



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS

**DESIGN DE UM SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE  
MEDICAMENTOS BASEADO EM MICROAGULHAS OBTIDAS POR  
IMPRESSÃO 3D**

Recife

2024

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS\*

**DESIGN DE UM SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE  
MEDICAMENTOS BASEADO EM MICROAGULHAS OBTIDAS POR  
IMPRESSÃO 3D**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciência de Materiais.

Área de concentração: Materiais não metálicos.

**Orientador:** Prof. Dr. Severino Alves Júnior

**\*Bolsista FACEPE**

Recife  
2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Santos, Edielen França dos.

Design de um sistema de administração transdérmica de medicamentos baseado em microagulhas obtidas por impressão 3D / Edielen França dos Santos. - Recife, 2024.

139 f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, CCEN, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, 2024.

Orientação: Severino Alves Júnior.

Inclui referências.

1. Microagulhas. Biomateriais; 2. Impressão 3D. Resina biocompatível; 3. Sistema liberação fármaco. I. Alves Júnior, Severino. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

EDIELEN FRANÇA DOS SANTOS

**DESIGN DE UM SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE  
MEDICAMENTOS BASEADO EM MICROAGULHAS OBTIDAS POR  
IMPRESSÃO 3D**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciência de Materiais.

Aprovada em: 10/07/2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Severino Alves Júnior (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina Lipparelli Morelli (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Eduardo Padrón Hernández (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Emanuel Laurertan Tavares França (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Elibe Silva Souza Negreiros (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Pernambuco

## AGRADECIMENTOS

Creio que bem essa parte “agradecimentos” seja a mais difícil de escrever, porque não consigo expressar com palavras tamanha gratidão que trago no coração por tido o privilégio encontros que me potencializam chegar até aqui. O doutorado é antes de tudo um exercício de resiliência, diante de tamanho desafio, desistir inúmeras vezes, me questionei, comparei, duvidei sobre minhas contribuições de fazer ciência, descobrir o quão limitado somos, me perdi, mas também me encontrei! Entendi que somos seres em construção, por isso nunca dominaremos por completo os todos os saberes, mas que todos conhecimentos adquiridos nessa trajetória servirão como tijolinhos para minha evolução em todos os âmbitos da vida.

Agradeço a Deus, as Deusas, aos orixás e por toda força sobrenatural que regem nossa existência por não desistirem de mim, por me fortalecerem nos momentos mais sombrios e trasbordarem minha vida de amor. E falando de amor, quero agradecer a minha mainha **Elita França** que sempre esteve comigo a cada suspiro, sendo meu pilar, porto e abrigo seguro, aos meus irmãos **Jailton França** e **Jailson França**, vocês são desde que me entendo por gente as pessoas que mais me protegem, vibram e estão comigo, obrigada por tanto. Quero deixar registrado também meus sinceros agradecimentos ao meu companheiro de vida, **Thiago Brito**, que em todo momento esteve comigo compartilhando os altos de baixo minha jornada acadêmica, me ouvindo, acolhendo e não me deixando desistir.

Ao meu grande amigo/irmão **Janilson Alves** (minha Janny), por tanta troca tanto pessoal quanto profissional, sem dúvidas é uma das pessoas mais excepcionais que as Deusas me deram o prazer de cruzar meu caminho, e desde então não me deixou só, este trabalho também é dicado a você.

Aos queridos amigos **Ian Resque e Rafael Ferrari**, pelas contribuições e pela amizade. A minha amiga **Andreza** pela parceria integral, e a **Sanderson, Lau, Bibis** e todos os lindos que tive o prazer de conviver em Recife, levarei sempre vocês em meu coração.

Ao grande orientador **Severino Alves Júnior** por ter me acolhido desde 2016, contribuindo em todo processo acadêmico e por me oportunizando fazer parte grupo de pesquisa BSTR.

Sou muito grata a professora **Janaina Versiani dos Anjos** e seu grupo de pesquisa LaSOM - Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal, por contribuir de forma significativa na excussão desse trabalho.

À todas as pessoas que esqueci de mencionar, mas que estão envolvidas neste trabalho. Vocês foram importantes.

Agradeço a UFPE, pela infraestrutura disponibilizada e pela concessão da bolsa.

O que é mais importante,  
Perguntou o Grande Panda,  
a jornada ou o destino  
A companhia, disse o Pequeno Dragão.

(Norbury, 2021, p.12)

## RESUMO

As microagulhas são dispositivos promissores para a administração transdérmica de medicamentos, oferecendo vantagens devido às suas dimensões micrométricas que permitem a penetração na pele de forma minimamente invasiva e sem acionar as terminações nervosas. Uma abordagem promissora para a fabricação de microagulhas é a manufatura aditiva, em especial a estereolitografia, que possibilita a criação de protótipos personalizados, simples e de baixo custo. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver um novo sistema transdérmico baseado em microagulhas, utilizando impressão 3D com estereolitografia de máscara (MSLA). A pesquisa foi dividida em duas linhas complementares: (1) desenvolvimento de microagulhas por impressão 3D e (2) criação de monômeros fotopolimerizáveis para a produção das microagulhas. Na primeira linha de pesquisa, foram projetadas e impressas microagulhas mestres em 3D, que serviram de molde para a produção de microagulhas poliméricas de alginato de sódio e polimetilmetacrilato (PMMA). Os testes mostraram que as microagulhas de alginato apresentaram tenacidade à fratura insuficiente, indicando a necessidade de aditivos para reforço mecânico. Já as microagulhas de PMMA, avaliadas por microscopia óptica e eletrônica de varredura, apresentaram reticidade e detalhes satisfatórios em escala submilimétrica. Contudo, foram observadas baixa resolução nas pontas e uma superfície porosa, característica que, embora comprometa as propriedades mecânicas, facilita a adsorção dos fármacos dexametasona e quercetina. Na segunda linha de pesquisa, foram sintetizados monômeros metacrilatos a partir de ciclohexanodimetanol, glicerol, floroglucinol e óleo de soja. A caracterização por ressonância magnética nuclear e espectroscopia no infravermelho confirmou a estrutura desses monômeros, que, combinados, permitiram a criação de três protótipos de resinas com viscosidades adequadas (abaixo de 3 Pa.s) para impressão 3D, conforme análise de reologia rotacional. Essas resinas foram então utilizadas para imprimir matrizes com 100 microagulhas cônicas, cujas dimensões, avaliadas por microscopia eletrônica de varredura, apresentaram alturas médias de  $655,0 \pm 1,9 \mu\text{m}$  (MA 1),  $663,0 \pm 1,2 \mu\text{m}$  (MA 6) e  $660 \pm 1,0 \mu\text{m}$  (MA 7). Essas microagulhas passaram por caracterizações mecânicas e térmicas detalhadas. Análises de profundidade de microperfurações em Parafilm "M" e pele de porco, realizadas por tomografia de coerência óptica (OCT) e cortes histológicos, demonstraram que as microagulhas penetraram com sucesso o estrato córneo e a camada dérmica superficial (1,5-4 mm de espessura), sem ativar as terminações nervosas. Ensaio

de citocompatibilidade confirmaram a biocompatibilidade das microagulhas. Este trabalho destaca o desenvolvimento de de novas resinas biocompatíveis para sistemas transdérmicos de administração de medicamentos, com foco nas microagulhas, e abre caminho para outras aplicações em estereolitografia, como implantes de alto desempenho.

**Palavras-chave:** Microagulhas. biomateriais. Impressão 3D. resina biocompatível. Sistema liberação fármaco.

## ABSTRACT

Microneedles are promising devices for transdermal drug delivery, offering advantages due to their micrometric dimensions, which allow penetration into the skin in a minimally invasive manner without activating nerve endings. An advantageous approach for the fabrication of microneedles is additive manufacturing, especially stereolithography, which enables the creation of customizable, simple, and low-cost prototypes. In this context, the present study aimed to develop a new transdermal system based on microneedles, using mask stereolithography (MSLA) 3D printing. The research was divided into two complementary lines: (1) the development of microneedles by 3D printing and (2) the creation of photopolymerizable monomers for the production of microneedles. In the first line of research, 3D-printed master microneedles were designed and used as molds for the production of polymeric microneedles made from sodium alginate and polymethyl methacrylate (PMMA). Tests indicated that the alginate microneedles had insufficient fracture toughness, suggesting the need for additives to improve mechanical resistance. In contrast, the PMMA microneedles, evaluated by optical and scanning electron microscopy, showed satisfactory straightness and details at the submillimeter scale. However, low tip resolution and a porous surface were observed, which, although compromising mechanical properties, facilitated the adsorption of the drugs dexamethasone and quercetin. In the second line of research, methacrylate monomers were synthesized from cyclohexanedimethanol, glycerol, phloroglucinol, and soybean oil. Nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy characterization confirmed the structure of these monomers, which, in combination, enabled the creation of three resin prototypes with suitable viscosities (below 3 Pa.s) for 3D printing, according to rotational rheology analysis. These resins were then used to print arrays with 100 conical microneedles, whose dimensions, evaluated by scanning electron microscopy, showed average heights of  $655.0 \pm 1.9 \mu\text{m}$  (MA 1),  $663.0 \pm 1.2 \mu\text{m}$  (MA 6), and  $660 \pm 1.0 \mu\text{m}$  (MA 7). The microneedles underwent detailed mechanical and thermal characterizations. Depth analyses of micropunctures in Parafilm "M" and pig skin, performed by optical coherence tomography (OCT) and histological sections, demonstrated successful penetration through the stratum corneum and superficial dermal layer (1.5-4 mm thick), without activating nerve endings. Cytocompatibility assays confirmed the biocompatibility of the microneedles. This work highlights the development of new biocompatible resins for transdermal drug delivery systems,

focusing on microneedles and paving the way for other applications in stereolithography, such as high-performance implants.

Keywords: Microneedles. Biomaterials. 3D printing. biocompatible resin. drug delivery systems.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Taxas de publicação para o tema “microagulhas”.....	10
Figura 2- Resumo esquemático para obtenção das microagulhas.....	11
Figura 3- Possíveis vias de transporte através do estrato córneo.....	16
Figura 4- Representação esquemática de um arranjo de microagulhas e seus parâmetros geométricos: (a) altura dos MA na matriz (b) espaçamento das pontas dos MA (c) espaçamento das bases MA (d) largura do MA na base.....	18
Figura 5- Tipos de microagulhas.....	20
Figura 6- Esquema de impressão 3D de estereolitografia mascarada.....	23
Figura 7- Mecanismos de formação dos radicais nos fotoiniciadores Tipo I e Tipo II...	26
Figura 8- Fórmula estrutural dos fotoiniciadores do Tipo I: (a) BAPO e (b) TPO.....	28
Figura 9- Estrutura geral dos metacrilatos, radical formado no metacrilato e visão esquemática do polímero de metacrilato.....	29
Figura 10- Reação de polimerização dos metacrilatos subdividida em reação de iniciação, propagação e desativação.....	30
Figura 11- Esquema da produção dos moldes em adesivo termoplástico.....	39
Figura 12- Esquema da produção dos moldes em adesivo epóxi.....	40
Figura 13 - Esquema da impressão das MAs ocas e seu respectivo aplicador, modelo virtual (em azul) e modelo impresso (amarelo claro).....	47
Figura 14- Imagens microscópica obtida pela microscopia óptica e macroscópicas retidas com celular, dos dispositivos impressos.....	50
Figura 15- Microscopia óptica das microagulhas impressas com resina comercial com 1,00 mm de altura em (a) e 0,5 mm de altura (b).....	51
Figura 16- Estrutura química do alginato.....	53
Figura 17- Sistema de filtração a vácuo para fabricação das microagulhas. Suporte de seringa com algodão (a). Molde de adesivo termoplástico com inserção da tampa e papel de filtro (b). Sistema fechado sob vácuo (c). Obtenção da microagulha de alginato.....	55
Figura 18- Esquema para obtenção das microagulhas de PMMA nas geometrias afinadas e cônicas.....	58
Figura 19- Imagem obtida por MEV das microagulhas de PMMA com geometria cônica com magnificação de 105x.....	59
Figura 20- Imagens obtidas por MEV das microagulhas de PMMA com geometria afinada com magnificações de 171x (a) e 83x (b).....	59

Figura 21- Curva de calibração para o fármaco Quercetina.....	63
Figura 22- Curva de calibração para o fármaco Dexametasona.....	63
Figura 23- Beads: Alg= alginato puro; A+D= alginato e dexametasona; A+Q= alginato, quercetina e ascorbato de sódio; D+Q= alginato com quercetina, dexametasona e ascorbato de sódio. Os beads mais escurecidos são aqueles sem a adição do ascorbato de sódio. ....	65
Figura 24- Medição dos Beads em régua e paquímetro digital. ....	65
Figura 25- Espectros de FTIR dos beads de alginato e alginato com os fármacos. ....	67
Figura 26- Análise Termogravimétrica dos beads de alginato e alginato com os fármacos. ....	68
Figura 27- Representação das reações de síntese do CHDM metacrilato. ....	69
Figura 28- Representação das reações de síntese do glicerol metacrilato. ....	70
Figura 29- Representação das reações de síntese do floroglucinol metacrilato. ....	71
Figura 30- Espectro de próton do Ciclohexanodimetacrilato dimetacrilato, trimetacrilato de floroglucinol e trimetacrilato de glicerol, respectivamente. ....	80
Figura 31- Espectro vibracional de FTIR dos precursores e monômeros metacrilados. ....	82
Figura 32- a) Exemplo da irradiação com refletor azul na fotoresina. b) 1min após da polimerização c) Escalonamento da fotoresina. ....	83
Figura 33- Variação da tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação para os protótipos de fotoresina. ....	85
Figura 34- Variação da viscosidade em função da taxa de deformação para as formulações das fotoresinas. ....	86
Figura 35- (a) Parâmetros dimensionais da barra de tração. (b) Barras de tração nas orientações horizontal e vertical em CAD. (c) Barras de tração impressas em 3D, espessura da camada 50 $\mu\text{m}$ , escala de 50% da ASTM D638 tipo V. (C) Dimensões externas das barras de tração após impressão, LO, comprimento total; WO, largura total; T, espessura. ....	89
Figura 36- Curvas de tensão-deformação das barras de tração dos três protótipos impressos em 3D e as imagens das barras de tração após a ruptura do teste de tração..	90
Figura 37- Modulo de elasticidade e energia de fratura como corpos de prova impressos de cada protótipo de resinas desenvolvidas.....	92
Figura 38- Visão macroscópica da matriz de microagulhas impressas em matriz 5x5 (a) e 10x10 (c), Micrografia de microscópio óptico USB em perspectiva em (b) MAs 1 em	

matriz 5x5 (d) MAs 1 em matriz 10x10 (f) MAs 6 matrizes 10x10 e (g) MAs 7 matrizes 10x10.....	94
Figura 39- Imagem do MEV das matrizes, MAs impressas - vista lateral.....	96
Figura 40- Comparação entre os espectros FTIR dos monômeros metacrilatos e MAs após o processo de impressão (curadas.) .....	98
Figura 41- Perda de massa por termogravimetria das MAs. ....	99
Figura 42- (a) Representação do ensaio axial realizado nas MAs e (b) Curvas de força versus deslocamento das MAs impressas.....	101
Figura 43- Micrografias das (a) MAs 1 (b) MA 6 e (c) MA 7 após ensaio de compressão. ....	102
Figura 44- (a) Pele de porco intacta, antes do ensaio de inserção das MAs com azul de metileno, pele microporada após ensaio de inserção com (b) MAs 1, (c)MAs 6 (d) MA 7 (e) diâmetro dos microporos formados na pele pelas MAs, e (d) histograma da distribuição do diâmetro dos poros das MAs. ....	104
Figura 45- Fotografias ilustrando das camadas de parafilme após ensaio de inserção e a porcentagem de perfurações geradas em cada camada. ....	106
Figura 46 - As imagens OCT retratam um arranjo de microagulhas (MAs) 10x10 inserido manualmente pelo mesmo voluntário em diferentes materiais: pele de porco (a direita) e oito camadas de Parafilm (a esquerda). ....	108
Figura 47- Cortes histológicos inserção das MAs 1(a), 6(b) e 7 (c) na pele suína.....	110
Figura 48- Viabilidade celular (%) das células VERO após 24 h de exposição às amostras de MAs. A linha tracejada representa o limite de viabilidade celular para materiais não tóxicos, 70%. ....	111

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Parâmetros das matrizes MAs. ....	38
Tabela 2- Planejamento experimental para determinação das melhores condições para estudo de adsorção dos fármacos.....	61
Tabela 3- Composições das resinas (em %, p/p).....	73
Tabela 4- Tempo de exposição, dimensões e dureza Schore D para corpos de prova cilíndricos impressos. ....	87
Tabela 5- Dimensões das microagulhas impressas analisadas pelo MEV. ....	95

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SÍGLAS**

MSLA: Estereolitografia de Máscara

3D: Tridimensional

STL: Idioma padrão do triângulo

PMMA: Polimetilmetacrilato

FDA: Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA

MAs: Microagulhas

EC: Estrato córneo

MA: Manufaturas aditivas

IPNs: Hidrogel de redes interpenetrantes

MOGs: Gel metalorgânicos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 PROBLEMA CIENTÍFICO</b> .....	12
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	13
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	15
4.1 GERAL .....	15
4.2 ESPECÍFICOS .....	15
<b>5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	16
5.1 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE MICROAGULHAS .....	16
5.2 TIPOS DE MICROAGULHAS .....	18
5.3 PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DAS MICROAGULHAS .....	21
5.4 FORMULAÇÃO IMPRIMÍVEL NA FOTOPOLIMERIZAÇÃO .....	25
I. Fotoiniciadores .....	25
II. Monômeros à base de (met)acrilato .....	28
<b>6 MICROAGULHAS POLIMÉRICA OBTIDAS POR MICROMOLDAGEM</b> 37	
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
6.2 REAGENTES .....	37
6.3 MODELAGEM E IMPRESSÃO 3D .....	38
6.4 CONFEÇÃO DOS MOLDES .....	39
6.5 SELEÇÃO DAS MATRIZES POLIMÉRICAS PARA PRODUÇÃO DAS MICROAGULHAS .....	40
6.5.1 Matriz de PMMA .....	40
6.5.2 Matriz de alginato .....	40
6.6 SÍNTESE DOS GÉIS METALORGÂNICOS (MOGS) .....	41
6.7 SÍNTESE DAS REDES INTERPENETRANTES (IPN) .....	41
6.8 OBTENÇÃO DA QUERCETINA A PARTIR DA RUTINA .....	41

6.9 PROCESSO DE PRODUÇÃO DAS MICROAGULHAS.....	42
6.10 ENSAIOS DE ADSORÇÃO DAS MICROAGULHAS DE PMMA AO FÁRMACO.....	42
6.10.1 Planejamento Experimental.....	43
6.10.2 Preparação das soluções-padrão e curva de calibração .....	43
6.11 PREPARAÇÃO DOS BEADS .....	44
6.12 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES .....	44
<b>7 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
7.1 PROJETO 3D DAS MICROAGULHAS OCAS E MATRIZES DE MICROAGULHAS-MESTRE .....	46
7.2 SELEÇÃO DOS MATERIAIS E FABRICAÇÃO DAS MAS POR MICROMOLDAGEM.....	52
7.2.1 Microagulhas Dissolvíveis .....	52
7.2.2 Microagulhas sólidas .....	57
7.2.3 Ensaios de adsorção de fármacos às microagulhas de PMMA.....	61
7.3 BEADS .....	64
<b>8 MICROAGULHAS OBTIDAS POR FOTORESINAS .....</b>	<b>69</b>
8.1 MATERIAIS.....	69
8.2 SÍNTESE DOS MONÔMEROS METACRÍLICOS.....	69
8.2.1 Síntese de Ciclohexanodimetacrilato dimetacrilato (CHDM_M).....	69
8.2.2 Síntese de Trimetacrilato de Glicerol (Glicerol_M).....	70
8.2.3 Síntese de Trimetacrilato de floroglucinol (Floro_M) .....	70
8.2.4 Síntese de epoxidação e metacrilção do óleo de soja (ESBO_M).....	71
8.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MONÔMEROS METACRILATOS .....	72
8.4 PREPARAÇÃO DOS PROTÓTIPOS E TESTE DE BANCADA .....	72
8.4.1 Modelagem e impressão dos corpos de prova e matrizes das microagulhas .....	73

8.5 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES E IMPRESSÃO DAS MICROAGULHAS .....	74
<b>9 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>78</b>
9.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MONÔMEROS METACRÍLICOS .....	78
9.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....	78
9.1.2 Espectroscopia Vibracional por Infravermelho (FTIR) dos monômeros metacrilatos.....	81
9.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES .....	82
9.2.1 Comportamento Reológico das fotoresinas .....	83
9.2.2 Impressão 3D corpos de prova.....	86
9.2.3 Propriedades de tração .....	89
9.4 AVALIAÇÃO DAS MICROAGULHAS IMPRESSAS 3D.....	92
9.4.1 Microscopia óptica e Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	93
9.4.2 Espectroscopia Vibracional por Infravermelho (FTIR).....	97
9.4.3 Análise termogravimétrica .....	98
9.4.4 Testes de força de fratura axial.....	100
9.5 TESTE DE INSERÇÃO DAS MICROAGULHAS EM MODELO DE PELE. 103	
9.5.1.....	107
<b>Tomografia de coerência óptica (OCT).....</b>	<b>107</b>
9.5.2 Estudos histológicos .....	109
9.6 TESTE DE BIOCAMPATIBILIDADE <i>IN VITRO</i> .....	110
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>112</b>
<b>11 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>114</b>
<b>12 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>115</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A terapêutica de liberação transdérmica é uma das formas mais atraentes para a administração de substâncias ativas através da pele. Este método alternativo oferece vários benefícios, incluindo a exclusão do metabolismo de primeira passagem, natureza indolor, fácil utilização e melhoria a adesão do paciente em comparação com os métodos de administração por diferentes vias: hipodérmica, intravenosa ou intramuscular (BADNIKAR et al., 2020; TARIQ; ASHRAF; TAYYABA, 2021).

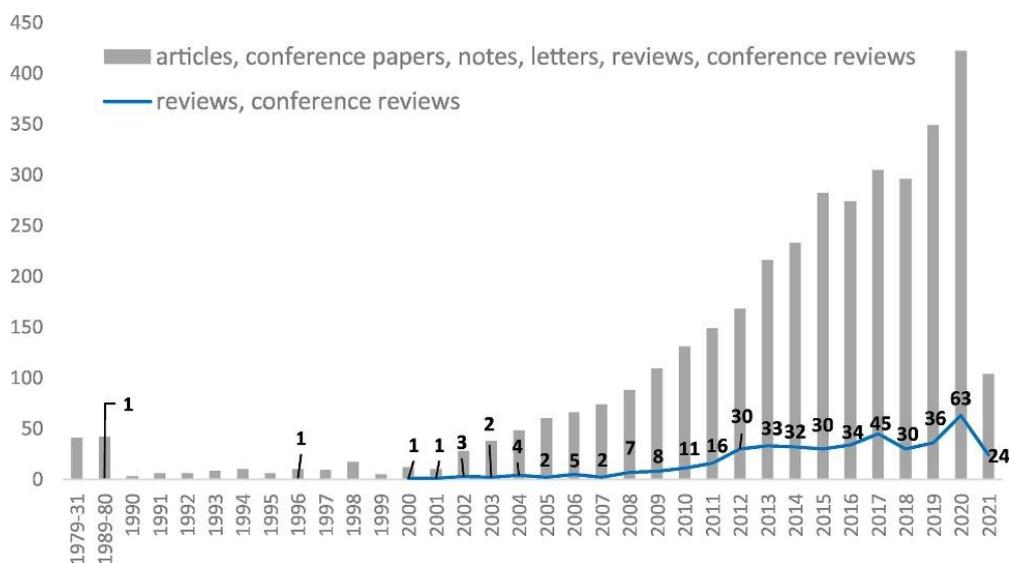
Embora a pele seja uma rota atraente, devido a estrutura rica em lipídios da matriz intercelular do estrato córneo (EC), principal via de difusão, poucas moléculas ativas podem transpor naturalmente essa camada. As moléculas do fármaco devem atender a propriedades específicas, como peso molecular inferior a 500 Da, coeficiente de partição entre 1 e 3 e ponto de fusão menor que 250°C (SONG *et al.*, 2018). Isso acarreta na ineficiência de entrega de moléculas hidrofílicas e de elevada massa molecular, constituindo o desafio a ser enfrentado por esta via (AHMED SAEED AL-JAPAIRAI et al., 2020).

