



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADOS

Trabalho submetido por
Inês Branco Roque de Teves Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADOS

Trabalho submetido por
Inês Branco Roque de Teves Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

Novembro de 2015

*À minha avó Natália,
que tinha o sonho de ser farmacêutica,
e eu, sem saber, anos mais tarde concretizo o sonho pelas duas,
sempre com o privilégio da sua companhia.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, aos meus pais, por todo o esforço e incentivo ao longo destes anos, porque sem eles nada teria sido possível.

À minha avó pelo apoio incondicional e todo “o colo”.

Ao Pablo que, mesmo longe, esteve sempre tão perto.

Ao ISCSEM pela excelente formação ao longo destes seis anos.

À Prof.^a Doutora Ana Isabel Fernandes, minha orientadora de monografia, pelas suas sugestões, correções e incondicional disponibilidade.

Resumo

A produção de medicamentos personalizados sendo muito antiga, foi quase abandonada pelo processo de industrialização massiva estando a ser retomada com o apoio das tecnologias de informação e das modernas técnicas de diagnóstico.

Com efeito, o aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico, os avanços da genética e o recurso a biomarcadores permitem monitorizar de forma célere os efeitos das terapias, possibilitando ajustá-las a indivíduos, subgrupos ou grupos de forma mais eficaz, o que supõe flexibilidade na produção de medicamentos específicos.

Dada a necessidade de personalização dos medicamentos já disponibilizados pela indústria surgiram dispositivos, pouco rigorosos, para personalizar as doses. Na procura de precisão e de flexibilidade, explorou-se a impressão de fármacos.

As técnicas de impressão a jato de tinta (*continuous inkjet printing* e *drop on demand*), são as mais usadas e permitem a formação e deposição, digitalmente controladas, de gotas com fármacos, geralmente veiculados num fluido, conseguindo-se quantidades exatas de um ou mais princípios ativos e perfis de libertação complexos.

A impressão 3D, a partir do ano 2000, alargou o espectro de possibilidades. Através do depósito de camadas sobrepostas permite produzir formas farmacêuticas a três dimensões, maioritariamente dirigidas à via oral.

A oncologia é a área onde os resultados são mais expressivos e convincentes e aquela em que a produção de medicamentos personalizados mais se desenvolveu.

O futuro da produção de medicamentos personalizados anda a par da produção de dispositivos de diagnóstico e da nanoescala e enfrenta desafios, nomeadamente, económicos, legais e éticos. No entanto, reconhecidas as suas vantagens, na prevenção e tratamento de doentes, sem gasto de medicamentos inúteis e sem efeitos secundários indesejáveis, eles representam um benefício para a saúde e uma economia, pelo que, indústria e Estados encontrarão regras de colaboração, aceitáveis pelos Estados e que sirvam os objetivos da indústria e os interesses da comunidade.

Palavras-Chave: Medicina personalizada; produção de medicamentos personalizados; impressão a jato de tinta; impressão 3D.

Abstract

The production of personalized medicines, though very old, was almost abandoned due massive industrialization. With the rise of information technologies and modern diagnostic techniques personalized medicines are returning.

In fact, the improvement of diagnostics and advances in genetics and biomarkers, now allow for the prompt monitoring of the effects of therapies, making it possible to adjust these treatments to individuals, groups or sub-groups more effectively, which implies flexibility in the production of specific medicines.

Due to the need for the customization of medicines, which had already been made available by the industry, less accurate devices have emerged. In the quest for precision and flexibility, the printing of drugs arose.

Inkjet printing and drop-on demand techniques are the most used and allow the formation and deposition of digitally controlled drops with drugs, usually delivered in a fluid, providing exact amounts of one or more active ingredients and complex release profiles.

From the year 2000, 3D printing has broadened the spectrum of possibilities. Through its overlapping layers, 3D printing allows the production of three-dimensional pharmaceutical dosage forms, mostly intended for the oral route.

Oncology is the area where these results are more expressive and compelling and that in which the production personalized medicines has developed the most.

The future of personalized medicines production, together with the production of diagnostic devices and nanoscale, faces a number of economic, legal, and ethical challenges. However, there is also recognition of its advantages, namely, in the prevention and treatment of patients, without medicine waste and undesirable side effects that represent a benefit to health care and to save resources, so the industry and States will be able to achieve an agreement and cooperate effectively in order to serve the objectives of industry and the community at large.

Keywords: Personalized medicine; production of customized medicines; inkjet printing; 3D printing

Resumen

Siendo la producción de medicamentos personalizados muy antigua, fue casi abandonada por el proceso de industrialización masiva siendo retomada con el apoyo de las tecnologías de información y de las modernas técnicas de diagnóstico.

En efecto, el perfeccionamiento de los medios de diagnóstico, los avances de la genética y el recurso a biomarcadores permiten monitorizar de forma rápida los efectos de las terapias, posibilitando el ajustarlas a individuos, subgrupos o grupos de forma más eficaz, lo que supone flexibilidad en la producción de medicamentos específicos.

Dada la necesidad de personalización de los medicamentos ya disponibles por la industria surgieron dispositivos, poco rigurosos, para personalizar las dosis. En la búsqueda de precisión y flexibilidad, se exploró la impresión de fármacos.

Las técnicas de impresión de inyección de tinta (*continuous inkjet printing e drop on demand*), son las más usadas y permiten la formación y deposición, digitalmente controladas, de gotas con fármacos, generalmente vehiculados en un fluido, consiguiéndose cantidades exactas de uno o más principios activos y perfiles de liberación complejos.

La impresión 3D, a partir del año 2000, alargó el espectro de posibilidades. A través del depósito de capas sobrepuestas permite producir formas farmacéuticas a tres dimensiones, mayoritariamente dirigidas a vía oral.

La oncología es el área donde los resultados son más llamativos y convincentes y aquella en que la producción de medicamentos personalizados más se desarrolló.

El futuro de la producción de medicamentos personalizados anda a la par de la producción de dispositivos de diagnóstico ya de la nanoescala y enfrenta desafíos, principalmente, económicos, legales y éticos. No en tanto, reconocidas sus ventajas, en la prevención y tratamiento de pacientes, sin gasto de medicamentos inútiles y sin efectos secundarios indeseables, ellos representan un beneficio para la salud y una economía, por lo que, industria y Estados encontrarán reglas de colaboración, aceptables por los estados y que sirvan a los objetivos de la industria y a los intereses de la comunidad.

Palabras clave: Medicina personalizada; producción de medicamentos personalizados; impresión de inyección de tinta; impresión 3D.

Índice Geral

1. Introdução.....	19
1.1. Contextualização.....	19
1.2. Breve nota histórica.....	20
1.3. Medicina Personalizada: conceito e finalidade.....	21
2. Produção de Medicamentos Personalizados.....	23
2.1. Medicamentos manipulados.....	23
2.2. Produção industrial com suportes tendentes à personalização.....	23
2.2.1. Dispositivos de dispensa líquida de medicamentos.....	24
2.2.1.1. Outros dispositivos: Tiras e outras formas farmacêuticas bucais.....	25
2.2.2. Dispositivos de dispensa sólida de medicamentos.....	26
2.2.2.1. Para comprimidos.....	26
2.2.2.2. Para pós, grânulos, <i>pellets</i> e minicomprimidos.....	28
2.3. Novas abordagens.....	30
2.3.1. Impressão de Medicamentos.....	30
2.3.1.1. Impressão a jato de tinta.....	31
2.3.1.2. Impressão 3D.....	39
2.3.2. Nanotecnologia e Medicamentos Digitais.....	46
3. Utilização de medicamentos personalizados em Oncologia.....	55
4. Medicina Personalizada e Questões Éticas.....	61
5. Conclusões e perspectivas futuras.....	63
6. Bibliografia.....	67

Índice de Figuras

Figura 1. Dispositivo interdental implantável, protótipo “ <i>IntelliDrug</i> ”	26
Figura 2. Comprimidos com zonas de fracionamento sem de princípio ativo.....	27
Figura 3. Caneta para dispensa de comprimidos.....	28
Figura 4. Dispositivo eletrônico para a dispensa de minicomprimidos.....	28
Figura 5. Esquema da impressão a jato de tinta por efeito térmico e piezoelétrico.....	32
Figura 6. Processo de produção de medicamentos personalizados.....	33
Figura 7. Impressão de formas farmacêuticas orais.....	33
Figura 8. Impressão personalizada a pedido no local de prestação de cuidados de saúde.....	38
Figura 9. Comprimido tricompartmentado (captopril, nifedipina e glipizida) associado a diferentes perfis de libertação.....	43
Figura 10. Formas impressas por impressão FF (cubo, pirâmide, cilindro, esfera e anel).....	44
Figura 11. Processo de monitorização da adesão à terapêutica.....	48
Figura 12. Biomarcadores e processo de diagnóstico.....	56
Figura 13. Os testes <i>companion diagnostic</i> identificam os pacientes que podem beneficiar de um determinado medicamento, os que não beneficiam e os que podem ser prejudicados.....	60

Índice de Tabelas

Tabela I. Resumo dos dispositivos de dispensa.....	29
Tabela II. Estudos feitos com impressão a jato de tinta de medicamentos, tendo em conta o tipo de impressoras e princípios ativos utilizados.....	38
Tabela III. Fármaco específico para subgrupo que expressa a proteína HER2.....	58

Lista de Abreviaturas:

2D – Bidimensional

3D – Tridimensional

ADME – Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

CAD – *Computer aided design* (desenho assistido por computador)

DOD – *Drop on demand*

FDA – *Food and Drug Administration*

FF – Fusão de Filamentos

HER2 – *Human epidermal growth factor receptor type 2* (receptores tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano).

HME – Hot melt extrusion

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

MIT – *Massachusetts Institute of Technology*

NIR – Near-infrared (infravermelho próximo)

PVA – Álcool de polivinilo

PEG – Polietilenoglicol

SFF – Forma livre sólida

UV-vis – Ultra Violeta-visível

1. Introdução

1.1. Contextualização

O crescimento da população global, o alargamento dos cuidados médicos a um número crescente cidadãos e o aumento exponencial dos gastos com saúde por parte dos Estados, compelem o conjunto dos intervenientes a reavaliar os cuidados médicos como os temos conhecido.

As ciências para a saúde investigam e progridem constantemente, na procura incessante de melhor compreender o funcionamento do organismo humano para melhor intervir nas situações disfuncionais. Entretanto, as tecnologias de informação, que são instrumentais, conhecem um progresso que se avalia quase ao dia e é posto ao serviço das ciências, mormente da medicina e da farmácia, oferecendo possibilidades para além das que se podiam prever.

É nesta conjuntura, que se fala de medicina personalizada e de medicamentos personalizados, debruçando-se esta monografia sobre a produção dos mesmos. Trata-se de um assunto com atualidade, embora ainda pouco tratado no universo das publicações científicas. Abordá-lo comporta assim um desafio e um risco, que os desafios sempre colocam.

Este trabalho procura rever a literatura e aludir ao que de mais interessante ressalta da pesquisa, entre os artigos científicos em que se fala dos assuntos “medicina personalizada” e “produção de medicamentos personalizados”.

A procura da adequação da terapêutica às necessidades específicas e individuais dos pacientes, de forma empírica, esteve sempre presente na humanidade e fez um longo percurso até à industrialização do medicamento, a qual se tem focado mais no combate às patologias, sem igual atenção aos seus portadores.

Uma vez que a conjuntura exige mudanças qualitativas nos cuidados de saúde, a ciência procura responder-lhe e a indústria farmacêutica adaptar-se: este trabalho tem o objetivo de, no âmbito da produção de medicamentos personalizados, aclarar o que se produziu e o que se está a tentar produzir, com o apoio de conhecimentos científicos e meios tecnológicos e os respetivos resultados obtidos, com vista a tornarem útil e viável a produção de medicamentos personalizados.

1.2. Breve nota histórica

A noção que hoje temos de medicina personalizada não está muito distante de Hipócrates, segundo o qual: *“É mais importante saber que tipo de pessoa tem uma doença do que saber que tipo de doença uma pessoa tem”*.

Em tempos recentes o que se via como mais próximo da medicina personalizada era a preparação de manipulados em farmácia comunitária ou serviço farmacêutico, através de uma fórmula magistral com receita médica para um paciente específico, ou a administração parentérica de fármacos em meio hospitalar, de acordo com as características do paciente (Barbosa, 2009).

O desenvolvimento da medicina e o acesso aos cuidados médicos de um número crescente de população, que passou a contar-se em bilhões de seres humanos, a par da circulação do conhecimento e da informação a uma escala global, encaminhou a indústria para a produção e disponibilização de medicamentos, para tratar patologias de uma forma massiva e em qualquer ponto do globo, onde quer que estivessem os pacientes. Esta grande escala de produção dirige-se a uma patologia, genericamente definida, sem atender às características específicas de certos grupos e subgrupos da população e seus polimorfismos (Gouveia, 2009).

É neste quadro, que se foi tornando evidente a desadequação/insuficiência dos medicamentos de produção industrial em grande escala para segmentos da população como a pediátrica, a geriátrica e, por maioria de razão, a portadora de doenças raras (Barbosa, 2009).

A ciência e a clínica compreenderam, entretanto, que doentes padecendo de uma mesma patologia, reagem de forma diferente ao mesmo fármaco.

A sequenciação em 2000 do genoma humano, tem vindo a permitir agregar os doentes em subgrupos, segundo o perfil genético, e estudar o que há de comum em quem reage de forma similar ao mesmo medicamento, adaptando a terapêutica (aumentando, reduzindo, alterando ou associando princípios ativos). Isto sustenta o surgimento da medicina personalizada, apoiada em biomarcadores, de que se falará adiante, os quais permitem aperfeiçoar e melhor dirigir os fármacos aos pacientes (Pfizer, 2012).

