são o poli acetato de vinila (EVA), polietileno (PE), ABS, ácido poli-lático (PLA), poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PLC) e entre outros (AZAD *et al.*, 2020; WASTI, ADHIKARI, 2020). O poliutero termoplástico (TPU) também apresenta propriedades interessantes devido sua biocompatibilidade e a capacidade de inclusão de altas doses de medicamento, máximo de 70% em peso, sem ocorrer

problemas de processamento ou liberação rápida do fármaco (*burst release*) (CLAEYS *et al.*, 2014).

Para a fabricação de dispositivos de liberação de fármaco via FFF, os filamentos devem ser previamente produzidos através da mistura do medicamento com o polímero e uma etapa de extrusão, o qual funde o filamento e ocorre a diluição do fármaco na matriz do polímero. O filamento de material polimérico resultante da extrusão deve apresentar o fármaco disperso de maneira homogênea na matriz e utilizado na impressão 3D por FFF (AZAD *et al.*, 2020).

Cada vez mais a FFF tem estimulado o interesse dos pesquisadores devido seu baixo custo, capacidade de impressão de artefatos de complexa geometria, ocos e dispositivos personalizados em diferentes materiais, o que possibilita o processo a ajustar a taxa de liberação de fármaco de acordo com o material e geometria utilizados (GOYANNES *et al.*, 2014). Por outro lado, a alta temperatura de processamento pode degradar alguns fármacos, inviabilizando a utilização de determinados agentes terapêuticos na produção de sistemas com liberação de fármaco.

Outra limitação da FFF está relacionada a anisotropia nos produtos fabricados por esta técnica, resultando em propriedades mecânicas inferiores aos mesmos produtos fabricados por injeção. Entretanto, tais limitações podem ser reduzidas ao utilizar parâmetros de processamento otimizados (AZAD *et al.*, 2020; SATHIES, SENTHIL, ANOOP, 2020).

Com relação a fabricação por FFF de dispositivos de Drug Delivery, Rodrigues (2022), avaliou a impressão 3D por FFF de dispositivos com liberação controlada de Aciclovir para tratamento de herpes genital. Dispositivos intrauterinos e anéis vaginais foram desenvolvidos como uma alternativa para a baixa biodisponibilidade do Aciclovir quando utilizado via oral. No estudo, foram avaliados dispositivos fabricados de EVA e de TPU contendo 10% e 20% wt.% de fármaco. Os resultados indicaram viabilidade do emprego destes materiais na fabricação por filamento fundido, potencial de incorporação de fármaco na matriz polimérica e liberação controlada e por longos períodos de Aciclovir.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Materiais**

##### **3.1.1 Poliuretano Termoplástico (TPU)**

Neste trabalho foi utilizado o poliuretano termoplástico (TPU) do tipo Tecoflex EG-100®, a base de poliéter alifático, fornecido pela Lubrizol® em formato de *pellets* com diâmetro médio de 3 mm e densidade de 1,09 g/cm<sup>3</sup>.

##### **3.1.2 Sulfadiazina de Prata (AgSD)**

A sulfadiazina de prata utilizada neste trabalho foi comercializada pela Henrifarma (São Paulo, Brasil) em forma de pó, com tamanho de partícula entre 975 nm e 3.5 µm.

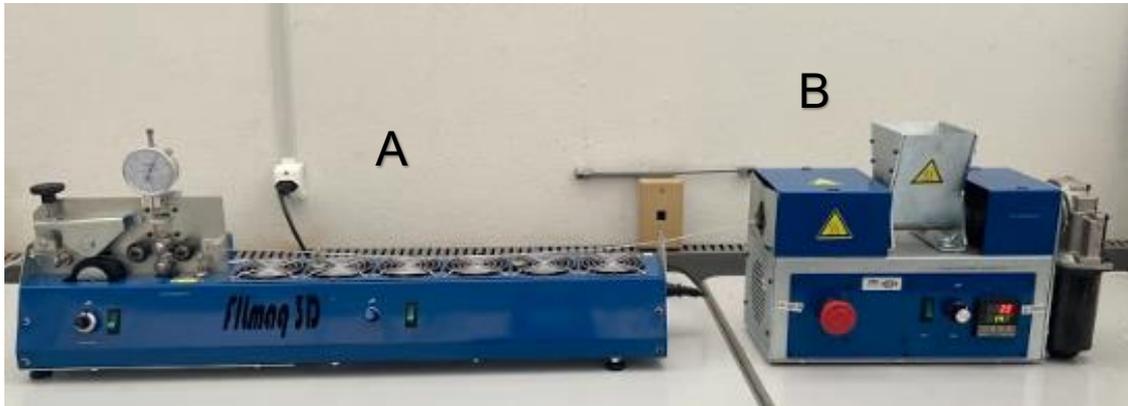
#### **3.2 Métodos**

A metodologia empregada neste trabalho começou com a fabricação dos filamentos de TPU puro seguido dos filamentos com TPU e AgSD via extrusão. Na sequência, os dispositivos intrauterinos foram produzidos por impressão 3D por FFF. A caracterização físico-química e análise de liberação de fármaco das amostras finalizaram o presente estudo.

##### **3.2.1 Fabricação dos filamentos**

Para a fabricação dos filamentos, foi utilizada uma extrusora de bancada de rosca única, com matriz de 1,75 mm, modelo Filmaq3D CV da Filmaq®. Combinada ao dispositivo de extrusão, há uma resfriadora e tracionadora FTR1 da Filmaq®. A instalação dos equipamentos está representada na Figura 11.

Figura 11 – Equipamentos para a fabricação dos filamentos: resfriadora e tracionadora (A) e extrusora de bancada (B).



Fonte: Autora, 2022.

Para que os dispositivos impressos apresentem um adequado preenchimento de material, filamentos de boa qualidade são necessários, com diâmetro e composição homogêneos. Portanto, fatores como temperatura de extrusão, velocidade de rotação da rosca e velocidade de tração do filamento devem ser determinados e controlados para alcançar as características desejadas do filamento.

Filamentos com uma composição não homogênea, com uma precária distribuição do fármaco no material polimérico, podem conter aglomerados de fármacos na matriz do polímero, gerando possíveis entupimentos no bico de extrusão na impressão 3D. Com relação ao diâmetro dos filamentos, enquanto filamentos com diâmetros finos podem causar falhas na impressão, pela baixa pressão no bico extrusor, filamentos espessos não alcançam o bico de extrusão, e o filamento não é fundido.

Para extrudar um material homogêneo, combinou-se a velocidade de rotação da rosca da extrusora em 10 rpm com uma velocidade do sistema de tração constante, alterando a rotação da extrusora, quando necessário, para ajustar o diâmetro do filamento. Um paquímetro foi utilizado no processo de extrusão para a medição do diâmetro do filamento produzido, auxiliando nos ajustes realizados.

A extrusão do filamento de TPU puro foi realizada a 185 °C, resultando em um diâmetro médio de  $1,60 \pm 0,10$  mm e bom acabamento superficial, metodologia também utilizada por Rodrigues (2022). Já a extrusão dos filamentos contendo 10 e 20 wt% de sulfadiazina de prata, a temperatura de extrusão foi de 165 °C. Realizou-se essa diminuição da temperatura de extrusão devido a característica higroscópica

do TPU, o qual absorve umidade do ar, que originava um aspecto esponjoso e rugoso por todo o filamento. A temperatura de 165 °C para extrusão do filamento de TPU com AgSD foi satisfatória e com diâmetro de  $1,60 \pm 0,15$  mm.

Os filamentos fabricados passaram por um processo de secagem após a extrusão e anterior a etapa de impressão 3D. A secagem foi realizada na estufa SOLAB® modelo SL 100 a 60 ° C durante um período de três horas.

### 3.2.2 Impressão 3D por FFF

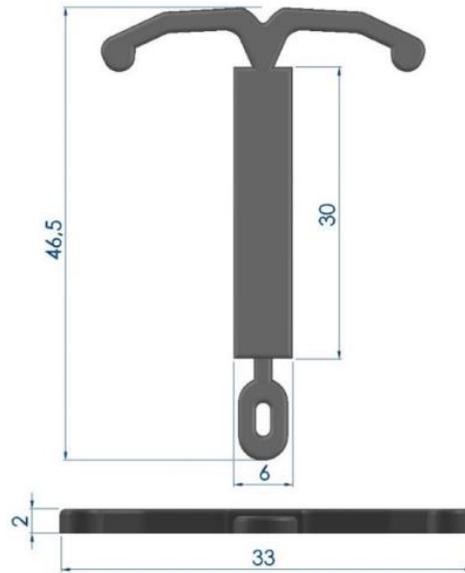
A impressão dos dispositivos foi executada na impressora Sethi® modelo S3, na qual o filamento é diretamente tracionado no bico extrusor, auxiliando na impressão de filamentos flexíveis. Visto que o processo de fusão de filamento fundido de materiais flexíveis apresenta problemas de dobra do filamento quando tracionado, o que trava a impressão, o espaço entre os rolamentos do cabeçote que tracionam o filamento foram diminuídos, auxiliando o processo de impressão dos dispositivos.

Esta impressora é capaz de atingir uma temperatura de impressão máxima de 270 °C e uma temperatura da mesa de impressão de 120 °C. Para este trabalho, a adesão do material foi possível utilizando um filme de polietileno de baixa densidade (LDPE), aderido a uma placa de vidro com cola bastão, proporcionando uma adesão satisfatória do TPU à mesa.

O software que auxiliou no controle e acompanhamento em tempo real da impressão 3D foi o Repetier-Host®. Com a inclusão do programa PrusaSlicer® ao software, os parâmetros de impressão foram determinados e o modelo 3D do DIU era fatiado e as instruções de fabricação eram geradas.

O modelo do DIU utilizado neste trabalho foi o mesmo que utilizado em outros trabalhos também do Núcleo de Inovação em Moldagem e Manufatura Aditiva (Nimma) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), representado na Figura 12.

Figura 12 - Geometria e dimensões dos dispositivos intrauterinos.



Fonte: RODRIGUES, 2022.

Com relação aos parâmetros de impressão, o diâmetro do bico de extrusão da impressora 3D utilizado foi o de 0,4 mm. Já o diâmetro padrão do filamento nesse modelo de impressora é de 1,75 mm. Entretanto, após alguns ajustes realizados, os filamentos de diâmetro de  $1,65 \pm 0,10$  mm apresentaram melhores resultados de impressão. A temperatura da mesa utilizada foi de 25 °C.

Inicialmente, a temperatura de impressão utilizada foi a mesma que na etapa de extrusão, entretanto, especialmente nas amostras com AgSD, observou-se falta de material nas amostras impressas e testes alterando a temperatura foram realizados. Concluiu-se que a temperatura mais adequada para a impressão por FFF do TPU com AgSD foi de 205 °C. Estes e outros parâmetros estão organizados na tabela 1.

Tabela 1 - Parâmetros de impressão dos dispositivos intrauterinos.

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>
Preenchimento	100%
Padrão de preenchimento	Concêntrico
Altura da camada	0,25 mm
Bico de extrusão	0,4 mm
Espessura do filamento	1,60 mm
Velocidade de impressão	10 mm/s
Temperatura da mesa	25 °C
Temperatura de impressão (TPU)	185 °C
Temperatura de impressão (TPU/ AgSD)	205 °C

Fonte: Autora, 2023.

### 3.2.3 Caracterização das amostras

Para a caracterização das amostras, os corpos de prova originaram dos próprios DIUs. Removeu-se a parte superior e inferior do dispositivo intrauterino com o auxílio de um estilete, utilizando o retângulo do DIU de dimensões de 30 x 6 x 2 mm para as análises.