Neste sentido, diversas estratégias foram desenvolvidas com a finalidade de contornar a integridade do EC, como o uso de intensificadores de penetração química (SIVASANKARAPILLAI et al., 2021), sistemas de nanocarreadores vesiculares (CHENG et al., 2019) ou técnicas de aprimoramento físico, incluindo iontoforese (SIVASANKARAPILLAI et al., 2021), eletroporação (NAGARKAR et al., 2020), sonoforese (KUSHNER; BLANKSCHTEIN; LANGER, 2008), ablação a laser (SONG *et al.*, 2018) e microagulhas (MAs).

As microagulhas têm se destacado devido a sua vasta aplicabilidade que vai desde a entrega de vacinas/fármacos à possibilidade teranóstica para várias doenças (MONIZ; COSTA LIMA; REIS, 2021). Isto justifica a crescente evolução nos números de publicações relacionadas ao tema “microagulhas” entre 1931 a 2021, como apresentado na Figura 1 (MONIZ; COSTA LIMA; REIS, 2021).

Microagulhas são dispositivos compostos por agulhas em tamanho micrométrico, o que as caracteriza como dispositivo minimamente invasivo. Essas agulhas são capazes de romper a barreira do estrato córneo, criando microcanais que direcionam o fármaco às camadas mais profundas da pele, sem atingir as terminações nervosas presentes na derme e, assim, alcançarem a circulação sistêmica (LARRAÑETA *et al.*, 2016a; XUE *et al.*, 2018).

Figura 1- Taxas de publicação para o tema “microagulhas”.



Fonte: adaptado de (MONIZ; COSTA LIMA; REIS, 2021).

Para projeção de microagulhas, alguns critérios são de fundamental importância, uma vez que baixo o custo e o controle de parâmetros dimensionais (altura submilimétrica, diâmetro, resolução da ponta) são imprescindíveis. O controle destes parâmetros visa aprimorar a qualidade do material a ser obtido, conforme a finalidade ao qual se destina (KRIEGER et al., 2019).

Neste contexto, a tecnologia de manufatura aditiva para impressão de microagulhas tem ganhado cada vez mais destaque devido a sua simplicidade de operação e consonância com os critérios exigidos (RAD; PREWETT; DAVIES, 2021). Entre a grande variedade de técnicas de manufatura aditiva disponíveis, os processos de fotopolimerização em cuba, mais especificamente, aqueles baseados em projeção da estereolitografia de máscara (MSLA), também conhecida como tela de cristal líquido (SLA/LCD), permite o processamento de camada a camada do material, curando a resina expostas seletivamente à luz, projetada na plataforma de uma única vez.

Essa abordagem de prototipagem rápida, ao contrário dos métodos de microfabricação (sistemas microeletromecânicos) anteriores estabelecidos para microagulhas, pode ser uma técnica viável, pelo baixo custo na aquisição das impressoras, velocidade e alta resolução de impressão, além do baixo custo de processamento, menor

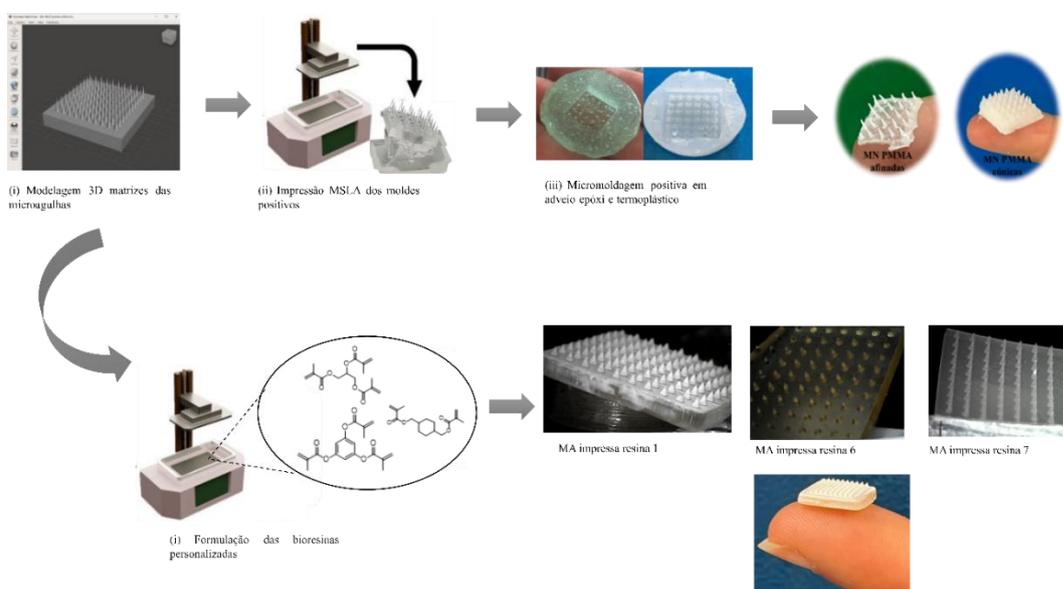
geração de resíduos, e consumo de reagentes (KRIEGER *et al.*, 2019; RAD; PREWETT; DAVIES, 2021).

A conversão seletiva e rápida de monômeros ou oligômeros líquidos em polímeros sólidos após a fotopolimerização é a base dessa técnica. Contudo, um dos obstáculos mais desafiadores é a falta de biocompatibilidade das resinas disponíveis comercialmente (SAMIR *et al.*, 2022). Portanto, o desenvolvimento de resinas biofuncionais é altamente desejado na impressão 3D atual para produção de microagulhas, como também expandir as aplicações das tecnologias SLA/LCD na indústria de manufatura.

Com isso, o presente trabalho apresenta duas metodologias simples e personalizáveis para fabricação microagulhas através da manufatura aditiva utilizando a tecnologia SLA/LCD. A primeira consistiu, na impressão de microagulhas mestres e posterior micromoldagem para a obtenção microagulhas poliméricas. A segunda metodologia envolveu a síntese e caracterização de vários monômeros metacrilatos para produção de resinas fotopolimerizáveis biocompatíveis para impressão das microagulhas, como representada na Figura 2.

Essas microagulhas imprimíveis apresentam-se como veículos promissores na entrega de agentes terapêuticos, devido a matriz orgânica permitir a dissolução de uma ampla gama de moléculas orgânicas, além de possuir capacidade mecânica para transpor o estrato córneo, facilitando a entrega eficiente dos compostos terapêuticos.

Figura 2- Resumo esquemático para obtenção das microagulhas.



Fonte: A autora (2024).

## 2 PROBLEMA CIENTÍFICO

A pele é um órgão multilaminado de vital importância para sobrevivência humana, atuando como a primeira linha de defesa contra agentes externo (MOHD ZAID *et al.*, 2022). As doenças de pele são bastante comuns e afetam de 30% a 70% da população global. Estima-se que a prevalência anual de cicatrizes decorrentes de cirurgias ou traumas acometam cerca de 100 milhões de pessoas, das quais 15% das cicatrizes são excessivas (KIM, Sang Wha, 2021).

Considerando a relevância e a necessidade de tratamento mais eficiente doenças cutâneas, é fundamental o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que sejam: não invasivas, confiáveis, autoadministráveis, economicamente viáveis e que forneçam parâmetros mais assertivos na terapêutica da doença (MORONKEJI *et al.*, 2017).

Nesta perspectiva, a terapêutica de liberação transdérmica é uma das formas mais atraentes para a administração de ingredientes farmacêuticos ativos, destacando-se os sistemas baseados em microagulhas. Microagulhas são dispositivos minimamente invasivos de tamanho micrométrico, usadas para formar microcanais para a entrega de medicamentos por via transdérmica, atingindo a circulação sistêmica (TABASSUM; SOFI; KHUROO, 2011). Por conseguir transpor a principal barreira natural, o estrato córneo, e liberar efetivamente fármacos a nível sistêmico de forma minimamente invasiva, fácil manipulação e sem efeitos adversos, pode se caracterizar como uma abordagem mais favorável do que o procedimento intravenoso tradicional (CHEN *et al.*, 2020).

Porém, a forma de produção e o tamanho das microagulhas são, sem dúvida, critérios importante não apenas na escolha da metodologia, mas também na escolha do material de partida. As microagulhas desenvolvidas utilizando técnicas de microeletrônica têm suas limitações devido à necessidade de equipamentos altamente especializados e/ou instalações de fabricação avançadas, o que acarreta em custos elevados e longos tempos de execução (BADNIKAR *et al.*, 2020). Por outro lado, a fabricação aditiva, especialmente a fotopolimerização em cuba utilizando a tecnologia SLA/LCD, mostra-se promissora para a construção de objetos de forma simplificada, personalizável e econômica, por meio da sobreposição de camadas sucessivas (OŽÓG *et al.*, 2022). Além disso, ela também apresenta alta resolução no design de estruturas complexas, eliminando processos adicionais, como tratamento térmico ou exposição a luz ultravioleta, após a conclusão da impressão (BADNIKAR *et al.*, 2020; TARIQ;

ASHRAF; TAYYABA, 2021). Ademais, esta técnica permite o uso de material fotocurável para a fabricação dos objetos (ERKUS *et al.*, 2023).

Nesse contexto, torna-se relevante a busca por monômeros advindos de fontes biológicas que contenham em sua estrutura sítios reacionais propício a incorporação de grupos funcionais, como metacrilatos, que podem aprimorar as propriedades físico-químicas e mecânicas. Isso resultará em matéria-prima adequada para produção de resinas fotopolimerizáveis na fabricação direta de microagulhas.

Apesar da diversidade de metodologias e precursores para produção das microagulhas para administração transdérmica de medicamentos usando a impressão 3D, ainda existem desafios relacionados à biocompatibilidade das resinas fotopolimerizáveis disponíveis comercialmente, assim a relevância da abordagem terapêutica proposta é questionada:

Será possível a produção e a reprodutibilidade de microagulhas capazes de romper o estrato córneo de forma eficiente para entrega transdérmica de fármacos, obtidas por meio de duas abordagens distintas: a primeira empregando o método de fabricação de molde em duas etapas, "mestre e micromoldagem"; e a segunda envolvendo a síntese de novos monômeros metacrilados fotopolimerizáveis biocompatíveis utilizadas na fabricação direta das MAs, resultando uma plataforma eficaz tanto no que tange aspectos físico-químicos quanto na entrega transdérmica para aumentar os resultados terapêuticos?

### 3 HIPÓTESE

O uso da manufatura aditiva com a tecnologia de máscara de estereolitografia (MSLA), também conhecida como (SLA/LCD) para impressão de microagulhas através de duas metodologias I) Obtenção de matrizes mestres microagulhas para micromoldagem de microagulhas poliméricas e II) Síntese e combinação de monômeros metacrílico biocompatíveis para formulação de fotoresinas e posterior produção de microagulhas impressas. Podem representar estratégias eficientes para obtenção de microagulhas que possuem resistência mecânica para transpor o estrato córneo, com potencial para liberação farmacológica a nível sistêmico.

Além disso, o desenvolvimento de resinas biofuncionais é altamente desejado na impressão 3D atual para aprimorar e expandir as aplicações das tecnologias SLA e DLP na indústria de manufatura com desempenho desejável.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Desenvolver microagulhas empregando o método da micromoldagem e através de novas resinas biocompatíveis sintetizada em laboratório, avaliando suas propriedades físico-químicas e mecânicas para uso em sistemas de entrega de fármacos.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Investigar os parâmetros para desenvolvimento das matrizes das microagulhas micromoldadas;
- Construir microagulhas poliméricas de PMMA e Alginato de sódio;
- Analisar a adsorção dos fármacos dexametasona e quercetina após a formação das microagulhas poliméricas;
- Sintetizar novos monômeros metacrílicos a partir de 1,4 ciclohexanodimetanol (CHDM), glicerol, floroglucinol e óleo de soja e caracterizar suas estruturas químicas através de diferentes técnicas espectroscópicas para produção de resinas fotopolimerizáveis;
- Formular resinas fotopolimerizáveis contendo uma combinação de monômeros cuja proporção apresentasse viscosidade adequada para impressão das microagulhas em SLA/LCD;
- Determinar as propriedades físico-químicas, mecânicas e capacidade de perfuração do estrato córneo das microagulhas impressas com as resinas formuladas.
- Realizar ensaios de biocompatibilidade *in vitro* das microagulhas obtidas.

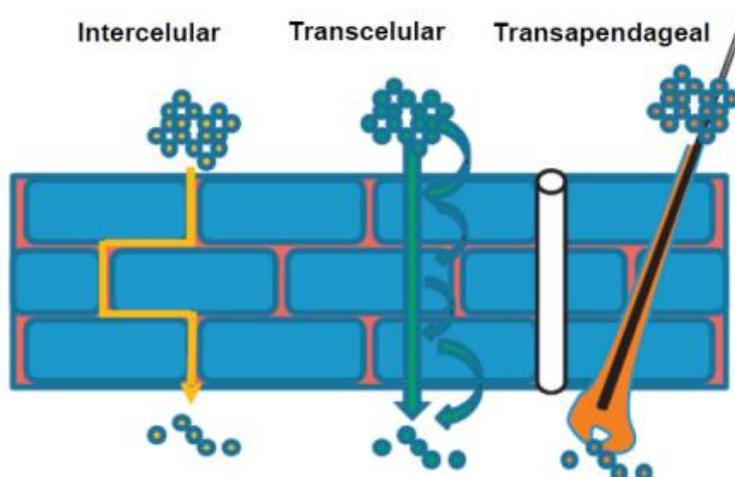
## 5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 5.1 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE MICROAGULHAS

A exploração da pele como via alternativa às vias oral e parenteral para administração de fármacos foi considerada por muitos anos uma barreira impenetrável. Somente em meados da década de 1960, houve a desmistificação desse conceito através dos testes realizados *in vitro* por Scheuplein e colaboradores (1967). Este trabalho pioneiro introduziu o conceito de camadas na pele separou e diferenciou as camadas em estrato córneo, epiderme e derme, e dentre esses, o estrato córneo (EC), camada mais externa com espessura de 10 a 15 $\mu$ m, composta majoritariamente por matiz lipídica, que age como a principal local de absorção de substâncias exógenas (LARRAÑETA *et al.*, 2016a).

O processo de permeação através do EC pode contar com diferentes vias, como esquematizado na Figura 3. A transapendageal, que é constituída dos apêndices cutâneos (glândulas sudoríparas ou folículos pilosos), apresenta apenas 0,1% da área total da superfície da pele humana, logo, essa via não é considerada um mecanismo significativo para a penetração de drogas. Já as vias intercelulares e transcelular permitem a difusão pelo espaço intercelular rico em lipídeos (mais tortuosa), e através dos corneócitos, respectivamente (LANE, 2013; PEGORARO; MACNEIL; BATTAGLIA, 2012).

Figura 3- Possíveis vias de transporte através do estrato córneo.



Fonte: Adaptado de (LANE, 2013).

A partir do entendimento sobre a complexa estrutura da pele, novas possibilidades no desenvolvimento de materiais transdérmicos para entrega sistêmica capaz de transpor o estrato córneo começaram a ser desenvolvidas como, por exemplo, adesivos para enjojo, doenças cardiovasculares, dor crônica, depressão, contracepção e tabagismo (PEGORARO; MACNEIL; BATTAGLIA, 2012).

Contudo, apesar desses adesivos transdérmicos oferecerem eficácia comprovada na administração de medicamentos, há limitações relacionadas à estrutura do EC e à via intercelular, que impõe um alto grau de tortuosidade, aumentando o comprimento do caminho de difusão devido ao caráter rico em lipídios. Estas características permitem a passagem apenas de substâncias com as seguintes particularidades:

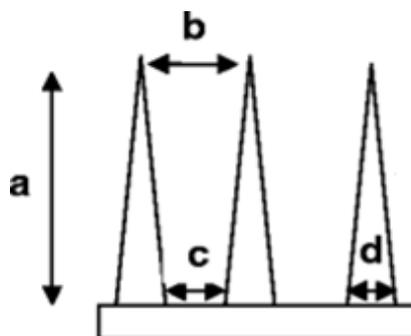
- baixo peso molecular (menor que 500Da);
- relativamente solúveis em água (solubilidade acima de 1 mg.ml<sup>-1</sup>)
- possuam coeficiente de partição óleo/água (logP) entre 10 e 1000;
- ponto de fusão menor que 200 °C;
- administrados em pequenas doses (dose diária ≤ 20 mg) (CEVC; VIERL, 2010; LANE, 2013; PEGORARO; MACNEIL; BATTAGLIA, 2012).

Assim, o uso de microagulhas pode ser uma alternativa viável para superar os limites mencionados acima (MONIZ; COSTA LIMA; REIS, 2021).

Microagulhas são consideradas versões em escala micrométrica das agulhas convencionais, capazes de aumentar a permeabilidade de certas moléculas em até 200 vezes através dos microporos criados, em comparação com a pele intacta (RZHEVSKIY et al., 2018). A primeira menção sobre “projeções de perfuração” foi relatada no trabalho de Gerstel e Place em 1971, relacionado à tecnologia de microagulhas para o transporte de drogas (TABASSUM; SOFI; KHUROO, 2011). No entanto, o processo de fabricação de microagulhas começou a se consolidar apenas na década de 1990, através das microeletrônica, que forneceu as ferramentas necessárias para a microfabricação de dispositivos miniaturizados para monitoramento, entrega de medicamentos e diagnóstico (RAD; PREWETT; DAVIES, 2021).

De forma geral, as dimensões das microagulhas consistem em várias microprojeções, de 25 a 2000 µm de altura, 1 a 50 µm de largura na ponta e cerca de 50 a 300 µm de diâmetro da base e diferentes espaçamentos entre as agulhas (de 500 a 1500 µm) (Figura 4) (CHEN *et al.*, 2020; DONNELLY *et al.*, 2011; DUGAM *et al.*, 2021; KRIEGER *et al.*, 2019).

Figura 4- Representação esquemática de um arranjo de microagulhas e seus parâmetros geométricos: (a) altura dos MA na matriz (b) espaçamento das pontas dos MA (c) espaçamento das bases MA (d) largura do MA na base.



**Razão de aspecto:**  $\frac{a}{d}$

Fonte: adaptado de DONNELLY *et al.*, 2011.

Como já mencionado anteriormente, a conveniência na utilização de microagulhas está relacionada à capacidade desse dispositivo em criar microcanais no estrato córneo da pele. Esta capacidade fornece rotas para contornar as barreiras fisiológicas e entrega direcionada da drogas (DUGAM *et al.*, 2021). Este método supera os problemas associados com a deterioração gastrointestinal e depuração hepática, recorrente em via oral. Além disso, é uma técnica acessível, minimamente invasiva, simples e autoadministrada que pode proporcionar liberação prolongada de medicamentos e, por ser indolor, pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento (KIM, Yeu Chun *et al.*, 2010).

Ainda nesse sentido, a utilização das microagulhas apresentou respostas significativas na terapêutica de cicatrização anormal como nos casos de quelóide e cicatriz hipertrófica (YEO *et al.*, 2017). Por essas razões, a terapia com microagulhas pode ser uma via a ser explorada no tratamento de cicatrizes dermatológicas como o quelóide.

## 5.2 TIPOS DE MICROAGULHAS

As microagulhas podem ser sólidas, ocas, revestidas, dissolvíveis e formadoras de hidrogel, conforme representado na Figura 5 (DUGAM *et al.*, 2021).

Microagulhas sólidas são semelhantes às agulhas convencionas, só que em escala reduzida. Esse dispositivo pode ser pré-revestido com fármaco antes da inserção ou servir para introduzir microcanais temporários na matriz extracelular, permitindo que essa seja uma via direta pela qual o medicamento na forma de creme, gel, solução ou adesivos transdérmicos possa ser inserido. Esses microcanais regeneram-se rapidamente, prevenindo infecções subsequentes (BADRAN; KUNTSCHE; FAHR, 2009; DONNELLY *et al.*, 2009).

As microagulhas podem ser fabricadas com diferentes metais, como paládio, aço inoxidável, liga de cobalto, níquel e silício. Como moléculas extremamente grandes não conseguem transpor o EC intacto, essa abordagem pode ser utilizada tanto para medicamentos de alto peso molecular quanto para moléculas de baixo peso molecular, especialmente quando uma quantidade substancial de droga é necessária no local, como no caso de produtos farmacêuticos de mais alta dosagem (DUGAM *et al.*, 2021; RAD; PREWETT; DAVIES, 2021). Em contrapartida, devido à aplicação consistir em duas etapas pode se tornar um inconveniente para a adesão do paciente quando comparados a outros métodos (KIRKBY; HUTTON; DONNELLY, 2020).

Já as microagulhas revestidas removem o processo de aplicação em duas etapas, pois o fármaco encontra-se sobre a superfície do material. O medicamento deve se dissolver na pele após a inserção. Porém, esse método restringe-se à área de superfície das microagulhas individuais e, portanto, é mais adequado para vacinação e entrega dos medicamentos de baixa dosagem (DUGAM *et al.*, 2021; RAD; PREWETT; DAVIES, 2021).

As microagulhas ocas são dispositivos que permitem que um medicamento seja administrado através de um orifício oco, situado no centro da agulha. Tal orifício oco presente no interior contorna a camada EC criando microcanais nas diferentes camadas da epiderme (MARTANTO; MOORE; KASHLAN; *et al.*, 2006). Este tipo de microagulha permite a entrega contínua de moléculas através de uma variedade de mecanismos, incluindo difusão, pressão e agulhas eletricamente alimentadas. Quando comparados às microagulhas sólidas, revestidas e solúveis, têm a vantagem de transportar maior quantidade de drogas.

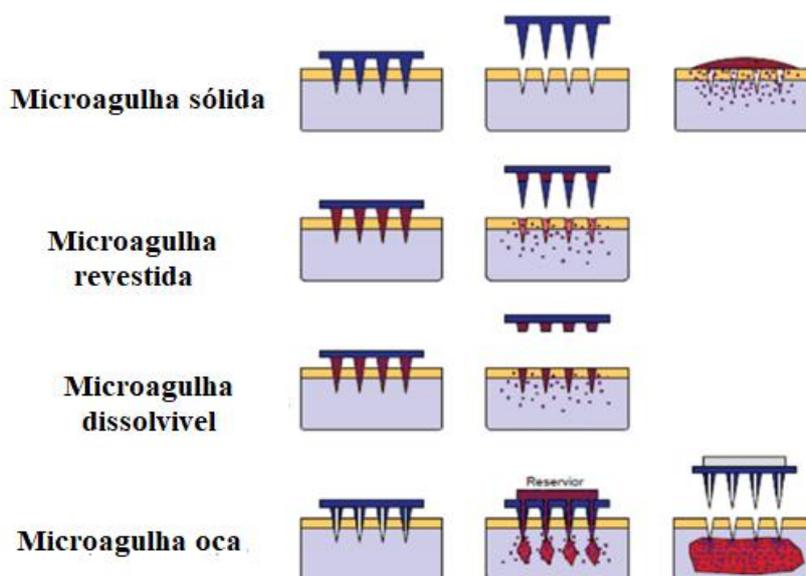
Porém, a possibilidade de resistência ao fluxo do fármaco, que pode ocorrer devido ao bloqueio das aberturas da agulha com o tecido da pele durante a inserção (GARDENIERS *et al.*, 2003), ou devido à compressão pelo tecido dérmico espesso, são os principais limitantes da técnica (MARTANTO; MOORE; COUSE; *et al.*, 2006).