Estudos realizados ao longo das últimas duas décadas indicam que uma parte substancial da variabilidade da resposta aos fármacos é determinada geneticamente. Estas

observações deram origem ao conceito de terapia personalizada, cujo objetivo final é desenvolver agentes farmacológicos destinados a cada nicho da população ou pacientes individuais de acordo com a variabilidade dos seus genes (Ma & Lu, 2011).

Trata-se de revolucionar o conceito, permitindo uma adequação terapêutica mais eficaz, muitas vezes descrita como “o paciente certo, com o medicamento certo, na dose certa, à hora certa” (Food and Drug Administration, 2013).

1.3 Medicina Personalizada: conceito e finalidade

Medicina personalizada é uma prática médica emergente que propõe a personalização dos cuidados de saúde para a prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. A medicina personalizada é adaptada a cada doente, considerado individualmente, com base no seu perfil genético (Jang *et al.*, 2014).

Mas a medicina genômica não se limita a proporcionar recursos ao laboratório clínico para o diagnóstico e seguimento das doenças. Há dois aspetos de grande importância, cuja situação atual e perspectivas estão a mudar a maneira de encarar e lidar com diferentes grupos de patologias: os marcadores genéticos de predisposição de um indivíduo para uma enfermidade e os que permitem prever a sua resposta às alternativas terapêuticas.

Os avanços em medicina genômica e em farmacogenômica permitem prever, cada vez com maior segurança, a evolução destes pacientes e as suas respostas a um protocolo terapêutico (Gouveia, 2009).

As diferenças individuais na sequência de base do genoma são uma componente basilar da medicina personalizada. Graças ao seu estudo, vai melhorando a ação clínica através de diagnósticos mais precisos (por exemplo: subfenótipos de cânceros) e a otimização na escolha de fármacos e doses, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, no sentido de se obter maior eficácia com o mínimo de efeitos adversos.

Para cada doente, tem-se em conta o seu genótipo, a sua história e circunstâncias pessoais (idade, sexo, doenças anteriores e concomitantes) e os fatores ambientais (tabaco, contaminantes, outros tratamentos seguidos, dieta) (García Montes, 2009).

A medicina personalizada segundo a *President's Council of Advisors on Science and Technology* é definida como:

"... a adaptação do tratamento médico às características específicas de cada paciente. Em termos operacionais, no entanto, a medicina personalizada não significa literalmente a criação de medicamentos ou dispositivos médicos que são exclusivos para um paciente. Pelo contrário, envolve a capacidade de classificar indivíduos em subpopulações que são exclusivamente, ou de forma desproporcionada, suscetíveis a uma doença em concreto, ou na resposta a um tratamento específico. Intervenções preventivas ou terapêuticas podem então ser concentradas naqueles que beneficiam, poupando gastos e efeitos secundários aos que não colhem vantagem" (President's Council of Advisors on Science Technology, 2008, p. 7).

O que, evidentemente, não exclui a possibilidade do medicamento manipulado para fazer face a necessidades individuais específicas e diferentes das de qualquer subgrupo de doentes.

A medicina personalizada envolve frequentemente o uso de dois ou mais produtos médicos, tais como um teste de diagnóstico para determinar se um doente pode ou não beneficiar de uma intervenção terapêutica em particular e o próprio medicamento (FDA, 2013). Pressupõe a seleção do tratamento farmacológico mais seguro e eficaz com base nas características moleculares do paciente (Rodríguez-Antona & Taron, 2015).

O desenvolvimento tecnológico em geral, a par do desenvolvimento científico, designadamente, a farmacogenómica e a farmacogenética vêm contribuindo para o direcionamento da medicina personalizada à fase da prevenção, incrementando a eficácia dos medicamentos e, dessa forma, a redução da despesa geral.

Enfatizar a fase da prevenção sugere um incremento dos meios de diagnóstico a que se seguem tratamentos mais eficazes baseados nos medicamentos personalizados.

2. Produção de Medicamentos Personalizados

2.1. Medicamentos Manipulados

Na definição legal, “Medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob responsabilidade de um farmacêutico.” Sendo que “Fórmula magistral é qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo receita médica e destinado a um doente determinado” e “Preparado oficial qualquer medicamento preparado segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço” (*Estatuto do Medicamento, 2006*).

O medicamento manipulado é elaborado e dispensado sob supervisão do farmacêutico, para um doente específico. De acordo com as necessidades individuais de cada paciente os medicamentos são personalizados desde a sua composição, à forma de apresentação, tendo em conta o perfil fisiopatológico do doente. Desde sempre assim foi e o que mais evoluiu em tempos recentes foi o melhor conhecimento do indivíduo e o surgimento de novos fármacos.

Atualmente e após terem perdido força, devido à industrialização, os medicamentos manipulados continuam a complementar e colmatar as necessidades dos pacientes que a indústria farmacêutica não abrange. Medicamentos manipulados são usados, por exemplo, em pediatria (ex. nutrição parentérica personalizada em neonatologia) e em geriatria, e nas áreas da dermatologia, oncologia e, também, dos medicamentos órfãos para doenças raras (Barbosa, 2009).

2.2. Produção industrial com suportes tendentes à personalização

Os medicamentos disponíveis no mercado têm quantidades definidas de princípio ativo. Para adaptar ao paciente pode ser necessário ajustar a dose, por exemplo, cortando ou dissolvendo os medicamentos, para fazer face a constrangimentos na administração do medicamento, como é frequente, por exemplo, em pediatria. Destas modificações de forma podem resultar erros (sobredosagem ou perda), interações e reações adversas

podendo levar a um aumento de toxicidade ou falta de eficácia. Ajustes que, novamente se refere, são especialmente dirigidos à população pediátrica e geriátrica. Também diferenças associadas ao género, idade e raça, podem ser objeto de ajuste (Pardeike *et al.*, 2011).

Os ajustes para a população pediátrica são necessários devido à sua diferente absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) comparada com a população adulta, e à necessidade da adaptação de medicamentos indispensáveis ao tratamento, que não se encontram disponíveis em doses infantis. Apesar de alguns medicamentos não estarem registados para essa indicação, o seu uso *off-label* é muito comum em crianças (Standing & Tuleu, 2005).

Por seu lado, a população geriátrica sofre uma mudança gradual de várias funções fisiológicas, biológicas, físicas e sociais, o que, associado às doenças crónicas e comorbilidades, determina uma abundante medicação (polimedicação). A alteração da ADME e consequente alteração da resposta aos fármacos, agravada pela polimedicação, leva à necessidade de ajustes (Stegemann *et al.*, 2010).

Para que a medicina personalizada faça parte do dia-a-dia dos pacientes é necessário proporcionar-lhes meios instrumentais através dos quais possam seguir a sua medicação. Por numerosas razões, a via oral é a preferida ao contrário da administração parentérica que não tem tão boa adesão e é, geralmente, pior tolerada. A caneta de insulina constitui, no entanto, uma exceção bem sucedida.

Os dispositivos de dispensa por via oral para a terapia individualizada devem ser ao mesmo tempo simples, precisos, baratos e adequados ao maior número de pacientes (Wening & Breitreutz, 2011).

2.2.1. Dispositivos de dispensa líquida de medicamentos

A necessidade mais cedo manifestada foi a de encontrar instrumentos de ajuste de medicamentos a crianças o que se conseguiu através do uso de formulações líquidas, num recipiente multidose com dispositivo conta-gotas. Mais tarde, foram introduzidos no mercado pipetas conta-gotas, copos, colheres e mais recentemente as seringas orais, como formas de dispensa adaptada, sobretudo, à idade e à massa corporal (Walsh, Bickmann, Breitreutz, & Chariot-Goulet, 2011).

Os fármacos na sua forma líquida (soluções, emulsões e suspensões) possuem algumas desvantagens em relação à forma sólida, como instabilidade do princípio ativo, sabor e, eventualmente, erros associados à administração em colheres e copos, mormente devidos a marcas de graduação pouco visíveis (Wening & Breitzkreutz, 2011). As formas homogéneas como as soluções, devido ao facto do princípio ativo estar totalmente dissolvido, oferecem vantagens na administração face às outras formas líquidas, minimizando perdas.

2.2.1.1 Outros dispositivos: Tiras e outras formas farmacêuticas bucais

Os fármacos absorvidos através da mucosa oral tanto podem atuar localmente, como passar diretamente à circulação sistémica. Tiras impregnadas com princípio ativo (Russell, 1969) e dispositivos implantáveis que se colocam no espaço de dois molares (Figura 1) (Scholz *et al.*, 2008) formam alguns dos suportes propostos para dispensa por via bucal.

As tiras possuem sulcos próprios para corte e o comprimento da tira define a dose individual do paciente. Allen *et al.* (1992) patenteou um dispositivo eletrónico que incorpora tiras ou filmes impregnados com substância ativa, permitindo a personalização da medicação através de uma maior flexibilidade de doses, emissão de alertas de tomas e dispensa controlada.

Os dispositivos interdentais implantáveis são de uso limitado uma vez que só podem aplicar-se na falta de dois dentes molares consecutivos, tornando-os mais dirigidos à população geriátrica. Trata-se, geralmente, de dispositivos de custo elevado, o que é também uma desvantagem.



Figura 1. Dispositivo interdental implantável, protótipo “IntelliDrug”(Scholz *et al.*, 2008).

2.2.2. Dispositivos de dispensa sólida de medicamentos

2.2.2.1 Para comprimidos

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comumente utilizada. O fracionamento de comprimidos para o ajuste de dose, é utilizado para personalizar a medicação. Devido à falta de flexibilidade da dose não se pode considerar esta prática medicina personalizada, uma vez que não se conseguem extrair as doses corretas para cada caso específico, sendo apenas uma aproximação ao ideal. Normalmente, só os comprimidos com marcação podem ser partidos em metades ou quartos (Rodenhuis, De Smet, & Barends, 2004). Numerosos estudos (van Santen, Barends, & Frijlink, 2002; Shah *et al.*, 2010; Verrue, Mehuys, Bousserly, Remon, & Petrovic, 2011; van Riet-Nales *et al.*, 2014) têm provado que o fracionamento de comprimidos leva a erros, principalmente associados à falta de precisão do corte, o que acarreta uma variabilidade e consequente falha da dose adequada.

O fracionamento de medicamentos é geralmente feito com a mão ou faca, embora existam no mercado aparelhos de corte de medicamentos (*tablet splitter, pill cut box*) que mantêm os já referidos erros associados. Apesar de tudo, o corte de medicamentos em frações continua a ser uma vantagem para adequar as doses e, frequentemente, reduzir os custos.

Têm sido propostas alternativas que passam pela implementação de um *design* mais cuidado. Os comprimidos designados “*Snap-Tab*” são fáceis de dividir dado o formato que propuseram van Santen *et al.* (2002). Também os comprimidos propostos por

Solomon and Kaplan (2010), com áreas sem princípio ativo, evitam perdas aquando da divisão (Figura 2). O formato dos comprimidos pode, portanto, melhorar a uniformidade da dose. Mas até que ponto é viável para a Indústria Farmacêutica repensar o *design* dos comprimidos? Vantajoso seria, porque garantiria doses certas aos pacientes.

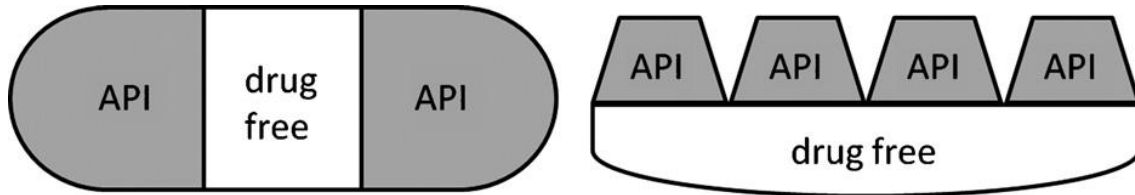


Figura 2. Comprimidos com zonas de fracionamento sem de princípio ativo (Wening & Breitreutz, 2011), adaptada de Solomon and Kaplan (2010).

Uma outra alternativa para personalizar, é uma caneta que permite a introdução do medicamento na sua forma sólida e faz o corte rodando o mecanismo de alimentação, como se fosse uma caneta de insulina, mas para administração oral. A caneta viabiliza também a adaptação da dose para crianças e adultos de uma forma rápida e precisa (Wening & Breitreutz, 2010).

O dispositivo é constituído por: um corpo cilíndrico no interior do qual está contido o medicamento também na forma cilíndrica, um mecanismo de alimentação, um parafuso de ajuste para definição da dose e um mecanismo de corte que permite a dispensa de comprimidos na dose pretendida (Figura 3). O medicamento pode ser produzido através de tecnologias de extrusão.

Os estudos para esta caneta utilizaram fármacos como o carvedilol e a carbamazepina para obtenção de comprimidos de libertação prolongada (Laukamp, Vynckier, Voorspoels, Thommes, & Breitreutz, 2015), em canetas melhoradas, a partir do modelo patenteado por Andreas and Juergen (2002). Dispositivo que, se fosse aprovado, permitiria a personalização da medicação sólida no dia-a-dia do paciente.



Figura 3. Caneta para dispensa de comprimidos; a) parafuso de ajuste; b) mecanismo de alimentação; c) tubo contendo o medicamento e d) mecanismo de corte (Laukamp *et al.*, 2015).

2.2.2.2. Para granulado, pós, *pellets* e minicomprimidos

Para os pós e granulado podem ser usadas colheres de medida iguais às referidas anteriormente para as soluções líquidas, acarretando os mesmos riscos de imprecisão devido às marcas de graduação pouco visíveis. Para *pellets* e minicomprimidos, existem colheres com numerosos espaços que permitem uma dose concreta, mas igualmente com erros associados, quando se pretende aumentar a dose predefinida pela colher.