#### 3.2.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As análises foram realizadas utilizando o microscópio eletrônico de varredura localizado no Laboratório de Materiais (LABMAT) da UFSC. As superfícies e seções transversais dos filamentos e dos DIUs foram caracterizadas, com intuito de analisar a dispersão do fármaco na matriz polimérica e a qualidade de impressão dos dispositivos. As imagens do microscópio foram feitas com voltagem de 10 kV. Para realizar a identificação de partículas do fármaco, utilizou-se a técnica de Espectroscopia de energia dispersiva (EDS).

#### 3.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A fim de verificar as temperaturas de transições, cristalinidade e influência da presença de fármaco no comportamento térmico dos dispositivos, utilizou-se a técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os ensaios foram realizados seguindo

os padrões da norma ASTM D3418-2015, utilizando um calorímetro diferencial de varredura modelo DSC 6000 da PerkinElmer®, localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC.

Para a realização do ensaio, foram utilizadas três amostras de cada material (pellet, fármaco, filamentos e dispositivos com e sem medicamento). As amostras foram submetidas a um ciclo de aquecimento partindo de -40 °C até 335 °C, seguido de um ciclo de resfriamento de 335 °C até -40 °C, ambos com uma taxa de 10 °C/min e fluxo de gás nitrogênio de 20 ml/min.

### 3.2.3.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A análise de FTIR é fundamentada na absorção da amostra no infravermelho as quais permitem a análise da frequência vibracional fundamental das moléculas do material, resultando em uma absorção e/ou transmissão de energia específica. Com o espectro, é possível analisar e determinar variações de grupos moleculares previamente conhecidos e a incorporação do fármaco na matriz do polímero (NANDIYANTO, OKTIANI, RAGADHITA, 2019).

As análises de FTIR foram realizadas seguindo os padrões ASTM E1252 e utilizando um espectrofotômetro de infravermelho modelo FTIR/NIR Frontier da PerkinElmer® localizado no Laboratório de Engenharia Biomecânica (LEBm) da UFSC. O equipamento foi configurado para o ensaio de transmitância na faixa entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.4 Ensaios de liberação de fármaco

#### 3.2.4.1 Curva de calibração

Para realizar o ensaio de liberação de fármaco, determinou-se uma curva de calibração do fármaco no espectrofotômetro de UV-visível da Global Trade Technologu® modelo UV-5200. Uma solução base foi preparada com concentração de 0,01 mg/ml utilizando 1 mg de sulfadiazina de prata e 100 ml de tampão fosfato-salino (PBS, pH = 7,4), a qual foi agitada em um agitador magnético Fisatom® modelo 752A junto de uma barra magnética durante 5 horas até que não houvesse nenhuma

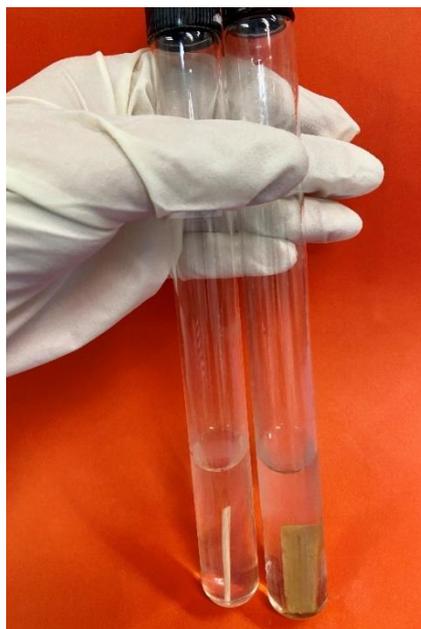
partícula sólida na solução. Diluições da solução base foram feitas para a determinação da curva nas concentrações de 0,005 mg/ml, 0,003 mg/ml, 0,001 mg/ml, 0,0005 mg/ml, 0,0003 mg/ml, 0,0001 mg/ml, 0,00008 mg/ml e 0,00002 mg/ml.

#### 3.2.4.2 Monitoramento da liberação de sulfadiazina de prata

Para o ensaio de liberação de fármaco, foram separados três corpos de prova de dimensões retangulares (30 mm x 6 mm x 2 mm) para cada uma das composições, resultando em um total de seis corpos de prova com massa média de  $410,17 \pm 24,09$  mg. A mesma metodologia foi utilizada para as análises das amostras dos filamentos com espessura média de  $1,35 \pm 0,01$  mm e comprimento médio de  $33,67 \pm 0,75$  mm, sendo um total de seis amostras com massa média de  $55,04 \pm 2,27$  mg.

As 12 amostras foram colocadas em tubos de ensaio com 11 mm de diâmetro, 220 mm de altura e capacidade de 30 ml, com 15 ml da solução tampão de PBS, conforme ilustrado na Figura 13. Os frascos foram parcialmente submersos em banho de 37 °C com agitação horizontal de 60 Hz. Após determinados intervalos de tempo, a solução dos tubos de ensaios era retirada e analisada em UV-Vis e nova solução de 15 ml de PBS era introduzida aos tubos de ensaio, retornando os frascos ao banho.

Figura 13 - Tubos de ensaio contendo PBS com filamento (esquerda) e corpo de prova (direita) utilizados nas análises de liberação de fármaco.



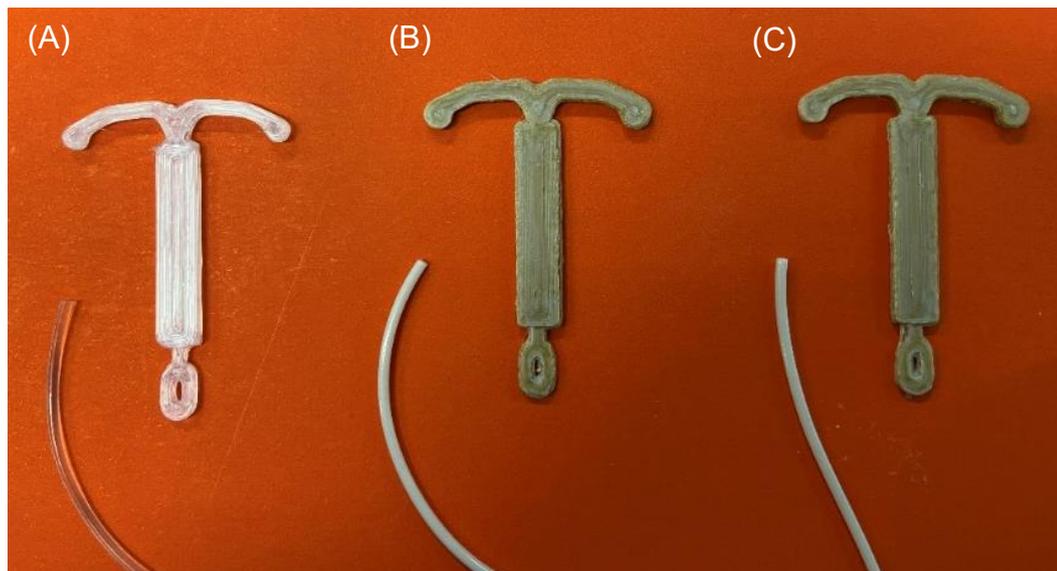
Fonte: Autora, 2022.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Impressão 3D por FFF dos DIUs

Os dispositivos intrauterinos impressos e os respectivos filamentos utilizados podem ser observados na Figura 14. Observa-se uma alteração de coloração nos dispositivos impressos contendo fármaco. Segundo Florey (1984), a AgSD ao sofrer degradação altera sua tonalidade de branco para amarelo ou tons escuros, indicando que o processo de impressão 3D pode ter ocasionado degradação parcial do fármaco.

Figura 14 - Filamentos e dispositivos intrauterinos de TPU puro (A), TPU com 10 wt.% de AgSD (B) e TPU com 20 wt.% de AgSD (C).

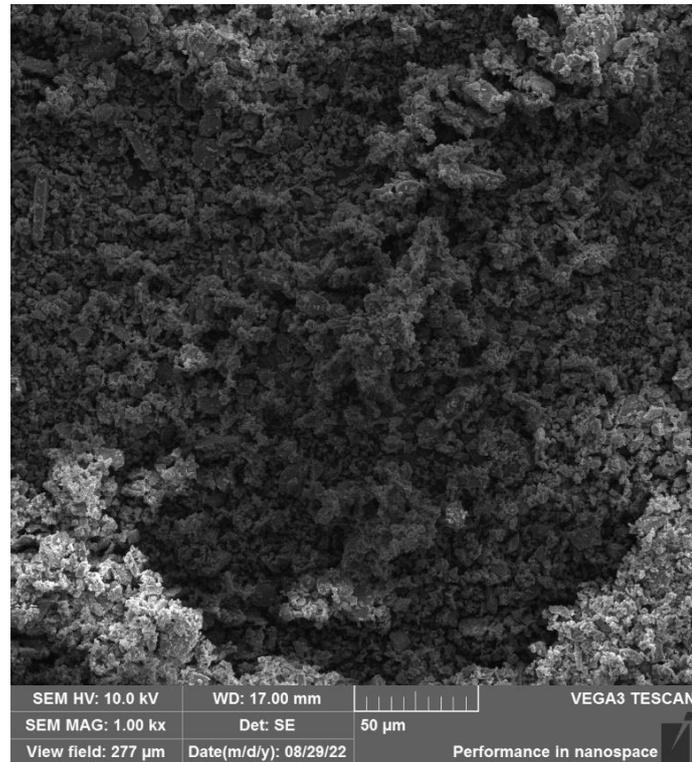


Fonte: Autora, 2022.

### 4.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A sulfadiazina de prata foi analisada no microscópio eletrônico para a caracterização do fármaco. A imagem obtida do MEV pode ser observada na Figura 15.

Figura 15 - Imagem obtida no MEV com aumento de 1000x da sulfadiazina de prata.

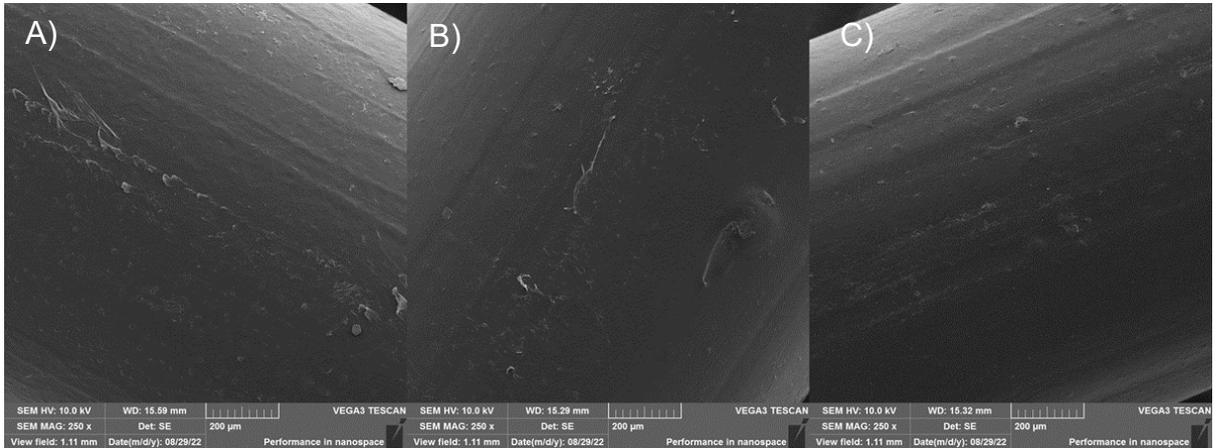


Fonte: Autora, 2022.