Silício, metais, vidro, polímeros e cerâmicas podem ser usados para fabricá-las (JIANG *et al.*, 2009; MARTANTO; MOORE; KASHLAN; *et al.*, 2006).

A classe de microagulhas dissolvíveis são arquitetadas para completa dissolução assim que o revestimento for hidratado pelos fluidos corporais (RAD; PREWETT; DAVIES, 2021). Estas são frequentemente constituídas por compostos não tóxicos e solúveis em água, como polímeros biodegradáveis e açúcares, que se dissolvem na pele após a inserção. Essa estratégia garante que os medicamentos sejam entregues a alvos específicos e absorvidos imediatamente, o que é benéfico para aplicações em curto prazo (KIM, Yeu Chun; PARK; PRAUSNITZ, 2012; LARRAÑETA *et al.*, 2016b). A grande desvantagem está relacionada à deposição de polímero na pele junto com a medicação. Mesmo utilizando polímeros biocompatíveis, não há estudos aprofundados sobre o impacto da deposição repetitiva de polímeros na pele (LEE, Jeong W.; PARK; PRAUSNITZ, 2008).

Os sistemas de entregas baseados em hidrogéis não contêm o fármaco; em vez disso, integram projeções de microagulhas poliméricas reticuladas com um reservatório de fármaco anexado. Após a absorção do líquido intersticial, as microagulhas aumentam o volume e o fármaco pode difundir-se do reservatório para a pele, onde é absorvido pela microcirculação dérmica (KIRKBY; HUTTON; DONNELLY, 2020).

Figura 5- Tipos de microagulhas.



Fonte: adaptado de (RAD; PREWETT; DAVIES, 2021).

Assim, os critérios para a escolha do tipo de microagulha dependerá da finalidade a que ela está sendo projetada, pois cada técnica apresenta vantagens e limitações. Logo, é importante determinar o tipo de microagulha necessário para a entrega transdérmica maximizada.

Outras questões importantes que devem ser consideradas para obtenção de microagulhas estão relacionadas ao método de fabricação e seleção do material, que deve possuir resistência mecânica adequada para que seja inserida na camada epidérmica sem sofrer fraturas, além da biocompatibilidade (LEE, Kyung Ju *et al.*, 2020). As propriedades físico-químicas dos fármacos também devem ser consideradas. Todos esses critérios podem necessitar de combinação de várias estratégias para a obtenção de resultado final satisfatório (MONIZ; COSTA LIMA; REIS, 2021).

### 5.3 PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DAS MICROAGULHAS

A produção inicial das microagulhas fundamentou-se nas tecnologias fornecidas pelo setor de microeletrônica, fabricando sistemas microeletrônicos (MEMS), sendo silício o material mais utilizado para este fim. Desde então, técnicas como, corrosão química úmida, corrosão seca, microusinagem a laser direta, litografia ultravioleta (UV) e microfresagem são usadas para a fabricação de dispositivos baseados em microagulhas (LEE, Kyung Ju *et al.*, 2020; OLOWE; PARUPELLI; DESAI, 2022)

Ainda que essas tecnologias sejam bem difundida para produção em massa de microagulhas, há limitações quanto ao tempo de processamento, já que são necessários processos complexos em várias etapas, equipamentos com custo elevado e instalações que exigem um ambiente com elevado padrão de limpeza, exclusivas para fabricação desses sistemas microeletrônicos, personalização limitada e falta de flexibilidade sobre parâmetros específicos, como tamanho da matriz, altura e proporção (RAD; PREWETT; DAVIES, 2021; TARIQ; ASHRAF; TAYYABA, 2021).

Em contra partida, nos últimos anos tem havido interesse significativo pelas técnicas alternativas de fabricação, como a impressão 3D. Atrelada, em grande parte, à tecnologia de manufatura aditiva, processo no qual consiste na adição de camadas sucessivas de material, de acordo com a representação geométrica computacional (CHAUDHARY *et al.*, 2022).

O processo de construção é iniciado a partir de um modelo digital, criado pelo software de desenho assistido por computador (CAD). Esse arquivo é então dividido em fatias (2D) por um software e enviado para a impressora 3D, que reproduz o objeto camada por camada (CHAUDHARY *et al.*, 2022). Ao contrário dos processos de fabricação tradicionais (MEMS), usando a impressão 3D é possível fabricar dispositivos microestruturados de maneira simples, rápida e altamente personalizável, com complexidade significativa. Além disso, essa tecnologia garante reprodutibilidade e automação (KRIEGER *et al.*, 2019; RAD; PREWETT; DAVIES, 2021).

De acordo com a American Society for Testing Materials (ASTM), existem mais de 50 tecnologias diferentes de manufaturas aditivas (MA) que podem ser divididas em sete categorias principais: extrusão de material, jateamento de material, jateamento de aglutinante, adição de lâminas, fotopolimerização em cuba, fusão de leito de pó e deposição com energia direcionada (SALAS *et al.*, 2023; VANEKER *et al.*, 2020). Essas tecnologias são geralmente classificadas de acordo com o tipo de matéria-prima utilizada e/ou pelos princípios de funcionamento pelos quais as camadas são criadas (LIGON *et al.*, 2017).

Materiais termoplásticos são comuns em processos como deposição fundida e fusão em leito de pó. Já os termofixos são baseados no processo de estereolitografia, que envolve a utilização de luz de um comprimento de onda específico para solidificar resinas líquidas, sendo esta a escolha mais comum para a fabricação de matrizes de microagulhas (LIGON *et al.*, 2017; SALAS *et al.*, 2023)

A fotopolimerização em cuba, é um exemplo clássico do processo da estereolitografia. Desenvolvida pela primeira vez em 1980 por Hideo Kodama e Charles Hull (SALAS *et al.*, 2023). A estereolitografia a laser (SLA) é a tecnologia baseada em processos fotoquímicos, onde o objeto é desenhado conforme o laser ultravioleta incide sobre o polímero líquido, ocorrendo a cura seletiva ponto a ponto da seção transversal bidimensional (galvanômetros nos eixo X e Y), preenchendo assim a camada por camada até a materialização completa do dispositivo (BORRA; NEIGAPULA, 2023; MELCHELS; FEIJEN; GRIJPMA, 2010; SALAS *et al.*, 2023). Nesse sentido, o tamanho do ponto focal do feixe de laser irá determinar a resolução nos eixos X e Y, podendo alcançar até 10 µm (LI *et al.*, 2023; SALAS *et al.*, 2023).

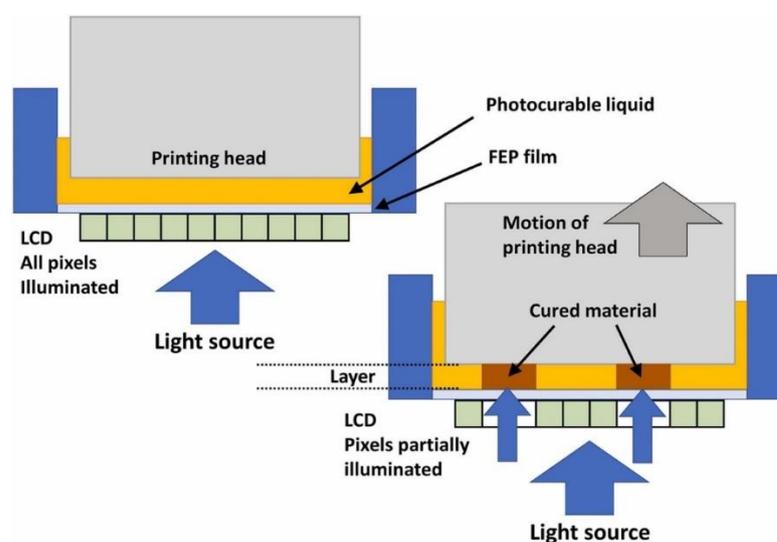
Apesar da estereolitografia a laser ser uma opção frequente para a prototipagem, devido à sua alta resolução e precisão de impressão, ela é limitada pelo custo elevado e lenta velocidade de impressão, influenciada pelo movimento do laser (VANEKER *et al.*,

2020). Assim, a tecnologia de estereolitografia de máscara (MSLA) vem ganhando destaque recentemente com uma alternativa simples e comercialmente viável, apresentando excelentes resoluções nos materiais impressos (AMINI *et al.*, 2023; BORRA; NEIGAPULA, 2023). A MSLA e a SLA, são semelhantes em termos de princípio de funcionamento, mas a diferença principal está no padrão de luz utilizado (BORRA; NEIGAPULA, 2023; MELCHELS; FEIJEN; GRIJPMMA, 2010).

Enquanto que na SLA, é usado um feixe de laser controlado por computador para desenhar o padrão de toda área bidimensional, no MSLA é usado um sistema de projeção da imagem pela tela de cristal líquido (LCD) para realizar a fotopolimerização de uma só vez da camada 2D exposta à luz (BORRA; NEIGAPULA, 2023; LIGON *et al.*, 2017; OŽÓG *et al.*, 2022). A implicação disso, é redução do tempo de construção, que dependerá apenas da espessura da camada e do tempo de exposição, e não do tamanho do plano xy ou do número de estruturas sendo construídas simultaneamente (BORRA; NEIGAPULA, 2023; LIGON *et al.*, 2017).

O princípio básico por trás dessa tecnologia MSLA envolve a exposição seletiva do polímero a matriz de diodo emissor de luz (LED), geralmente em 405 nm, como fonte de luz através de uma tela LCD (OŽÓG *et al.*, 2022). A tela atua como uma máscara para projetar a imagem que alternam os pixels nas posições “ligado” e “desligado”, e apenas reflete a luz nos pixels de estado 'ligado' (cor branca), representados de forma ilustrativa na Figura 6 (OŽÓG *et al.*, 2022).

Figura 6- Esquema de impressão 3D de estereolitografia mascarada.



Fonte: Adaptado de (OŽÓG *et al.*, 2022).

A configuração da impressão será determinada de acordo com as direções de movimento no eixo z: de cima para baixo e de baixo para cima (LI *et al.*, 2023). Na configuração de cima para baixo (top-down), tanto a plataforma de construção quanto o objeto a ser impresso, ficam submersos na cuba de resina durante o processo de impressão. A fonte de luz fica localizada acima da cuba e a reação ocorre na superfície livre da resina (LI *et al.*, 2023; NG *et al.*, 2020). Para cada camada que é curada, a plataforma desce um pouco na resina líquida para revestir a camada seguinte não curada acima dela, e isso requer tanques profundos e grandes volumes de resina (NG *et al.*, 2020).

Para configuração de baixo para cima (bottom-up), a plataforma de construção é suspensa sobre a cuba de impressão para permitir a fotopolimerização de cada camada. O fundo da cuba é constituído por um filme transparente e antiaderente, como o polidimetilsiloxano (PDMS) ou membrana de teflon, o qual permite a passagem seletiva da luz para a construção da camada do objeto preso à plataforma, sendo esse processo repetido sucessivas vezes ao longo do eixo Z até a construção completa do objeto (LI *et al.*, 2023; NG *et al.*, 2020). Essa configuração pode ser considerada como escolha mais vantajosa, por utilizar um volume menor de resina, o que é especialmente importante na impressão de peças grandes, e não está sujeita às limitações de profundidade da cuba que podem restringir o tamanho das geometrias impressas (MELCHELS; FEIJEN; GRIJPM, 2010; NG *et al.*, 2020).

A impressão baseada em MSLA, além de trazer benefícios relacionados ao baixo custo do equipamento, pode alcançar altas resoluções ditadas pela resolução da tela LCD, com tempos de impressão rápidos (1–3 s/camada) e altos volumes de construção (SANCHEZ-REXACH *et al.*, 2020). Ademais, há vantagens ambientais, como o uso mais eficiente de materiais e a redução da quantidade de energia necessária para a fabricação de pequenos lotes. Reduzindo o desperdício porque quase todo material usado pode ser reutilizado (SALAS *et al.*, 2023; SANCHEZ-REXACH *et al.*, 2020).

Ainda nesse sentido, o processo da fotopolimerização é considerado “verde”, (principalmente se a fonte de radiação usada for os diodos emissores de luz (LEDs), considerado os mais baratos) por reduzir emissões de compostos orgânicos voláteis e baixo consumo de energia, já que o processamento ocorre à temperatura ambiente (SANCHEZ-REXACH *et al.*, 2020).

Independentemente do tipo tecnologia ou mecanismo no processo da fotopolimerização, as formulações fotocuráveis consistem em pelo menos dois componentes principais: monômeros/oligômeros e fotoiniciador(es) (NG *et al.*, 2020).

Além desses componentes, as resinas podem conter em sua formulação componentes adicionais, a fim de aperfeiçoar a capacidade de impressão ou conferir propriedades específicas, tais como agentes removedores de radicais, corantes, cargas ou aditivos (SALAS *et al.*, 2023).

Como brevemente descrito nos parágrafos anteriores, o processo da fotopolimerização inicia-se com a exposição padronizada à luz, que ativa os fotoiniciadores. A consequência disso, é a absorção da radiação incidente em comprimento específico pelos fotoiniciadores no qual geram espécies reativas, geralmente radicais que estimulam o crescimento da cadeia de monômeros ou oligômeros líquidos (LI *et al.*, 2023).

No entanto, as espécies fotocuráveis (monômeros ou oligômeros), devem possuir na sua estrutura, um ou mais grupos reativos que permitam essa interação entre as redes reticuladas, predominantemente nas regiões irradiadas (BAGHERI; JIN, 2019; NARUPAI; NELSON, 2020). Deste modo, para obter formulações bem sucedidas para impressão 3D (velocidade de cura, precisão e integridade mecânica) alguns critérios devem ser respeitados, tais como, seleção adequada da fonte de luz, bem como o fotoiniciador (BAGHERI; JIN, 2019). É essencial haver uma correspondência entre a composição e as propriedades, as quais, por sua vez, implicarão na cinética de cura e a profundidade de penetração, como também otimização dos parâmetros específicos da impressão (tempo de exposição, altura da camada, orientação) (SALAS *et al.*, 2023).

Diante disso, nos próximos tópicos serão abordados de forma sucinta os principais componentes para formulação imprimível na fotopolimerização.

## 5.4 FORMULAÇÃO IMPRIMÍVEL NA FOTOPOLIMERIZAÇÃO

### I. Fotoiniciadores

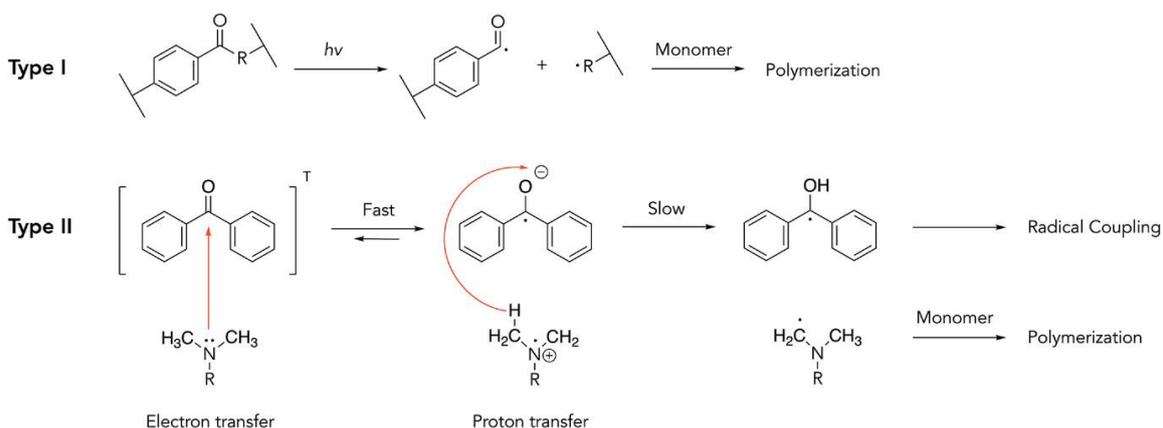
Os fotoiniciadores são constituídos por molécula fotossensível com um coeficiente de extinção molar relativamente elevado (LI *et al.*, 2023). Quando excitado por fonte de luz correspondente, UV ou luz visível, converte a energia fotolítica em espécies reativas, como os radicais livres ou cátions, que interagem com monômeros líquidos (interação fraca de Van Der Waals), são substituídas por ligações covalentes fortes, fazendo com que a resina líquida se transforme em uma estrutura sólida, desencadeando assim o processo de fotopolimerização (NG *et al.*, 2020).

Em fotoiniciadores catiônicos, a molécula iniciadora é convertida em um ácido forte sob irradiação de luz ultravioleta para produzir espécies reativas. Essa espécie reativa formada, por sua vez, inicia uma reação de polimerização ao reagir com grupos vinílicos ou compostos heterocíclicos (BAGHERI; JIN, 2019; SALAS *et al.*, 2023). Devido a necessidade de fontes de luz mais energética, esses fotoiniciadores não são compatíveis com todas as técnicas de fotopolimerização em cuba, em particular para LCD, que frequentemente explora a emissão de luz em 405 nm (NARUPAI; NELSON, 2020; NG *et al.*, 2020; VAN LANDUYT *et al.*, 2007).

No tocante, os fotoiniciadores radicalares são classificados de acordo com o seu mecanismo da reação, que podem ser enquadrados no tipo I (Norrish I) ou tipo II (Norrish II), como representados na Figura 7 (GREANT *et al.*, 2023).

Para os fotoiniciadores do tipo I, após absorção da luz a molécula é promovida para o estado tripleto excitado e posteriormente decai para um estado singlete excitado. Esse processo resulta na clivagem homolítica da ligação sigma ( $\sigma$ ), geração de dois radicais, os quais são capazes de iniciar a reação de polimerização (Figura 7) (GREANT *et al.*, 2023; LIGON *et al.*, 2017).

Figura 7-Mecanismos de formação dos radicais nos fotoiniciadores Tipo I e Tipo II.



Fonte: Adaptado de (GREANT *et al.*, 2023).

Diferentemente, nos fotoiniciadores Norrish II, após a transferência de elétrons a molécula excitada abstrai um átomo de H de um co-iniciador doador (geralmente aminas), decaindo para o estado de equilíbrio, enquanto o co-iniciador pode agora iniciar a

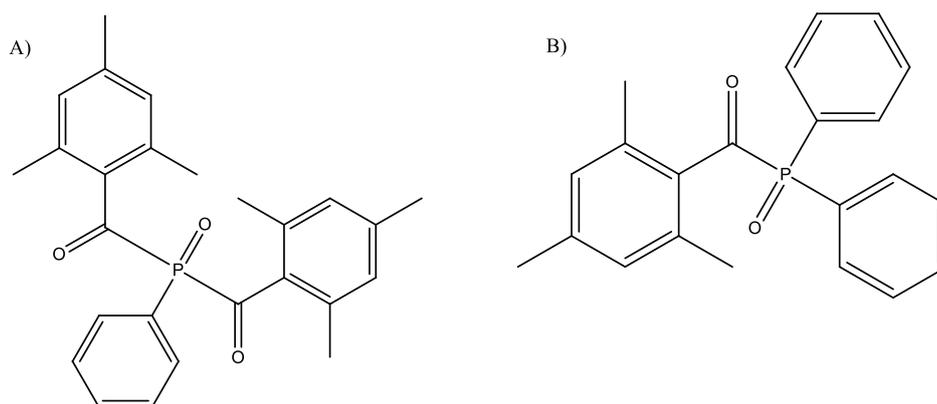
polimerização, como pode ser visto na Figura 7 (SALAS *et al.*, 2023). Entretanto, a etapa subsequente da transferência de prótons do cátion radical amina para o ânion radical iniciador, é o fator limitante de velocidade, e a transferência de elétrons deve ser considerada como uma reação competitiva, configurando esse tipo de fotoiniciadores menos eficientes em comparação com o tipo I (LIGON *et al.*, 2017).

Os fotoiniciadores tipo II mais usados são canforoquinonas (CQ), benzofenonas e tioxantonas que são capazes de sofrer reações de abstração de hidrogênio ou transferência de elétrons na presença de co-iniciadores (como aminas terciárias). Contudo, estes sistemas sofrem de baixa solubilidade em água, baixa reatividade, tendência à descoloração e inclusão de aminas voláteis (GREANT *et al.*, 2023; SALAS *et al.*, 2023).

Por isso, a escolha do fotoiniciador desempenha um papel crucial na determinação da taxa de polimerização e tem impacto nas propriedades resultantes dos materiais impressos. A seletividade química do PI é fundamental para alcançar a resolução de características finas, assegurando a polimerização apenas no volume desejado, evitando uma cascata de reticulação de radicais livres (GREANT *et al.*, 2023; MENDES-FELIPE *et al.*, 2019).

Assim, os fotoiniciadores tipo I são os mais empregados no processo da fotopolimerização em cuba (MSLA/DLP). Destacando-se o óxido de (2,4,6-trimetilbenzoilfenil) fosfina (TPO) e óxido de bis (2,4,6-trimetilbenzoilfenil) fosfina (BAPO) que são fotossensíveis em torno de 380–450 nm e geram radicais sob irradiação da luz visível (Figura 8) (SALAS *et al.*, 2023). Esse efeito é resultante da aproximação dos átomos de fósforo ao grupo carbonila, com isso estes óxidos apresentam níveis de energia mais baixos em seus respectivos estados excitados. Como resultado, o pico da transição  $n \rightarrow \pi^*$  desloca-se para comprimentos de onda mais altos em torno de 400 nm, preferivelmente em LCD (BAGHERI; JIN, 2019; SALAS *et al.*, 2023).

Figura 8- Fórmula estrutural dos fotoiniciadores do Tipo I: (a) BAPO e (b) TPO.



Fonte: A autora (2024).

Além disso, ao selecionar o fotoiniciador, é importante considerar sua solubilidade em água e sua eficiência em condições hidrofílicas (NG *et al.*, 2020). A citotoxicidade do PI pode estar relacionada com a quantidade de captação celular dos fotoiniciadores; fotoiniciadores hidrofóbicos podem se difundir facilmente através da membrana celular, enquanto a introdução de grupos mais hidrofílicos nos fotoiniciadores reduz a absorção celular e diminui o efeito citotóxico (NG *et al.*, 2020; VAN LANDUYT *et al.*, 2007).

O 2-hidroxi-4'-(2-hidroxietoxi)-2-metilpropiofenona (Irgacure 2959), riboflavina e fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de lítio (LAP) vêm sendo bastante usados em sistemas fotopolimerizáveis. Dentre estes, o LAP possui uma absorvidade molar muito melhor ( $\epsilon \approx 200 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) contribuindo para uma fotoiniciação mais eficiente e podendo ser usado em concentrações mais baixas (LI *et al.*, 2023; NG *et al.*, 2020).

Diante do exposto, os radicais livres podem reticular monômeros à base de acrilato (di ou multifuncionais) altamente reativos e levar à polimerização (formação das cadeias longas), sendo a principal escolha para compor formulações fotopolimerizáveis (CHAUDHARY *et al.*, 2022).