Têm surgido dispositivos alternativos que permitem a contagem de comprimidos um a um, o que não os torna viáveis e práticos. Há que destacar também um dispositivo eletrónico para contagem de minicomprimidos (Figura 4), utilizado num ensaio clínico com 20 pacientes com doença de Parkinson o qual permite uma dose exata e contagem automática (Bredenberg, Nyholm, Aquilonius, & Nystrom, 2003).



Figura 4. Dispositivo eletrónico para a dispensa de minicomprimidos (Bredenberg *et al.*, 2003).

As propostas apresentadas atrás, na sua maioria, não passam de patentes que não chegaram ao mercado e ainda necessitam portanto de provar a sua viabilidade (Tabela I).

Tabela I. Tabela resumo de dispositivos de dispensa (* não estão no mercado)

Dispositivos	Formas Farmacêuticas		
	Líquidas	Sólidas	Outras
	Conta-gotas	<i>Splitter</i>	Tiras bucais*
	Copos	Caneta*	
	Colheres de medida	Dispositivo eletrônico*	Dispositivo eletrônico para dispensa de tiras bucais*
	Seringas orais	Colheres de medida	
	Bombas implantáveis*	Dispositivos de contagem*	

Uma das melhores propostas para personalização, apesar da via de administração ser parentérica, é a caneta de insulina para a diabetes que permite ao paciente administrar a dose de insulina que necessita, de acordo com os seus níveis de glicose no sangue.

2.3. Novas abordagens

2.3.1. Impressão de medicamentos

A necessidade de produzir fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita (exemplo: imunossuppressores ou anticoagulantes), a importância crescente das análises proteômicas e metabólicas e o desenvolvimento concomitante de fármacos e combinações personalizadas para o paciente, no seu conjunto, moldam o futuro perfil da medicina. Em particular, o desenvolvimento de medicamentos personalizados para o paciente, requer a consideração de novas tecnologias de produção, capazes de fabricar diversas formas farmacêuticas (Goyanes, Buanz, Basit, & Gaisford, 2014).

Os princípios ativos atualmente em desenvolvimento são moléculas de fármacos altamente ativos, específicos e direcionados. Há necessidade de que sejam dispensados com precisão e em pequenas quantidades. A impressão é uma tecnologia que permite a produção e a dispensa precisa de pequenas quantidades de princípio ativo ou conjunto de princípios ativos (Voura *et al.*, 2011).

A impressão de fármacos foi primeiramente proposta pelo *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) (Katstra *et al.*, 2000). Posteriormente, diferentes métodos de impressão têm atraído interesse como tecnologias emergentes para o fabrico de sistemas de veiculação de fármacos, com maior incidência nas formas farmacêuticas orais. Há outros métodos de impressão para aplicações farmacêuticas, porém neste trabalho referem-se a impressão a jato de tinta e a impressão 3D dirigidas à produção de medicamentos personalizados.

Em janeiro de 2011 um projeto em curso no *Research Center Pharmaceutical Engineering* passava pelo desenvolvimento rápido e rentável de uma tecnologia de impressão para fármacos que podem ser adaptados à idade, gênero ou estilo de vida de cada paciente (Figura 6) (Voura *et al.*, 2011).

A tecnologia de impressão tem muito potencial nesta área, pois é possível imprimir soluções de fármaco em substratos (impressão a jato de tinta) e produzir formas farmacêuticas diretamente (impressão 3D) (Goyanes *et al.*, 2014).

2.3.1.1. Impressão a jato de tinta

A impressão a jato de tinta (*inkjet printing*) é uma expressão genérica que engloba uma ampla gama de abordagens para a formação e colocação, digitalmente controladas, de pequenas gotas de líquido (Daly, Harrington, Martin, & Hutchings, 2015).

A produção de medicamentos foi incrementada pela perspectiva de utilização de tecnologias de jato de tinta, de forma precisa e exata para depositar pequenas quantidades de líquido com base em padrões predefinidos digitalmente. Por conseguinte, após a criação de um padrão de impressão, a deposição de uma proporção desejada de substância(s) ativa(s) e excipientes (formulação/tinta) sobre um substrato, pode ser atingida de uma maneira controlada (Sandler *et al.*, 2011). Para a ejeção de gotículas a partir de uma cabeça de impressão existem quatro princípios: piezoelétrico, térmico, acústico e eletrostático. Destes quatro princípios, a impressão por efeito piezoelétrico e por efeito térmico, são os mais utilizados (Tabela II) (Ihalainen, Maattanen, & Sandler, 2015).

É uma técnica sem contato, com alta precisão, velocidade e flexibilidade, muito adequada a processos de deposição de biomoléculas que necessitam de um controlo preciso e localização definida sobre o substrato (Ihalainen *et al.*, 2015). Esta técnica também permite a incorporação de agentes farmacológicos nos dispositivos de distribuição de fármacos, bem como, em dispositivos médicos em micro ou macroescala (Boehm, Miller, Daniels, Stafslie, & Narayan, 2014).

A aplicação farmacêutica desta tecnologia de impressão compreende dois processos:

- Impressão contínua “*continuous inkjet printing*”

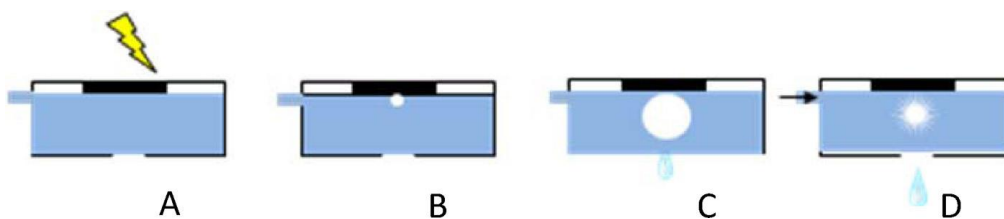
Na impressão a jato de modo contínuo, o líquido é bombeado através de um bocal para formar um jato, a partir de uma perturbação piezoelétrica periódica, que leva o jato a quebrar devido à tensão superficial, formando-se gotas de tamanho uniforme e uniformemente espaçadas.

- Impressão “*drop on demand*” (DOD) (Daly *et al.*, 2015)

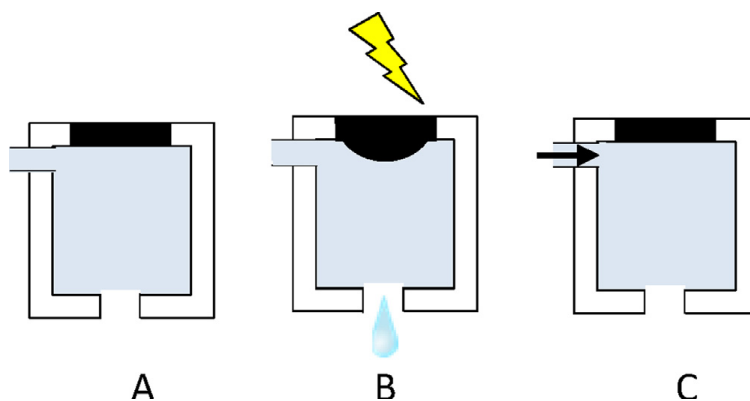
A DOD isto é, gotículas formadas apenas conforme o necessário (Elele *et al.*, 2012) é o princípio utilizado a partir de um efeito quer térmico quer piezoelétrico, que ejeta gotas de líquido através de um bocal na extremidade de um reservatório. Na DOD térmica o líquido é aquecido localmente para formar uma bolha de vapor em rápida expansão que

ejeta a gota (Figura 5. a). Na DOD por efeito piezoelétrico, as gotas são formadas por uma deformação feita no bocal de ejeção por este impulso (Figura 5. b).

A impressão DOD é o método de eleição, devido à elevada precisão e ao tamanho de gota ser menor (de Gans, Duineveld, & Schubert, 2004), garantindo uma maior uniformidade de dose.



a) Formação da gota por efeito térmico.



b) Formação da gota por efeito piezoelétrico.

Figura 5. Esquema da impressão a jato de tinta por efeito térmico (a) e piezoelétrico (b) (Alomari, Mohamed, Basit, & Gaisford, 2015).

Como tecnologia digital, a dosagem DOD controlada por computador é capaz de compor uma forma farmacêutica personalizada e reduzir o desperdício de fármaco, através da impressão num substrato de uma vasta gama de valores terapêuticos predefinidos, dispostos num padrão específico, para obter o perfil de libertação desejado (Elele *et al.*, 2012).

Nas páginas seguintes dão-se exemplos de estudos que se dirigem à produção de medicamentos personalizados por esta tecnologia de impressão.

Para fabrico de medicamentos personalizados a (Voura *et al.*, 2011) propõe a impressão DOD por efeito piezoelétrico, de soluções ou suspensões constituídas pelas substâncias ativas e os excipientes, em papel especial comestível destinadas a um paciente específico, segundo uma sucessão de operações: impressão, secagem, controlo, enrolamento (Figura 6). Depois, esse papel é seco, enrolado e colocado numa cápsula para facilitar a administração (Figura 7).

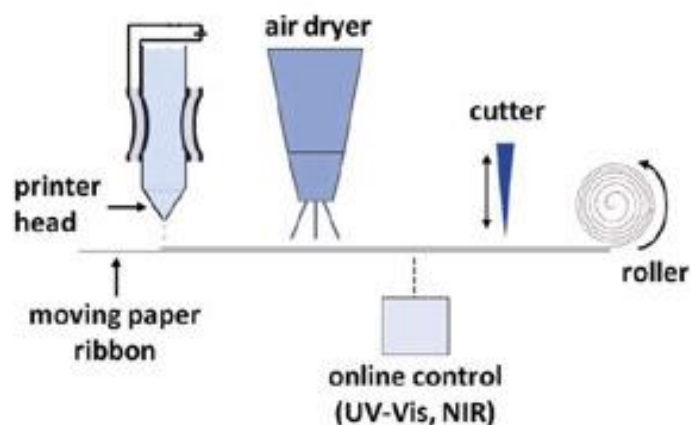


Figura 6. Processo de produção de medicamentos personalizados (Voura *et al.*, 2011).

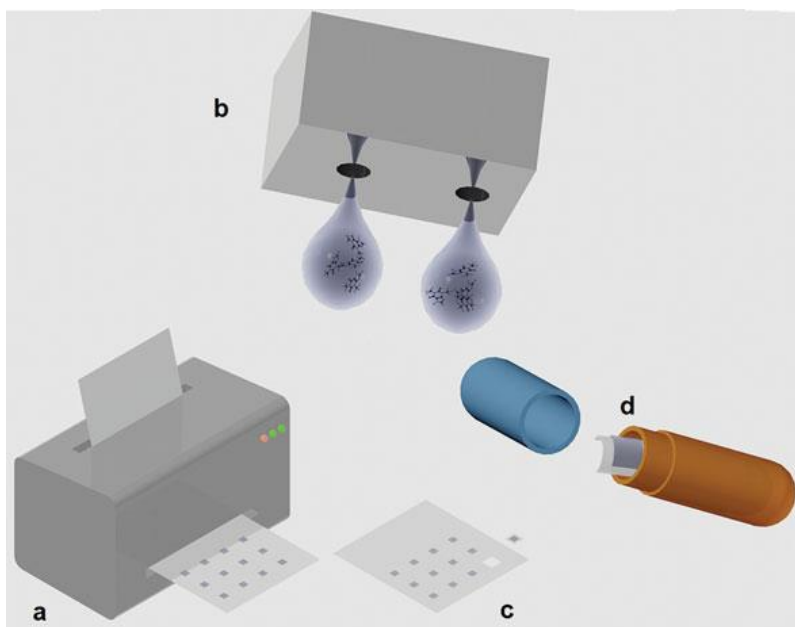


Figura 7. Impressão de formas farmacêuticas orais: a) impressora a jato de tinta; b) concentração exata de fármaco na tinta; c) doses precisas de substância ativa no substrato de papel; d) as doses inseridas em cápsulas (Sandler *et al.*, 2011).

Outros suportes têm sido propostos na impressão a jato de tinta, designadamente as nanossuspensões para facilitar a absorção oral de fármacos de baixa solubilidade.

Pardeike *et al.* (2011) demonstrou que nanossuspensões de ácido fólico (substância pouco solúvel) podem ser impressas e utilizadas para a produção de medicamentos personalizados, evidenciando as vantagens do uso da escala nano para fármacos pouco solúveis e a sua rápida dissolução face à escala convencional. A suspensão de ácido fólico de 10% (w/w) foi obtida a partir da suspensão de ácido fólico numa solução de Tween 20 a 3% (w/w).

Os métodos já existentes para o fabrico de filmes orais combinados com a impressão a jato de tinta também são uma nova aposta que facilita a personalização. Através dos vários padrões de impressão podem combinar-se diferentes princípios ativos num mesmo filme. A oportunidade para produzir combinações de dose fixa sob medida, pode diminuir o número de doses únicas que um paciente teria que tomar na rotina diária, o que poderia melhorar a conformidade e adesão do paciente à terapêutica prescrita (Preis, Breitzkreutz, & Sandler, 2015).

Uma alternativa na produção dos filmes orais, passaria pela produção de um filme básico, sem fármaco, que seria depois impresso com 'tinta' contendo o fármaco. Em particular, no que diz respeito a fármacos muito potentes, o processo crítico das substâncias ativas seria restringido a uma unidade de pequenas dimensões no processo de fabrico: a impressora. A impressão pode ser realizada na linha, numa área protegida ou, posteriormente, numa etapa do processo adicional, sob precauções de segurança específicas (Janßen, Schliephacke, Breitenbach, & Breitzkreutz, 2013).

Neste contexto Buanz, Saunders, Basit, and Gaisford (2011) prepararam doses pediátricas personalizadas de sulfato de salbutamol através de impressão a jato de tinta térmica em filmes orais. O filme selecionado foi um substrato de papel de amido comestível, disponível comercialmente, escolhido pela sua homogeneidade, superfície plana, sabor agradável e rápida desintegração oral. As soluções de sulfato de salbutamol foram acompanhadas de glicerina (a glicerina foi selecionada porque aumenta a viscosidade e, sendo humectante, retarda a cristalização do soluto e a evaporação do solvente, ajudando a garantir que o orifício do tinteiro não fica bloqueado).