#### 4.2.1 Filamentos

Os filamentos produzidos foram analisados no microscópio eletrônico de varredura para verificar a qualidade superficial e a dispersão da sulfadiazina de prata na matriz do polímero. Filamentos de TPU puro também foram analisados afim de comparação com os filamentos contendo o fármaco. A comparação das superfícies das amostras de TPU puro, TPU com 10 wt.% e 20 wt.% AgSD está ilustrada na Figura 16. Observa-se satisfatória qualidade superficial dos filamentos produzidos.

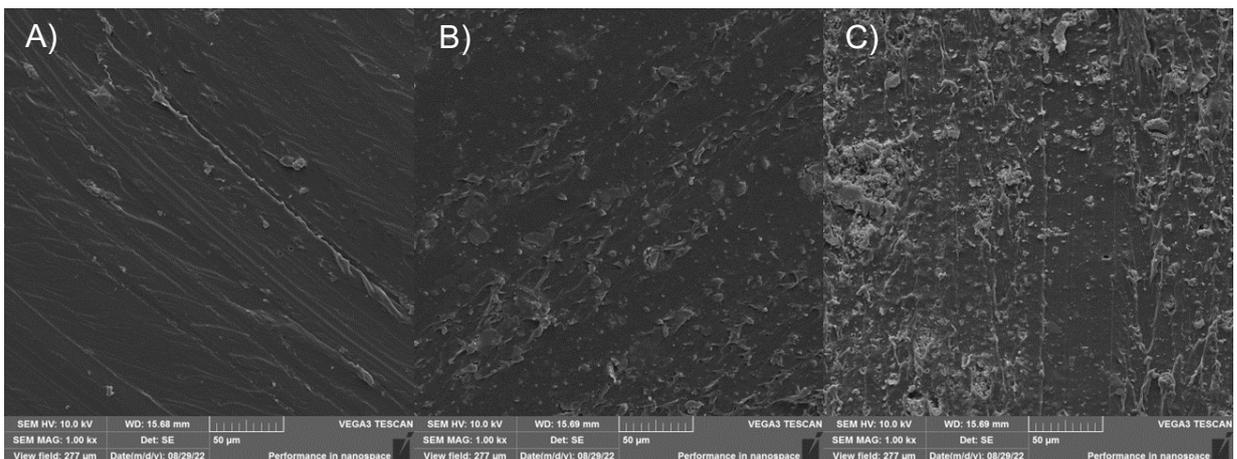
Figura 16 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 250x da superfície dos filamentos: A) TPU puro; B) TPU com 10 wt.% de AgSD; C) TPU com 20 wt.% de AgSD.



Fonte: Autora, 2022.

A dispersão do fármaco na matriz polimérica foi verificada a partir de imagens de MEV da seção transversal dos filamentos, os resultados podem ser observados na Figura 17. Nota-se as partículas de sulfadiazina de prata dispersas na matriz do TPU, de maneira heterogênea e, em aglomerados menores para os filamentos contendo 10 wt.% de AgSD e aglomerados mais concentrados de fármaco para 20 wt.% de sulfadiazina de prata.

Figura 17 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos filamentos: A) TPU puro; B) TPU com 10 wt.% de AgSD; C) TPU com 20 wt.% de AgSD.

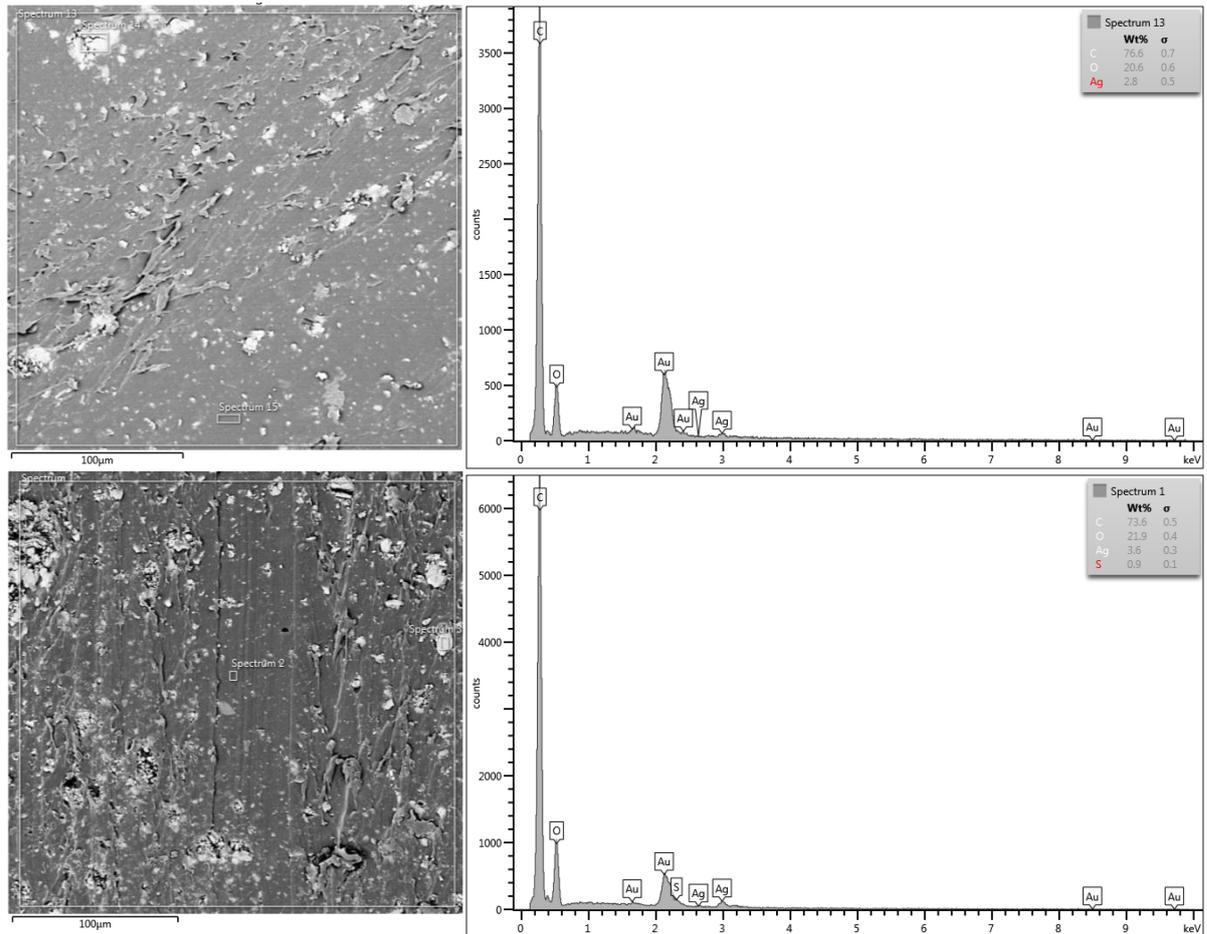


Fonte: Autora, 2022.

Para avaliar a dispersão e confirmar a presença do fármaco, foi realizada uma análise de EDS na matriz do polímero, utilizando a Prata (Ag) como elemento

fundamental na identificação da AgSD. A Figura 18 apresenta a área utilizada na análise de EDS e o resultados obtidos.

Figura 18 - Análise de EDS para os filamentos de TPU com 10 wt.% (superior) e 20 wt.% (inferior) de AgSD.



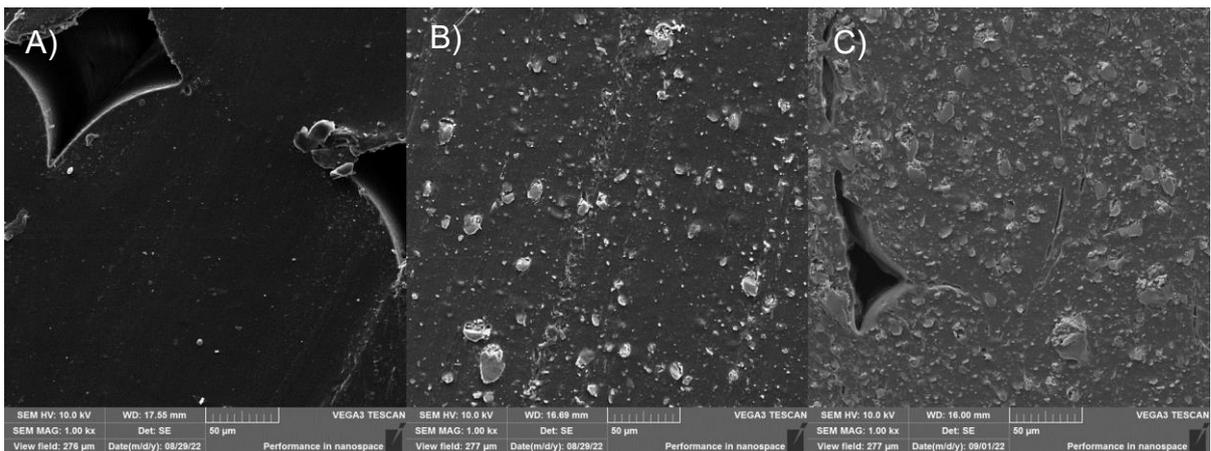
Fonte: Autora, 2022.

A análise de EDS da maior região do filamento de TPU com 10 wt.% de AgSD, resultou em 2,8% em peso de prata (Ag). Já a análise de EDS para o filamento contendo 20 wt.% de AgSD indicou uma concentração de 3,6% wt.% de Ag na maior região analisada. Os resultados de EDS para os pontos menores confirmam a heterogeneidade na dispersão do fármaco na matriz polimérica, com regiões menores ou ausentes em concentrações de prata e regiões com concentrações próximas de 75% wt.% de AgSD.

#### 4.2.2 Dispositivos intrauterinos

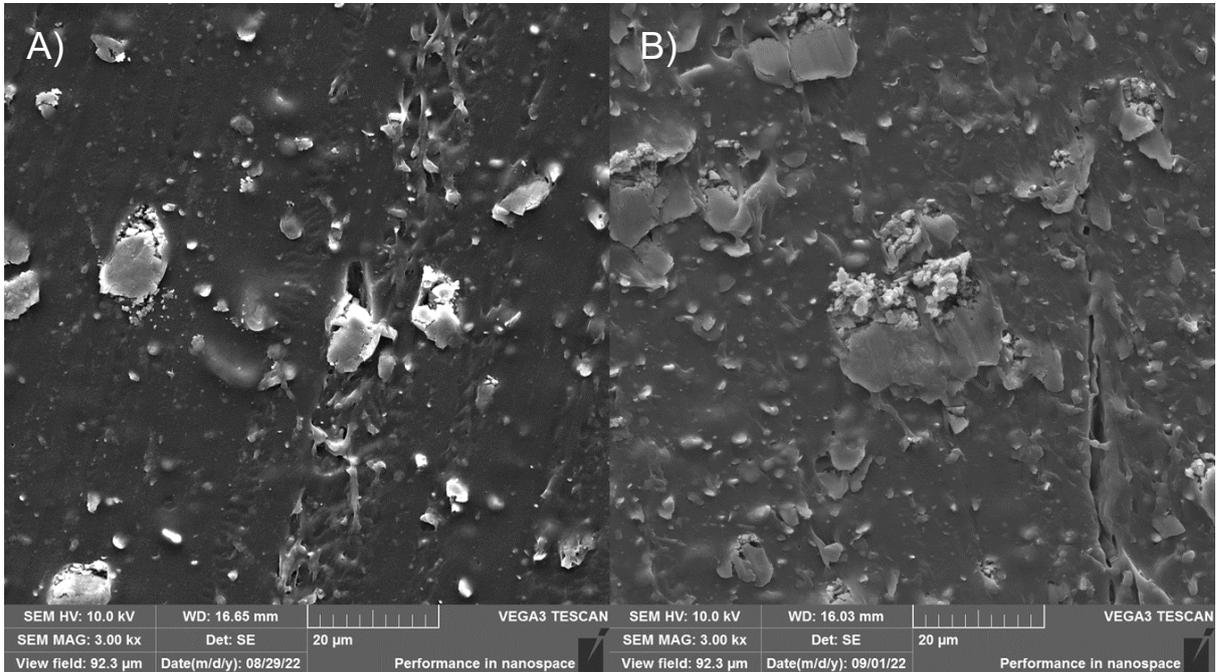
A mesma metodologia utilizada nas análises dos filamentos foi empregada para a análise dos dispositivos intrauterinos fabricados por FFF. Para avaliar a aderência entre as camadas dos dispositivos e a dispersão do fármaco na matriz, utilizou-se a região central das amostras. A Figura 19 apresenta os resultados desta análise. Observam-se lacunas sem material nos dispositivos impressos, indicando falha no preenchimento no processo de impressão 3D, não atingindo o esperado preenchimento de 100%. Além disso, como observado na Figura 20, nota-se que a sulfadiazina de prata está dispersa em aglomerados de partículas na matriz do TPU.