## II. Monômeros à base de (met)acrilato

A seleção de monômeros ou oligômeros com grupos funcionais altamente reativos à exposição à luz (UV ou visível) é um dos critérios essenciais para o desenvolvimento de resinas fotopolimerizáveis (CHAUDHARY *et al.*, 2022; LIGON *et al.*, 2017;

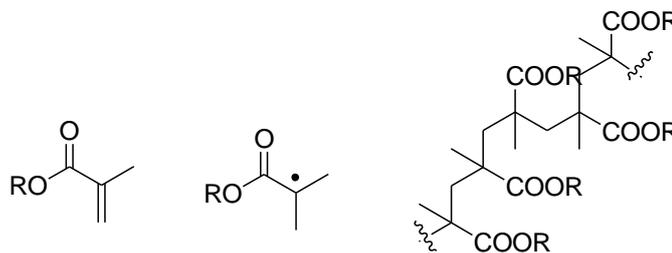
MENDES-FELIPE et al., 2019). O mecanismo da fotopolimerização ocorre exclusivamente pela reação da poliadição, na qual espécies propagadoras (radicais ou cátions) reagem continuamente com os monômeros não reagidos. Esse mecanismo resulta na formação de cadeias poliméricas e, conseqüentemente, na obtenção de materiais termofixos (AMINI et al., 2023; SALAS et al., 2023).

Outro ponto importante que deve ser considerado para seleção de monômeros em uma formulação fotocurável, são grupos reativos e a estrutura química: pois os grupos reativos controlam principalmente a cinética, enquanto que a cadeia principal influencia principalmente as propriedades físico-químicas e mecânicas (resistência, fragilidade e hidrofilicidade) do polímero (BAGHERI; JIN, 2019; SALAS *et al.*, 2023).

Nesse seguimento, os (met)acrilatos, bem como seus derivados (monômeros dimetacrilatos, tri-acrilados, tetra-acrilados e etc.) foram os primeiros monômeros multifuncionais utilizados como elemento principal na fabricação de resinas disponíveis comercialmente, combinados a outros constituintes cujos detalhes específicos não são amplamente divulgados (LIGON *et al.*, 2017; SALAS *et al.*, 2023).

A preferência pelos (met)acrilatos deve-se a suas propriedades reativas e capacidade de formar ligações covalentes quando expostos a radiações ultravioleta, visível ou até mesmo ao calor. Dessa forma, sua reatividade está atrelada aos grupos ésteres alfa-beta insaturados em sua estrutura química ( Figura 9) (PIRMAN; OCEPEK; LIKOZAR, 2021).

Figura 9- Estrutura geral dos metacrilatos, radical formado no metacrilato e visão esquemática do polímero de metacrilato



Fonte: A autora (2024).

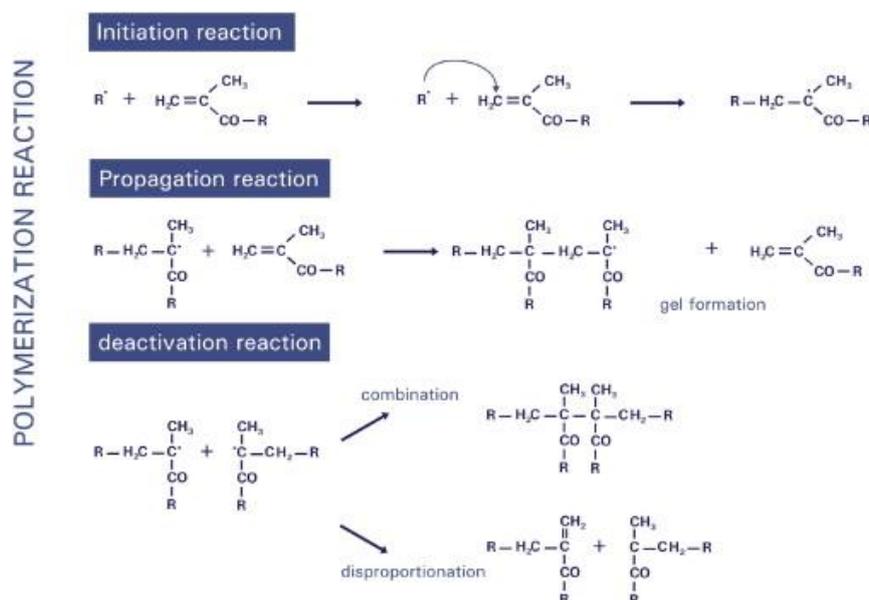
Essas insaturações tornam suscetíveis a ataques eletrofílicos, nucleofílicos e radicais livres, resultando no crescimento-polimerização em cadeia (BAGHERI; JIN, 2019; PIRMAN; OCEPEK; LIKOZAR, 2021). Em geral, as vantagens dos sistemas

(met)acrílicos incorporados como porções terminais e pendentes em oligômeros com estruturas de poliéster, poliuretano, poliureia, polipoliéter e polidimetilsiloxano são a fácil reação de polimerização radicalar estabilizados por ressonância (BAGHERI; JIN, 2019; NARUPAI; NELSON, 2020).

O mecanismo da polimerização por radical livre, envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação (Figura 10). A iniciação é a abordagem na qual o radical se propaga através de monômeros contendo grupos vinílicos (nesse metacrilato) para criar um radical monômero metacrilato reativo, como representado na Figura 10 (AMINI *et al.*, 2023; LIGON *et al.*, 2017; PIRMAN; OCEPEK; LIKOZAR, 2021; VAN LANDUYT *et al.*, 2007).

Essa espécie foto-gerada por sua vez reage com outro monômero, levando ao aumento do peso molecular e à formação das cadeias ou redes poliméricas, constituindo a etapa de propagação. O término da reação acontece quando os radicais interagem ou se recombinam para dar uma espécie neutra que levam à desativação das extremidades da cadeia de radicais em propagação (AMINI *et al.*, 2023; MENDES-FELIPE *et al.*, 2019; VAN LANDUYT *et al.*, 2007).

Figura 10- Reação de polimerização dos metacrilatos subdividida em reação de iniciação, propagação e desativação.



Fonte: Adaptado de (VAN LANDUYT *et al.*, 2007).

Assim, a grande maioria dos monômeros de fotoresina na qual compreendem funcionalidades de acrilato e metacrilato, têm seus tempos de cura rápidos e redução da

quantidade de reticulador necessária para produzir peças de qualidade (CHIN *et al.*, 2023). Nesse sentido, os monômeros fotopolimerizáveis mais usados são, os dimetacrilatos, como uretano dimetacrilato (UDMA), 2-hidroximetilmetacrilato (HEMA), trietilenoglicol dimetacrilato (TEGDMA) e bisfenol A glicerolato (Bis-GMA) (GREANT *et al.*, 2023).

Apesar das vantagens apresentadas na funcionalização dos monômeros metacrilados, existem desvantagens relacionadas à origem dos seus materiais de partida. Formulações fotopolimerizáveis a base bisfenol A glicerolato combinadas com solventes de baixa viscosidade, como TEGDMA, bisfenol A etoxilato (Bis-EMA), são obtidas a partir de produtos químicos finitos e não renováveis, derivados do petróleo (CHIN *et al.*, 2023). Ademais, tais monômeros possuem custos elevados, o que reflete no preço final das formulações.

Diante do problema supracitado, a busca por novos monômeros fotopolimerizáveis sustentáveis, que possibilitem síntese limpa (rápida e eficiente) e baixo gasto energético, visando minimizar impactos ambientais na fabricação de resinas fotopolimerizáveis são objetivadas.

Dentre as matérias-primas de fontes renováveis, os óleos vegetais (soja, linhaça, dendê, girassol, macaúba, babaçu, andiroba e entre outros), principalmente o óleo de soja estão sendo cada vez mais estudados, devido características como grande disponibilidade comercial, biodegradabilidade intrínseca e baixa toxicidade (NOË *et al.*, 2022). As ligações C=C naturais de baixa reatividade nos ácidos graxos, pode ser funcionalizada com reações de epoxidação (formando poliálcoois, amins) e (met)acrilção que possibilitam a formação de redes termofixas fotocuráveis (LAI *et al.*, 2022; NOË *et al.*, 2022).

O óleo de soja acrilato, tem sido utilizado em sistemas de cura por UV desde a década de 1970, e está disponível comercialmente sob a marca registrada Ebecryl 860 (LAI *et al.*, 2022). Desde então, mais trabalhos de óleo de soja em fotopolimerização em cuba estão sendo desenvolvidos.

Como exemplo, MIAO e Colaboradores (2016), desenvolveram novos monômeros de acrilato epoxidado de óleo de soja, resultando em uma resina prontamente polimerizável para produzir estruturas porosas como bioscaffolds (MIAO *et al.*, 2016).

Em outro estudo GUIT e Colaboradores (2020), sintetizaram novos metacrilatos de óleo de soja epoxidado com várias funcionalidades, para criar uma biblioteca de resinas de base biológica com um conteúdo de 74 a 83%, alternativo ao acrilato de óleo

de soja disponível comercialmente. Os monômeros (met)acrilato de base biológica obtidos foram então incorporados a diluentes comerciais de base biológica para preparar resinas fotocuráveis e posteriormente submetidos à impressão 3D. Os protótipos fabricados demonstraram boa fusão de camada com desempenho mecânico competitivo ao das resinas comerciais (GUIT *et al.*, 2020).

NOÉ e colaboradores também demonstraram em seu trabalho, a fabricação de compósitos totalmente de base biológica que consistem em uma matriz de óleo de soja acrilado e um resíduo de lignocelulose derivado da indústria de macadâmia como agente de reforço. Os materiais impressos por fotopolimerização em cuba foram obtidos com sucesso com alta resolução e geometrias complexas (NOÉ *et al.*, 2022).

Outra alternativa como matéria-prima para produção de novos monômeros fotocuráveis, é o glicerol (glicerina). Ele atende aos critérios de atoxicidade e baixo custo, é derivado de fontes naturais (a partir de açúcares e óleos vegetais) e majoritariamente subproduto da indústria de biodiesel (KUNDURU *et al.*, 2023).

O glicerol é aprovado para uso médico pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, como monômero biocompatível que não afeta o processo enzimático ou metabólico (KUNDURU *et al.*, 2023).

O uso do glicerol é tão importante que no ano de 2008, um projeto chamado "Produção de um Novo Biopolímero Biodegradável com Aproveitamento do Glicerol" ganhou o prestigiado prêmio do Solvay & Hovione Ideas Challenge. O objetivo do projeto foi investigar novas formas de usar o glicerol, enfatizando seu papel importante no desenvolvimento de biopolímeros inovadores e biodegradáveis, que podem ter um grande impacto nas áreas científica e tecnológica.

O elevado potencial de modificação de sua estrutura química (tri-hidroxilado) a partir de reações com os grupos funcionais hidroxila, confere ao glicerol características intrínsecas para serem usados como monômeros à base de (met)acrilato nas formulações de resinas. Como apresentado por HASTENREITER e Colaboradores (2020) que sintetizaram resinas de poliéster com glicerol e ácido láctico e depois funcionalizaram com anidrido metacrílico. O material termofixo tinha uma temperatura de transição vítrea em torno de 44 °C, um módulo de tração de 3,76 GPa, resistência à tração de 11,08 MPa e mostrou sinais de degradação superficial em macroescala em teste de soterramento (HASTENREITER *et al.*, 2020).

Apesar dos monômeros alifáticos, como o glicerol exibirem boa estabilidade sob à radiação UV, resultam em revestimentos com valores baixos de temperatura de

transição vítrea ( $T_g$ ) e propriedades mecânicas insuficientes. Como resposta a essa limitação, monômeros cicloalifáticos são amplamente incorporados à estrutura do polímero. Isso é feito para compensar a diminuição do  $T_g$  e o desempenho mecânico reduzido dos monômeros alifáticos (HAMMER; PUGH; SOUCEK, 2022).

O 1,4-ciclohexanodimetanol (CHDM), é um exemplo de, diol cicloalifático com grupos hidroxila primários, muito utilizado como comonômero na síntese de poliésteres. Isso se deve a sua estrutura alicíclica que promove aumento na rigidez relativa da cadeia macromolecular e melhora as propriedades térmicas (HAMMER; PUGH; SOUCEK, 2022; LIU *et al.*, 2023; QIU *et al.*, 2023). Além disso, os poliésteres que incorporam a unidade CHDM exibem elevação nos níveis de biodegradabilidade, transição vítrea, resistência a condições atmosféricas adversas e propriedades de tenacidade mecânica (HU *et al.*, 2018; TSAI; JHENG; HUNG, 2010).

Adicionalmente, o CHDM é aprovado para consumo humano como aditivo alimentar indireto, sendo biocompatível (KIM, Seho *et al.*, 2010; URPI; ALLA; ILARDUYA, 2023). Não sofre transformações enzimáticas significativas *in vivo* e é facilmente removido do corpo (KIM, Seho *et al.*, 2010; PARK, Hyunjin *et al.*, 2010).

No contexto apresentado, o CHDM surge como uma classe promissora de monômeros, apta à funcionalização com grupos met(acrilatos) para aplicações em revestimentos fotopolimerizáveis. Os diacrilatos do ciclohexanodimetanol, obtidos comercialmente do sólido 1,4-ciclohexanodimetanol, possuem alta resistência e propriedades químicas favoráveis. No entanto, por ser sólido e insolúvel na maioria dos acrilatos, a aplicação em formulações fotocuráveis são limitadas (BAIKERIKAR; TULCHINSKY; ARGYROPOULOS, 2010).

Diacrilatos de ciclohexanodimetanol alcoxilados, superam tal limitação e apresentam bom desempenho, apesar do aumento do peso molecular devido à alcoilação.

Em contra partida, BAIKERIKAR *et al.*, (2010), sintetizaram diacrilatos líquidos derivados de (cis,trans)-1,3/1,4-ciclohexanodimetanol solúveis em acrilatos usados em revestimentos fotocuráveis, apresentando propriedades mecânicas e químicas significativamente maior em comparação com monômeros de diacrilato comerciais (BAIKERIKAR; TULCHINSKY; ARGYROPOULOS, 2010).

Ainda no sentido de monômeros naturais para a preparação de termofixos fotopolimerizáveis, destaque-se a classe de grupos fenólicos, que possuem estrutura

aromática rígida e permite atingir excelentes desempenhos térmicos e mecânicos (GUZMÁN *et al.*, 2020; NIKAFSHAR *et al.*, 2017).

O floroglucinol (1,3,5-trihidroxibenzeno), o qual apresenta três grupos fenólicos em sua estrutura compacta, sendo um dos principais componentes presentes na *Ecklonia cava* (alga marrom) (GUZMÁN *et al.*, 2020; PAL SINGH; BHARATE, 2006). É configurado como uma substância não prejudicial, cancerígena, mutagênica ou tóxica, amplamente utilizado na indústria farmacêutica para a preparação de medicamentos (NEGRELL *et al.*, 2017; PAL SINGH; BHARATE, 2006).

Devido a sua biocompatibilidade e boas características químicas, o floroglucinol configura-se como fonte promissora para produção de precursores funcionalizados de forma eficiente e ambientalmente amigável (YADAV *et al.*, 2018). Seus grupos hidroxila fenólica podem ser usados diretamente como agente de cura para resina epóxi ou posteriormente modificados em epóxi, como também grupos metacrilatos (GENUA *et al.*, 2020; NEGRELL *et al.*, 2017).

JAILLET e colaboradores (2016) sintetizaram pela primeira vez, uma rede de éster vinílico sintetizada a partir de floroglucinol de base biológica. O floroglucinol reagiu com epicloriglicina para obter o triglicidil floroglucinol e posteriormente reagiu com o ácido metacrílico para produzir floroglucinol metacrilado. Finalmente, o floroglucinol metacrilado foi copolimerizado com estireno na proporção de 60/40 usando 2% de peróxido de terc-butila como iniciador por copolimerização de radicais livres. Este material apresentou alta estabilidade térmica e propriedades termomecânicas. O valor da temperatura de transição vítrea do material obtido (165°C) foi superior ao dos ésteres vinílicos derivados do bisfenol A (BPA) (135°C). Mostrando que o floroglucinol poderia ser um possível substituto para o BPA em tais redes termofixas para compósitos (JAILLET *et al.*, 2016).

Apesar da variedade de resinas fotocuráveis atualmente disponíveis no mercado, é importante destacar que a maioria destas ainda são altamente dependentes de matérias-primas e/ou recursos não renováveis. A produção de monômeros ou oligômeros fotopolimerizáveis com base em matérias-primas biocompatíveis e sustentáveis ainda é um campo pouco explorado.

Portanto, evidencia-se que o desenvolvimento de fotoresina é um campo a ser explorado, principalmente se estes partirem de monômeros que possuem caráter biocompatíveis como os óleos soja, glicereol, floroglucinol e 1,4 ciclohaxanodimetanol. Devido às suas funcionalidades metacrilato esses monômeros podem ser combinados para

a preparação fotoreinas de alto desempenho com propriedades termomecânicas personalizadas.

## **ESTRUTURA DO TRABALHO**

Para melhor organização e entendimento, a metodologia e os resultados obtidos no presente trabalho, foram divididos em duas seções: a primeira está relacionada a obtenção das microagulhas poliméricas através da metodologia de micromoldagem. Os parâmetros utilizados para impressão das matrizes-mestras das microagulhas, seleção dos materiais de base para produção das microagulhas poliméricas e as caracterizações morfológicas, além dos estudos preliminares de adsorção dos fármacos. Ainda nessa seção, são apresentados os beads de alginato puro e combinados com os fármacos e suas caracterizações idealizados como veículos de administração dos fármacos em hidrogel de redes interpenetrantes (IPNs).

A segunda parte conta com a metodologia para obtenção dos monômeros funcionalizados com grupos metacrílicos e a formulação de três novas resinas fotopolimerizáveis (fotoresinas) para obtenção das microagulhas impressas de forma direta, com seus respectivos resultados e discussão.

## 6 MICROAGULHAS POLIMÉRICAS OBTIDAS POR MICROMOLDAGEM

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados nos laboratórios BSTR – Terras Raras e LaSOM - Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal, ambos lotados no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

### 6.2 REAGENTES

Poli(metil metacrilato) (PMMA), Ácido aminodiacético (IDA), alginato de sódio, óxido de gadolínio ( $Gd_2O_3$ ), rutina ( $C_{27}H_{30}O_{16}$ ), de procedência Sigma-Aldrich Chemicals Company (SigmaAldrich, USA). O metanol (MeOH), o triclorometano ( $CHCl_3$ ) e o ácido clorídrico (HCl) são de grau analítico (P.A) da marca Dinâmica. O fármaco dexametasona (Decadron®) injetável 4 mg/mL (Aché, Brasil) foi adquirido em drogarias. Foi utilizada a resina termoplástica EVA da marca CIS®, juntamente com a pistola da mesma marca e o conjunto de materiais foi adquirido em papelarias. Já o adesivo epóxi termoplástico (Araldite® Hobby) foi comprado em lojas de material de construção. Solventes orgânicos diversos foram comprados dos fornecedores Cinética Química® e Dinâmica®.

Os moldes de agulhas foram impressos a partir de uma resina curável por UV (Resina Cosmo Clear SG, Cosmos) usando uma impressora MSLA 3D de mesa (Elegoo Mars 3, Elegoo Inc.). A impressora emprega um processo estereolitográfico invertido, em que a impressão é construída de baixo para cima. O LED é direcionado na parte de baixo do tanque de resina, as camadas são formadas no LCD e a plataforma de impressão se move verticalmente após cada camada curada. O volume de construção da impressora é de 89,6mm x 143,36 mm x 175 mm, a resolução XY é de 35 $\mu$ m, e a resolução do eixo Z pode ser ajustada entre 10 $\mu$ m e 100 $\mu$ m. O laser utiliza o comprimento de onda a 405 nm. A Impressora 3D Elegoo Mars 3 é equipada com um LCD ultra 4K de 6,6 polegadas, monocromático com uma resolução de 4098 x 2560 pixels.

### 6.3 MODELAGEM E IMPRESSÃO 3D

Inicialmente foi realizada a modelagem dos arquivos tridimensionais mestres das microagulhas com o auxílio dos programas Fusion 360 e 3D Builder. A resina escolhida foi, Cosmos SG, por ser uma resina biocompatível isolante transparente. Possuindo resistência a flexão de 65 MPa, módulo elástico de 2450 Mpa, densidade de 1,1 g/mm<sup>3</sup> e viscosidade de 700 - 1200 cps.

Assim, baseando-se na literatura (KRIEGER et al., 2019) foram realizadas adaptações nos projetos e projetadas duas geometrias distintas de microagulhas: ponta óstio em diagonal com furo central, (ponta igual às agulhas convencionais), que foi nomeada de MN oca, e MNs com geometria cônica afinada preenchida por dentro. Todos os parâmetros usados nas MN são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1- Parâmetros das matrizes MAs.

Matriz MN	Geometria da MN	Altura (mm)	Largura na base (mm)	Raio da ponta (mm)	Distância entre agulhas (mm)
6x6	Oca	5	2,5	0,25	1,5
5x5	Afinada	3	2,5	0,25	1,5

Fonte: A autora (2024)

Um aplicador com altura da base 2,3 mm, altura das agulhas 5 mm, distância entre agulhas 1,5 mm e largura total de 13mm, também foi modelado com intuito de se encaixar com as microagulhas ocas.

Após a criação dos modelos 3D, estes foram exportados para o formato de arquivo STL e então enviados para a impressora que iniciou o processo de fabricação. A impressão 3D MSLA (estereolitografia) dos moldes contou com aproximadamente 120 mL da resina líquida fotossensível adicionada ao reservatório e a plataforma, que o é eixo central onde as agulhas são construídas, se aproxima do fundo do reservatório alinhado com o eixo z da impressora. A altura da camada de impressão na direção z foi ajustada para 20 µm, a fonte de luz azul 405 nm atinge a resina fotossensível, curando e solidificando seletivamente a mesma. Quando a primeira camada é finalizada, a plataforma se move a

uma distância 6,0 mm para ser formada a segunda camada e esse ciclo se repete até que as microagulhas sejam finalizadas.

Após o processo de impressão as MAs foram lavadas em álcool isopropílico para remover o excesso de resina. Em seguida, para obter maior resistência mecânica, o processo de cura, iniciado no ato da impressão, foi concluído sob radiação ultravioleta e na luz azul por 10 min a 40 °C (Elegoo Mercury Plus).

#### 6.4 CONFECÇÃO DOS MOLDES

Para a produção dos moldes das microagulhas, foram confeccionados dois tipos de moldes: moldes em adesivo termoplástico (bastão de cola quente) e moldes de adesivo epóxi.

Molde em adesivo termoplástico (EVA, copolímero de etileno e acetato de vinila): Para a confecção dos moldes foi utilizado um copo dosador de 10 mL e, com auxílio da pistola, a cola quente foi depositada. Em seguida o molde macho contendo 36 microagulhas produzido na etapa anterior foi fixado na cola por 5 minutos após este período o molde macho foi retirado e o molde estabelecido, como pode ser observado na Figura 11.

Figura 11- Esquema da produção dos moldes em adesivo termoplástico.



Fonte: A autora (2024).

Molde em adesivo epóxi: Processo quase semelhante ao molde adesivo termoplástico foi realizado para obtenção do molde em adesivo epóxi. Em copo dosador

de 10 mL foi adicionado uma pequena quantidade da resina (componente A) e aproximadamente mesma quantidade do endurecedor (componente B), de acordo com as instruções do fabricante. As duas partes foram homogeneizadas e foi feita a inserção do molde macho por 5 minutos. Ao final deste período, o molde macho foi removido e o molde de trabalho obtido, conforme mostra a figura 12.

Figura 12- Esquema da produção dos moldes em adesivo epóxi.



Fonte: A autora (2024).