Os medicamentos com doses personalizadas, impressos a jato de tinta por efeito térmico permitem a preparação extemporânea de doses específicas, quer por variação da

concentração da solução a ser ejetada, quer alterando a área do filme dado ao paciente, ou alterando o número de camadas impressas. Pode ser considerada uma alternativa para impressão e uso imediato em hospitais.

Elele *et al.* (2012) propõe uma nova forma de produzir medicamentos personalizados através de uma atualização da impressão DOD com uma componente eletrohidrodinâmica. Trata-se da produção de formas farmacêuticas através da encapsulação de fármacos em filmes poliméricos porosos, preparados por liofilização, com a vantagem de, face às tecnologias de jato de tinta convencionais, imprimir fluidos de até 30 Pa.s de viscosidade, com gotículas rigorosamente controladas quanto ao seu volume. Utilizou soluções de ibuprofeno e griseofulvina (como fármacos modelo, pouco solúveis) em polietilenoglicol 400 (PEG 400, usado como veículo dos fármacos), impressas em filmes de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) preparados anteriormente por liofilização. Para aumentar a solubilidade da griseofulvina no PEG 400, adicionou-se dodecilsulfato de sódio.

A forma farmacêutica obtida é constituída por um filme poroso carregado com 112 gotas de solução de fármaco, e coberto com uma película fina de HPMC não porosa, sobre a superfície na qual as gotas foram depositadas. Estes filmes carregados com fármaco podem ser marcados ou cortados para ajustar a dose necessária para um paciente, permitindo regimes de dosagem flexíveis (Elele *et al.*, 2012).

Consideradas as propostas anteriores, a impressão a jato de tinta deve ter em conta que um medicamento resulta de uma formulação única e delicada, composta por substâncias terapeuticamente ativas e inativas (para assegurar uma taxa de absorção desejada no corpo humano e estabilidade a longo prazo) (Elele *et al.*, 2012), para o que é necessária a otimização dos parâmetros de impressão (Boehm *et al.*, 2014) e a consideração dos materiais a utilizar (Voura *et al.*, 2011).

A dose obtida (volume depositado num substrato) depende de variáveis relativas à solução a ser ejetada como: o princípio ativo, o fluido transportador, os excipientes, a tensão superficial, a viscosidade e a concentração (Daly *et al.*, 2015), bem como, as características da impressora: o tamanho do orifício, o impulso de corrente, as configurações de *software*, entre outras (Buanz *et al.*, 2011).

Para a impressão de medicamentos, incluindo os que contêm biomoléculas, é necessário desenvolver “tintas” adequadas. O princípio ativo tem que ter elevada solubilidade, de

forma a assegurar concentrações elevadas no solvente. Dependendo da solubilidade do princípio ativo, são exemplos de solventes: a água desionizada, o etanol e o isopropanol. A adição de humectantes, tal como o glicerol, o etilenoglicol e o propilenoglicol, também são usados para estabilizar a fórmula e prevenir a recristalização na cabeça de impressão (Voura *et al.*, 2011). As tintas biológicas são constituídas normalmente por soluções tampão, que contêm sais e biomoléculas (Ihalainen *et al.*, 2015).

A DOD térmica costuma usar água como solvente, o que impõe restrições quanto ao número de polímeros que podem ser impressos utilizando esta técnica, embora tintas térmicas não aquosas estejam disponíveis. A DOD por efeito piezoelétrico é, em princípio, adequada para uma variedade de solventes, incluindo os orgânicos (Raijada *et al.*, 2013). A parte mais importante da tecnologia de impressão a jato de tinta é, provavelmente, a tinta e as suas propriedades físicas, em particular a viscosidade e a tensão superficial (de Gans *et al.*, 2004).

Em comparação com impressoras por efeito piezoelétrico, as impressoras a jato de tinta térmicas oferecem um *design* da cabeça de impressão mais simples e robusto, o que facilita a sua modificação para bioimpressão. No entanto, há que ter em conta que o efeito gerado pelo calor pode causar a degradação de enzimas, proteínas e moléculas, embora ainda exista pouca evidência acerca desses danos (Ihalainen *et al.*, 2015).

No desenvolvimento da ‘tinta’, também devem ser considerados dois parâmetros importantes: a viscosidade e a tensão superficial. As impressoras a jato de tinta funcionam ao longo de um intervalo de viscosidade de 1 a 20 mPa.s e uma tensão superficial na gama de 25 a 60 mN/m. A tensão superficial pode ser ajustada através da adição de tensioativos (Ihalainen *et al.*, 2015). Não obstante Elele *et al.* (2012) consegue imprimir fluidos de viscosidade até 30 Pa.s, como já referido.

Um medicamento tem pois que ser protegido contra as alterações químicas que podem ocorrer nas cabeças de impressão. A mesma cabeça não pode ser utilizada para o doseamento de formulações farmacêuticas com propriedades muito diferentes ou com gotículas de diferentes tamanhos (Elele *et al.*, 2012).

Assim, resultam evidentes as vantagens da impressão a jato de tinta de agentes farmacológicos, as quais podem ser enunciadas e agregadas segundo mais que um critério, embora convergindo todos nas vantagens globais desta técnica:

- (1) Capacidade para a preparação de medicamentos personalizados, isto é, a possibilidade de produção a pedido, de uma dose específica e exata para um paciente em particular;
- (2) Incorporação de vários agentes farmacológicos num único dispositivo;
- (3) Obtenção de multidoses e perfis de libertação complexos através da impressão de várias camadas de fármacos numa tira de papel, utilizando revestimentos barreira;
- (4) Capacidade para a preparação de plataformas simples, de veiculação (por exemplo, papel);
- (5) Aptidão para a dispensa de doses precisas de fármaco, tanto em concentrações baixas, como de margem terapêutica estreita;
- (6) Possibilidade de imprimir em papel, através de impressão 2D, até 200 milhões de caracteres por centímetro, desde dados do paciente a marcas que evitem a contrafação.
- (7) Elevada reprodutibilidade (Pardeike *et al.*, 2011; Voura *et al.*, 2011).

As questões de controlo de qualidade já se encontram asseguradas através da análise em tempo real da aplicação, com um sensor NIR ou UV-Vis para controlo da dose correta (Voura *et al.*, 2011; Vakili *et al.*, 2015).

Dependendo da tecnologia de impressão escolhida, consegue-se uma precisão muito elevada na deposição desejada de compostos ativos e excipientes em substratos adequados, obtidos de uma maneira controlada. Isto permite a preparação de formas de dosagem única ou múltipla com características funcionais de alto nível (Preis *et al.*, 2015).

Atualmente, a flexibilidade na operação da impressão de jato de tinta torna-a o principal método de impressão para a dispensa de alto rendimento e alta precisão (Ihalainen *et al.*, 2015), o que pode beneficiar os pacientes, individualmente considerados, e fornecer caminhos à indústria farmacêutica e às farmácias, para alcançar a produção de medicamentos personalizados, no local da prestação de cuidados de saúde (Preis *et al.*, 2015), nomeadamente disponibilizar pequenos lotes em hospitais e farmácias (Figura 8) (Voura *et al.*, 2011). A DOD é considerada uma estratégia promissora na medicina personalizada, tornando o fabrico em pequena escala economicamente viável (Elele *et al.*, 2012).

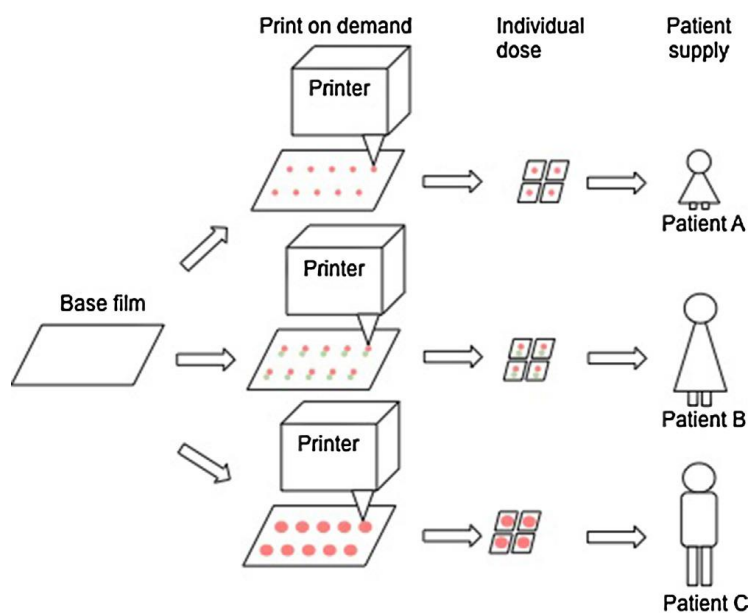


Figura 8. Impressão personalizada a pedido no local de prestação de cuidados de saúde (Preis *et al.*, 2015).

Tabela II. Estudos feitos com impressão a jato de tinta de medicamentos, tendo em conta o tipo de impressoras e princípios ativos utilizados, adaptada de Alomari *et al.* (2015).

Tipo de Impressão	Substância ativa	Referência
Térmico	Prednisolona	(Meléndez, Kane, Ashvar, Albrecht, & Smith, 2008)
Piezoelétrico	Cafeína Paracetamol Teofilina	(Sandler <i>et al.</i> , 2011)
Térmico	Salbutamol	(Buanz <i>et al.</i> , 2011)
Piezoelétrico	Felodipina	(Scoutaris, Alexander, Gellert, & Roberts, 2011)
Piezoelétrico	Ácido Fólico	(Pardeike <i>et al.</i> , 2011)
Piezoelétrico	Propranolol	(Genina <i>et al.</i> , 2012)
Térmico	Rasagilina	(Genina, Janßen, Breitenbach, Breikreutz, & Sandler, 2013)
Piezoelétrico	Loperamida Cafeína	(Genina, Fors, Palo, Peltonen, & Sandler, 2013)
Piezoelétrico	Piroxicam	(Raijada <i>et al.</i> , 2013)

2.3.1.2. Impressão 3D

As tecnologias a jato de tinta podem ser consideradas como técnicas 3D quando objetos tridimensionais são formados por múltiplas camadas.

Embora as impressoras 3D funcionem de um modo semelhante às impressoras tradicionais a laser ou a jato de tinta, em vez de utilizarem tintas multicoloridas, as impressoras 3D usam pó que, distribuído em camadas sobrepostas, é progressivamente transformado num objeto (Berman, 2012).

As impressoras 3D usam *software* CAD que mede milhares de cortes transversais de cada produto para determinar exatamente como cada camada deve ser construída. Distribuem uma fina camada de resina líquida e utilizam um laser ultravioleta controlado por computador para endurecer cada camada, no padrão de secção transversal especificado. No final do processo, o excesso de resina macia é limpa através da utilização de um banho químico. Podem produzir objetos simples em menos de 1 hora.

A impressão 3D é um método de fabrico, com uma precisão de cerca de um décimo de milímetro (Berman, 2012), em que os objetos são feitos através da fusão ou depósito de materiais (tais como o plástico, metal, cerâmica, pós, líquidos, ou mesmo de células vivas) em camadas para produzir um objeto tridimensional. Esse processo também é conhecido como “manufatura aditiva”, “prototipagem rápida” ou “tecnologia de forma livre sólida” (SFF) (Ventola, 2014).

A primeira abordagem da criação de sistemas de veiculação de fármacos de libertação controlada foi inicialmente demonstrada por Wu *et al.* (1996), no MIT. Elaborou vários dispositivos implantáveis, utilizando corantes como modelo de fármaco e polímeros reabsorvíveis, que permitiram libertar vários fármacos ou um único em múltiplas fases, de uma maneira controlada. Utilizou a técnica SFF, embora algumas das etapas da produção tenham sido feitas manualmente e outras através de impressão a jato de tinta contínuo, embora previsse que dentro de pouco tempo tudo se ia fazer automaticamente. A técnica SFF de impressão 3D usa o processamento de pó e um material ligante líquido, na construção de objetos por camadas, com precisão. A solução ligante é constituída por polímeros que permitem modular os perfis de libertação (Yu *et al.*, 2007).

A impressão 3D tem sido aplicada na medicina desde o início de 2000, quando a tecnologia foi usada pela primeira vez para fazer implantes dentários e próteses

personalizadas. Sendo atualmente utilizada para fabrico de tecidos e órgãos, criação de próteses, implantes e modelos anatómicos, bem como na investigação farmacêutica, a respeito da pesquisa de fármacos, formas de dispensa e de dosagem (Berman, 2012; FDA, 2013).

Vários estudos têm tentado obter a melhor forma de produzir rápida, rentável e eficientemente formas farmacêuticas sólidas, para pacientes específicos.

Os fármacos com perfis de libertação desejados são frequentemente associados a uma estrutura complexa. Para as tecnologias convencionais, a produção de comprimidos com características de *design* complexas, muitas vezes envolvem processos de fabrico em várias etapas e utilizando diferentes matérias-primas, para cada um dos passos, o que por sua vez, pode ter efeitos desfavoráveis sobre a precisão, robustez e reprodutibilidade dos perfis de libertação.

Para a impressão 3D, os comprimidos com características complexas de *design* podem ser facilmente produzidos através de um processo repetido. Combinando a capacidade de adaptar a microestrutura e exercendo o controlo local sobre as composições de materiais, é esperado que a impressão 3D seja uma maneira poderosa e competitiva para a investigação e desenvolvimento de comprimidos de libertação controlada de fármacos e ofereça novas ferramentas às ciências farmacêuticas (Yu *et al.*, 2007).