Figura 19 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 1000x da seção transversal dos DIUs : A) TPU puro; B) 10 wt.% de AgSD; C) 20 wt.% de AgSD.



Fonte: Autora, 2022.

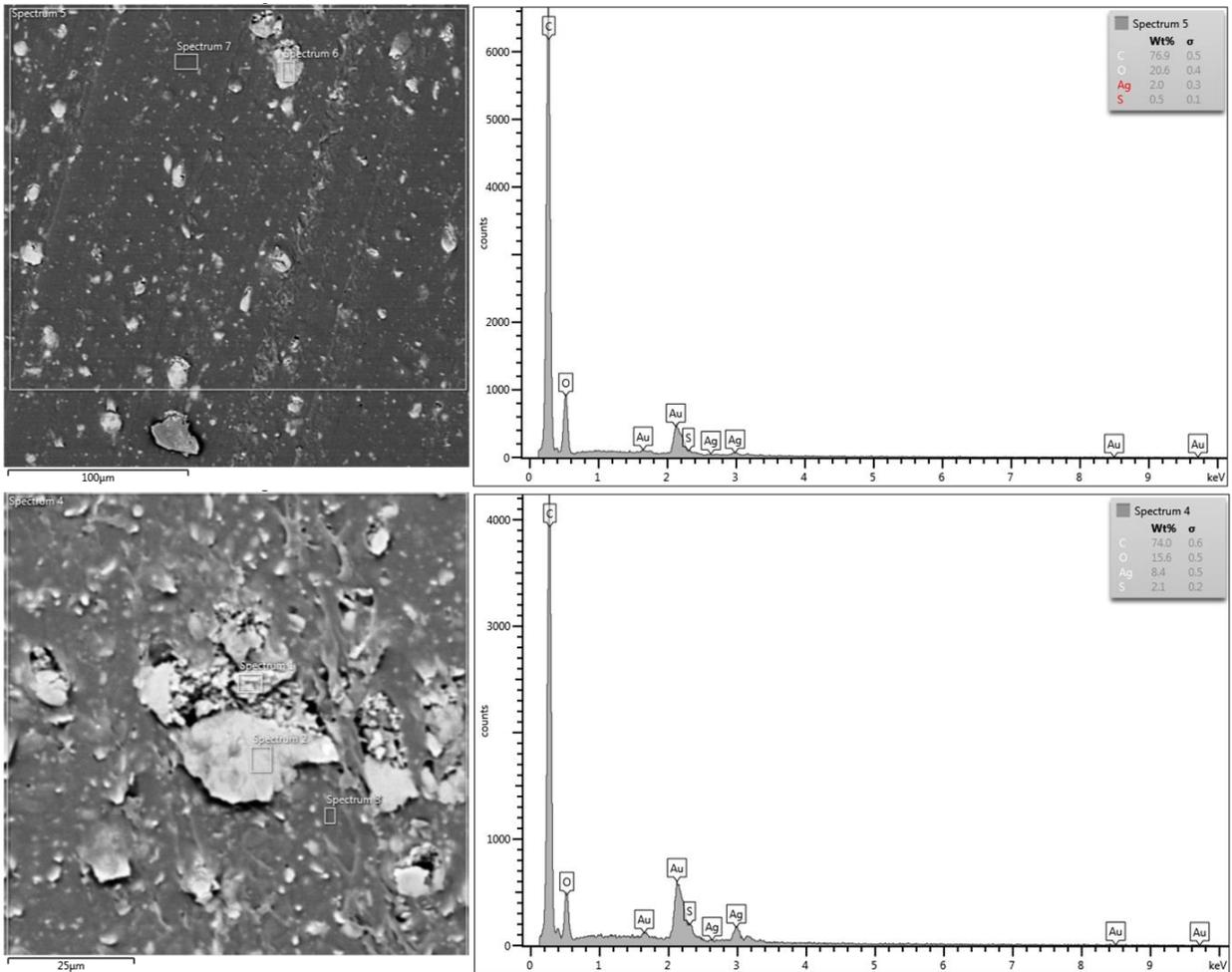
Figura 20 - Imagens obtidas no MEV com aumento de 3000x da seção transversal dos DIUs contendo 10 wt.% (A) e 20 wt.% (B) de AgSD e as respectivas dispersões do fármaco.



Fonte: Autora, 2022.

Os resultados da análise de EDS dos dispositivos intrauterinos estão ilustrados na Figura 21. Utilizando como base uma região analisada contendo a matriz do TPU e o fármaco, a concentração da sulfadiazina de prata se aproximou de 25 wt.% e 30 wt.% de Ag, respectivamente para os dispositivos de 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD, confirmando a presença de medicamento nos dispositivos. Os pontos analisados nos aglomerados de partículas indicam a presença da prata em sua composição, enquanto, análises de regiões próximas dos aglomerados não apresentam prata em sua composição, portanto, ausentes em fármaco.

Figura 21 - Análise de EDS para os DIUs de TPU com 10 wt.% (superior) e 20 wt.% (inferior) de AgSD.



Fonte: Autora, 2022.

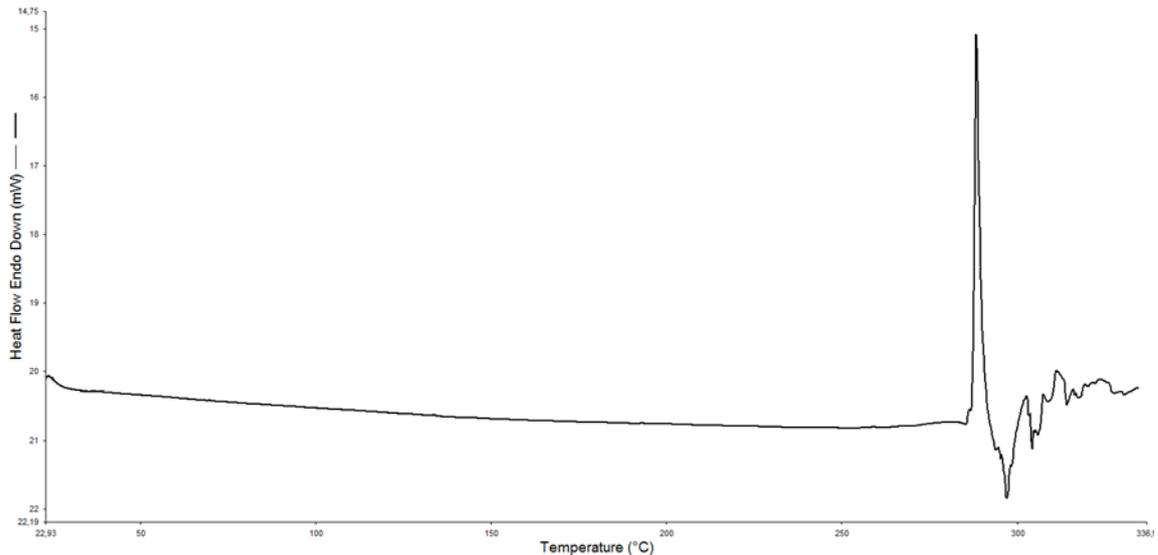
A partir dos resultados obtidos na microscopia eletrônica de varredura, tanto dos filamentos quanto dos dispositivos impressos, observa-se a dispersão heterogênea do fármaco na matriz polimérica, em aglomerados de partículas de sulfadiazina de prata.

### 4.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A Sulfadiazina de Prata apresenta em sua caracterização térmica um pico endotérmico, relacionado com a decomposição do fármaco, o qual ocorre entre 283°C e 300 °C e um pico exotérmico próximo a 290 °C, relacionado com a fusão da AgSD

(FLOREY, 1984). O resultado da análise de DSC para a sulfadiazina utilizada neste trabalho está apresentada na Figura 22.

Figura 22 - Curva de DSC da sulfadiazina de prata.



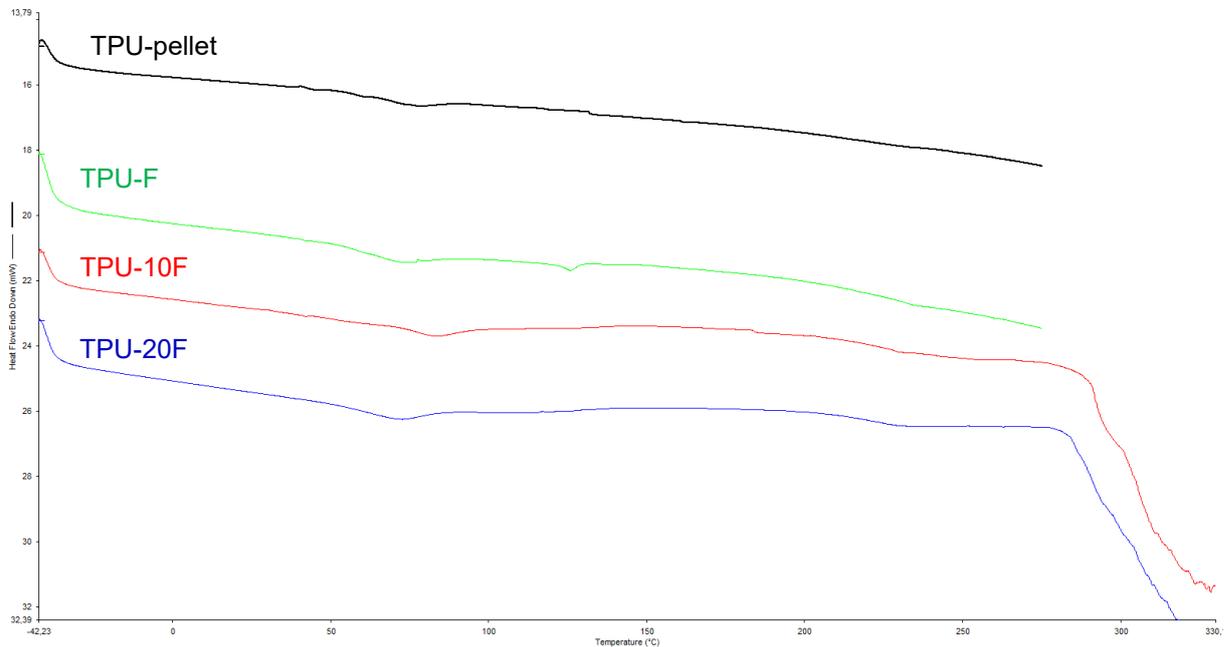
Fonte: Autora, 2023.