## 6.5 SELEÇÃO DAS MATRIZES POLIMÉRICAS PARA PRODUÇÃO DAS MICROAGULHAS

### 6.5.1 Matriz de PMMA

Para a produção da matriz de PMMA, 10 g de PMMA foram dissolvidos em cerca de 100 mL de acetona a 50°C e sob agitação constante, para que o polímero fosse solubilizado. Decorrido este tempo, a agitação e temperatura foram mantidas e acrescentados 20 mL de água destilada. Imediatamente a pasta foi modelada no molde e usada para a obtenção da matriz das microagulhas.

### 6.5.2 Matriz de alginato

Para a preparação da matriz à base de hidrogel, 2 g de alginato de sódio foram dissolvidos em 25 mL de água em banho ultrassônico na temperatura de 50°C até formar um hidrogel. Este hidrogel foi pré-reticulado em 5 mL de solução de cloreto de cálcio a

0,1 mol/L, tornando-se um gel mais consistente, que foi utilizado como matriz das microagulhas.

#### 6.6 SÍNTESE DOS GÉIS METALORGÂNICOS (MOGs)

O método de síntese dos géis de IDA, foi direcionado pela metodologia desenvolvida por SILVA *et al.* (2017) no laboratório BSTR do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal do Pernambuco. A síntese foi realizada em 2 etapas:

I - 0,45 mmol de IDA, 0,075 mmol de  $Gd_2O_3$  e 4 mL de água em um reator de 10 mL. A mistura foi irradiada em reator micro-ondas sob agitação, a 160°C (potência inicial igual a 150 W) durante 10 minutos até a dissolução completa dos componentes.

II - Ajuste de pH da solução para 9 utilizando solução do NaOH 2,0 mol/L. A mistura resultante foi conduzida para nova irradiação no micro-ondas a 160°C por mais 10 minutos para então obtenção do MOG.

#### 6.7 SÍNTESE DAS REDES INTERPENETRANTES (IPN)

Com o objetivo de melhorar a resistência mecânica do gel de alginato ionicamente reticulado, uma das estratégias sugeridas na literatura é desenvolver um hidrogel de rede interpenetrante de alginato com outros polímeros. Neste caso, foram combinados o gel de alginato, o mesmo utilizado como matriz das microagulhas, e gel de IDA, ambos delineados anteriormente em proporção de 1:1.

#### 6.8 OBTENÇÃO DA QUERCETINA A PARTIR DA RUTINA

Para a obtenção da quercetina utilizou-se a metodologia já difundida no grupo de pesquisa e desenvolvida por Lima (2021). A obtenção consiste na hidrólise do reagente de partida, a rutina. Assim, foram pesados aproximadamente  $15 \cdot 10^{-2}$  mmol da rutina em um balão de fundo redondo e adicionados 30 mL de MeOH. Essa solução foi resfriada a 0°C por aproximadamente 10 minutos, seguida da adição de 0,3 mL de HCl concentrado. A solução resultante foi mantida sob agitação e aquecimento a 60°C durante 20h. O final da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD) no

sistema de eluição hexano:acetato. 9:1, v/v. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e realizou-se uma extração usando acetato de etila (20 mL) e água destilada (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotativo para obter a quercetina pura em 88% de rendimento.

#### 6.9 PROCESSO DE PRODUÇÃO DAS MICROAGULHAS

O processo de produção das microagulhas iniciou com a adaptação de um sistema a vácuo, em que uma seringa cortada de capacidade igual a 60 mL foi acoplada a um Kitasato de capacidade 250 mL. O molde de adesivo termoplástico ou adesivo epóxi foi colocado dentro da seringa. A seringa com algodão hidrófilo na base, papel de filtro qualitativo e o sistema foi selado e untado com silicone em spray. Esta conexão foi fechada com o êmbolo da própria seringa. Dependendo do material que era utilizado, a forma de inserção nos moldes sofreu pequenas alterações:

- Matriz de PMMA: A pasta era inserida ao molde, ocluído com uma tampa de base reta e o sistema era vedado com o êmbolo da seringa. Em seguida, o sistema foi conectado a uma bomba de alto vácuo por, aproximadamente, 20 minutos. Após esse tempo, o molde e a matriz foram retirados da base da seringa e levados ao freezer a  $-10^{\circ}\text{C}$  por 20 minutos, seguido do desmolde e secagem em temperatura ambiente.

- Matriz de alginato: Com o auxílio de uma seringa de capacidade para 10 mL e agulha de 25 mm, o hidrogel foi depositado no molde untado com silicone em spray, também ocluído com uma tampa de base reta e vedado com o êmbolo da seringa. O sistema foi então conectado a uma bomba a vácuo a 300 mbar por, aproximadamente, 20 minutos. Após esse período de tempo, a matriz contendo as microagulhas foi desmoldada e reticulada em solução de cloreto de cálcio a 0,5 mol/L por 1 hora. Após o banho em solução de cloreto de cálcio, a matriz foi mantida em acetona por 5 minutos, obtendo-se assim a matriz contendo microagulhas de alginato.

#### 6.10 ENSAIOS DE ADSORÇÃO DAS MICROAGULHAS DE PMMA AO FÁRMACO

### 6.10.1 Planejamento Experimental

Os ensaios de adsorção do fármaco a microagulha fundamentou-se na metodologia de (SCHNEPPER *et al.*, 2020) a fim de avaliar a influência da temperatura (25 e 50 °C) e tempo (1 e 2 h). Para uma melhor compreensão, foi realizado um estudo com um planejamento fatorial  $2^2$ , avaliando dois diferentes fármacos: Quercetina (1Q,2Q, 3Q e 4Q) e a dexametasona (1D, 2D, 3D e 4D).

Para os testes realizados em temperatura ambiente (25°C), 20 mL de cada fármaco com concentração igual a 0,5 mol/mL, foram adicionados em erlenmeyers de capacidade igual a 50 mL juntamente com as microagulhas de PMMA sob agitação constante em períodos de 60 a 120 minutos. O mesmo procedimento foi realizado considerando a temperatura em 50°C, em que a solução com os fármacos fora aquecida em um banho de óleo e com agitação constante, totalizando, assim, quatro condições diferentes para o estudo de adsorção para cada um dos fármacos.

Ao final desses experimentos, as soluções foram reservadas para posterior análise espectrofotométrica. Ainda nesse sentido, para a determinação da capacidade de desorção das microagulhas aos fármacos, estas foram deixadas em 3 mL de água em banho ultrassônico por 2 horas. Assim, as concentrações da quercetina e dexametasona, antes e após o processo foram analisadas em um espectrofotômetro UV-VIS 1240 Shimadzu.

### 6.10.2 Preparação das soluções-padrão e curva de calibração

Inicialmente foi preparada uma solução-mãe (0,5 mg/mL) dos fármacos dexametasona e quercetina. A partir destas soluções foram preparadas novas soluções de 0,1 mg em 10 mL de água para cada fármaco. As soluções-padrão com concentrações iguais a 0,035; 0,030; 0,025; 0,020; 0,015; 0,010; 0,005 e 0,0025 mg/mL foram preparadas para construção das curvas de calibração. Para todas as concentrações foram realizadas três leituras no fotômetro.

## 6.11 PREPARAÇÃO DOS BEADS

Durante processo de confecção dos beads, estas contaram com o agente encapsulante, o alginato, em todas as composições, variando apenas a presença dos fármacos e/ou a combinação destes.

- Beads de alginato: Uma suspensão de alginato foi produzida utilizando alginato de sódio, em concentração de 1% em massa em 10 mL de água destilada. Essa suspensão foi levada ao ultrassom por aproximadamente 15 minutos para completa dissolução do alginato. Após esse tempo, o gel de alginato formado foi colocado em uma seringa e gotejada cuidadosamente em solução de  $\text{CaCl}_2$  (5 mL) em três concentrações diferentes: 0,01 M, 0,5 M e 1 M. A reticulação nas diferentes concentrações da solução de cloreto de cálcio é uma etapa importante para determinação da homogeneidade dos tamanhos dos beads formados. Os beads foram então deixados na solução de cálcio por aproximadamente 30 minutos, retirados e lavados com água destilada por três vezes e deixados para secar por 24 horas em condições ambiente. Com o auxílio de um paquímetro digital, os beads foram medidos, e suas médias e desvio padrão foram calculados. A partir disso, as condições de concentração ideal para formação dos beads foi a 1 M.

- Beads de alginato e quercetina: Os beads de alginato e quercetina preparados conforme descrito anteriormente, contudo, paralelamente à etapa de dissolução do alginato, 40 mg de quercetina foi dissolvida em 1 gota de Tween 80 e 40 mg de ascorbato de sódio como agente antioxidante. Posteriormente, a suspensão de quercetina foi adicionada ao alginato e gotejado à solução de cloreto de cálcio 1 M, formando assim os beads.

- Beads de alginato e dexametasona: Para a confecção desses beads, 1g de dexametasona foi misturada ao alginato solubilizado. Posteriormente, a solução foi adicionada ao alginato e gotejado à solução de cloreto de cálcio 1 M, formando assim os beads. - Beads de alginato, dexametasona e quercetina: A combinação de todos os beads descritos antes foram usadas para obter estes beads.

## 6.12 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES

As técnicas empregadas para a caracterização buscaram revelar informações químicas, estruturais, mecânicas e térmicas dos materiais desenvolvidos neste trabalho.

**Espectroscopia por infravermelho:** A partir da Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foram investigados os modos vibracionais presentes nos compostos na região compreendida entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . Foi utilizado um equipamento Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR. A análise foi realizada no Departamento de Engenharia Química da UFPE.

**Espectroscopia na região do ultravioleta-visível:** A Espectroscopia na região do Ultravioleta visível (UV-Vis) foi realizada em um espectrofotômetro com detecção por arranjo de diodos num equipamento da marca Perkin-Elmer modelo Lambda 19 HP 8452<sup>a</sup>. Foi analisada na faixa espectral de 200-800 nm, à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com tempo de integração para a medida dos espectros de 1 s e resolução de 2 nm.

**Análise termogravimétrica:** As análises termogravimétricas (TGA), foram realizadas utilizando uma termobalança de marca Shimadzu, modelo DTG-60H, com porta amostra de platina, em atmosfera de nitrogênio e fluxo de  $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  da temperatura ambiente até  $800\text{ }^{\circ}\text{C}$  no Laboratório de Terras Raras (BRTR-Giba) do Departamento de Química Fundamental da UFPE. Os dados foram tratados no software Origin, versão 9.

**Microscopia eletrônica de varredura:** Todas as amostras foram previamente metalizadas com uma camada de 10 nm de ouro e as imagens foram obtidas em um equipamento Tescan Mira 3 com voltagem de aceleração entre 5 e 10 kV. As medidas foram realizadas no Laboratório de Materiais Híbridos, Interfaces e Coloides do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

## 7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 7.1 PROJETO 3D DAS MICROAGULHAS OCAS E MATRIZES DE MICROAGULHAS-MESTRE

Para a pesquisa e fabricação de dispositivos minimamente invasivos, a tecnologia de manufatura aditiva representa um verdadeiro marco. Na realidade, permite a fabricação de formas tridimensionais complexas, como microagulhas com elevada precisão e a baixo custo. Este método é confiável e eficiente, e torna todo o processo personalizável (PERE *et al.*, 2018).

A modelagem tridimensional, consiste no processo de criação e reprodução de formas tridimensionais de um objeto através de software. Com o auxílio de modelos matemáticos, pode-se criar as chamadas malhas tridimensionais, responsáveis pela forma do objeto (CARRASCO-CORREA *et al.*, 2021).

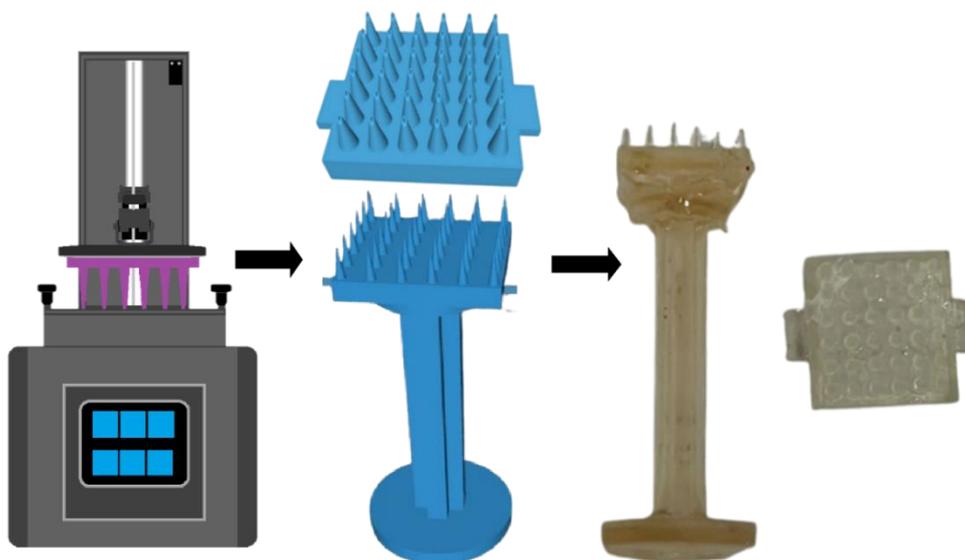
A ideia inicial deste estudo foi estruturar através do CAD (desenho assistidos por computador) a criação de microagulhas em duas principais vertentes em que estas pudessem ser aplicadas tanto de forma direta quanto como base-mestre para a subsequente micromoldagem e replicações.

Assim, a primeira etapa contou com a modelagem das microagulhas ocas em combinação do aplicador para potencializar a liberação farmacológica por via transdérmica. As MAs ocas possuíam alturas de 5 mm, o espaçamento das microagulhas foi fixado em 1,5 mm e toda a matriz foi de 5x5 agulhas, com área total do quadrado de 10 mm<sup>2</sup>.

Um aplicador para microagulhas ocas também foi modelado afim de permitir a inserção controlada e repetível das microagulhas na pele, semelhante à injeção hipodérmica. A combinação entre MAs ocas com aplicador permite que a taxa de fluxo possa ser modulada em formulação líquida ou na forma de gel ou ainda em beads, favorecendo a distribuição em maior área de uma única vez. Em alguns casos, a administração se dá mais rapidamente do que a injeção subcutânea e com maior biodisponibilidade (BURTON *et al.*, 2011).

Para a projeção do aplicador configurações semelhantes às MAs ocas, foram aplicadas, modificando apenas a geometria das MAs para afinadas, afim de possibilitar maior vazão de material através das cavidades ocas. A modelagem dos objetos construídos pelo CAD é apresentada na Figura 13.

Figura 13 - Esquema da impressão das MAs ocas e seu respectivo aplicador, modelo virtual (em azul) e modelo impresso (amarelo claro).



Fonte: A autora (2024).

Para a construção dos projetos das microagulhas, existem vários fatores críticos que devem ser considerados. Um fator importante consiste em limitar o comprimento das agulhas na região submilimétrica, variando mais comumente em altura de 25 a 2000  $\mu\text{m}$ , o que permite que a inserção das microagulhas seja relativamente indolor, além de controlar a profundidade de penetração farmacológica (KRIEGER *et al.*, 2019).

Dada importância do comprimento das agulhas, a decisão por dimensioná-las, primeiramente, na faixa milimétrica (5 mm e 3 mm), serviu para testar a capacidade da impressora na materialização do projeto virtual, ou seja, se, de fato, as agulhas impressas possuiriam as geometrias ocas e afinadas, e para que posteriormente fosse realizada a otimização das configurações e parâmetros para produzir as agulhas na faixa submilimétrica.

Já as microagulhas com geometria afinada com alturas que variaram entre 0,5 e 1 mm foram modeladas com a finalidade de superar a barreira do estrato córneo que apresenta espessura de 15-20  $\mu\text{m}$ . Tais alturas das MAs são suficientes para permitir o acesso da substância injetada através da formação de microcavidades transitórias da pele, mas curtas o suficiente para evitar estimulação das fibras nervosas localizadas na camada dérmica.

Após a etapa de prototipagem das agulhas, tanto na faixa milimétrica quanto submilimétrica em software de desenho assistido por computador (CAD), estes foram exportados como um arquivo de linguagem de mosaico padrão (STL) e enviados para a impressora 3D. De modo simplificado, o software da impressora divide os dados do modelo 3D em fatias em duas dimensões (2D) consecutivas para facilitar a construção do objeto camada por camada.

A tecnologia de impressão 3D usada neste estudo foi a estereolitografia de máscara (MSLA). O princípio dessa tecnologia assemelha-se ao SLA laser, devido ao processo de construção dos protótipos através da polimerização em resina, entretanto, em vez de usar luz UV para escanear ponto a ponto a cuba contendo a resina, a MSLA utiliza uma matriz de LED como fonte de luz combinado com a fotomáscara LCD para moldar a imagem de luz de uma única vez. Uma série de fatias 2D exibida digitalmente é usada para gerar padrões de cada da imagem, pixels individuais são desativados no LCD para permitir que a luz do LED atinja a camada resultante, continuando esse mesmo processo nas camadas subsequentes ao longo do eixo z. Deste modo, devido à aplicação destinada ao material impresso, critérios como biocompatibilidade, elevada velocidade de polimerização, qualidade de impressão e resistência mecânica são de suma importância para seleção do polímero fotopolimerizável. A resina Dental SG foi escolhida por atender todos os critérios acima mencionados e por ser um dos poucos polímeros biocompatíveis aprovados pela FDA compatível com impressoras de estereolitografia (PERE *et al.*, 2018).

Após a impressão, os dispositivos foram lavados na máquina “Wash and Cure 2 em 1” (elegoo plus) com álcool isopropílico por 4 minutos para garantir a completa remoção de possíveis monômeros não polimerizados e, para melhorar ainda mais a resistência mecânica, foram curadas sob radiação ultravioleta e luz azul por 10 minutos a 40°C.

A Figura 14 apresenta as estruturas impressas por MSLA de baixo custo, das microagulhas macroscopicamente e microscopicamente, apresentando dois designs diferentes, afiadas (5×5) e em forma cone oco (6×6). Macroscopicamente, elas apresentam-se lisas, firmes, com alturas homogêneas e elevado detalhamento, de acordo com configuração do modelo virtual. Ao analisar essas mesmas matrizes das agulhas, agora através do microscópio óptico com capacidade de ampliação até 1500 vezes, foi

possível medir com maior precisão os parâmetros de saída (altura, diâmetro de base, raio da ponta).

Notou-se que há uma tendência na diminuição de 67% (5 mm) e 76% (3 mm) nas alturas das agulhas quando comparadas ao valor de altura de entrada definidos virtualmente. Tais inconsistências nas alturas das agulhas também foram reportadas no trabalho de Krieger *et al.* (2019), que observaram que a fabricação de MNs sólidas mestras usando impressão 3D baseadas em fotopolimerização em cuba produziam agulhas mais curtas do que o especificado nos parâmetros de entrada do projeto.

Nesta perspectiva, Johnson and Procopio (2019) investigaram erros associados ao processo de impressão 3D por estereolitografia na fabricação agulhas em escala micrométrica.

O primeiro destes é o chamado “efeito escada”, em que os métodos de impressão 3D que envolvem a solidificação do material camada a camada, apresentam limitações associadas a erros no processo tesselação (decomposição da figura geométrica em partes menores) e renderização (técnica de produção fotorrealistas de modelos 3D) ao converter o projeto CAD para o modelo de arquivo imprimível (.OBJ), resultando em camadas distorcidas ou de “aparência irregular” em relação ao projeto original. Essa aparência irregular é então convertida para exibir uma única imagem em toda a plataforma de uma única vez. Como as imagens são geradas usando uma matriz discreta de pixels, a imagem também é uma aproximação do objeto desejado com bordas irregulares.

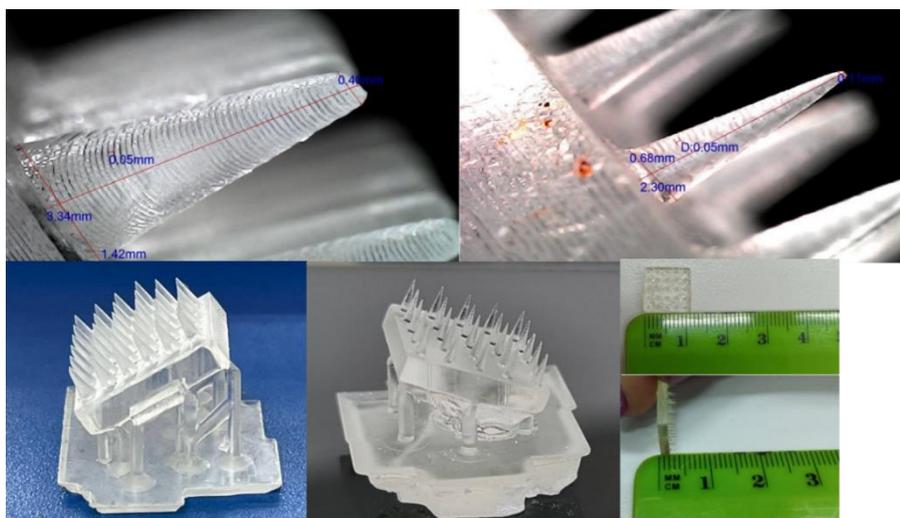
E a última distorção que os protótipos impressos podem sofrer está relacionada à falta de uniformidade na distribuição da dosagem mínima da luz (que segue um perfil gaussiano) que atinge a resina para construir a imagem enviada ao projetor, como também o tempo de exposição necessário para que fotopolimerização aconteça.

Os ângulos de impressão 3D para ambas as geometrias foram fixados em 45° para assegurar a formação dos microcanais nos dispositivos impressos, permitindo que se encaixe no aplicador também impresso. Analisando ainda a microestrutura das agulhas impressas, pode-se observar a espessura das camadas na direção  $z$  ficaram bem nítidas na configuração de em 50  $\mu\text{m}$  (Figura 14). Essas marcações na superfície das agulhas podem resultar em desconforto ao paciente e devem ser reajustados facilmente no momento da impressão para melhorar a suavidade na superfície das agulhas.

Para verificar a implicação no tempo de impressão, cada design foi impresso separadamente e simultaneamente. A diferença foi considerada não significativa, favorecendo assim a otimização na fabricação de microagulhas.

De forma geral, os parâmetros planejados virtualmente foram bem consistentes com a realidade, apresentando elevada consistência e reprodutibilidade (Figura 14). Isto configura o sucesso das impressões dos moldes mestres que serão posteriormente utilizados na fabricação de microagulhas poliméricas com excelente nível de detalhamento, baixo custo agregado e potencialmente provedor para a produção em massa.

Figura 14- Imagens microscópica obtida pela microscopia óptica e macroscópicas retidas com celular, dos dispositivos impressos.