Katstra *et al.* (2000) e Rowe *et al.* (2000) propuseram pela primeira vez formas farmacêuticas orais produzidas por impressão 3D, usando a técnica SFF.

Katstra *et al.* (2000) produziu dois tipos de comprimidos de libertação retardada, utilizando como fármaco padrão a clorfeniramina, como placebo corante vermelho e dois tipos de polímeros diferentes como soluções ligantes, confirmando a capacidade da impressão 3D para, alterando os parâmetros de impressão, definir o tempo de libertação das formas farmacêuticas.

Rowe *et al.* (2000) fabricou quatro tipos de formas orais complexas, quer alterando os líquidos ligantes, quer os parâmetros de impressão. Durante os processos de construção demonstrou a possibilidade de produção viável por esta nova técnica, de uma forma rápida e conforme pretendido. Utilizou como fármacos modelo o diclofenac e a clorfeniramina (Yu *et al.*, 2007). Os quatro tipos de comprimidos eram:

- *Immediate-extended* (Libertação imediata-prolongada): que se caracteriza por libertação imediata no estômago e libertação prolongada por difusão. Os comprimidos de libertação imediata-prolongada foram compostos por duas secções que contêm o fármaco com diferentes mecanismos de libertação à base de pH.

- *Breakaway* (dividido): constituídos por subunidades de libertação prolongada, envolvidas por um revestimento solúvel.

- *Enteric dual pulsatory* (Libertação entérica pulsátil dupla): O fármaco é impresso em duas secções para libertação por duas vezes no intestino através de erosão. Os comprimidos foram constituídos por uma fase contínua de excipiente gastro resistente em que o diclofenac foi impresso em duas áreas separadas.

- *Dual Pulsatory* (Libertação pulsátil dupla): O comprimido é composto por duas secções contendo fármaco, com solubilidades diferentes. Uma parte é libertada no estômago e outra no intestino.

Os dispositivos deste estudo demonstraram a capacidade para misturar dois mecanismos de libertação diferentes, erosão e difusão, em duas metades de um único dispositivo. Os comprimidos são feitos com uma zona de dissolução rápida, para quebrar o comprimido em subunidades controladas. Dispositivos pulsáteis foram produzidos para libertar dois impulsos de fármaco no intestino, ou um impulso no estômago e um segundo no intestino. O intervalo de tempo entre os impulsos é controlado pela geometria do dispositivo (Rowe *et al.*, 2000).

Nestes primeiros estudos com que se iniciou a produção de medicamentos por impressão, o fármaco foi depositado conjuntamente com a solução ligante. Esta pode ser um ótima solução para fármacos solúveis mas, para os que não são, impõe algumas limitações.

Por essa razão, Yu *et al.* (2007) propôs uma alternativa e demonstrou, tal como os anteriores estudos, a flexibilidade da impressão 3D, manipulando tanto a solução ligante, como os parâmetros de impressão, para a produção de comprimidos com perfil de libertação de ordem zero. Comprovou assim a viabilidade de serem formados pela pré-mistura do fármaco com os pós excipientes e essa mistura ser posteriormente adicionada com solução ligante, para formar os comprimidos, em vez do fármaco vir incorporado na solução ligante. O fármaco utilizado foi o paracetamol.

Os comprimidos 3D resultantes foram sujeitos a análise de rotina: microscopia, dissolução *in vitro* e estudos de morfologia e de erosão. A utilidade e eficiência da impressão 3D na produção de comprimidos de libertação controlada de fármacos, com uma estrutura complexa e variações de composição pré-definidas, ficou assim demonstrada.

Também Khaled, Burley, Alexander, and Roberts (2014) visaram pela primeira vez demonstrar o potencial da impressão farmacêutica 3D, imitando a forma comercialmente disponível, em termos de perfil de libertação de fármaco. Através da utilização de uma impressora *desktop* de baixo custo, é empregue um sistema de extrusão, à temperatura ambiente. A matéria-prima para a impressão toma a forma de uma pasta viscosa. Assim, imitou os comprimidos de dupla camada de libertação controlada de guaifenesina (600mg) comercializada, que são constituídos por uma camada de libertação imediata, para proporcionar um rápido alívio de sintomas e uma camada de libertação prolongada, para manutenção dos níveis terapêuticos. Para o estudo utilizaram a HPMC e o ácido poliacrílico (PAA) como a matriz hidrofílica para a camada de libertação controlada. A HPMC foi utilizada como ligante, enquanto a celulose microcristalina e glicolato de amido sódico foram utilizados como agentes de desintegração para a camada de libertação imediata.

Um ano mais tarde, os mesmos autores (Khaled, Burley, Alexander, Yang, & Roberts, 2015) produziram pelo mesmo método, comprimidos complexos e tricompartimentados, libertando três princípios ativos, através mecanismos de libertação diferentes e definidos (Figura 9). Utilizaram captopril, glipizida e nifedipina, podendo este comprimido ser dirigido para pacientes diabéticos hipertensos. As substâncias ativas foram separadas fisicamente no comprimido, para evitar problemas de incompatibilidade e para permitir o máximo de flexibilidade na manipulação. Não se detetaram interações dos princípios ativos com os excipientes escolhidos, isto é, uma mudança na forma física dos medicamentos, como polimorfismo ou hidratação. O comprimido foi impresso em 12 minutos e colocado num secador de vácuo a 40°C durante 24 horas (Khaled *et al.*, 2015).

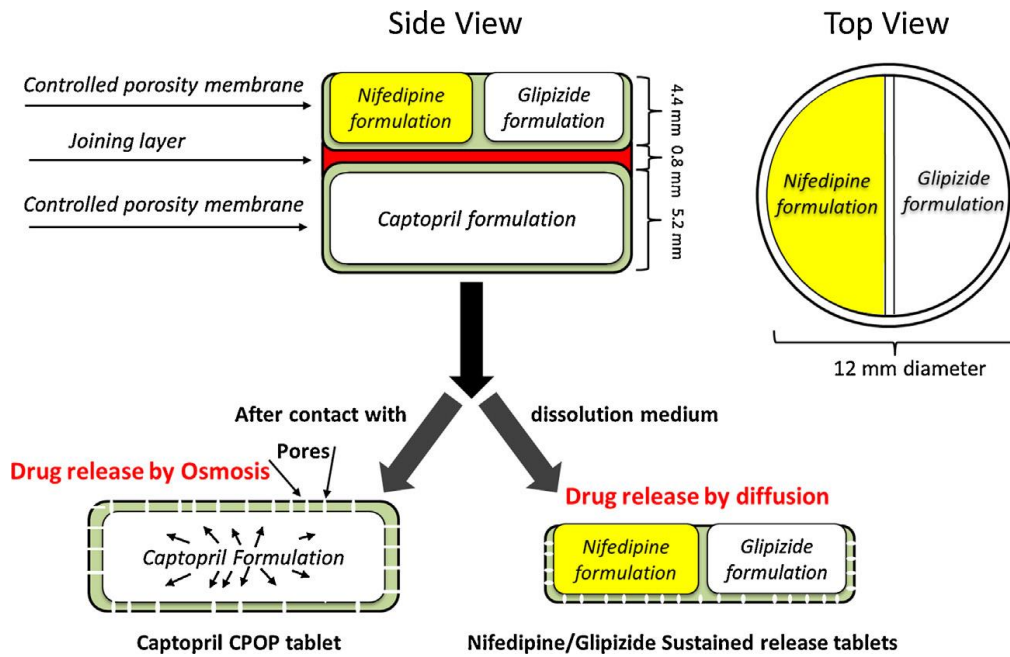


Figura 9. Comprimido tricompartimentado (captopril, nifedipina e glipizida) associado a diferentes perfis de liberação (Khaled *et al.*, 2015).

A tecnologia de impressão 3D mais recente é a de impressão pela fusão de filamentos (FF), em que um polímero é aquecido e extrudido através de uma pequena ponta (tipicamente 50-100 mm) e, em seguida, solidificado numa placa de construção. A tecnologia FF tem: vantagens significativas de custos, a capacidade para fabricar objetos ocos e para imprimir uma variedade de polímeros. A matéria-prima da impressora é um filamento de polímero extrudido, normalmente 1,75-3 mm de diâmetro. Uma das principais vantagens do FF 3D é a possibilidade de incorporar o medicamento no filamento de polímero, de modo a que a dose de impressão já contenha o fármaco (Goyanes *et al.*, 2014; Goyanes, Robles Martinez, Buanz, Basit, & Gaisford, 2015).

Goyanes *et al.* (2014) propuseram uma nova técnica de impressão 3D pelo método FF para produção de comprimidos individualizados. A tecnologia permite o fabrico de comprimidos contendo doses de fármacos adequadas, para pacientes particulares, ou o fabrico de comprimidos com perfis específicos de liberação de fármaco. O filamento usado foi o álcool de polivinilo (PVA) adicionado de um fármaco modelo (fluoresceína) selecionado devido à sua estabilidade térmica e facilidade de quantificação. O PVA utilizado era comercialmente obtido sob a forma de filamento extrudido e a sua associação com o princípio ativo era obtida embebendo-o numa solução sob agitação, o que leva a baixas concentrações de princípio ativo. Por esta mesma técnica Skowyra, Pietrzak, and Alhnan (2015) produziram comprimidos de liberação prolongada de prednisolona.

Ainda por FF, de referir que se comprovou (Goyanes *et al.*, 2015), por um lado, a viabilidade de ser usado um filamento (substância ativa e polímero) extrudido por Hot Melt Extrusion (HME) para impressão e, por outro, a possibilidade de produzir cinco comprimidos de paracetamol com formas diferentes (cubo, pirâmide, cilindro, esfera e anel) (Figura 10). Para a obtenção do filamento final para impressão, associaram o filamento PVA, obtido comercialmente, com o paracetamol por HME, obtendo maiores concentrações de princípio ativo. Demonstrou-se, assim, a possibilidade de produzir comprimidos com diferentes formas e de como estas podem influenciar o perfil de libertação do fármaco.

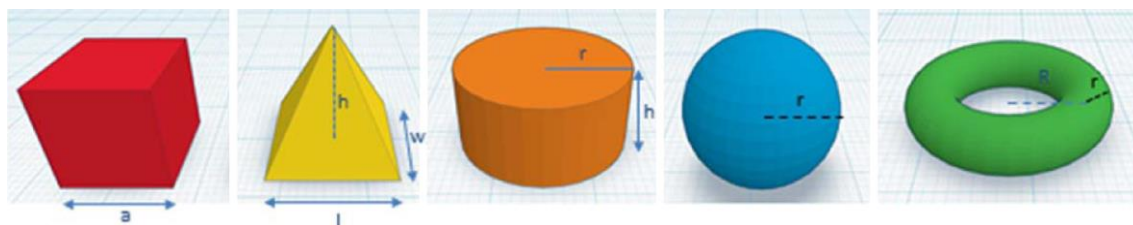


Figura 10. Formas impressas por impressão FF (cubo, pirâmide, cilindro, esfera e anel) (Goyanes *et al.*, 2015).

Considerações finais

Os estudos demonstram que a impressão 3D é mais flexível para controlar a posição tridimensional, a microestrutura e a composição local, numa forma farmacêutica única e reprodutível, do que qualquer outra técnica convencional, sendo por isso viável a produção de formulações relativamente complexas (Yu *et al.*, 2007).

A impressão 3D oferece várias estratégias para a obtenção de perfis de libertação com cinética de ordem zero. Diferentes gradientes de difusão podem ser impressos em qualquer local no interior do dispositivo, quer alterando a composição ligante ou através da variação da microestrutura das barreiras de difusão. Perfis de libertação altamente específicos podem ser produzidos por depósito de quantidades adequadas de fármaco em locais precisos.

É importante notar que o mecanismo de libertação demonstrado por qualquer um destes dispositivos é independente do princípio ativo impresso no núcleo do comprimido. Assim, obtém-se uma grande flexibilidade na produção de formas farmacêuticas, separando as partes do comprimido que contêm a substância ativa e as secções do

comprimido que controlam a libertação, permitindo a rápida formulação de novos produtos, mudando simplesmente a solução de transporte da substância ativa, no processo de impressão.

Na impressão 3D os processos de consolidação dos materiais são totalmente diferentes dos métodos tradicionais, como o de compressão ou de granulação, permitindo geometrias que dificilmente eram conseguidas (Rowe *et al.*, 2000), (Yu *et al.*, 2007).

Existe um potencial claro para a impressão 3D produzir comprimidos inteiramente novos, com novas geometrias, multireservatório e diferentes perfis de libertação, o que representa um passo significativo para validar a impressão 3D, como simples e de baixo custo, para o fabrico de medicamentos à medida, o que tem um papel crucial na evolução futura dos cuidados personalizados e dos tratamentos (Khaled *et al.*, 2014).

Acaba de ser aprovado (agosto de 2015) pela *Food and Drug Administration* (FDA) o primeiro medicamento produzido através de impressão 3D, com perspectivas de comercialização no início de 2016. O medicamento é o Spiritam® levetiracetam para uso oral no tratamento adjuvante de crises parciais, com ou sem generalização, em adultos e crianças com epilepsia. Através da tecnologia ZipDose® este processo junta múltiplas camadas do medicamento em pó, e utiliza um fluido aquoso para produzir uma matriz porosa solúvel em água, que se desintegra rapidamente (em menos de 10 segundos) com uma pequena quantidade de líquido. A ZipDose® é a única plataforma de veiculação que serve de base às suas formulações orodispersíveis de medicamentos que permitem atingir altas doses (até 1000 mg), mantendo a rápida desintegração. (A Aprecia detém uma licença exclusiva, em todo o mundo para aplicações farmacêuticas desta tecnologia impressão 3D (Aprecia, 2015; Medscape, 2015).