O TPU é um material polimérico com suas características térmicas variantes em posições e intensidades para os picos de fusão, em virtude da razão entre seus segmentos rígidos e flexíveis. Devido sua estrutura complexa como, grandes concentrações de átomos de hidrogênio, oxigênio e éter (SZYCHE, POIRIER, 1987), além da razão dos segmentos rígidos e flexíveis, apresenta os picos dos eventos endotérmicos variando entre 50 °C e 250 °C (MARTIN *et al.*, 1997).

#### 4.3.1 Filamentos

O comparativo entre as curvas de aquecimento das amostras de TPU puro (*pellet*), filamento puro (TPU-F), filamento com 10 wt.% (TPU-10F) e 20 wt.% (TPU-20F) de AgSD está disposto na Figura 23.

Figura 23 - Termograma da rampa de aquecimento no DSC do TPU pellet, filamento puro e filamentos contendo AgSD.



Fonte: Autora, 2023.

A análise térmica indica que o TPU em pellet, utilizado para a fabricação dos filamentos, apresenta um pico endotérmico próximo a 78°C, relacionado a baixa movimentação dos segmentos rígidos a curtas distâncias. Os dois picos endotérmicos em 166 °C e 211 °C são relacionados à fusão dos segmentos rígidos a longas distâncias (BARICK, TRIPATHY, 2010; RODRIGUES, 2022).

O filamento puro (TPU-F) manteve os eventos endotérmicos apresentados no TPU-pellet na mesma temperatura, o que indica que o processo de extrusão não influenciou no comportamento térmico do material.

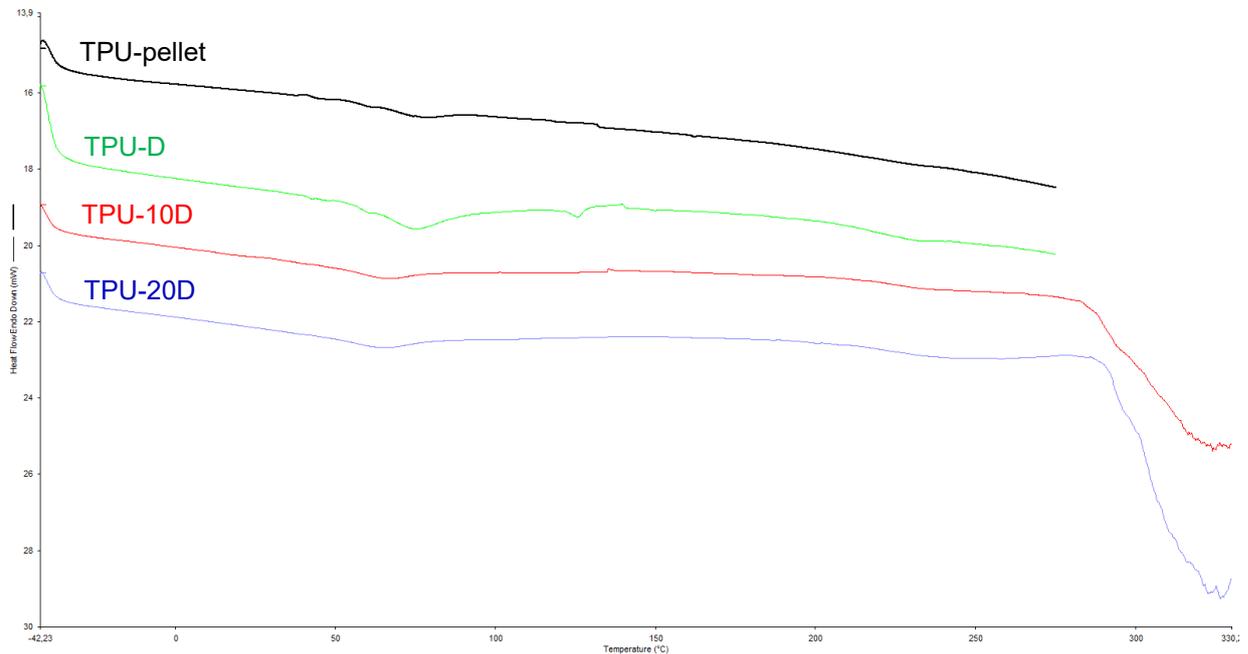
Com relação aos filamentos com AgSD, o primeiro pico endotérmico, característico do TPU e observado nas amostras anteriores, apresentou-se em torno de 85 °C, para o TPU-10F, e 65 °C na amostra TPU-20F. Entretanto, os picos endotérmicos, relacionados a fusão dos segmentos rígidos, não foram identificados nos filamentos com fármaco.

O evento exotérmico da sulfadiazina de prata, próximo de 290 °C, está presente, ainda que discretamente, nos filamentos com fármaco. Para temperaturas mais elevadas, observa-se alta taxa de degradação.

### 4.3.2 Dispositivos intrauterinos

O comparativo das curvas de aquecimento para as amostras de TPU puro (TPU-*pellet*), dispositivo impresso puro (TPU-D), dispositivo impresso com 10 wt.% (TPU-10D) e 20 wt.% (TPU-20D) de AgSD está representado na Figura 24.

Figura 24 – Termograma da rampa de aquecimento no DSC do TPU *pellet* e DIUs nas diferentes concentrações.



Fonte: Autora, 2023.

O dispositivo impresso com material puro (TPU-D), assim como a amostra de filamento puro (TPU-F), também manteve os eventos térmicos nas mesmas temperaturas do TPU-*pellet*. O primeiro pico endotérmico, indicado próximo de 78 °C para o material puro, está presente nos dispositivos com fármaco, porém, ocorrendo em temperaturas inferiores, em torno de 65 °C para ambas as concentrações. Os outros dois eventos endotérmicos do TPU não foram identificados nas amostras com AgSD.

Em 290 °C também é observado, discretamente, o evento exotérmico da sulfadiazina de prata para os dois dispositivos intrauterinos (TPU-10D e TPU-20D) e, em temperaturas superiores, elevadas taxas de degradação de material.

#### 4.4 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A Sulfadiazina de Prata apresenta em seu espectro de FTIR característico, picos bem definidos em 3393 e 3343  $\text{cm}^{-1}$ , os quais são associados a deformação axial da amina primária ( $\text{NH}_2$ ). As bandas em 3263 e 1651  $\text{cm}^{-1}$  são referentes a deformação axial e angular, respectivamente, do NH da sulfonamida. Já o estiramento assimétrico do  $\text{SO}_2$  pode ser observado nos picos entre 1224 e 1235  $\text{cm}^{-1}$ . Por fim, o pico em 1413  $\text{cm}^{-1}$  é característico dos sais da sulfadiazina de prata e as bandas em 1549 e 837  $\text{cm}^{-1}$  se referem a vibração da ligação C=C do anel pirimidínico e do anel aromático para-substituído (BOATENG *et al.*, 2015).

O TPU apresenta bandas de absorção características, em 3324  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento das ligações do grupo N-H, e em 2926 e 2853  $\text{cm}^{-1}$ , relacionadas as vibrações assimétricas e simétricas do estiramento do grupo  $-\text{CH}_2-$ , respectivamente (CHERNONOSOVA *et al.*, 2018) (JAGANATHAN; MANI; KHUDZARI, 2019). O estiramento dos grupos C=O (carbonila) são observados em 1698  $\text{cm}^{-1}$ , em 1530  $\text{cm}^{-1}$  ocorre a deformação das ligações do grupo  $-\text{NH}-$  e o pico em 1231  $\text{cm}^{-1}$ , refere-se as vibrações do grupo C-N (AUDIFRED-AGUILAR; PINO-RAMOS; BUCIO, 2021). Já o estiramento assimétrico do grupo C-O-C dos ésteres alifáticos existente no segmento rígido do TPU é definido no pico em 1106  $\text{cm}^{-1}$  (CHERNONOSOVA *et al.*, 2018).

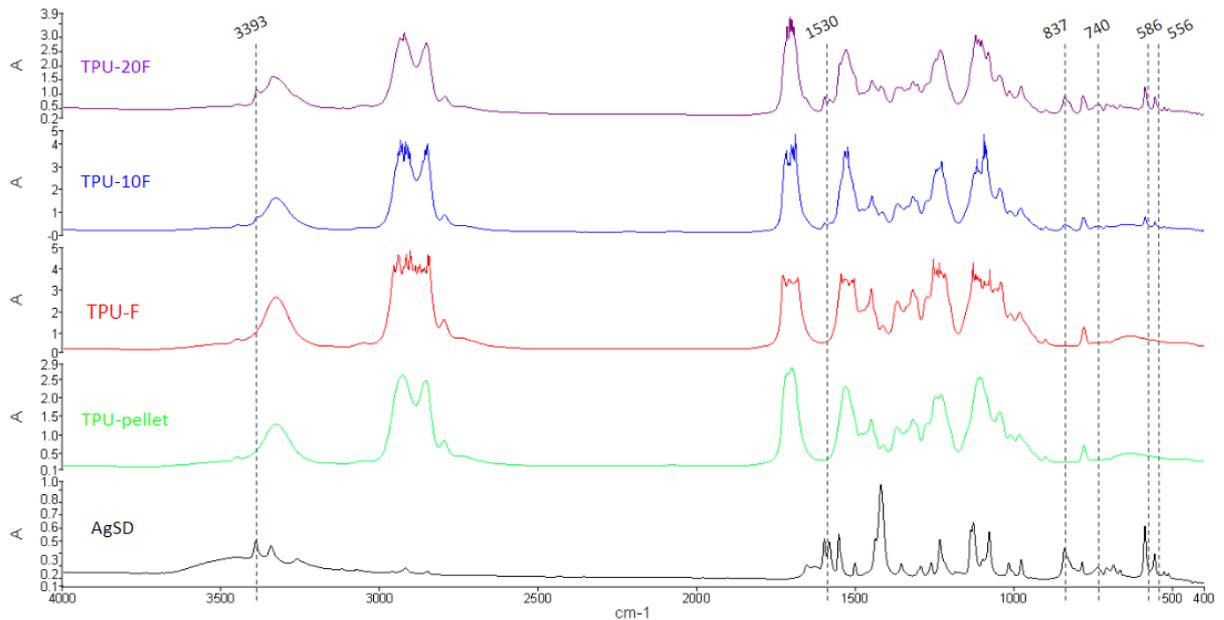
##### 4.4.1 Filamentos

A Figura 25 apresenta os espectros obtidos nas análises de FTIR para o TPU puro, AgSD e os filamentos de TPU puro (TPU-F) e contendo AgSD, com destaque para os picos nos quais a presença do fármaco pode ser confirmada. A incorporação do fármaco nos filamentos pode ser observada principalmente em regiões ausentes de picos no espectro do TPU-pellet e TPU-F, mas que se apresentam no espectro da sulfadiazina de prata.

Os picos da sulfadiazina de prata que podem ser observados para os filamentos de TPU contendo 10 wt.% (TPU-10F) e 20 wt.% (TPU-20F) são os de 3393  $\text{cm}^{-1}$ , associado à deformação axial do  $\text{NH}_2$  (amina primária), 1549 e 837  $\text{cm}^{-1}$ , ambos condizentes com a literatura. Outros picos que também confirmaram a presença do

fármaco, ausente nas amostras de TPU puro mas presentes no espectro da AgSD, estão localizados em  $740\text{ cm}^{-1}$ ,  $586\text{ cm}^{-1}$  e  $556\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 25 - Espectros de FTIR da AgSD, TPU pellet e filamentos de TPU puro, com 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD.