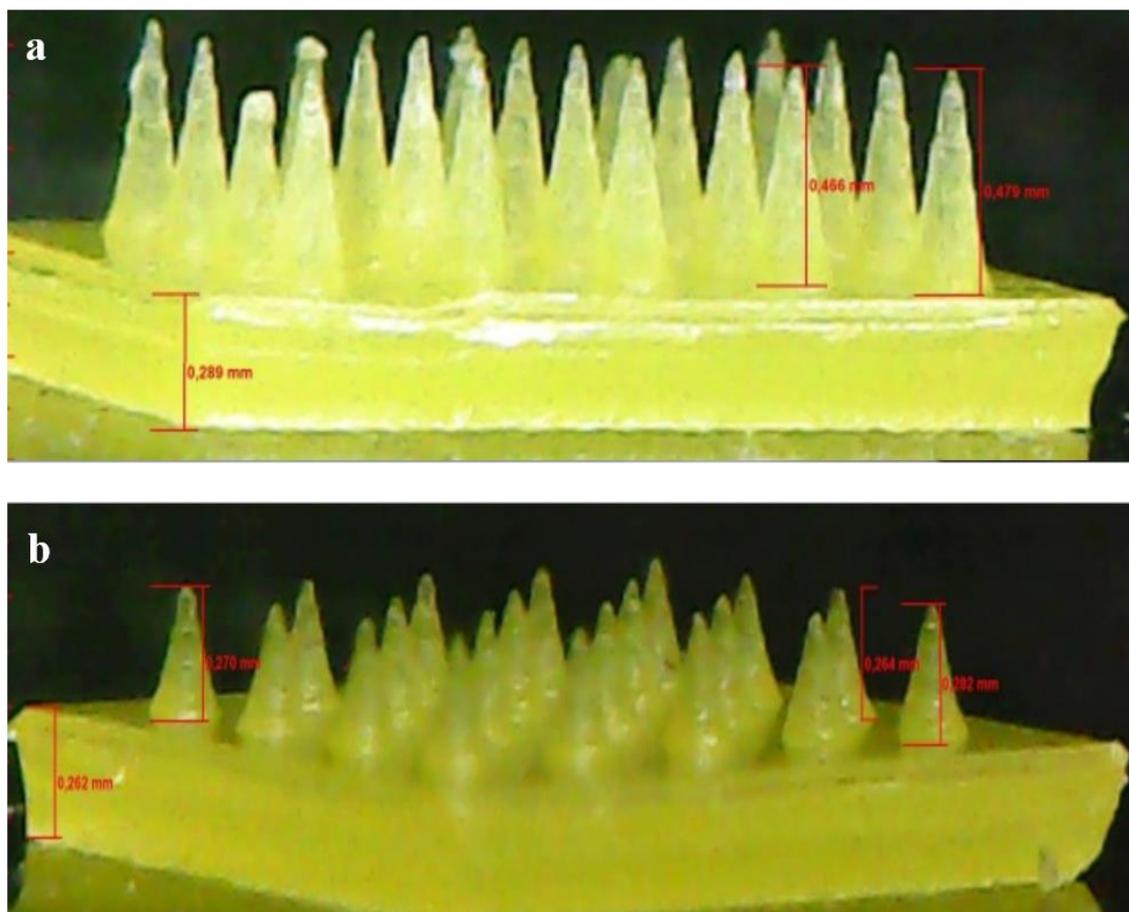


Fonte: A autora (2024).

Devido à funcionalidade e a vantagem da prototipagem rápida, os parâmetros das matrizes das microagulhas foram reajustados para corresponder à faixa submilimétrica desejada garantindo que este veículo seja indolor e reduzir o efeito de escada, que além de visualmente desagradável, pode afetar o desempenho mecânico dos dispositivos impressos.

Logo, novas configurações foram redefinidas na modelagem, correspondendo a alturas de 0,5 e 1,00 mm, distanciamento 1 mm entre agulhas, geometria afinada e as alturas de camada fotopolimerizadas em 3  $\mu\text{m}$  no eixo z. Os novos dispositivos impressos podem ser observados na Figura 15.

Figura 15- Microscopia óptica das microagulhas impressas com resina comercial com 1,00 mm de altura em (a) e 0,5 mm de altura (b).



Fonte: A autora (2024).

Para as novas configurações dos dispositivos impressos com altura de camada  $3\mu\text{m}$ , pode-se observar que a produção de camadas mais finas reduziu o defeito de escada, resultando em uma superfície mais uniformes quando comparados às microagulhas impressas anteriormente com camadas mais espessas ( $5\mu\text{m}$ ).

Outro ponto que vale ser registrado está relacionado à expressiva redução das alturas das agulhas impressas em mais da metade aos seus respectivos tamanhos de entrada, o que pode ser observado na Figura 15. Isto mostra, como já descrito anteriormente, houve uma imprecisão variada nos tamanhos das agulhas, como consequência da possível "falha" de impressão.

A justificativa mais pertinente para essas observações pode estar associada aos parâmetros de entrada, pois quanto menor a altura das agulhas maior será a quantidade de camadas individuais a serem fotopolimerizadas, resultando em um tempo de impressão prolongado e maior susceptibilidade a erros na impressão ou ainda, a erros na conversão

do arquivo em fomato stl para o arquivo imprimível, como também erros associados na aquisição das medidas.

Contudo, as matrizes impressas apresentaram ótima nitidez das pontas, são mecanicamente resistentes e ficaram na faixa submilimétrica, variando entre 270 a 480  $\mu\text{m}$ , características de microagulhas ideais para perfurar a pele sem atingir terminações nervosas. Porém, apesar de conseguir imprimir matrizes na faixa submilimétrica, devido ao seu tamanho reduzido, não será possível usá-los como moldes mestres para micromoldagem. Isso posto, entendemos que há aspectos importantes e complexos que ainda devem ser considerados ao se buscar a concretude deste trabalho.

## 7.2 SELEÇÃO DOS MATERIAIS E FABRICAÇÃO DAS MAs POR MICROMOLDAGEM

Os pré-requisitos para um material polimérico usado como suporte das microagulhas com aplicação em tecido humano deve possuir as seguintes características:

- I) Ser biodegradável e/ou biocompatível;
- II) Apresentar resistência mecânica suficiente para inserção na pele;
- III) Apresentar dissolução e/ou liberação controlada do fármaco.

Para tanto, foram testados compostos poliméricos como o alginato de sódio reticulado, hidrogéis de redes interpenetrantes (IPN), neste caso interação entre o de alginato de sódio reticulado em rede com géis metalorgânicos (MOGs) para produzir matrizes das microagulhas dissolvível, e ainda poli(metil metacrilato) (PMMA) para produzir matrizes das microagulhas revestidas.

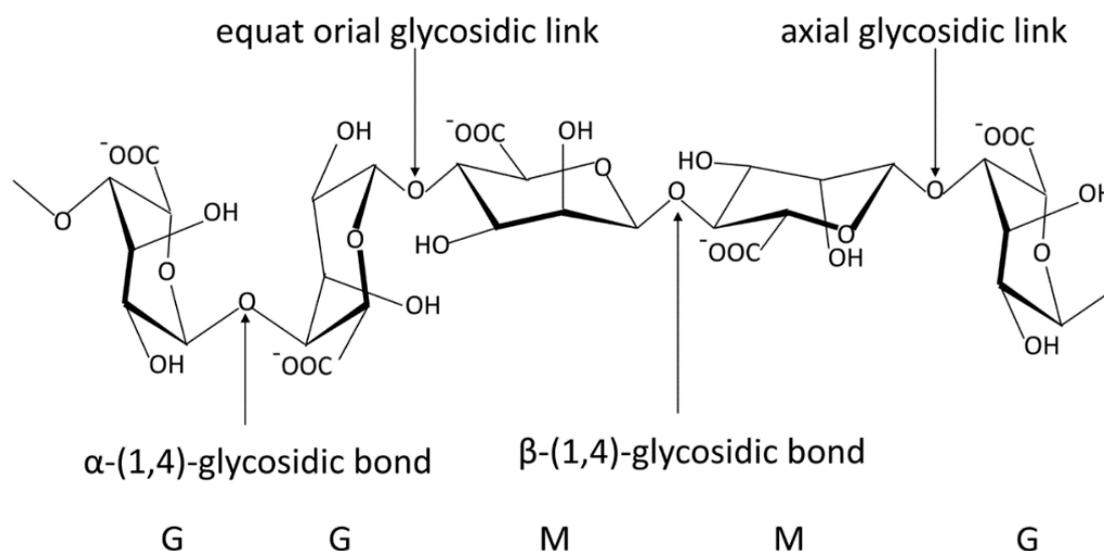
### 7.2.1 MICROAGULHAS DISSOLVÍVEIS

A seleção do biopolímero alginato de sódio para compor o sistema de liberação de fármacos foi atribuída à sua biocompatibilidade (HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ; TÉLLEZ-JURADO; RODRÍGUEZ-LORENZO, 2020), biodegradabilidade (HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ; TÉLLEZ-JURADO; RODRÍGUEZ-LORENZO, 2020), baixa toxicidade (WANG, Yiyu *et al.*, 2020) e entrega sustentada (XIE *et al.*, 2022). Além

disso, o alginato foi aprovado pela FDA como um material geralmente reconhecido como seguro sem restrições especiais para uso (BASU; BHUTANI; MAJUMDAR, 2022).

O alginato é um polissacarídeo aniônico proveniente de fontes naturais, principalmente de algas marrons e bactérias, composto por cadeia linear de ácido  $\beta$ -D-manurônico (unidades M) e ácido  $\alpha$ -L-gulurônico (unidades G) ligados via ligação 1,4-glicosídica (Figura 16) (ZHOU *et al.*, 2022).

Figura 16- Estrutura química do alginato.



Fonte: Adaptado de (XIE *et al.*, 2022).

A capacidade de reticulação das unidades G do alginato de sódio (hidrofílico) com íons metálicos bivalentes, geralmente  $Ca^{2+}$ , leva à formação facilitada de hidrogéis reversíveis. Essa característica possibilita a degradação do hidrogel em condições fisiológicas (XIE *et al.*, 2022).

Nesse sentido, as primeiras tentativas para produção de microagulhas de alginato de sódio usando a técnica de micromoldagem foram realizadas.

Os dispositivos impressos na primeira etapa (3 e 5 mm) serviram como mestres para gravar o padrão em adesivos termoplástico e moldes de adesivo epóxi. Aqui, cabe ressaltar a viabilidade do uso desses materiais, enfatizados por sua baixa adesão, flexibilidade para separação das microestruturas e pelo baixo custo quando comparados com o material à base de silicone (PDMS, polidimetilsiloxano), mais difundidos na literatura para produção de moldes.

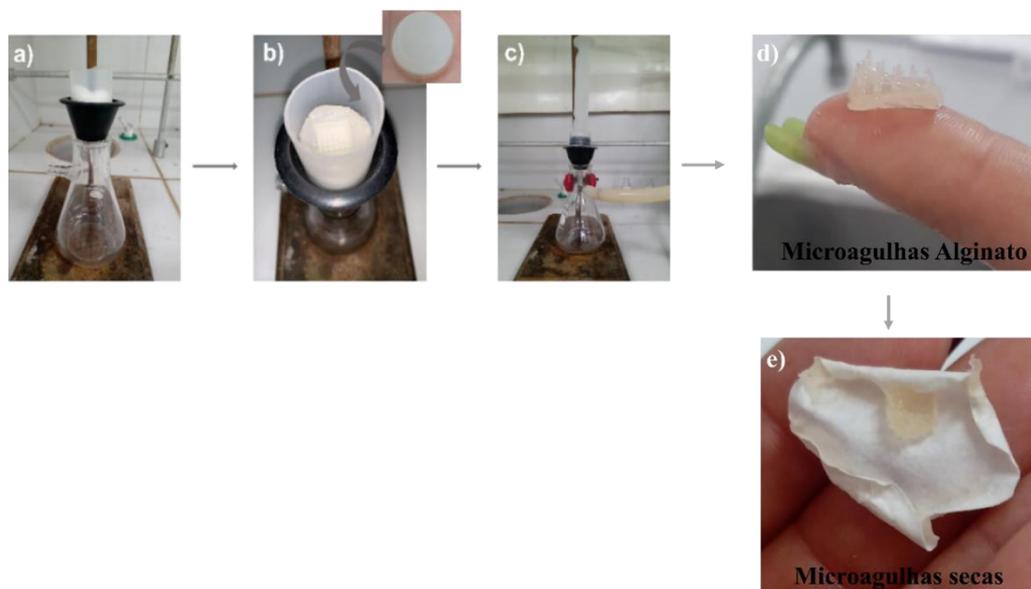
Neste seguimento, o hidrogel de alginato foi pré-reticulado em solução de  $\text{CaCl}_2$  0,01 mol/L para torná-lo mais maleável ao depositar nos moldes sob vácuo. A escolha dessa concentração se deu após vários testes, em que se observou que em concentrações maiores de cloreto de cálcio, a taxa de gelificação ocorre instantaneamente, resultando em uma espécie de massa não-uniforme, inviabilizando o processo de deposição nos moldes.

Após a deposição do gel pré-reticulado nos moldes, estes foram levados ao vácuo por aproximadamente 20 minutos, desmoldados e reticulados novamente em  $\text{CaCl}_2$  0,5 mol/L, a fim de obter resistência mecânica satisfatória. A Figura 17 apresenta o sistema vácuo adaptado e o conjunto das agulhas após a desmoldagem.

Analisando a imagens do sistema de agulhas produzidas Figuras 14(d), é possível verificar que, devido a maleabilidade do gel alcançada pela pré-reticulação, o preenchimento das microcavidades dos moldes foi conseguido com relativa eficácia.

No entanto, depois de secas as microagulhas se contraíam e perdiam totalmente sua estrutura, sem possuir resistência mecânica necessária para romper suficientemente o estrato córneo, como pode ser visto na Figura 17 (e). O alginato, assim como qualquer hidrocolóide, é composto tipicamente 85% de água e é propenso a deformações produzidas pela absorção de umidade, encolhimento devido à perda de umidade ou por sinérese (liberação do líquido da estrutura do gel) contínua da rede coloidal (WALKER *et al.*, 2010).

Figura 17- Sistema de filtração a vácuo para fabricação das microagulhas. Suporte de seringa com algodão (a). Molde de adesivo termoplástico com inserção da tampa e papel de filtro (b). Sistema fechado sob vácuo (c). Obtenção da microagulha de alginato



Fonte: A autora (2024).

Tais resultados corroboram com estudos anteriores descrito por Zhou *et al.*, (2022), que desenvolveram sistemas de microagulhas dissolvíveis de alginato reticulado em fontes de  $\text{Ca}^{2+}$  proveniente do sal dissódico de cálcio do ácido etilenodiaminotetracético e cloreto de cálcio. Após investigação de diferentes métodos de fabricação, os autores mostraram que as microagulhas dissolvíveis compostas apenas de alginato reticulado com cloreto de cálcio possuíam tenacidade à fratura insuficiente para perfurar a pele, necessitando de pequenas quantidades de aditivos (PVA e trealose) para garantir boas propriedades mecânicas.

Deste modo, o alginato sozinho é insuficiente para fornecer propriedades mecânicas ao sistema de microagulhas, causando falhas na capacidade de suporte de carga o que pode comprometer a perfuração da pele. Embora abordagens como oxidação e modificação químicas no alginato sejam alternativas para melhorar a resistência mecânica, estas podem comprometer outras propriedades do alginato e reduzir sua biocompatibilidade (BOONTHEEKUL; KONG; MOONEY, 2005).

Seguindo esse raciocínio, investigou-se a combinação do alginato com carvão ativado, terra diatomácea, PVA e Líquidos Iônicos. Porém, nenhuma das combinações até o momento apresentou boas propriedades mecânicas para a produção de microagulhas.

Uma outra possibilidade estudada para melhorar as propriedades dos hidrogéis de alginato foi desenvolver hidrogel de rede interpenetrante (IPN) de alginato com metalogéis (MOGs). O IPN é uma combinação de polímeros em forma de rede, em que, pelo menos, um polímero é sintetizado e/ou reticulado na presença do outro, simultaneamente ou sequencialmente (MATRICARDI *et al.*, 2013).

Essas estruturas de rede reticuladas resultam em um novo sistema híbrido, que pode aumentar a estabilidade física do novo material, proporcionando propriedades que deve ser melhores ou diferentes daquelas dos polímeros separados (MATRICARDI *et al.*, 2013).

Os metalogéis, bastante difundidos em nosso grupo de pesquisa, foram sintetizados a partir do ácido iminodiacético (ligante), do óxido de gadolínio ( $Gd_2O_3$ ) e nitrato de ferro III assistido por micro-ondas. Tais hidrogéis apresentam comportamento de um fluido Newtoniano, apresentando características de um material mais resistente a perturbações atribuídas à presença do ferro na estrutura. Outra característica bastante pertinente é sua atoxicidade comprovada através dos ensaios biológicos, o que pode classificar como um material promissor para as aplicações a qual almejamos.

Com isso, até onde se tem conhecimento, não há trabalhos na literatura relacionados a obtenção de IPNs de alginato combinado a metalogéis. Assim, propõe-se três formas na aplicação dos IPNs;

- I) Obter microagulhas dissolúveis através dos sistemas IPNs;
- II) Utilizar os IPNs como sistema carreador dos fármacos quercetina e dexametasona através das microagulhas ocas com aplicador desenvolvidas na primeira etapa deste trabalho; e
- III) MAs revestidas com os IPNs encapsulados aos fármacos.

Na primeira proposta, realizou-se os testes de reticulação em rede dos hidrogéis de alginato e metalogéis para formar o IPN, mas ainda não foi possível melhorar as propriedades mecânicas para modelagem. Contudo, pelo aspecto visual do possível IPN formado, estes apresentaram características diferenciadas quanto à viscosidade (mais viscosos), sendo melhorada quando comparados individualmente, e quanto à coloração, permaneceu transparente.

A ideia foi usar os IPNs formados na tentativa de passagem pelas cavidades ocas dos dispositivos impressos descritos no item anterior. Apesar de bem sucedida na resolução das pontas e aberturas das cavidades geradas pela estratégia da impressão 3D,

devido à viscosidade do sistema IPN, sua passagem pelas cavidades das agulhas foi bastante limitada. Isso indica que o ideal de veículo carreador de fármacos para essa estratégia de MAs ocas devem possuir característica de líquido ou líquido viscoso.

Então, para superar as limitações relacionadas à permeabilidade cutânea, aspectos gerais desses dispositivos, como reduzir o tamanho das agulhas para faixa submilimétrica, largura e definição da ponta, devem ser readaptados para analisar o conjunto como um todo e conferir maior confiabilidade à proposta. Diante da ausência de uma abordagem cientificamente consolidada que assegure resultados reais ao processo de impressão em termos da obtenção precisa dos detalhes e fidelidade dimensional ao design, foi iniciado o processo de modelagem e impressão das agulhas inicialmente na faixa milimétrica, progredindo gradualmente até alcançar a faixa submilimétrica. Esse enfoque metodológico visa garantir uma transição gradual, otimizando a precisão e eficácia do dispositivo.

A terceira proposta foi tentar revestir a superfície das MAs sólidas de PMMA (discutidas a seguir) com IPN encapsulados aos fármacos como forma de comparar com método de adsorção dos fármacos as MAs sólidas.

## 7.2.2 MICROAGULHAS SÓLIDAS

A produção de microagulhas sólidas compostas de PMMA neste trabalho foi desenvolvida como uma alternativa à produção de microagulhas dissolvíveis ainda não alcançadas. O poli(metilmetacrilato) (PMMA) é um polímero termoplástico de natureza amorfa e baixa temperatura de transição vítrea, aproximadamente 105°C, que pode ser facilmente moldado em qualquer formato acima dessa temperatura e o formato mantido após o resfriamento. Aliado a isso, possui boas propriedades mecânicas, ópticas e químicas, além de ser biocompatível e viabilizado pelo baixo custo (JU *et al.*, 2020). Tais características o tornam ideal para uso na produção de microagulhas por micromoldagem nessa etapa do estudo.

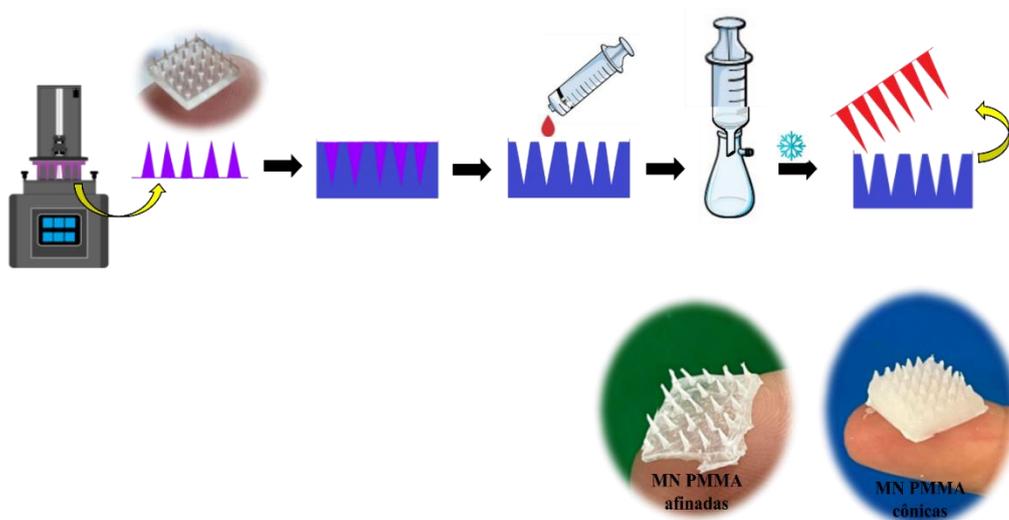
Assim, o mesmo sistema a vácuo para micromoldagem das microagulhas dissolvíveis foi usado para a produção das MAs de PMMA, conforme mostrado na Figura 17. Ao iniciar a etapa de dissolução do PMMA em acetona, em banho ultrassônico (aproximadamente 50°C), a fim de obter um material relativamente viscoso, de forma acidental parte dessa solução caiu no banho formando uma espécie de massa moldável.

Esse “acidente” nos induziu a investigá-lo melhor para definir uma metodologia reprodutível para obtenção das microagulhas de PMMA. Após obtenção da massa moldável de PMMA, estas foram depositadas nos moldes de adesivo termoplástico que possuía alturas e geometrias distintas, resultando em agulhas de alturas variáveis e controláveis. Aqui vale ressaltar que as geometrias afinadas e cônicas modeladas pelo CAD com tamanho 3 mm e 5 mm, após o processo da impressão adquiriram novos tamanhos (discutidos anteriormente), aproximadamente 2,3 mm e 3,34 mm, respectivamente, usadas como moldes mestres.

A etapa sob vácuo é extremamente necessária para que a massa de PMMA flua gradualmente para os orifícios dos moldes, estabelecido por um tempo de aproximadamente 20 minutos. Após esse período, foram retirados do sistema a vácuo e levados ao freezer a  $-10^{\circ}\text{C}$  por mais 20 minutos, seguido do desmolde e secagem em temperatura ambiente (Figura 18).

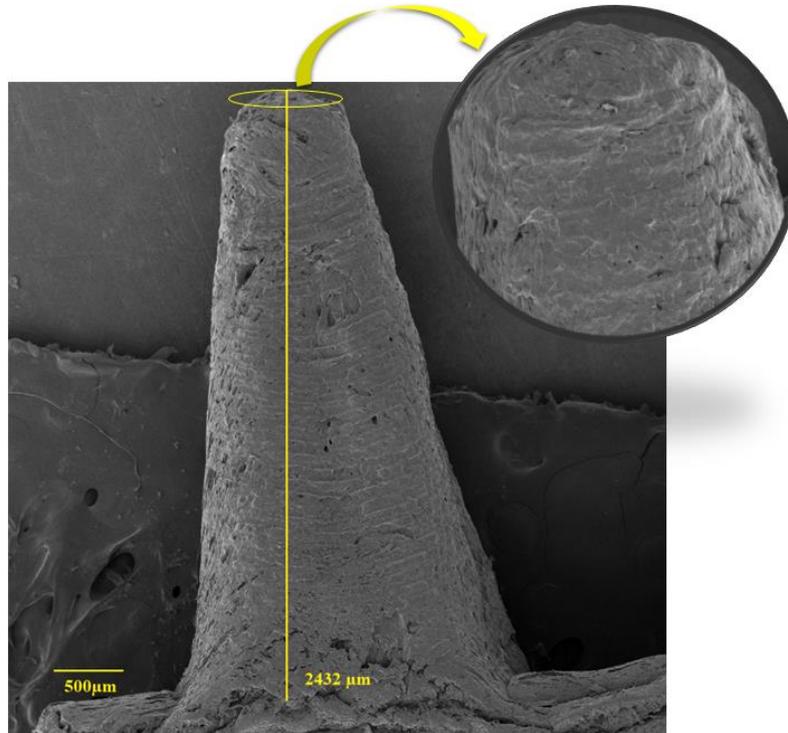
Analisando a imagem é possível verificar que a massa moldável de PMMA conseguiu preencher as cavidades do molde com relativa eficácia para ambas as geometrias, afinadas e cônicas. Os dispositivos foram desmoldados com facilidade e mantendo a sua integridade mesmo após a etapa de completa secagem, levando-nos a inferir que as propriedades mecânicas objetivadas foram alcançadas. Com isso, a determinação dos novos comprimentos das microagulhas e morfologias de superfície obtidas a partir do processo de micromoldagem foi analisada através do MEV, conforme apresentado nas Figura 19 e 20.