A tecnologia de impressão tridimensional (3D) permitirá desenvolver e produzir medicamentos de forma adaptada para atender algumas das necessidades de personalização previstas. Isto significa fabrico a pedido e medicamentos feitos à medida. Neste contexto, pode vir a desempenhar um papel importante no futuro (Preis *et al.*, 2015).

2.3.2. Nanotecnologia e Medicamentos Digitais

Nanotecnologia

Nas últimas décadas, a nanotecnologia tem atraído grande interesse, com vista à veiculação de fármacos e a sua possível utilização no tratamento de doenças como o cancro e as doenças neurodegenerativas. A nanotecnologia faculta a possibilidade de partículas ou moléculas em nanoescala serem direcionadas para locais alvo. As nanopartículas têm sido amplamente investigadas no sentido de criar veículos de veiculação de fármacos e possibilitar atingir o alvo pretendido. As suas principais características são a estrutura “nano” e serem capazes de reter e proteger os fármacos contra a degradação durante a circulação, reduzindo conseqüentemente a quantidade de fármaco a administrar. Por outro lado, tem proporcionado novas oportunidades terapêuticas, para substâncias ativas que não podem ser utilizadas de forma eficaz em formulações convencionais, devido à baixa biodisponibilidade ou instabilidade. Com ela reduz-se a toxicidade (ou efeitos secundários) e melhora-se a biodisponibilidade dos fármacos (Brochado, 2013).

Utilizações “nano” em medicina, já têm sido desenvolvidas em diferentes áreas, incluindo o tratamento de doenças, diagnóstico e *design* de dispositivos.

Apesar de muitos estudos feitos nesta área, apenas 20 formulações foram aprovadas pela FDA para uso clínico (Jang *et al.*, 2014). Por exemplo, a FDA aprovou em 2005 uma formulação antineoplásica para o cancro de mama metastático, Abraxane® (paclitaxel, formulado como nanopartículas ligadas à albumina).

O potencial da nanotecnologia em combinação com o desenvolvimento de novas técnicas de reprogramação de células (*Human induced pluripotent stem cells* (iPSCs)) proporcionaria uma solução de medicina personalizada contra a neurodegeneração, como nas doenças de Alzheimer, de Parkinson e de Huntington (Saporta & Rehen, 2014).

Os avanços da reprogramação celular e da genética, e a sua associação à nanotecnologia, alargam a possibilidade de veiculação de fármacos para locais alvo específicos, personalizados. Por outro lado, o aparecimento de medicamentos digitais (por exemplo, *microchips*) podem vir a desempenhar um papel conjunto e importante.

Medicamentos digitais

Com os avanços tecnológicos em crescimento exponencial, embora os “Medicamentos digitais e bioeletrônicos” sejam considerados dispositivos médicos, estão em concordância com o tema “ produção de medicamentos personalizados” porque tendem a associar-se com os medicamentos, modificando os paradigmas que conhecemos.

Esta nova tendência de “medicamentos digitais” permite a avaliação interna, dos dados fisiológicos, como frequência cardíaca, facultando maior precisão na avaliação individual do paciente, e da sua adesão à terapêutica. Facilitam igualmente uma monitorização e acompanhamento mais regular e fiável pelos profissionais de saúde, para um tratamento mais personalizado e eficaz (Arnum, 2014).

Várias empresas do setor farmacêutico têm investido nesta área dos medicamentos digitais, que deverão articular-se com o desenvolvimento de cuidados de medicina preventiva, com correspondente menor investimento na medicina curativa, conferindo maior eficácia aos cuidados de saúde e consequente contenção da despesa (Arnum, 2014).

É exemplo, o sensor de ingestão (*ingestible sensor*) da Proteus Digital Health, um dispositivo médico com a finalidade de medir a adesão à terapêutica oral. Este sensor encontra-se incorporado num comprimido e funciona associado a outro dispositivo médico compatível, um penso transdérmico (*sensor wearable*). Ambos são dispositivos médicos de classe IIa (CE # 559373) (European Medicines Agency, 2015).

O paciente toma o comprimido (constituído pelo *microchip* e substâncias placebo) juntamente com a sua medicação habitual. Após a ingestão, o *chip* é ativado no estômago pelos fluidos, enviando um sinal para o penso transdérmico que tem incorporado um recetor que descodifica os dados enviados pelo *chip*. O recetor que está no penso transdérmico, por sua vez, transmite informação para uma aplicação para dispositivos móveis (exemplo, telemóvel) que recolhe e armazena a informação da data e hora de ingestão, a hora da próxima toma e outros dados de saúde (Figura 11) (EMA, 2015).

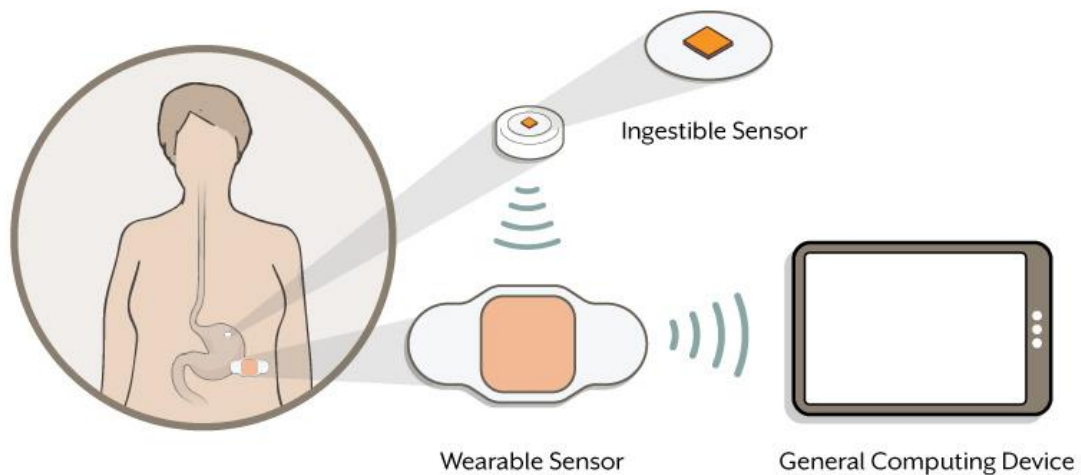


Figura 11. Processo de monitorização da adesão à terapêutica (EMA, 2015).

Depois de anos de estudos e ensaios clínicos, a Proteus Digital Health e o seu parceiro Otsuka Pharmaceuticals, submeteram para aprovação à FDA, em Setembro de 2015, o primeiro medicamento digital propriamente dito. Trata-se de um novo produto medicamento-dispositivo. O medicamento ABILIFY® (aripirazol) da Otsuka incorpora o sensor de ingestão da Proteus num único comprimido, para registar digitalmente a ingestão e, com o consentimento do paciente, acompanhar a adesão e partilhar informações com os seus cuidadores profissionais de saúde. Está indicado para o tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e, em alguns casos, para a depressão (Proteus Digital Health, 2015).

É, provavelmente, a primeira oportunidade de demonstrar o potencial de medicamentos digitais para fornecer uma medida objetiva da adesão e da resposta terapêutica.

3. Utilização de Medicamentos Personalizados em Oncologia

O êxito da medicina personalizada depende do desenvolvimento de diagnósticos precisos e fiáveis e, em alguns casos, da identificação de biomarcadores preditivos. Os diagnósticos na medicina personalizada são normalmente utilizados para identificar a presença, a ausência, ou a quantidade de um biomarcador, ou para avaliar características fisiológicas e anatómicas do paciente (figura 12) (FDA, 2013).

Esta consideração colhe em oncologia, como noutras patologias. A evidência do aumento da taxa de cancro entre a população e, em absoluto, o crescimento do número de pessoas afetadas, pressiona a comunidade científica e a indústria farmacêutica na procura de soluções.

As taxas de resposta dos pacientes com diferentes tipos de cancro, aos fármacos atualmente disponíveis, varia de 10% a 90%. Muitas das terapias atuais, têm eficácia em apenas uma minoria de pacientes. Isto demonstra o valor clínico de se identificarem, de forma prospetiva, pacientes suscetíveis de responder a um tratamento específico (Kalia, 2013).

No mesmo sentido, os progressos na genética, sugerem que se caminhe para o estudo da população de forma a conhecer, nos indivíduos sãos (e assintomáticos), a predisposição para determinados tipos de cancro e assim poder atuar ao nível da prevenção e monitorização individual.

A sequenciação do genoma humano e avanços científicos e tecnológicos decorrentes, possibilitam fazer um exame genético individual, no sentido de identificar biomarcadores, que indiquem eventual predisposição para determinados tipos de cancro. Com efeito, o tratamento de cancro na última década teve progressos significativos na personalização, como resultado de dois avanços científicos importantes:

- a análise genómica que tem mostrado que os tumores comuns, tais como cancro da mama são, na verdade, uma mistura de várias entidades moleculares. Foram registadas centenas de alterações genómicas para os tumores individuais, e o conhecimento acerca dessas mudanças é crescente (Kalia, 2013);

- “fármacos alvo” que inibem as vias bioquímicas específicas, ficaram disponíveis.

Os avanços na genómica e na aplicação de testes genéticos são agora usados de forma muito eficaz em oncologia, o que tem uma influência significativa na avaliação de risco de cancro, na determinação do prognóstico e na seleção de tratamento, conforme esquematizado na Figura 12 (Pfizer,2012).

A utilização de biomarcadores tem sido a chave e suporte da oncologia personalizada, sendo especialmente importantes os biomarcadores preditivos e de prognóstico.



Figura 12. Biomarcadores e processo de diagnóstico (Pfizer, 2012).

Biomarcadores

A essência da oncologia personalizada reside na utilização de biomarcadores, sejam células específicas, moléculas, genes, enzimas ou hormonas (Roche, 2015a).

Marcadores preditivos, podem prever a ocorrência da doença oncológica e fornecem informações quanto à possibilidade de um paciente beneficiar de um tratamento específico. São capazes de identificar a dose adequada, de prever a toxicidade e de avaliar a eficácia do medicamento. Podendo assim vir a diminuir os custos globais de cuidados de saúde e resultar numa melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Duffy, O'Donovan, & Crown, 2011). Por outro lado, os marcadores preditivos são suscetíveis de ser alvos diretos de fármacos e os de eficácia estão sobretudo relacionados com alterações específicas do tumor.

Biomarcadores de prognóstico, preveem o curso natural de uma doença, isto é, de que forma evolui. Exemplos de marcadores de prognóstico em oncologia são moléculas envolvidas na proliferação de células tumorais, de diferenciação, angiogénese e metástase (Kalia, 2013), (Duffy *et al.*, 2011).

Teste Genético

O teste genético identifica o medicamento mais adequado a cada paciente, usando uma de três categorias:

1. diagnóstico: a avaliação de sequências genéticas para confirmar a presença da doença.
2. prognóstico: a avaliação de mutações genéticas para determinar a suscetibilidade a uma condição futura;
3. farmacogenómica: a avaliação de variações genéticas na identificação de pacientes que possam responder a um tratamento em particular (por exemplo, no cancro da mama, pulmão e colo rectal).

(O amplo termo "medicina personalizada" às vezes é usado como sinónimo do termo mais específico "farmacogenómica") (Kalia, 2013).

Diagnóstico Molecular

O diagnóstico molecular identifica pacientes individuais com cancro que são mais propensos a responder positivamente aos tratamentos direccionados. Diagnósticos moleculares incluem ensaios para variações nos genes, a expressão de genes, proteínas, e metabolitos, assim como novos tratamentos que visam mecanismos moleculares. Os resultados dos testes são correlacionados com fatores clínicos: como o estado da doença, a previsão de estados futuros, a resposta ao fármaco e o prognóstico do tratamento, para ajudar os médicos a individualizar o tratamento (FDA, 2013).

Os pacientes são seleccionados para um tratamento específico com base nos níveis de marcadores que indicam uma resposta positiva.

Oncologia personalizada

A genómica e proteómica tornaram possível subclassificar o cancro, usando o conhecimento molecular. Tal conhecimento identificou diferenças na sequência do gene e padrões de expressão de uma série de tumores, caso do cancro da mama (HER2), do colorrectal (KRAS e BRAF), do pulmão (gene do recetor de EGF [EGFR]) e do melanoma (BRAF).

A introdução na prática clínica de tratamentos direcionados criou grandes oportunidades para um maior desenvolvimento de biomarcadores e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de tratamentos focados nos alvos genéticos sobre as células cancerígenas.

Os fármacos dirigidos a uma alteração específica de cancro, só podem ser indicados para o subgrupo de pacientes com tumores que transportam esse defeito molecular (Rodríguez-Antona & Taron, 2015), do que é exemplo a Tabela III no que concerne ao HER2.

Entre os alvos mais promissores para o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos seletivos estão as proteínas de fusão oncogénicas. O imatinib, um inibidor seletivo da proteína de fusão BCR-ABL, que está presente em 95% dos pacientes com leucemia mieloide crónica, é um exemplo clássico desta estratégia (Rodríguez-Antona & Taron, 2015).

Tabela III: Fármaco específico para subgrupo que expressa a proteína HER2, adaptada de FDA, (2015a).

Biomarcador/ Gene	Fármaco	Nome Comercial	Ano de aprovação	Subgrupo referenciado
HER2/ ErbB2	Trastuzumab emtansina	Kadcyla®	2013	Sobre-expressão da proteína HER2 ou amplificação do gene positiva
	Pertuzumab	Perjeta®	2012	Sobre-expressão positiva da proteína HER2
	Everolimus	Afinitor®	2009	Sobre-expressão negativa da proteína HER2
	Lapatinib	Tyverb®	2007	Sobre-expressão positiva da proteína HER2
	Trastuzumab	Herceptin®	1998	Sobre-expressão positiva da proteína HER2

Companion Diagnostic

Companion diagnostics, na sua maioria, são dispositivos médicos *in vitro*, que fornecem informação essencial para o uso seguro e eficaz de um medicamento. O teste ajuda o profissional de saúde a determinar se os benefícios do medicamento para os pacientes superam os eventuais efeitos secundários (Figura 13) (FDA, 2015b).