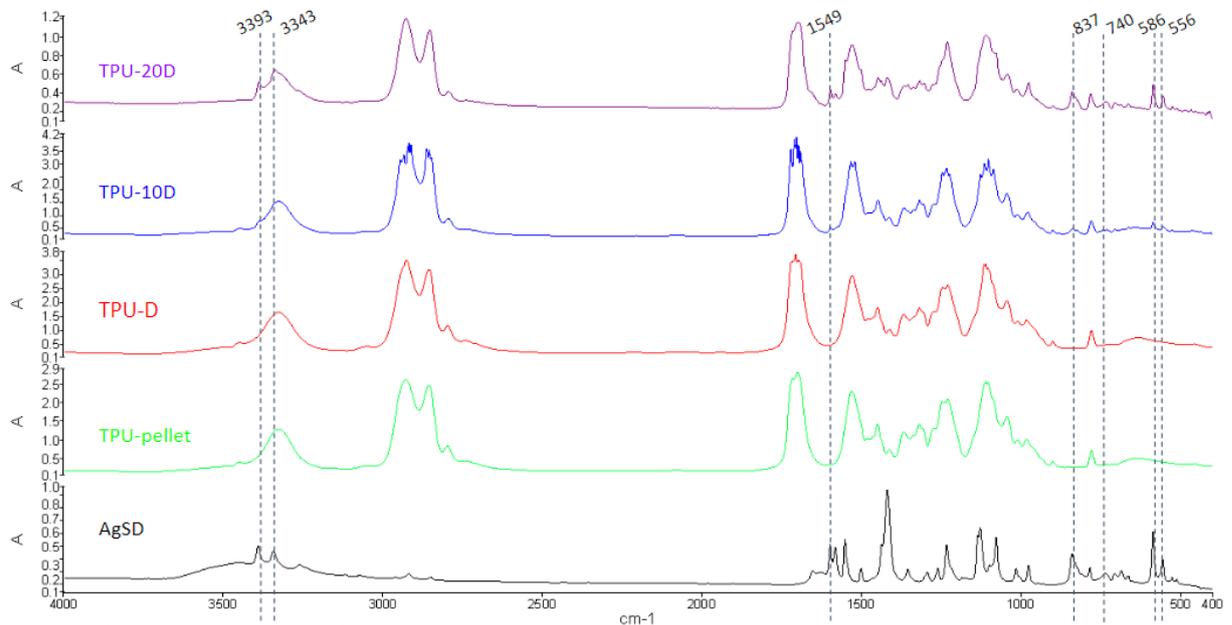
Fonte: Autora, 2023.

Portanto, comparando os espectros de FTIR da amostra de TPU puro com a Sulfadiazina de Prata e os filamentos com AgSD, pode-se confirmar a presença do fármaco nas composições dos filamentos utilizados para a impressão dos DIUs.

#### 4.4.2 Dispositivos intrauterinos

A comparação entre os espectros obtidos nas análises de FTIR para o TPU puro, AgSD pura e os DIUs de TPU e AgSD, está ilustrada na Figura 26, com destaque para os picos nos quais a presença do fármaco pode ser confirmada, igualmente como analisado para os filamentos. A incorporação do fármaco pode ser observada principalmente em regiões ausentes de picos no espectro do TPU-pellet e TPU-D, mas que se apresentam no espectro da sulfadiazina de prata e dos dispositivos contendo o fármaco.

Figura 26 - Espectros de FTIR da sulfadiazina de prata, TPU pellet e DIUS de TPU com 10 wt.% e 20 wt.% de AgSD.



Fonte: Autora, 2023.

Os picos da sulfadiazina de prata que podem ser observados para os DIUs de TPU contendo 10 wt.% (TPU-10D) e 20 wt.% (TPU-20D) são os de 3393  $\text{cm}^{-1}$  e 3343  $\text{cm}^{-1}$ , associado à deformação axial do  $\text{NH}_2$  (amina primária) e 1549 e 837  $\text{cm}^{-1}$ , associados com a vibração da ligação C=C do anel pirimidínico e do anel aromático para-substituído. Outros picos que também confirmaram a presença do fármaco, ausente nas amostras de TPU puro mas presentes no espectro da AgSD, estão localizados em 740  $\text{cm}^{-1}$ , 586  $\text{cm}^{-1}$  e 556  $\text{cm}^{-1}$ .

Portanto, a partir da sobreposição dos espectros obtidos nas análises de FTIR, observa-se a presença do fármaco nos filamentos e dispositivos intrauterinos fabricados por extrusão e fabricação por filamento fundido, respectivamente.

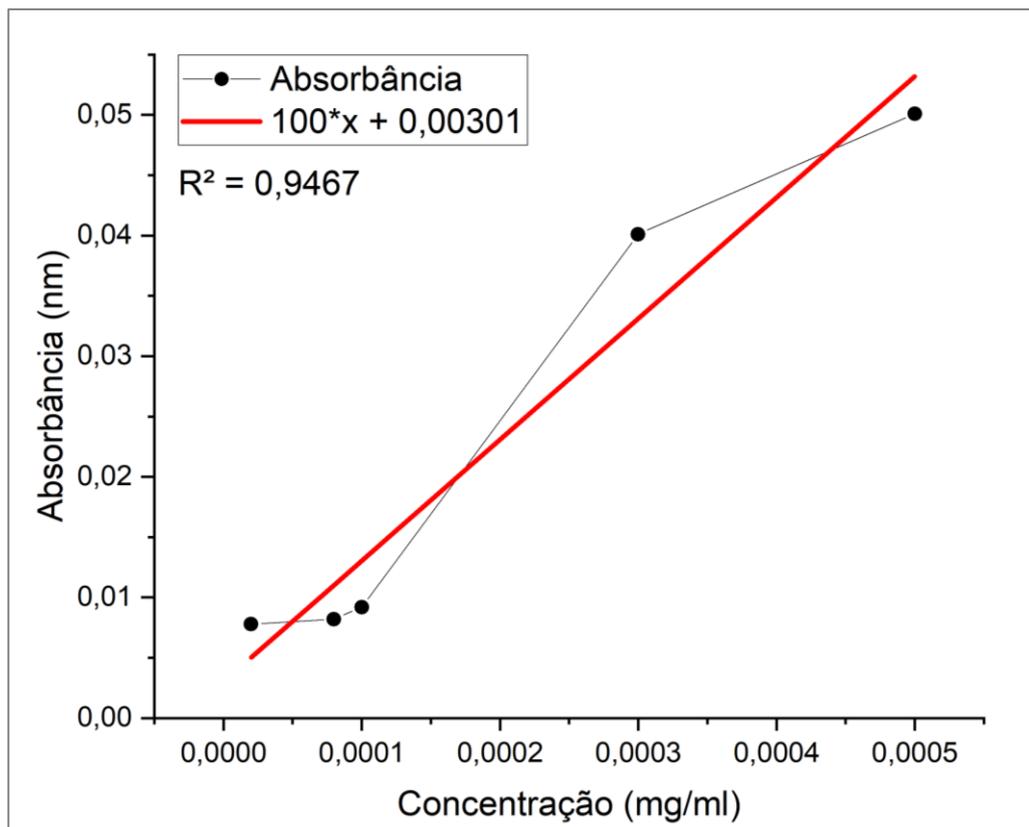
## 4.5 Ensaio de liberação de fármaco

### 4.5.1 Curva de calibração

A curva de calibração foi gerada a partir dos dados retornados pelo espectrofotômetro de UV-Visível das soluções com diferentes concentrações de sulfadiazina de prata e a equação da reta determinada, como ilustra a Figura 27. O

coeficiente de determinação da equação da reta foi de  $R^2 = 0,9467$ , considerado satisfatório para o presente trabalho. Para a análise de liberação do fármaco utilizou-se a curva de calibração como base para a interpretação dos resultados de liberação da AgSD em meio controlado.

Figura 27 - Curva de calibração e sua respectiva equação da reta da sulfadiazina de prata em PBS (pH = 7,4), utilizada como base para as análises de liberação de fármaco.



Fonte: Autora, 2023.

#### 4.5.2 Análise de liberação de fármaco

O ensaio de liberação de fármaco foi realizado conforme a metodologia descrita e os resultados da liberação de AgSD nos filamentos pode ser visualizada na Figura 28 e na Figura 29 para os DIUs. A quantidade de fármaco liberado pelas amostras analisadas foi calculada a partir da razão entre a massa de AgSD liberada ( $\mu\text{g}$ ) e a massa (g) do corpo de prova.

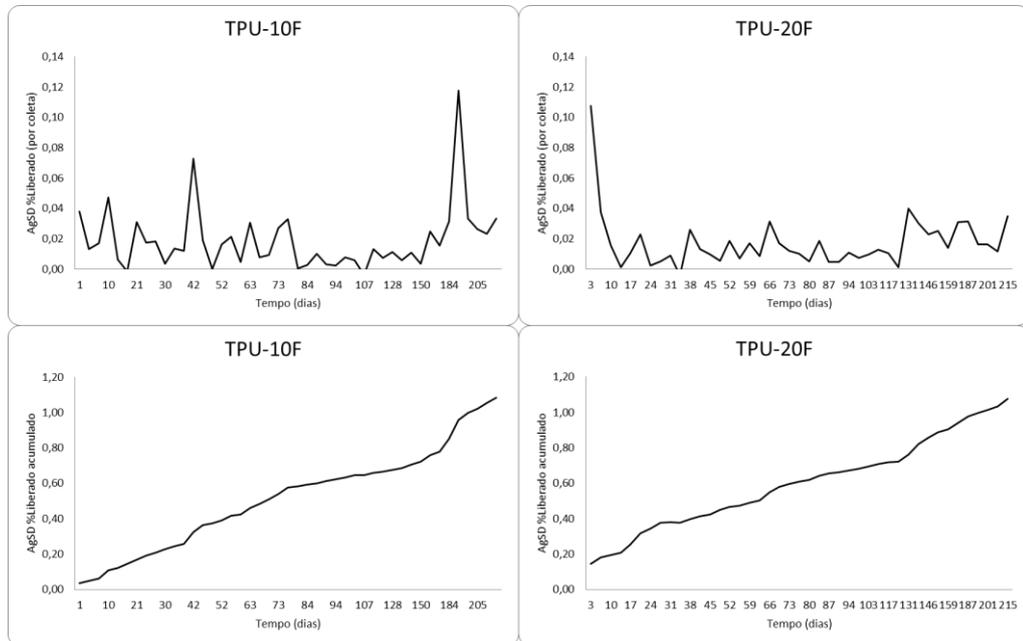
Observa-se que tanto os filamentos quanto os dispositivos impressos apresentaram uma rápida liberação de fármaco nos primeiros cinco dias de ensaio,

exceto na amostra de TPU-10F. Após esse período, a taxa de liberação da AgSD diminuiu gradualmente e estabilizou-se em valores inferiores aos dias iniciais, sustentando a estabilização da liberação até aproximadamente 200 dias. Esse comportamento é denominado de *burst release*, caracterizado pela liberação acelerada nos dias iniciais seguido pela diminuição progressiva até a estabilização dos valores de liberação do fármaco.