Figura 18- Esquema para obtenção das microagulhas de PMMA nas geometrias afinadas e cônicas.



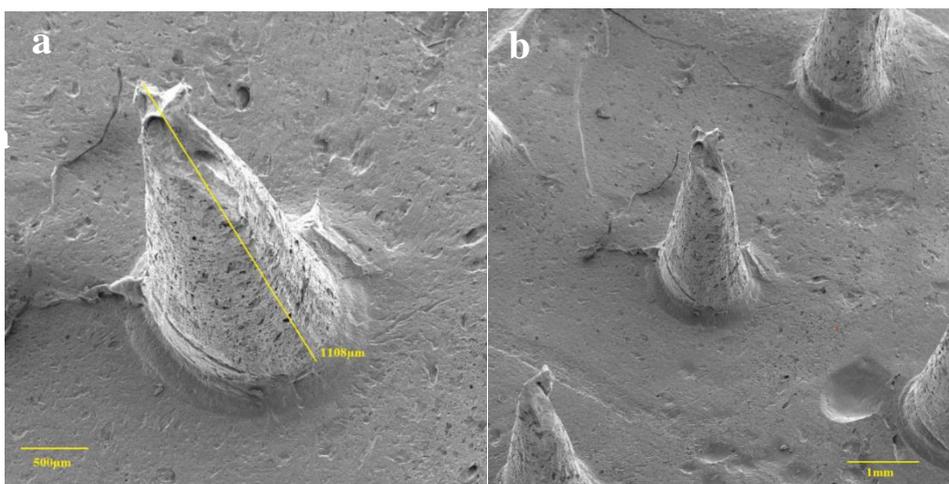
Fonte: A autora (2024).

Figura 19- Imagem obtida por MEV das microagulhas de PMMA com geometria cônica com magnificação de 105x.



Fonte: A autora (2024).

Figura 20- Imagens obtidas por MEV das microagulhas de PMMA com geometria afinada com magnificações de 171x (a) e 83x (b).



Fonte: A autora (2024).

Pelas micrografias é possível verificar que as microagulhas, tanto com geometria cônica quanto afinada (Figura 19, 20), demonstram réplica bem-sucedida dos moldes mestres. E, no caso da microagulha cônica, ela conseguiu até apresentar o “efeito escada” das suas respectivas microagulhas impressas. Isso mostra que o adesivo termoplástico é um excelente material para ser utilizado como réplica geométrica precisa dos dispositivos impressos no processo de moldagem e pode ser uma alternativa aos polímeros à base de silicone, mais caros e mais difíceis de serem adquiridos.

Porém, as microagulhas não tiveram uma boa resolução das pontas, um dos parâmetros imprescindíveis para a aplicação. Outro aspecto bastante relevante é relacionado às estruturas de superfície das microagulhas, em que há elevada porosidade, provavelmente pelo aprisionamento do ar no processo de mistura do polímero ao solvente orgânico, juntamente com o aquecimento e a liberação de ar no interior da massa formada (LIMA *et al.*, 2008). Essa porosidade pode resultar na redução da resistência mecânica e no módulo de elasticidade das microagulhas (RODRIGUES *et al.*, 2004). Mas pode ser importante na adsorção de fármacos, o que será discutido adiante.

Com relação às alturas das agulhas obtidas, elas possuem aproximadamente 2432  $\mu\text{m}$  e 1108  $\mu\text{m}$ , menores do que seus respectivos moldes termoplásticos. Essa redução nas alturas pode estar associada à contrações poliméricas após secagem, à forma geométrica e às dimensões escolhidas para obtenção das microagulhas, como também à consistência da pasta moldável, que, por não possuir um aspecto de fluido viscoso, impede a distribuição homogênea nas microcavidades com dimensões tão reduzidas, mesmo sob vácuo (OLHERO; LOPES; FERREIRA., 2016)

Contudo, a limitação no tamanho das agulhas moldas no contexto desse trabalho é benéfico, porque dimensionar as microagulhas à faixa submilimétrica permite que a inserção seja praticamente indolor. Todavia, mesmo conseguindo avançar muito na produção das microagulhas de PMMA de simples, ajustável e baixo custo, a resistência mecânica ainda é um fator limitante neste trabalho. Isto pode ser resolvido através do processo de revestimento.

Esse aspecto foi explorado por Choi e colaboradores (2005), em seu trabalho em que fabricaram microagulhas de polimetilmetacrilato (PMMA) usando a tecnologia de micromoldagem. Para examinar a capacidade de penetração na pele, foram usadas microagulhas de PMMA não revestidas (somente polímero) e microagulhas de PMMA revestidas com uma camada de metal (Ni) para atuar como eletrodos alternados adequados para eletroporação de células epidérmicas. Os resultados mostram que a matriz

composta apenas de PMMA não possuía resistência mecânica adequada para penetrar através da pele humana; em contrapartida, as microagulhas de PMMA revestidas com apenas 10 µm de camada de Ni eletrodepositada foram fortes o suficiente para serem inseridas na pele.

Em outro estudo, Ju e colaboradores (2020) desenvolveram sensor de espectroscopia Raman de superfície aprimorada para a detecção intradérmica *in situ* de glicose com base em uma matriz de microagulhas de baixo custo de poli (metilmetacrilato). Estas microagulhas foram revestidas com nanopartículas de prata para melhoria tanto do aspecto mecânico quanto do sinal Raman, para posterior incorporação do fármaco (1-decanotiol). Os resultados mostraram que as microagulhas obtidas possuíam boa resistência mecânica, mantendo sua integridade estrutural ao perfurar o estrato córneo. Além disso, a matriz MAs exibiu invasividade mínima à pele, pois a pele se recuperou bem sem qualquer reação adversa perceptível em 10 minutos após as medições.

O método de preparação da pasta moldável de PMMA para o processo de fabricação das microagulhas pela técnica da micromoldagem utilizado neste trabalho, embora sem excelente resistência mecânica, mostra resultados promissores, necessitando de ajustes, o que será realizado na continuação deste trabalho.

### 7.2.3 ENSAIOS DE ADSORÇÃO DE FÁRMACOS ÀS MICROAGULHAS DE PMMA

Para uma melhor compreensão dos fatores experimentais que implicariam em uma maior capacidade adsorptiva dos fármacos à superfície das microagulhas, foram realizados estudos preliminares por meio de um planejamento experimental completo  $2^2$ , apresentado na Tabela 2 (Materiais e Métodos). A Tabela 2 será novamente mostrada aqui para facilitar a compreensão dos resultados obtidos.

Tabela 2- Planejamento experimental para determinação das melhores condições para estudo de adsorção dos fármacos.

Experimento	Temperatura (°C)	Tempo (min)
1D	50	120
1Q		
2D	50	60

2Q		
3D	25	60
3Q		
4D	25	120
4Q		

Fonte: A autora (2024).

Os testes de adsorção foram realizados avaliando dois diferentes fármacos: Quercetina (experimentos 1Q, 2Q, 3Q e 4Q) e a Dexametasona (experimentos 1D, 2D, 3D e 4D). Estes fármacos foram escolhidos por terem sido relatados na literatura no tratamento de cicatrizes queloides.

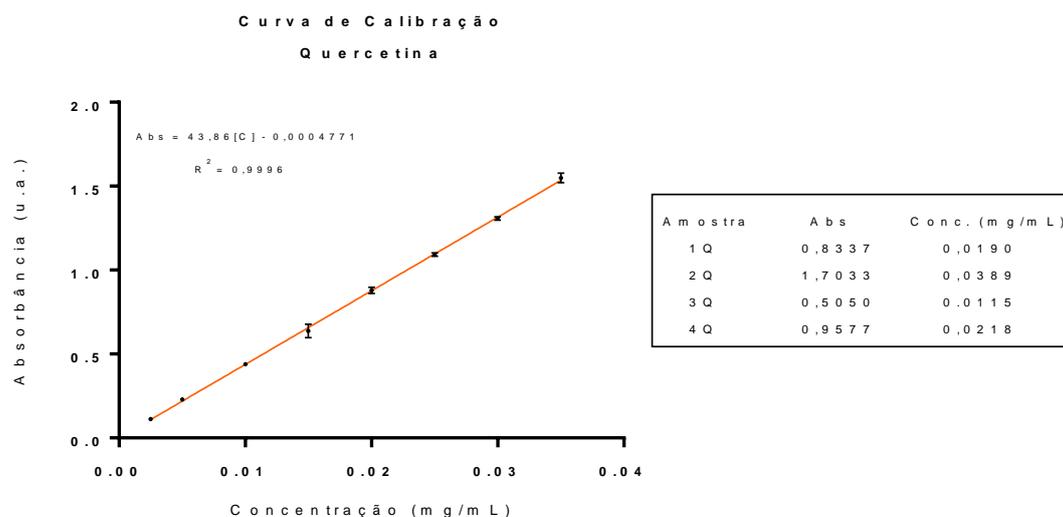
Dois fatores foram estudados: temperatura (25 e 50°C) e tempo (60 e 120 minutos) de contato entre as microagulhas de PMMA e soluções contendo cada um dos fármacos com concentração igual a 0,5 mol/mL.

Para os ensaios de dessorção, as agulhas já com os fármacos adsorvidos foram levadas ao banho ultrassônico por 2 horas, mergulhadas em água destilada. Assim, as concentrações da quercetina e dexametasona, antes e após o processo puderam ser analisadas em um espectrofotômetro.

A curva de calibração montada para a Quercetina e Dexametasona cobriu uma faixa de trabalho de 0,00 à 0,04 mg.mL<sup>-1</sup>. O coeficiente de correlação entre os pontos desta curva,  $R^2 = 0,9996$  e  $R^2 = 0,9932$ , indicaram, respectivamente, ajuste eficiente e comportamento linear para ambas as curvas, o que garantiu confiabilidade na determinação das concentrações das amostras do estudo, com base nas figuras 20 e 21.

Os resultados para a adsorção da Quercetina mostram que os melhores resultados foram obtidos no experimento 2Q (Figura 21), em que a temperatura foi de 50°C e no tempo de 60 minutos. Estes achados mostram que, para este fármaco, a adsorção foi temperatura-dependente e que, com o decorrer do experimento, a taxa de adsorção tende a cair. Isto pode estar relacionado a fenômenos de dessorção precoce, mostrando que parte do fármaco pode ser dessorvido com o passar do tempo, já que a amostra 1Q mostrou valor menor de concentração do fármaco.

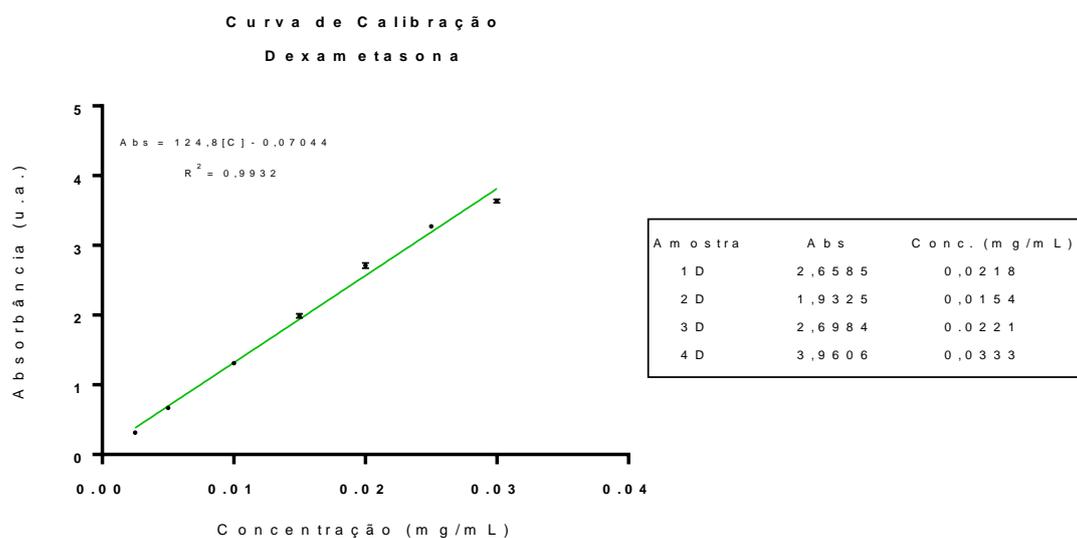
Figura 21- Curva de calibração para o fármaco Quercetina.



Fonte: A autora (2024).

Já para a Dexametasona, a adsorção à matriz de PMMA parece ser apenas tempo-dependente, já que os melhores resultados para a adsorção foram para o experimento 4D (Figura 22). Ao comparar os resultados com o experimento 1D, em que a temperatura é mais alta, percebe-se que há uma queda acentuada na concentração. Isto pode estar associado a mudanças estruturais na matriz de PMMA em temperaturas mais elevadas, forçando, novamente a uma dessorção precoce do fármaco contido na matriz (ROSSATO *et al.*, 2008)

Figura 22- Curva de calibração para o fármaco Dexametasona.



Fonte: A autora (2022).

Ambos os fármacos foram adsorvidos, admitindo os ensaios com concentrações mais elevadas, em magnitudes semelhantes, em torno de 0,035 mg/mL nos ensaios de dessorção. As estruturas dos dois fármacos são bastante distintas entre si. Enquanto que a quercetina é um flavonóide poli-hidroxilado, a dexametasona tem natureza esteroideal, sendo extremamente lipossolúvel. A concentração para a quercetina foi ligeiramente maior que para a dexametasona. E esta pequena diferença pode estar relacionada às condições dos ensaios: os ensaios de adsorção ocorrem em solução aquosa, o que pode ter feito com que a dexametasona se depositasse nas cavidades do polímero, de forma a escapar do meio.

### 7.3 BEADS

A abordagem para produção dos beads (micropartículas) surgiu como um possível artifício para encapsulamento dos fármacos quercetina e dexametasona revestindo as pontas das microagulhas para uma administração eficaz desses medicamentos. Essa técnica, além de fácil reprodutibilidade, pode promover um controle preciso da dose medicamentosa inseridas nas agulhas, bem como ajustar os tempos de meia-vida dos fármacos encapsulados para atingir o tecido alvo por um período prolongado, com mínima exposição sistêmica (LAM; GAMBARI, 2014; LUPO *et al.*, 2014).

As microcápsulas são geralmente produzidas dentro do tamanho que varia de 1 a 1000  $\mu\text{m}$  para permitir a eficiência do perfil de liberação controlada das principais substâncias ativas e estender a vida útil das substâncias aprisionadas (LAM; GAMBARI, 2014).

Dada essa motivação, foram desenvolvidos 4 sistemas de micropartículas compostos por: alginato, alginato com quercetina, alginato com dexametasona e a combinação do alginato com esses fármacos, conforme apresentadas na Figura 23. Percebeu-se que os beads de quercetina oxidaram rapidamente após sua produção. Desta forma, ascorbato de sódio foi adicionado à formulação para controlar a oxidação excessiva. Os beads obtidos são esféricos e a distribuição de tamanhos médios medidos com paquímetro e com uma régua, na faixa de 1,62 mm, Figura 24.

Objetivando maior controle e integridade desses sistemas microparticulados, foram realizadas as reticulações em diferentes fontes de cátions, como cloreto de

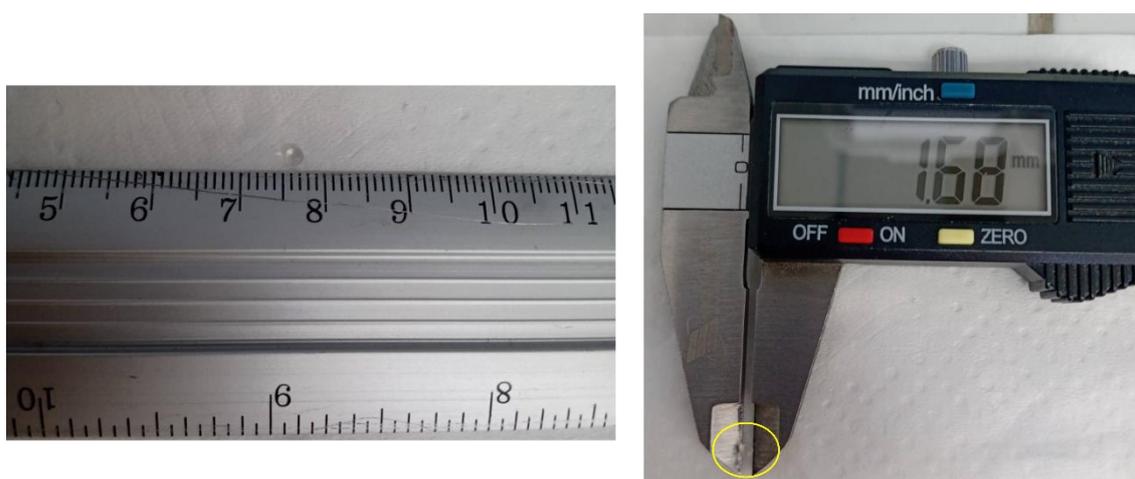
estrôncio e magnésio. Porém, os beads não apresentaram boa uniformidade, logo os experimentos seguiram gotejamento direto do gel de alginato na em solução de  $\text{CaCl}_2$  a 1 M.

Figura 23- Beads: Alg= alginato puro; A+D= alginato e dexametasona; A+Q= alginato, quercetina e ascorbato de sódio; D+Q= alginato com quercetina, dexametasona e ascorbato de sódio. Os beads mais escurecidos são aqueles sem a adição do ascorbato de sódio.



Fonte: A autora (2024).

Figura 24- Medição dos Beads em régua e paquímetro digital.



Fonte: A autora (2024).

A espectroscopia no infravermelho foi utilizada para investigar o encapsulamento dos fármacos nas micropartículas de alginato, através da análise de seus principais grupamentos funcionais, conforme ilustrado na Figura 25.

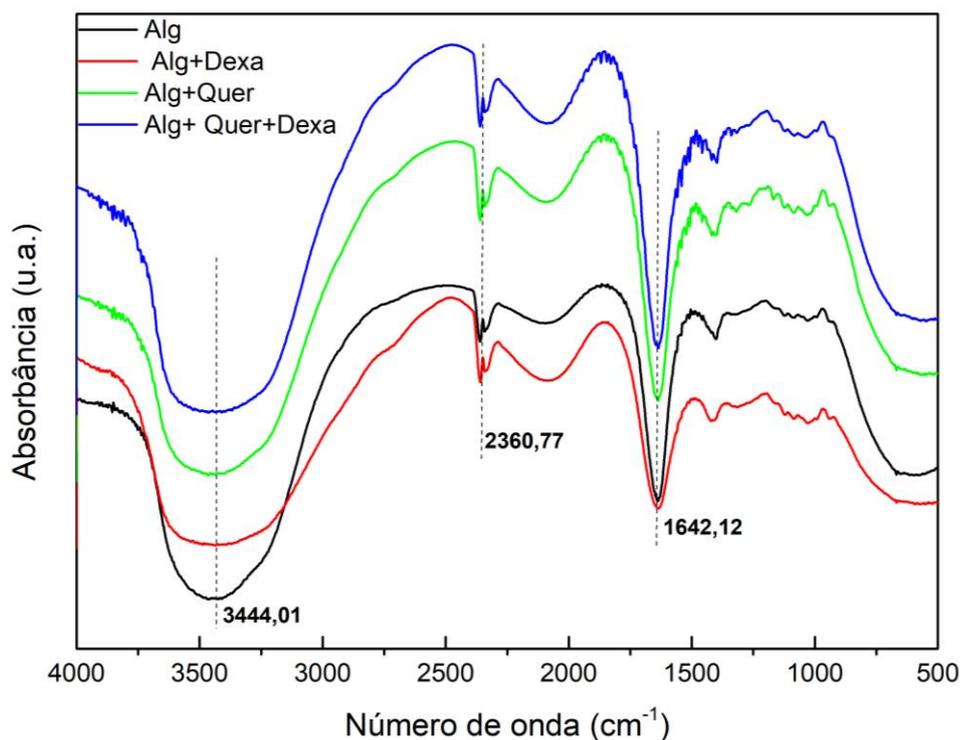
Pode-se observar que tanto no bead de alginato quanto nos beads dos fármacos, há fortes bandas de absorção na região  $3444\text{ cm}^{-1}$  referindo-se à vibrações de estiramento  $\nu(\text{O}-\text{H})$  e  $2360\text{ cm}^{-1}$  relacionado a vibração de torção O-H do ácido carboxílico. Já a banda com elevada intensidade observada na região  $1642\text{ cm}^{-1}$  atribui-se aos modos vibracionais de alongamento do  $\nu(\text{C}=\text{O})$  (CADENA-VELANDIA *et al.*, 2020). Como os perfis espectrais dos beads de alginato e dos beads com os fármacos estão idênticos aos beads de alginato puro, não é possível a identificação das possíveis interações entre o excipiente e os fármacos por infravermelho. Isto pode ter sido devido à técnica utilizada (prensa em pastilha de KBr), o que não possibilitou melhor homogeneização da amostra ao comprimir o bead na mistura com o KBr.

Cadena-Velandia e colaboradores (2020) desenvolveram micropartículas de alginato carreando quercetina preparadas por gelificação iônica. Para confirmar as interações entre o alginato e o fármaco, uma das técnicas de caracterização usada foi o infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR). Porém ele não reporta como ocorreu o preparo das amostras para realização do espectro no infravermelho.

Assim, a não identificação no presente estudo pode estar associada à forma de preparo das amostras para análise. Como não existe uma forma padronizada de preparo das amostras, os beads foram prensados junto com o KBr para formar das pastilhas, assim, as interações com a radiação foram medidas apenas na superfície de revestimento composta de alginato, não conseguindo medir interior das cápsulas onde possivelmente os fármacos estarão.

Com isso, observa-se que é necessário realizar novos métodos de preparo de amostras para serem analisadas por infravermelho, como também, utilizar outras técnicas de análise, entre as quais, a DSC para identificação dessas interações.

Figura 25- Espectros de FTIR dos beads de alginato e alginato com os fármacos.



Fonte: A autora (2024).