Os *companion diagnostic* são na realidade testes de anatomia patológica feitos em tecidos, que determinam a elegibilidade dos pacientes para um tratamento específico e personalizado, para um paciente ou grupo de pacientes, segundo as características genéticas do tumor, tendo como alvo as mutações específicas.

O caminho até aos *companion diagnostics* com fins terapêuticos começou em 1998, com a aprovação do Herceptin®, medicamento contra o cancro da mama que inibe a produção de uma proteína presente em quantidades anormalmente altas, em cerca de 35% dos casos. Em geral, este tipo de cancro é muito agressivo. *Companion Diagnostic* pesquisa níveis específicos de uma proteína HER2 ou cópias adicionais do gene HER2 no tumor da paciente, o que indica que o medicamento poderia ser um tratamento eficaz (FDA, 2014a).

Para tratamento com o mesmo fármaco existem diversos *companion diagnostics* aprovados pela FDA, produzidos por diferentes companhias farmacêuticas. Este interesse crescente na investigação e produção destes dispositivos, que podem aumentar de forma significativa o sucesso clínico de certos medicamentos, leva a indústria a enveredar pelos caminhos da medicina personalizada (FDA, 2015b).

Por exemplo, a Roche juntamente com a Ventana, está a impulsionar a medicina personalizada através da investigação de novos fármacos e do desenvolvimento de *companion diagnostics*, que permitem identificar os doentes que têm maior probabilidade de responder favoravelmente a determinadas terapias (Roche, 2015b).

Estes testes, apesar dos seus custos, vêm beneficiar o paciente e melhorar a sua qualidade de vida. O *companion diagnostic* é essencial para o uso seguro e eficaz do medicamento.

A 31 de julho, 2014, a FDA emitiu uma recomendação *Guidance for Industry: In Vitro Companion Devices*, para orientar as empresas na identificação da necessidade de *companion diagnostics* numa fase inicial do processo de desenvolvimento de medicamentos e de planear o desenvolvimento simultâneo do medicamento e do teste. O

objetivo final é estimular a colaboração entre empresas, do que resultará o acesso mais rápido a novos tratamentos promissores, para pacientes com doenças graves e potencialmente fatais (FDA, 2014b).

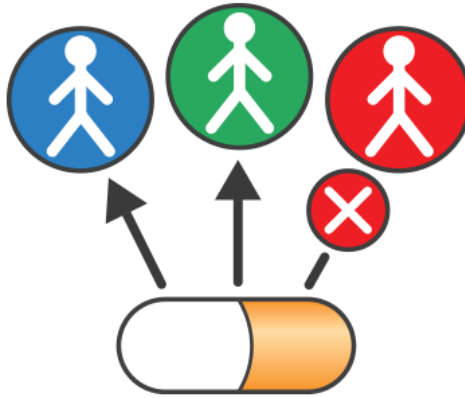


Figura 13. Os testes *companion diagnostic* identificam os pacientes que podem beneficiar de um determinado medicamento (cor verde), os que não beneficiam (azul) e os que podem ser prejudicados (vermelho) (FDA, 2014a).

Na luta contra o cancro e no desenvolvimento de fármacos personalizados, os objetivos são os seguintes:

- Selecionar alvos ideais de fármacos;
- selecionar dose ideal de fármacos;
- prever que indivíduos respondem aos fármacos específicos em taxas elevadas e se estarão menos propensos a sofrer efeitos tóxicos;
- selecionar e acompanhar os pacientes, através de ensaios clínicos mais curtos, mais avançados e menos caros;
- reduzir o custo global de desenvolvimento e produção de fármacos;
- melhorar os cuidados de saúde tornando-os mais eficazes para os pacientes (Kalia, 2013).

Para que a medicina personalizada continue em crescimento, é necessário deixar de procurar um medicamento que responda a todos os doentes com uma indicação específica. Há que olhar para os diferentes pacientes, que precisam de ser tratados de forma diferente, e identificar os melhores tratamentos.

4. Medicina Personalizada e Questões Éticas

A Saúde Digital (ou “A revolução da Saúde Digital”) autoriza-nos a convocar, gerir e incrementar a saúde familiar e individual através de tecnologias sem fios, redes sociais, redes locais e tecnologia de informação na saúde. Isto tem o potencial de melhorar a qualidade, de reduzir custos e de tornar a medicina mais personalizada e precisa (M8 Alliance, 2015).

Estas considerações constam do sumário do “Encontro Mundial da Medicina” que decorreu recentemente em Berlim (11 a 13 de Outubro de 2015), sob a égide do *M8 Alliance*, uma organização que visa dar suporte à excelência académica para melhorar a saúde global e da qual são membros a Sorbonne, a Universidade Nacional de Singapura, a Universidade de Kyoto, o Imperial College de Londres e a Universidade de Montréal, entre outros/as.

As tecnologias de informação, concomitantemente com a nanotecnologia, já permitem hoje implantar no corpo humano dispositivos de monitorização que transmitem informação individual pormenorizada. Como vai ser utilizada e armazenada essa informação, quem a vai controlar, etc. são as questões de segurança que se colocam.

Outro aspeto é a equidade, isto é, os avanços da medicina e da produção de medicamentos personalizados, são neste momento dirigidos de forma privilegiada a certos grupos de portadores de doenças concretas. Os portadores de outras patologias às quais não é dada a mesma atenção (e o mesmo financiamento público) podem, eventualmente, sentir-se discriminados.

Os maiores progressos são atualmente na oncologia e, também, nas doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, sendo menores ou quase inexistentes noutras áreas em que estatísticas de 2015 demonstram não haver progressos desde 2010 (Milne, Garafalo, Bryan, & McKiernan, 2014; Milne, Cohen, & Chakravarthy, 2015). Mas a eficácia reduzida da medicina personalizada em algumas patologias (mais de 50% na artrite reumatoide, por exemplo) leva a refletir e prever que se intensifique o *companion diagnostic* de modo a reduzir o desperdício de fármacos aos quais não há resposta positiva e a poupar os doentes a efeitos secundários evitáveis (McKinsey&Company, 2013). Aqui se cruza ética e economia: em linguagem popular pode dizer-se que a indústria está mais habituada a vender medicamentos do que a vender a cura (o resultado do tratamento) e os

governos estão mais habituados a pagar despesas de tratamento do que despesas de prevenção e diagnóstico. Uma e outros terão de dar passos para convergir (McKinsey&Company, 2013).

Estes aspetos e outros, como as dificuldades burocráticas ligadas à aprovação de novos medicamentos, dificuldades multiplicadas no caso da personalização do medicamento, têm de ser objeto de revisões da regulamentação. Disto se tem ocupado a FDA criando *guidelines* em torno da medicina personalizada, de forma a regular os procedimentos e acautelar a segurança dos dados (FDA, 2013).

Estes são aspetos que já mereceram também a atenção da União Europeia. Nesta linha de preocupações, foi lançado o projeto designado PHGEN que já levou à publicação de orientações para “As melhores práticas europeias em matéria de garantia de qualidade, criação e utilização de informação e tecnologias genómicas” (Declaração de Roma de 2012) (Comissão Europeia, 2015). No mesmo sentido vão os trabalhos Aliança Europeia para a Medicina Personalizada, lançada em Março de 2012 (European alliance for personalized medicine, s.d.).

Apesar de tudo, a comunidade científica e técnica não poderá deixar de perseguir o avanço do conhecimento e a sua materialização em dispositivos e produtos (mormente medicamentos diferenciados) que possam melhorar a qualidade de vida, no respeito pela dignidade do ser humano.

5. Conclusões e perspectivas futuras

A medicina personalizada, visa a prevenção da doença e o tratamento mais eficaz para determinado paciente. Com a ajuda da medicina e da farmacogenómica, o paradigma da gestão de cuidados de saúde irá concentrar-se na prevenção, através da medicina preditiva e no controlo das respostas às terapêuticas, apoiada em biomarcadores, testes genéticos e *companion diagnostic*, prevendo que predisposições degenerarão em patologia ou diminuindo a duração e a gravidade da doença.

O incremento da prevenção e diagnóstico feito nos locais de prestação de cuidados de saúde, será um fator chave, articulado com tecnologias emergentes, como a análise proteómica e metabólica (Khaled *et al.*, 2014).

Necessidades de personalização dos medicamentos passam pelo fracionamento de formas farmacêuticas de fabrico industrial. Mas, a procura de maior precisão está a encontrar resposta nas novas tecnologias de impressão, mormente a impressão por jato de tinta e 3D, que permitem obter medicamentos personalizados de forma mais rápida e eficaz e que podem: ser dispensados a pedido, em doses exatas, incorporar mais do que uma substância ativa numa única forma farmacêutica com perfis de libertação diferentes e complexos. A exatidão desta tecnologia recomenda-a para fármacos de margem terapêutica estreita.

As impressões acima referidas podem ser feitas em impressoras comuns, sugerindo a possibilidade de serem produzidos medicamentos personalizados nos locais de prestação dos cuidados de saúde.

Conforme é geralmente reconhecido, há ainda um trabalho por fazer na sensibilização e formação da comunidade médica em geral, para o uso de testes genéticos e para a utilização de medicamentos personalizados, como novos recursos que podem usar na sua prática clínica.

Os novos medicamentos personalizados e os correspondentes *companion diagnostic*, tendem a ser disponibilizados em conjunto, como forma de assegurar de antemão a adequação do fármaco ao paciente em concreto e podem vir a ser submetidos a aprovação em simultâneo (FDA, 2014a, 2014b).

O desenvolvimento da ciência trouxe, entretanto, os “medicamentos digitais”, e a nanotecnologia e com eles os *microchips* e veículos para células reprogramadas dirigidas a locais alvo. Dispositivos que podem incorporar fármacos e/ou meios de monitorização.

Trata-se de um conjunto de possibilidades que melhoram a capacidade de selecionar, de forma rápida e fiável, um tratamento eficaz para um determinado paciente, poupando-o a efeitos adversos evitáveis e minimizando os custos associados a um tratamento ineficaz (FDA, 2013).

O já citado *M8 Alliance* tem entre os seus objetivos:

... Facilitar o diálogo através do Encontro Mundial de Saúde cruzando a rede global de intervenientes que estão envolvidos com os centros académicos de ciências da saúde. Estes intervenientes incluem (entre outros) indivíduos e instituições em atividade no governo, na indústria e no comércio, agências intergovernamentais, fornecedores de cuidados de saúde, academias de medicina e ciência, associações profissionais e os *media*... (World Health Summit, s.d., p.3).

Vislumbra-se que o futuro exigirá maior encontro e compromisso dos diversos intervenientes. As questões éticas, bem como as questões ambientais e outras, requerem reflexão e procura de consensos. Todavia, são as questões económicas as que são verdadeiramente determinantes e que colocarão à prova, no imediato, a capacidade de governos e indústria farmacêutica negociarem plataformas que possam ser aceites pelas duas partes e tenham impactos sociais globalmente positivos. Ou seja, que: (a) possam beneficiar tendencialmente toda a população que deles necessite com os melhores cuidados de saúde, incluindo os melhores medicamentos e, ao mesmo tempo, (b) sejam bem aceites pela sociedade em geral, isto é, mereçam a aprovação do conjunto dos cidadãos que serão convocados a, direta e indiretamente, custear nalguma medida os benefícios da “revolução da saúde digital” que não é senão o aprofundar dos cuidados de saúde personalizados.

A investigação e desenvolvimento e os cuidados de saúde e a produção de medicamentos personalizados não deixará de progredir. O ritmo desse progresso é que pode ser acelerado ou retardado, em função dos consensos que à sua volta se estabeleçam, ou não, ao longo do tempo.

Apesar destas contingências: a contínua procura de novos biomarcadores e os progressos na reprogramação celular; o pedido já submetido para aprovação do “medicamento digital” e o facto de um medicamento produzido por impressão 3D ter sido pela primeira vez aprovado pela FDA, em 2015, permitem-nos pensar que num futuro não muito distante, podem ser efetivamente produzidos medicamentos personalizados nos locais de prestação de cuidados de saúde.

6. Bibliografia

- Allen, J. D., Mungall, D. R., Cobb, M. E., Ostoich, V. E., Hillman, R. S., & Stroy, G. H. (1992). Integrated drug dosage form and metering system: Google Patents.
- Alomari, M., Mohamed, F. H., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2015). Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *Int J Pharm*, 494(2), 568-577. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.006>
- Andreas, G., & Juergen, S. (2002). Dosing stick containing rod-shaped tablets: Google Patents.
- Aprecia (2015). ZipDose® Technology, A revolution in formulations. Acedido a 1 de Outubro de 2015, disponível em: <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php>
- Arnum, P. V. (2014). The Future of Dosage Forms - How will the move to more specialized and personalized medicines impact drug delivery and dosage forms? *Pharmaceutical Technology*, Volume 38, Issue 1. Acedido a 25 de Agosto, disponível em: <http://www.pharmtech.com/future-dosage-forms>
- Barbosa, C. M. (2009). Manipulação clínica - dispensa clínica de medicamentos manipulados. *Boletim do CIM, ROF88 Março/Abril 2009*. Acedido a 16 de Setembro de 2015, disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6263.pdf
- Berman, B. (2012). 3-D printing: The new industrial revolution. *Business Horizons*, 55(2), 155-162. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bushor.2011.11.003>
- Boehm, R. D., Miller, P. R., Daniels, J., Stafslie, S., & Narayan, R. J. (2014). Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Materials Today*, 17(5), 247-252. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mattod.2014.04.027>
- Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S. M., & Nystrom, C. (2003). An automatic dose dispenser for microtablets--a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. [Clinical Trial]. *Int J Pharm*, 261(1-2), 137-146.