Ambos os filamentos liberaram 1,08% de fármaco durante o período de ensaio. Já a liberação de sulfadiazina de prata para os dispositivos impressos foi de 0,53% e 0,62% para TPU-10D e TPU-20D, respectivamente.

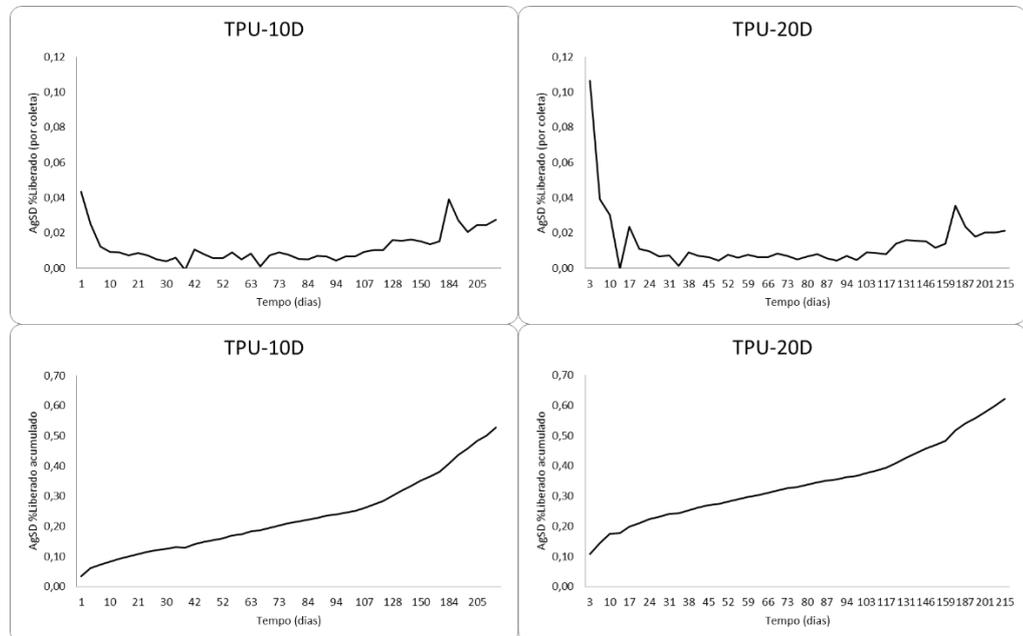
Ao comparar os filamentos com os DIUs com as respectivas concentrações de fármaco, observa-se uma maior liberação de medicamento para ambos os filamentos, que pode ser mais um indicativo de degradação parcial do fármaco pelo processo de impressão 3D, a qual tende a liberar menos AgSD, uma vez que houve a diminuição de agente terapêutico no material. Outro fenômeno que indica a degradação é alteração de coloração de branco (filamentos) para marrom (dispositivos impressos). Além disso, como observado nas imagens de MEV, a sulfadiazina de prata está dispersa em aglomerados na matriz polimérica, podendo indicar a oscilação dos valores de liberação de fármaco por coleta.

Figura 28 - Curva de liberação de AgSD por coleta (superior) e acumulada (inferior) para os filamentos contendo 10 wt.% (esquerda) e 20 wt.% (direita) de fármaco.



Fonte: Autora, 2023.

Figura 29 - Curva de liberação de AgSD por coleta (superior) e acumulada (inferior) para os DIUs contendo 10 wt.% (esquerda) e 20 wt.% (direita) de fármaco.



Fonte: Autora, 2023.

## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo a fabricação por filamento fundido de dispositivos intrauterinos (DIUs) em (TPU) com 10% e 20% em peso de Sulfadiazina de Prata (AgSD). Os resultados obtidos das análises e discussões apresentadas indicaram que este objetivo foi bem-sucedido para ambas as concentrações estudadas.

A partir da técnica de extrusão, foi possível fabricar filamentos com os diâmetros necessários e com a presença de sulfadiazina de prata, utilizados para a fabricação dos DIUs.

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) possibilitou a identificação da qualidade superficial dos filamentos produzidos, sendo a superfície dos filamentos contendo fármaco com características equiparáveis e quase idênticas com os filamentos de polímero puro. Desta maneira, a adição de sulfadiazina de prata em até 20% em peso, na temperatura utilizada, tem pouca influência na qualidade superficial.

A região central dos dispositivos intrauterinos fabricados por FFF também foram analisadas no MEV. Os resultados obtidos indicaram falha na impressão das amostras analisadas, não atingindo o preenchimento de 100% do dispositivo impresso. Além disso, observou-se a presença do agente terapêutico de maneira heterogênea na matriz.

Os resultados de EDS confirmaram a presença de fármaco tanto nos filamentos quanto nos dispositivos impressos e, dispersos heterogeneamente em aglomerados de sulfadiazina de prata na matriz polimérica.

A caracterização térmica das amostras foi possível utilizando a caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC). Nas amostras contendo sulfadiazina de prata, observou-se o primeiro pico endotérmico característico do TPU, porém com alteração na temperatura do pico, próximo de 65°C para ambas as concentrações de fármaco nos DIUs e em 85 °C e 65 °C para os filamentos com 10 wt.% AgSD, respectivamente. A partir da comparação das curvas de DSC da sulfadiazina de prata, material puro e amostras contendo o fármaco, permitiu verificar um evento exotérmico, porém discreto, em 290 °C referente a sulfadiazina de prata, presente em todas as amostras contendo o medicamento.

Os espectros obtidos das análises de FTIR reforçaram a presença do fármaco nos filamentos e dispositivos impressos. A partir da sobreposição dos espectros, foi possível identificar a similaridade dos picos em  $3393\text{ cm}^{-1}$ ,  $3343\text{ cm}^{-1}$ ,  $1549\text{ cm}^{-1}$  e  $847\text{ cm}^{-1}$ , concordantes com a literatura. Outros picos presentes no espectro da sulfadiazina de prata mas ausentes nas amostras de TPU puro e, indicados nas amostras com o fármaco se apresentaram em  $740\text{ cm}^{-1}$ ,  $586\text{ cm}^{-1}$  e  $556\text{ cm}^{-1}$ .

Por fim, a análise do comportamento de liberação do fármaco nos filamentos e dispositivos impressos, acompanhada em um período de 200 dias, teve como resultado a liberação acumulada de 1,08% nos filamentos das duas concentrações de fármaco e 0,53% e 0,62% para os DIUs contendo 10 wt.% e 20 wt.% de sulfadiazina de prata, respectivamente. A amostra de filamento com 10 wt.% de AgSD apresentou oscilações na liberação de fármaco, enquanto as demais amostras tiveram liberações do tipo *burst release*, com baixas oscilações de liberação.

Para trabalhos futuros, recomenda-se a realização de alterações nos parâmetros de impressão dos dispositivos para cumprir com preenchimento de 100% de material e para minimizar a possível degradação deste processo na fabricação dos DIUs contendo TPU e AgSD.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, R; KUMAR, A; MOHAMMED. A. K. M; SINGH, S. Biomaterials types, properties, medical applications, and other factors: a recente review. **Journal of Zhejiand University-SCIENCE A (Applied Physics & Engineering)**, v. 24, n. 11, p. 1027-1042, 2023.
- AMSEL, R; TOTTEN, P. A; SPIEGEL, C.A; CHEN, K. C; ESCHENBACH, D; HOLMES, K. K. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **American Journal of Medice**, 1983.
- AUDIFRED-AGUILAR, J. C; PINO-RAMOS, V. H; BUCIO, E. Synthesis and characterization of hydrophilically modified Tecoflex® polyurethano catheters for drug delivery. **Materials Today Communications**, v. 26, 2021.
- AULTON, E. M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- AZAD, A. M; OLAWUNI, D. KIMBELL, G; BADRUDDOZA, M. Z. A; HOSSAIN, S. M; SULTANA, T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistics Materials-Process Perspective. **Pharmaceutics**, 2020.
- BARICK, K. A; TRIPATHY, K. D. Thermal and dynamic mechanical characterization of thermoplastic polyurethane/organoclay nanocomposites prepared by melt compounding. **Materials Science and Engineering A**, v. 527, n. 3, p 812-823, 2010.
- BHATT, P; TREHAN, S; INAMDAR, N; MOURYA, K. V; MISRA, A. **Applications of Polymers in Drug Delivery**. 2 ed. Elsevier. 2020. p. 1-42.
- BOATENG, J; BURGOS-AMADOR, R; OKEKE, O; PAWAR, H. Composite alginate and gelatina based bio-polymeric wafers containing silver sulfadiazine for wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 79, p. 63-71, 2015.
- BOSE, S; KE, D; SAHASRABUDHE, H; BANDYOPADHYAY, A. Additive manufacturing of biomaterials. **Progress in Materials Science**, v. 93, p. 45-111, 2018.
- BRUSCHI, L. M. **Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems**. 1 ed. Woodhead Publishing, 2015. p. 15-28.
- CASEY, E. F. **Intrauterine Devices (IUDs)**. Merck Manual Consumer Version, 2023. Disponível em: <https://www.merckmanuals.com/home/women-s-health-issues/family-planning/intrauterine-devices-iuds>. Acesso em: 20 nov 2023.
- CHANG, H.H; LARSON, J; BLENCOWE, H; SPONG, Y. C; HOWSON, P. C; CAIRNS-SMITH, S; LACKRITZ, M. E; LEE, K. SHOO; MASON, E; SERAZIN, C. A; WALANI, S; SIMPSON, L. J. Preventing preterm births: trends and potential

reductions with current interventions in 39 very high human development index countries. **Lancet**, 2013.

CHERNNAKESAVA, P; NARAYAN, S. Y. **Fused Deposition Modeling: Insights**. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN DESIGN & MANUFACTURING, 2014.

CHERNONOSOVA, S. V; GOSTEV, A; GAO, Y; CHESALOV, A. Y; SHUTOV, A; POKUSHALOV, A. E; KARPENKO, A. A; LAKTIONOV, P. P. Mechanical Properties and biological behavior of 3D matrices produced by electrospinning from protein-enriched polyurethane. **BioMed Research International**, v. 3, p. 1-10, 2018.

CHOKSHI, R; ZIA, H. Hot-Melt Extrusion Technique: A Review. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 3-16, 2004.

CHRISTIANO, P. J. Examination of the performance of high speed single screw extruder for several different extrusion applications. **Proceedings of the Annual Technical Conference, Conference Proceedings**, Orlando, EUA, 2012.

CLAEYS, B; BRUYN, S; HANSEN, L; DE BEER, T; REMON, P. J; VERVAET, C. Release characteristics of polyurethane tablets containing dicarboxylic acids as release modifiers – a case study with diprophylline. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 447, n. 1-2, p. 244-250, 2014.

COLEMAN, J. S; GAYDOS, C. A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: na Update. **Journal of Clin Microbiol**, 2018.

DAVOODI, P; LEE, Y. L; XU, Q; SUNIL, V; SUN, Y; SOH, S; WANG, H. C. Drug delivery systems for programmed and on demand release. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 132, p. 104-138, 2018.

DEDELOUDI, A; SIAMIDI, A; PAVLOU, P; VLACHOU, M. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. **Materials**, v. 15, n. 1, p. 327, 2022.

DRUG BANK ONLINE. **Silver Sulfadiazine**. Drug Bank Online. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05245>. Acesso em: 24 maio 2023.

DURÁN, N; DURÁN, M; DE JESUS, B. M; SEABRA, B. A; FÁVARO, J. W; NAKAZATO, G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, n. 3, p. 789-799, 2016.