- Brochado, P.M.D.S.C. (2013). *Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica* (Dissertação de Mestrado). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, Portugal. Acedido a 25 de Setembro de 2015, disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4618/tese%20final-corrigido.pdf?sequence=1>
- Buanz, A. B., Saunders, M. H., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2011). Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. [Review]. *Pharm Res*, 28(10), 2386-2392. doi: 10.1007/s11095-011-0450-5
- Comissão Europeia. (2015). Saúde Pública: Projeto PHGEN II. Acedido a 24 de Setembro de 2015, disponível em: http://ec.europa.eu/health/highlights/2012/24/short_content_pt.htm
- Daly, R., Harrington, T. S., Martin, G. D., & Hutchings, I. M. (2015). Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *Int J Pharm*. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.03.017
- de Gans, B. J., Duineveld, P. C., & Schubert, U. S. (2004). Inkjet Printing of Polymers: State of the Art and Future Developments. *Advanced Materials*, 16(3), 203-213. doi: 10.1002/adma.200300385
- Duffy, M. J., O'Donovan, N., & Crown, J. (2011). Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*, 37(2), 151-159. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.07.004>
- Elele, E., Shen, Y., Susarla, R., Khusid, B., Keyvan, G., & Michniak-Kohn, B. (2012). Electrodeless electrohydrodynamic drop-on-demand encapsulation of drugs into porous polymer films for fabrication of personalized dosage units. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Pharm Sci*, 101(7), 2523-2533. doi: 10.1002/jps.23165
- Estatuto do Medicamento, decreto-lei nº176/2006 de 30 de Agosto (2006)
- European alliance for personalized medicine (s.d.). Acedido a 24 de Setembro de 2015, disponível em: <http://euapm.eu/>
- European Medicines Agency (2015). *Draft qualification opinion - Ingestible sensor system for medication adherence as biomarker for 6 measuring patient adherence*

- to medication in clinical trials*. Acedido a 16 de Outubro de 2015, disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/09/WC500193612.pdf
- FDA. (2013) *Paving the way for personalized medicine: FDA's role in a new era of medical product development*. Acedido a 15 de Setembro de 2015, disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>
- FDA (2014a) *Personalized medicine and companion diagnostics go hand-in-hand*. Consumer Health Information, July 2014. Acedido a 20 de Agosto de 2015, disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM407452.pdf>
- FDA (2014b). *Guidance for industry and food and drug administration staff: in vitro companion diagnostics devices*. Acedido a 24 de Agosto de 2015, disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262327.pdf>
- FDA (2015a) Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Acedido a 17 de Setembro de 2015, disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- FDA (2015b) List of cleared or approved companion diagnostic devices (in vitro and imaging tools). Acedido a 8 de Outubro de 2015, disponível em: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>
- García Montes, M. (2009). Tratar al individuo, no la enfermedad. [10.1016/j.labcli.2009.10.001]. *Revista del Laboratorio Clínico*, 02(04), 204-206.
- Genina, N., Fors, D., Palo, M., Peltonen, J., & Sandler, N. (2013). Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates—Effect of print density in inkjet printing. *Int J Pharm*, 453(2), 488-497. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.003>

- Genina, N., Fors, D., Vakili, H., Ihalainen, P., Pohjala, L., Ehlers, H., . . . Sandler, N. (2012). Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(3), 615-623. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.07.020>
- Genina, N., Janßen, E. M., Breitenbach, A., Breitzkreutz, J., & Sandler, N. (2013). Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3, Part B), 1075-1083. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.017>
- Gouveia, N. (2009). *Farmacogenómica/farmacogenética: realidades e perspectivas na prática clínica* (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal. Acedido a 25 de Setembro de 2015, disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/14363/1/Tese_N%C3%A9lia%20Gouveia_2009.pdf
- Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm*, 476(1–2), 88-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044>
- Goyanes, A., Robles Martinez, P., Buanz, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2015). Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm*, 494(2), 657-663. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>
- Ihalainen, P., Maattanen, A., & Sandler, N. (2015). Printing technologies for biomolecule and cell-based applications. [Review]. *Int J Pharm*. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.033
- Jang, S. F., Liu, W. H., Song, W. S., Chiang, K. L., Ma, H. I., Kao, C. L., & Chen, M. T. (2014). Nanomedicine-based neuroprotective strategies in patient specific-iPSC and personalized medicine. [Review]. *Int J Mol Sci*, 15(3), 3904-3925. doi: 10.3390/ijms15033904
- Janßen, E. M., Schliephacke, R., Breitenbach, A., & Breitzkreutz, J. (2013). Drug-printing by flexographic printing technology—A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm*, 441(1–2), 818-825. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.023>

- Kalia, M. (2013). Personalized oncology: recent advances and future challenges. [Review]. *Metabolism*, *62 Suppl 1*, S11-14. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.016
- Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Rowe, C. W., Giritlioglu, B., Teung, P., & Cima, M. J. (2000). Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Control Release*, *66*(1), 1-9.
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., & Roberts, C. J. (2014). Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm*, *461*(1–2), 105-111. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021>
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., & Roberts, C. J. (2015). 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm*, *494*(2), 643-650. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>
- Laukamp, E. J., Vynckier, A. K., Voorspoels, J., Thommes, M., & Breitkreutz, J. (2015). Development of sustained and dual drug release co-extrusion formulations for individual dosing. *Eur J Pharm Biopharm*, *89*, 357-364. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.027
- M8 Alliance (2015). *M8 Alliance Statement*, WHS, Berlin, p. 3-4. Acedido a 14 de Outubro de 2015, disponível em http://www.worldhealthsummit.org/fileadmin/downloads/2015/WHS/Documents/M8_Alliance_Statement_WHS_Berlin_2015.pdf
- Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. [Review]. *Pharmacol Rev*, *63*(2), 437-459. doi: 10.1124/pr.110.003533
- McKinsey&Company (2013). *Personalized medicine – the patch forward*. Acedido a 24 de Setembro de 2015, disponível em: [file:///C:/Users/utilizador/Downloads/McKinsey%20on%20Personalized%20Medicine%20March%202013%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/utilizador/Downloads/McKinsey%20on%20Personalized%20Medicine%20March%202013%20(3).pdf)
- Medscape. (2015). FDA Clears First 3D-Printed Drug (*Spritam*[Levetiracetam]). Acedido a 1 de Outubro de 2015, disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/848971>
- Meléndez, P. A., Kane, K. M., Ashvar, C. S., Albrecht, M., & Smith, P. A. (2008). Thermal inkjet application in the preparation of oral dosage forms: Dispensing of

- prednisolone solutions and polymorphic characterization by solid-state spectroscopic techniques. *J Pharm Sci*, 97(7), 2619-2636. doi: 10.1002/jps.21189
- Milne, C.-P., Cohen, J. P., & Chakravarthy, R. (2015). Market watch: Where is personalized medicine in industry heading? [News and Analysis]. *Nat Rev Drug Discov*, advance online publication. doi: 10.1038/nrd4759
- Milne, C.-P., Garafalo, S., Bryan, C., & McKiernan, M. (2014). Trial watch: Personalized medicines in late-stage development. [News and Analysis]. *Nat Rev Drug Discov*, 13(5), 324-325. doi: 10.1038/nrd4325
- Pardeike, J., Strohmeier, D. M., Schrod, N., Voura, C., Gruber, M., Khinast, J. G., & Zimmer, A. (2011). Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Int J Pharm*, 420(1), 93-100. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.033
- Pfizer. (2012). Os medicamentos que têm como alvo as assinaturas genéticas das doenças estão a começar a ter um papel importante na medicina moderna os peritos em saúde encaram esta abordagem terapêutica como o início de uma nova era em medicina. Acedido a 3 de Setembro de 2015, disponível em: <https://www.pfizer.pt/Medicina-personalizada-223.aspx>
- Preis, M., Breitreutz, J., & Sandler, N. (2015). Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm*. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.02.032
- President's Council of Advisors on Science Technology. (2008) *Priorities for personalised medicine*. p.7. Acedido a 15 de Setembro de 2015, disponível em: http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf
- Proteus Digital Health. (2015). U.S. FDA accepts first digital medicine new drug application for Otsuka and Proteus Digital Health. Acedido a 1 de Outubro de 2015, disponível em: <http://www.proteus.com/press-releases/u-s-fda-accepts-first-digital-medicine-new-drug-application-for-otsuka-and-proteus-digital-health/>

- Raijada, D., Genina, N., Fors, D., Wisaeus, E., Peltonen, J., Rantanen, J., & Sandler, N. (2013). A Step Toward Development of Printable Dosage Forms for Poorly Soluble Drugs. *J Pharm Sci*, *102*(10), 3694-3704. doi: 10.1002/jps.23678
- Rodenhuis, N., De Smet, P. A. G. M., & Barends, D. M. (2004). The rationale of scored tablets as dosage form. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *21*(2-3), 305-308. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2003.10.018>
- Rodríguez-Antona, C., & Taron, M. (2015). Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. *Journal of Internal Medicine*, *277*(2), 201-217. doi: 10.1111/joim.12321
- Roche (2015a). O que são biomarcadores? Acedido a 3 de Setembro de 2015, disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/biomarcadores/o-que-sao-biomarcadores/>
- Roche (2015b). Diagnóstico em tecidos. Acedido a 3 de Setembro de 2015, disponível em:<http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/diagnosticos/laboratorio/diagnostic-o-em-tecidos/>
- Rowe, C. W., Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Giritlioglu, B., Teung, P., & Cima, M. J. (2000). Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™. *Journal of Controlled Release*, *66*(1), 11-17. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00224-2)
- Russell, H. S. (1969). Method and means for administering drugs: Google Patents.
- Sandler, N., Määttänen, A., Ihalainen, P., Kronberg, L., Meierjohann, A., Viitala, T., & Peltonen, J. (2011). Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. *J Pharm Sci*, *100*(8), 3386-3395. doi: 10.1002/jps.22526
- Saporta, M. A. C., & Rehen, S. K. (2014). Reprogramação celular e medicina personalizada. *Ciência e Cultura*, *66*, 4-5.
- Scholz, O. A., Wolff, A., Schumacher, A., Giannola, L. I., Campisi, G., Ciach, T., & Velten, T. (2008). Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. [Review]. *Drug Discov Today*, *13*(5-6), 247-253. doi: 10.1016/j.drudis.2007.10.018

- Scoutaris, N., Alexander, M. R., Gellert, P. R., & Roberts, C. J. (2011). Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *Journal of Controlled Release*, 156(2), 179-185. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.033>
- Shah, R., Collier, J., Sayeed, V., Bryant, A., Habib, M., & Khan, M. (2010). Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. *AAPS PharmSciTech*, 11(3), 1359-1367. doi: 10.1208/s12249-010-9515-8
- Skowrya, J., Pietrzak, K., & Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 11-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>
- Solomon, L., & Kaplan, A. S. (2010). Method of administering a partial dose of a segmented pharmaceutical tablet: Google Patents.
- Standing, J. F., & Tuleu, C. (2005). Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*, 300(1–2), 56-66. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.05.006>
- Stegemann, S., Ecker, F., Maio, M., Kraahs, P., Wohlfart, R., Breitzkreutz, J., . . . Broegmann, B. (2010). Geriatric drug therapy: Neglecting the inevitable majority. *Ageing Research Reviews*, 9(4), 384-398. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.04.005>
- Vakili, H., Kolakovic, R., Genina, N., Marmion, M., Salo, H., Ihalainen, P., . . . Sandler, N. (2015). Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalised dosage forms. *Int J Pharm*, 483(1–2), 244-249. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.034>
- van Riet-Nales, D. A., Doeve, M. E., Nicia, A. E., Teerenstra, S., Notenboom, K., Hekster, Y. A., & van den Bemt, B. J. F. (2014). The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: Breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm*, 466(1–2), 44-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>
- van Santen, E., Barends, D. M., & Frijlink, H. W. (2002). Breaking of scored tablets: a review. [Review]. *Eur J Pharm Biopharm*, 53(2), 139-145.

- Ventola, C. L. (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*, 39(10), 704-711. Acedido a 29 de Setembro de 2015, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/pdf/ptj4910704.pdf>
- Verrue, C., Mehuys, E., Boussery, K., Remon, J.-P., & Petrovic, M. (2011). Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *Journal of Advanced Nursing*, 67(1), 26-32. doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x
- Voura, C., Gruber, M. M., Schroedl, N., Strohmeier, D., Eitzinger, B., Bauer, W., ... Zimmer, A. (2011) Printable Medicines: A Microdosing Device For Producing Personalized Medicines. *Pharmaceutical Technology Europe*, Volume 23, Issue 1. Acedido a 25 de Agosto de 2015, disponível em: <http://www.pharmtech.com/printable-medicines-microdosing-device-producing-personalized-medicines>
- Walsh, J., Bickmann, D., Breitzkreutz, J., & Chariot-Goulet, M. (2011). Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm*, 415(1-2), 221-231. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.048>
- Wening, K., & Breitzkreutz, J. (2010). Novel delivery device for monolithical solid oral dosage forms for personalized medicine. *Int J Pharm*, 395(1-2), 174-181. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.05.036
- Wening, K., & Breitzkreutz, J. (2011). Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. [Review]. *Int J Pharm*, 404(1-2), 1-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.001
- World Health Summit (s.d.) The M8 Alliance, mission, goals, point 3. Acedido 14 de Outubro de 2015, disponível em: <http://www.worldhealthsummit.org/m8-alliance/mission.html>
- Wu, B. M., Borland, S. W., Giordano, R. A., Cima, L. G., Sachs, E. M., & Cima, M. J. (1996). Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*, 40(1-2), 77-87. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00173-5](http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659(95)00173-5)

Yu, D. G., Yang, X. L., Huang, W. D., Liu, J., Wang, Y. G., & Xu, H. (2007). Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing. *J Pharm Sci*, 96(9), 2446-2456. doi: 10.1002/jps.20864