EZIKE, C. T; OKPALA, S. U; ONOJA, L. U; NWIKE, P. C; EZEAKO, C. E; OKPARA, J. O; OKOROAFOR, C. C; EZE, C. S; KALU, L. O; ODOH, C. E; NWADIKE, G. U; OGBODO, O. J; UMEH, U. B; OSSAI, C. E; NWANGUMA, C. B. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. **Heliyon**, v. 9, n. 6, 2023.

FAHEEM, M. A; ABDELKADER, H. D. 1 – Novel drug delivery systems. **Engineering Drug Delivery Systems**, p. 1-16, 2020.

FENTON, S. O; OLAFSON, N. K; PILLAI, S. P; MITCHELL, J. M; LANGER, R. Advances in Biomaterials for Drug Delivery. **Advanced Materials**, v. 20, n. 29, p. 1-29, 2018.

FERRARI, R; GIORDANO, B. E; FARIAS, C; ESTEVEZ, S; BIANCHI, M. JULIANA; PRITSIVELIS, C. O uso do Creme Ginecológico de Sulfadiazina de Prata 1% Micronizada no tratamento das colpites. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 14, n. 5, p 29-31, 2002.

FLOREY, K. **Analytical Profiles of Drug Substances**. United Kindom: Academic press, 1984, v. 13.

FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed, p. 150-151. Brasília: Anvisa, 2012.

FOX, JR. L. C; MODAK, M. S. Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infection. **Antimicrobial, Agents and Chemotherapy**, v. 5, n. 6, p. 582-588, 1974.

GIANNOPOULOS, A. A; MITSOURAS, D; YOO, J. S; LIU, P. P; CHATZIZISIS, S. Y; RYBICKI, J. F. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. **Nature Reviews Cardiology**, v. 13, n. 12, p. 701-718, 2016.

GRAHAM, B. N. Polymeric Inserts and Implants for the Controlled Release of Drugs. **British Polymer Journal**, v. 10, n. 4, p. 260-266, 1978.

GOSTEV, A. A; SHUNDRINA, K. I; VITALITY, I. V; SHUTOV, V. A; CHERNONOSOVA, S. V; KARPENKO, A. A; LAKTIONOV, P. P. In vivo stability of polyurethane-based electrospun vascular grafts in terms of chemistry and mechanics. **Polymers**, v. 21, n. 4, 2020.

GOYANES, A; BUANZ, M. B. A; BASIT, W. A; GAISFORD, S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 476, n. 1-2, p. 88-92, 2014.

GREENBAUM, S; GREENBAUM, G; MORAN-GILAD, J; WEINTRAUB, Y.A. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. **Am J Obstet Gynecol**, 2019.

GREGOR-SVETEC, D. **Polymers for 3D printing**. London: Elsevier, 2022. Polymers in printing filaments.

HEIDARI-RARANI, M; RAFIEE-AFARANI, M; ZAHEDI, M. A. Mechanical characterization of FDM 3D printing of continuous carbon fiber reinforced PLA composites. **Composites Part B: Engineering**, v. 175, 2019.

HEPBURN, C. Polyurethane Elastomers. **Elsevier**, p. 441, 1991.

HILLIER, L. S. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, 1993.

JAGANATHAN, K. S; MANI, P. M; KHUDZARI, M. Z. A. Electrospun combination of peppermint oil and copper sulfate with conductive physico-chemical Properties for wound dressing applications. **Polymers**, v. 11, n. 4, 2019.

JAMMALAMADAKA, U; TAPPA, K. Recent Advances in Biomaterials for 3D Printing and Tissue Engineering. **Journal of Funcional Biomaterials**, v. 9, n. 1, 2022.

JASIM, A. S; OPULENCIA, C. J. M; RAMÍREZ-CORONEL, A. A; ABDELBASSET, K. W; ABED, H. M; MARKOV, A; AL-AWSI, L. R. G; SHAMSIEV, A. J; HAMMID, T. A; SHALABY, N. M; KARAMPOOR, S; MIRZAEI, R. The emerging role of microbiota-derived short-chain fatty acids in immunometabolism. **International Immunopharmacology**, v. 110, 2022.

JAVED, A; PARVAIZ, F; MANZOOR, S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and its associated resistance patterns. **Microb Pathog**, v.127, p. 21-30, 2019.

JONES, A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. **Journal for Nurse Practitioners**, v. 15, n. 6, p. 420–423, 2019.

KAVANAUGH, M; JERMAN, J. Contraceptive method use in the United States: Trends and characteristics between 2008, 2012, 2014. **Contraception**, v. 97, n. 1, 2017.

KRISTIAWAN, B. R; IMADUDDIN, F; ARIAWAN, D; SABINO, U; ARIFIN, Z. A review on the fused deposition modeling (FDM) 3D printing: Filament processing, materials, and printing parameters. **Open Engineering**, v. 11, p. 639-649, 2021.

KONOP, M; DAMPS, T; MISICKA, A; RUDNICKA, L. Certain Aspects of Silver and Silver Nanoparticles in Wound Care: A Minireview. **Journal of Nanomaterials**, 2016.

LIGON, C. S; LISKA, R; STAMPFL, J; GURR, M; MÜLHAUPT, R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. **Chemical Reviews**, v. 177, n.15, p. 10212-10290, 2017.

LOPES, M. C; LOBO, S. M. J; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, 2005.

LOVE, B. **Biomaterials: A Systems Approach to Engineering Concepts**. London: Elsevier, 2017, p. 205-238.

MAJOR, I; FUENMAYOR, E; MCCONVILLE, C. The Production of Solid Dosage Forms from Non-Degradable Polymers. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 19, p. 2738-2760, 2016.

MARTIN, J. D; MEIJS, F. G; GUANATILLAKE, A. P; MCCARTHY, J. S; RENWICK, M. G. The effect of average soft segment length on morphology and Properties of a series of polyurethane elastomers. II. SAXS-DSC annealing study. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 64, n. 4, p. 803-817, 2007.

NANDIYANTO, D. B. A; OKTIANI, R; RAGADHITA, R. How to read and interpret ftir spectroscopy of organic material. **Indonesian Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 1, p. 97-118, 2019.

NELSON, A; MASSOUDI, N. New developments in intrauterine device use: focus on the US. **Open Access Journal of Contraception**, v. 7, p. 127-141, 2016.

OAKS, R. J; CINDASS, R. Silver Sulfadiazine. **StatPearls**, 2023.

OPASANON, S; MUANGMAN, P; NAMVIRIYACHOTE, N. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. **International Wound Journal**, v. 7, n. 6, p. 467-471, 2010.

PIRES, R. L. A; BIERHALZ, K. C. A; MORAES, M. A. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

RAHMAN, S. H; OTHMAN, H. H; HAMMADI, I. N; YEAP, K. S; AMIN, M. K; SAMAD, A. N; ALITHEEN, B. N. Novel drug delivery systems for loading of natural plant extracts and their biomedical applications. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 2439-2483, 2020.

RATNER, B; SCHOEN, J. F; LEMONS, E. J. **Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine**. 4th. Ed. London: Elsevier, 2020.

RAYAPROLU, M. B; STRAWSER, J. J; ANYARAMBHATLA, G. Excipients in parenteral formulations: selection considerations and effective utilization with small molecules and biologics. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 10, p. 1565-1571, 2018.

RODRIGUES, C. V. **Impressão 3D de dispositivos com liberação controlada de aciclovir para tratamento de herpes genital**. Dissertação de mestrado, Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p. 128, 2022.

ROSCACIL, Indústria e comércio de roscas e cilindros Ltda. Disponível em: <https://www.rosacil.com.br/new/construcao.html>. Acesso em: 11 novembro 2023.

RUSSO, R; KARADJA, E; SETA, F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind,

placebo controlled, randomised clinical trial. **Beneficial Microbes**, v.10, p. 19-26, 2018.

SAADATMAND, M; AL-AWSI, L. R. G; ALANAZI, D. A; SEPAHVAND, A; SHAKIBAIE, M; SHOJAEI, S; MOHAMMADI, R; MAHMOUDVAND, H. Green synthesis of zinc nanoparticles using *Lavandula angustigolia* Vera. Extract by microwave method and its prophylactic effects on *Toxoplasma gondii* infection. **Saudi Journal of Biococial Sciences**, v. 28, n. 11, p. 6454-6460, 2021.

SATHIES, T; SENTHIL, P; ANOOP, M. S. A review on advancements in applications of fused deposition modelling process. **Rapid Prototyping Journal**, v. 26, n.4, p. 669-687, 2020.

SIMÕES, F. M; PINTO, A. M. R; SIMÕES, S. Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 9, 2019.

SOUZA, S. R. D. **Síntese e caracterização de poliuretano à base de Poli( $\epsilon$ -Caprolactona) reforçado com nanocristais de celulose**. Dissertação de mestrado, Físico-química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 95, 2013.

SZYCHE, M; POIRIER, V. **High Performance Tecoflex Polyurethanes in Biomedical Applications in: Advances in Biomaterials**. 1st ed. CRC Press, 1987.

TAN, D. K; MANIRUZZAMAN, M; NOKHODCHI, A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. **Pharmaceutics**, 2018.

TANZI, C. M; FARÈ, S; CANDIANI, G. **Foundations of Biomaterials Engineering**. 1st. Ed. London: Elsevier, 2019, v. 1.

TIBONI, M; CAMPANA, R; FRANGIPANI, E; CASETTARI, L. 3D printed clotrimazole intravaginal ring for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 596, 2021.

TOMÁS, M; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A; SIMÕES, S; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. **International Journal of Pharmaceutics**, 2020.

ULLAH, S; HASHMI, M; KHARAGHANI, G; KHAN, Q. M; SAITO, Y; YAMAMOTO, T; LEE, J; KIM, S. I. Antibacterial properties of in situ and surface functionalized impregnation of silver sulfadiazine in polyacrylonitrile nanofiber mats. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 2693-2703, 2019.

UTOMO, E; DOMÍNGUEZ-ROBLES, J; ANJANI, K.Q; PICCO, J.C; KORELIDOU, A; MAGEE, E; DONNELLY, F.R, LARRÑETA, E. Development of 3D-printed vaginal devices containing metronidazole for alternative bacterial vaginosis treatment. **International Journal of Pharmaceutics: X**, v. 5, 2022.

VERMAN, K. R; GARG, S. Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions. **Pharmaceutical Technology On-Line**, v. 25, n. 2, p. 1-14, 2001.

VERSTRAELEN, H; VERHELST, R. Bacterial vaginosis: na update on diagnosis and treatment. **Expert Ver Anti Infect Therm**, 2009.

VERSTRAETE, G; SAMARO, A; GRYMONPRÉ, W; VANHOORNE, V; VAN SNICK, B; BOONE, N. M; HELLEMANS, T; VAN HOOREBEKE, L; REMON, P. J; VERVAET, C. 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, n.1, p. 318-325, 2018.

WASTI, S; ADHIKARI, S. Use of Biomaterials for 3D Printing by Fused Deposition Modeling Technique: A Review. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, n. May, p. 1-14, 2020.

WENDELS, S; AVÉROUS, L. Biobased polyurethanes for biomedical applications. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 4, p. 1083-1106, 2021.

WILDEMEERSCH, D; HASSKAMP, T; NOLTE, K; JANDI, S; PETT, A; LINDEN, S; VAN SANTEN, M; JULEN, O. A multicenter study assessing uterine cavity width in over 400 nulliparous woman seeking IUD insertion using 2D and 3D sonography. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 206, p. 232-238, 2016.

ZASTROW, M. 3D printing gets bigger, faster and stronger. **Nature**, v. 578, n. 7793, p. 20-23, 2020.