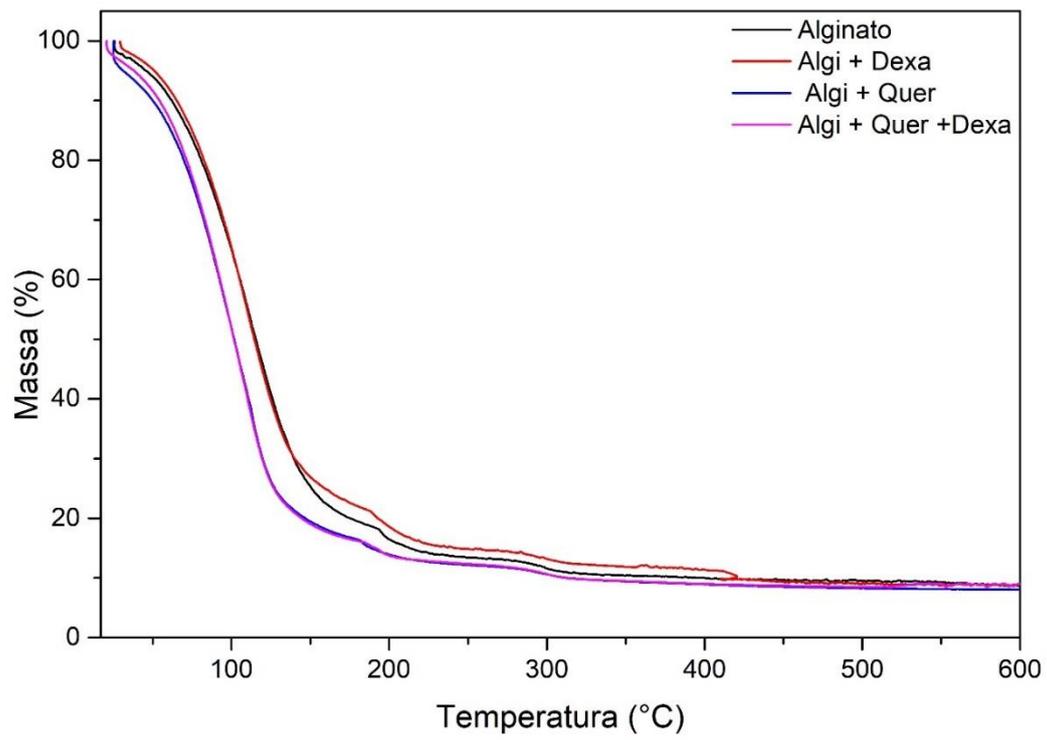
### Análise termogravimétrica (TGA)

A Figura 26 mostra os termogramas realizados para os beads preparados, a fim de identificar os eventos de perdas de massa em função da temperatura como as possíveis influências dos fármacos nas propriedades térmicas.

A curva TGA apresentada na cor preta é referente ao bead composto apenas de alginato. Esta curva apresenta dois eventos de perda de massa, sendo o primeiro acontecendo até 200 °C, relacionado à perda de água ligada aos grupos hidrofílicos do alginato, com cerca de 82% de massa perdida nesse processo. O segundo evento iniciado em 195°C, é atribuído à decomposição do alginato ou às interações entre as cadeias desse polímero com os íons cálcio, totalizando perda de 9,9%.

Observa-se ainda que as curvas dos beads contendo os fármacos são, praticamente, iguais às curvas do alginato. Isto indica que não houve alteração estrutural no alginato e que o TGA não é a técnica mais adequada para observar interações entre o alginato e os fármacos nos beads fabricados.

Figura 26- Análise Termogravimétrica dos beads de alginato e alginato com os fármacos.



Fonte: A autora (2024).

## 8 MICROAGULHAS OBTIDAS POR FOTORESINAS

### 8.1 MATERIAIS

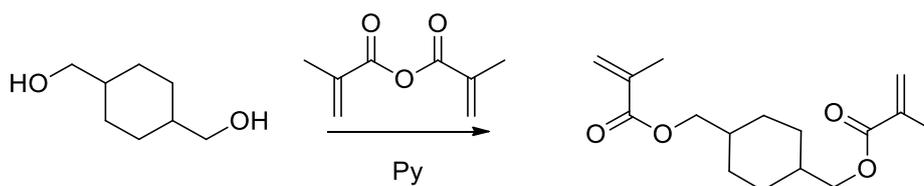
Ciclohexanodimetanol (mistura de isômeros cis e trans), anidrido metacrílico (MA), piridina, óxido de difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfina (TPO), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), obtidos da Sigma-Aldrich (Darmstadt, Alemanha). Glicerol, acetato de etila, ácido clorídrico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, sulfato de sódio anidro e isopropanol foram adquiridos da Labsynth (Diadema, Brasil). Floroglucinol (fluroglucina) procedência Êxodo Científica e Peróxido de Hidrogênio (30%) da Neon. O óleo de soja foi adquirido no mercado local. Todos estes reagentes eram de grau analítico e foram utilizados sem qualquer purificação adicional.

### 8.2 SÍNTESE DOS MONÔMEROS METACRÍLICOS

#### 8.2.1 Síntese de Ciclohexanodimetacrilato dimetacrilato (CHDM\_M)

Ciclohexanodimetanol (14,4 g; 0,1 mol), 30 mL de piridina, 40 mL de anidrido metacrílico e 125 mg (0,001 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados a um balão de fundo redondo. A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, a mistura foi lavada com água destilada e acidificada com ácido clorídrico para neutralizar a piridina. Adicionou-se acetato de etila (2 x 40 mL) para extrair o produto orgânico. As fases orgânicas foram separadas, lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador. Os resíduo remanescentes foram filtrados com a utilização de carvão ativado, rendendo 19,1 gramas de dimetacrilato de ciclohexanodimetanol (CHDM) como um sólido incolor (rendimento de 68%). A figura 27 ilustra de forma resumida a síntese desta reação.

Figura 27- Representação das reações de síntese do CHDM metacrilato.

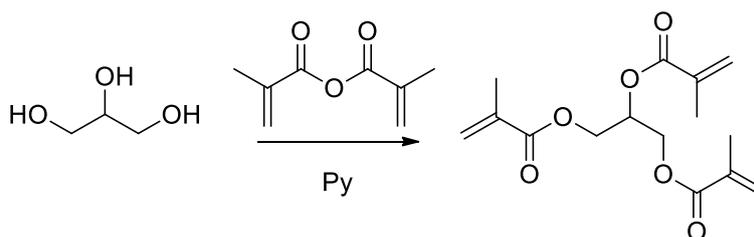


Fonte: A autora (2024).

### 8.2.2 Síntese de Trimetacrilato de Glicerol (Glicerol\_M)

A síntese do trimetacrilato de glicerol (Glicerol\_M) seguiu a metodologia descrita por Fei e colaboradores em que 7,3 mL de glicerol (9,2 g; 0,1 mol), 40 mL de piridina, 60 mL de anidrido metacrílico e 125 mg (0,001 mol) de 4- dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionadas sequencialmente a um balão de fundo redondo (FEI *et al.*, 2019). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Após esse período, a mistura foi lavada com água destilada e acidificada com ácido clorídrico para neutralizar a piridina. Acetato de etila (2 x 50 mL) foi adicionado para extração. As fases orgânicas foram separadas, lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi seco a vácuo durante duas horas, produzindo 24,6 gramas de trimetacrilato de glicerol como um óleo incolor (rendimento de 83%).

Figura 28- Representação das reações de síntese do glicerol metacrilato.

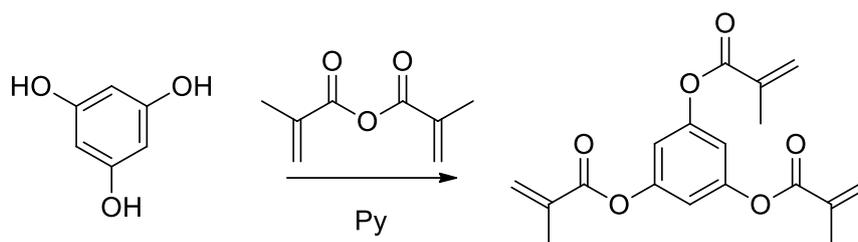


Fonte: A autora (2024).

### 8.2.3 Síntese de Trimetacrilato de floroglucinol (Floro\_M)

Para a síntese do trimetacrilato de floroglucinol (31,5 g; 0,25 mol), 100 mL de piridina, 150 mL de anidrido metacrílico e 125 mg (0,001 mol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foram adicionados a um balão de fundo redondo. A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, a mistura foi lavada com água destilada e acidificada com ácido clorídrico para neutralizar a piridina. Adicionou-se acetato de etila (3 x 50 mL) para extrair o produto orgânico. As fases orgânicas foram separadas, lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em rotaevaporador. O produto foi seco a vácuo durante duas horas, produzindo um sólido amarelo opaco.

Figura 29- Representação das reações de síntese do floroglucinol metacrilato.



Fonte: A autora (2024).

#### 8.2.4 Síntese de epoxidação e metacrilização do óleo de soja (ESBO\_M)

A síntese de epoxidação do óleo de soja (OES) foi adaptada seguindo a literatura (SAITHAI *et al.*, 2013). Onde em um balão de fundo redondo sob agitação magnética e aquecimento de 60 °C foram adicionados 50mL de óleo de soja comercial e 20mL de ácido fórmico. Logo após, 0,05 mL de ácido sulfúrico (usado como catalisador da reação) e 120 mL de peróxido de hidrogênio (30%) foram adicionados ao balão. Após total adição dos reagentes de partida, esse sistema foi mantido a 50 °C por 5 horas. Posteriormente, a reação foi extraída 50 mL de acetato de etila e 100 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo. Por fim, o resíduo foi seco a vácuo por 24 horas, rendendo aproximadamente 40 mL de óleo de soja epoxidado incolor e inodoro. O óleo de soja epoxidado, foi obtido com duas finalidades, plastificante nas reações subsequentes e como precursor (consistindo na primeira etapa) para obtenção do óleo de soja metacrilado.

Para a etapa de metacrilização do óleo de soja epoxidado, contou com duas etapas: a primeira seguiu-se de forma semelhante ao seu processo de epoxidação, sendo e ao final da reação (5h) ao invés de extraída com acetato de etila, foram adicionados 50mL de água destilada e 0,5mL de ácido, sob agitação mecânica por 20 min. Após isso, foi extraída com aproximadamente 50mL de acetato de etila e rotaevaporada. A esse produto obtido (óleo) aproximadamente 50mL fora adicionado 70mL de piridina sob agitação magnética, seguido de 50 mL de anidrido metacrílico. A mistura foi mantida sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Posteriormente, foram realizadas sucessivas lavagens com água destilada e adição de ácido clorídrico até pH 0 para garantir que toda piridina fosse retida do meio reacional. Afim de retirar excesso de ácido, essa solução foi lavada com mais água destilada e neutralizada com solução de bicarbonato de sódio saturado e extraída

com aproximadamente 50mL de acetato de etila. Com o funil de separação, as fases foram separadas e rotapadoras, resultando no óleo de soja metacrílico.

### 8.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MONÔMEROS METACRILATOS

As técnicas empregadas para a caracterização são empregadas para identificar as mudanças químicas e estruturais ocorridas durante a reação metacrilização dos monômeros. Para isso:

**Ressonância magnética nuclear:** Foi realizada a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN-<sup>1</sup>H) e Carbono (RMN-<sup>13</sup>C), em equipamento VARIAN modelo UNMRS 400 MHz à temperatura ambiente. Clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) foi usado como solvente para todas as amostras e usando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os picos relativos foram integrados para quantificar a funcionalidade dos grupos metacrilato nos monômeros. As medidas foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE. Os resultados foram tratados utilizando software Mnova, versão 14.3.

**Espectroscopia por infravermelho:** A partir da Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier, foram investigados os modos vibracionais presentes nos compostos na região compreendida entre 4000 cm<sup>-1</sup> a 400 cm<sup>-1</sup>. O experimento foi registrado no Perkin Elmer, Spectrum 400, realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

### 8.4 PREPARAÇÃO DOS PROTÓTIPOS E TESTE DE BANCADA

Baseando-se nas composições resinas comerciais que possuem de 20-80% de monômeros e/ou oligômeros, a preparação dos protótipos fotopolimerizáveis em diferentes combinações dos monômeros de bases metacrilato sintetizados anteriormente, de acordo com as composições mostradas na Tabela 4, foram adicionados a um frasco âmbar, seguido da adição de fotoiniciador óxido de difenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfina (TPO), adicionado indispensavelmente para iniciar as polimerizações. Em seguida, as misturas foram deixadas em banho ultrassônico, para garantir a completa dissolução do fotoiniciador e homogeneidade das resinas.

Tabela 3- Composições das resinas (em %, p/p).

Protótipo	GlicerM	CDMM	ESBO	FloroM	ESBOM	TPO
1	25	70	5	---	---	1
6	---	35	25	43		0,4
7	28	---	14	---	56	0,5

Fonte: A autora (2024).

O pré-teste de bancada foram realizados, afim de investigar a eficácia na fotoreticulação de cada formulação obtida antes de serem levadas a impressora 3D. Assim, simulado de forma semelhante as condições da impressora, 2 mL de cada formulação adicionada em eppendorf foram expostas a um refletor de luz led 405 nm modelo SL12UV irradiância de 5W na bancada.

#### 8.4.1 Modelagem e impressão dos corpos de prova e matrizes das microagulhas

O design de todos os materiais impressos fora projetado no software livre, freecad versão 0.20 e/ou meshmixer, e impressos usando a impressora 3D AnyCubic Photon Mono 4K (Brasil) com recursos de alta resolução XY de 35µm, e a resolução do eixo Z pode ser ajustada entre 0,01mm. Com volume de construção de 132mm(L) x 82mm(L) x 165mm(A) e utiliza como fonte de luz, o led com comprimento de onda a 405 nm. A Impressora 3D AnyCubic Photon Mono é equipada com um LCD ultra 4K de 2,8 polegadas, monocromático com resolução de 4098 x 2560 pixels.

Os corpos de prova foram modelados em formato cilíndrico com dimensões 2,5x7,5 mm e impressos em diferentes tempos de exposição 12',18'e 24' a partir das resinas desenvolvidas para avaliar a qualidade imprimível, reprodutibilidade e dureza shore D.

Após a etapas de impressão, todos os corpos de provas foram submetidos a lavagem com álcool isopropílico, com o intuito de remover os resíduos de resina líquida remanescente e curados por 2 min na máquina de lavagem e cura Anycubic Wash & Cure Plus. As dimensões dos corpos de prova cilíndricos curados foram medidas com paquímetro digital (Mundo das Ferramentas do Brasil, Ltda) com precisão de 0,01mm.

Corpos de prova também foram modelados e impressos de acordo com modelo D638 tipo V da American Society of Testing Materials (ASTM) em uma escala de 50%. O tempo de exposição foi ajustado para 18s para cada camada com uma espessura de camada projetada de 50µm. Sucedendo com a lavagem em álcool isopropílico e cura por 2 min na máquina de lavagem e cura Anycubic Wash & Cure Plus. As dimensões como,

comprimento total, largura total e espessura de cada barra de tração foram medidas usando um paquímetro digital, para posterior ensaios mecânicos de tração.

Para produção das microagulhas, foram projetada 100 microagulhas em formato cônico, com 1,0 mm de altura e 500  $\mu\text{m}$  de base uniformemente organizadas em uma área de 10,5 mm  $\times$  10,5 mm. Este arquivo projeto foi exportado em formato Standard Triangle Language (.STL), importado para o software photon workshop 64, centralizado na área de construção com microagulhas orientadas ao longo do eixo x e exportado como um arquivo (.OBJ). Espessuras de camada de 50  $\mu\text{m}$  e tempo de exposição durante a impressão das MAs foram ajustados para 60s.

## 8.5 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES E IMPRESSÃO DAS MICROAGULHAS

**Propriedades reológicas:** O reômetro de placas paralelas Anton Paar Physical foi usado para analisar as propriedades reológicas das resinas desenvolvidas de acordo com a ISO 6721-10. A geometria das placas era de 25 mm e a distância entre as duas placas eram de 0,5 mm. As medições foram realizadas a temperatura ambiente (25 °C) a uma taxa de cisalhamento de 0,1 a 100  $\text{s}^{-1}$ . Realizadas no Departamento de Física da UFPE.

**Espectroscopia por infravermelho:** A partir da Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier, também foi realizada para investigados os modos vibracionais presentes nas microagulhas obtidas após a etapa de fotopolimerização na região compreendida entre 4000  $\text{cm}^{-1}$  a 400  $\text{cm}^{-1}$ . O experimento foi registrado no Perkin Elmer, Spectrum 400, realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

**Análise termogravimétrica (TGA):** As análises de TGA foram realizadas em um analisador termogravimétrico Shimadzu TGA-60/60H, utilizando-se fluxo de nitrogênio, com taxa de aquecimento de 10 °C/min até 700 °C. Medidas realizadas no laboratório BSTR/UFPE.

**Microscopia óptica:** Após a fabricação, as microagulhas impressas foram visualizadas em um microscópio USB digital modelo play 16 (PlayShop Eletronicos) para avaliar a qualidade e o padrão de distribuição de microagulhas.

**Microscopia eletrônica de varredura:** As microagulhas foram revestidas com ouro e visualizada em equipamento Tescan Mira 3 com voltagem de aceleração entre 5 e 10 kV para medir as dimensões e morfologia das agulhas antes e após os ensaios mecânicos de compressão, analisadas pelo software ImageJ. As medidas foram realizadas no Laboratório de Materiais Híbridos, Interfaces e Coloides do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

**Teste Mecânico de Tração:** Os testes de tração foram realizados nos corpos de prova “gratava” impressas em 3D, medidos na máquina EMIC com célula Trd 22 em temperatura ambiente ( $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Seguindo as diretrizes do padrão ASTM D638-2014, a taxa de deformação para o teste de tração foi escolhida para ser 0,1 mm/min. As análises foram feitas em triplicatas para cada resina obtida. A resistência à tração foi definida como a tensão de falha suportada pelo corpo de prova durante um teste de tração. Realizados no Instituto Nacional de Tecnologia em União e Revestimento de Materiais (INTM) da UFPE.

**Testes Dureza:** Para este ensaio foi utilizado o equipamento para dureza Shore D (aparelho Romacci), segundo a norma ASTM D2240-05, foi realizada utilizando um durômetro digital portátil.

**Teste Mecânico de Compressão:** A máquina EMIC com célula Trd 22, foi usada para determinar a resistência à compressão das microagulhas. As matrizes foram fixadas na superfície plana de uma placa de base de aço inoxidável com um sensor de movimento. Foi selecionada uma velocidade constante de 5 mm/min e a distância inicial da ponta da agulha ao encaixe foi fixada em 10 mm. Em seguida, foi registrada a força para mover a montagem em função do deslocamento na compressão. Esses testes foram realizados no Instituto Nacional de Tecnologia em União e Revestimento de Materiais (INTM) da UFPE.

**Preparação de amostras de pele:** A pele da barriga suína obtida no matadouro local foi lavada com PBS 10 mM, embrulhada em papel alumínio e armazenada no freezer a  $-80^\circ\text{C}$ . Para realizar os experimentos, a pele armazenada foi descongelada em temperatura ambiente por aproximadamente 1h. Depois de completamente descongelada, a espessura total da pele suína foi lavada com solução de PBS 10 mM e toda parte subcutânea foi

cortada com bisturi, e cortadas em pedaços de  $2 \times 2$  cm<sup>2</sup> para a realização dos estudos seguintes.

**Estudos de Inserção das microagulhas:** Para confirmar a resistência das microagulhas em perfurar a pele através da criação de orifícios do tamanho de microm, a técnica de coloração da pele suína usando solução de azul de metileno foi empregada (WU *et al.*, 2021). Os microcanais criados pelas microagulhas foram corados com solução de azul de metileno (10mg/mL em água deionizada) e visualizados no microscópio digital USB para comprovar a microperfuração da pele.

**Estudos de Inserção usando Parafilm M:** O parafilm (filme Parafilm “M” Laboratory, American) com uma espessura de camada 125  $\mu$ m foi usado como um sistema de modelo de pele humana previamente validado para determinar as propriedades de inserção das matrizes das microagulhas (LARRAÑETA *et al.*, 2014). Para isso, a folha de parafilm foi dobrada em oito camadas e arranjos de microagulhas foram inseridos manualmente por 30s e analisado pela tomografia de coerência óptica (OCT). As MAs foram então removidas da camada de parafilm. As camadas de parafilm foram separadas uma a uma e o número de orifícios e a largura dos orifícios em cada camada foram avaliados usando um microscópio óptico. Os locais de inserção no Parafilm foram observados sob microscópio óptico para estudar as propriedades mecânicas das agulhas. A uniformidade mecânica das microagulhas foram estimadas a partir das dimensões dos poros da primeira camada.

**Tomografia de Coerência Óptica (OCT):** Foi empregado para visualizar a inserção transversal das microagulhas em parafilm e pele suína. Com a pele suína previamente preparadas, o centro da pele (local de tratamento desejado) foi esticado com os dedos antes de inserir manualmente as microagulhas com o polegar, com uma força relativamente uniforme de aproximadamente 35 N (confirmado por uma balança). O equipamento usado foi o Ganymede SD-OCT, com comprimento de onda central: 930nm, largura de banda: 100nm resolução axial: 5.8 $\mu$ m (ar)/ 4.4 $\mu$ m (água) resolução lateral: 8 $\mu$ m, Imaging depth: 2.7mm. As imagens obtidas foram analisadas com o software ImageJ. Realizadas no Laboratório de fotônica UFPE.

**Ensaio histológico:** A pele suína tratada com microagulhas foi seccionada verticalmente (seções de 10  $\mu$ m de espessura) e foram então submetidas à coloração de

hematoxilina e eosina (H&E) para estudar as camadas da pele na qual as microagulhas poderiam alcançar (PURI *et al.*, 2021). As imagens foram registradas com um microscópio Nikon Eclipse Ci e o software ImageJ foi usado para avaliar a profundidade da perfuração. As análises foram realizadas no laboratório de histotécnica do Departamento de Histologia e Embriologia da UFPE.

**Teste de biocompatibilidade *in vitro*:** A viabilidade celular das microagulhas foram testados quanto à viabilidade celular em linhagem de célula VERO (ATCC CCL-81) através do método de ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). As células ( $1 \times 10^6$ /mL) foram cultivadas em meio de crescimento RPMI 1640 enriquecido com Soro bovino fetal (10%) e antibiótico (1%) adicionadas em placas de placas de 24 poços incubados por 24 horas até a 37° C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após 24h de incubação as microagulhas com 1cm<sup>2</sup> foram adicionadas aos poços e incubadas por 24h horas. Após isso, 10 µl de solução de MTT foram adicionados e incubados por 4 horas; os meios foram descartados e o formazan formado foi diluído em 100 µl de DMSO. Finalmente, o formazan diluído foi medido usando um leitor de placas (Thermo Scientific Multiskan SkyHigh Microplate Spectrophotometer) a  $\lambda$  595 nm. O controle negativo foi feito apenas com células e meio de cultivo. O ensaio foi realizado em triplicata.

## 9 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 9.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MONÔMEROS METACRÍLICOS

#### 9.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

As resinas utilizadas no processo da fotopolimerização apresentam composição majoritariamente de monômero e oligômeros monofuncional e/ou multifuncional e um sistema de fotoiniciadores. A funcionalização dos monômeros com grupos metacrilatos possibilitam tempos de cura mais rápidos e reduzem a quantidade de reticuladores necessária para produção de materiais desejáveis.

Partindo dessa premissa, inicialmente, foram selecionados os precursores, tais como ciclohexanodimetanol (CHDM), glicerol, floroglucinol, com o intuito de introduzir em suas estruturas os grupos funcionais metacrilato, mais reativos. As reações de metacrilatação, ocorreram na presença do anidrido metacrílico e piridina por 12h temperatura ambiente. Para a obtenção do de óleo de soja metacrilado, consistiu em converter primeiro as ligações duplas do triglicerídeos a um epóxido e, em seguida, abrir os grupos epóxi com o anidrido metacrílico.

A reação de metacrilatação resultou na formação dos monômeros funcionalizados, conforme esperado, mostrando-se uma reação simples e de fácil realização. O termino das reações foram determinados por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando sílica como fase estacionária. As vantagens na realização desta reação incluem, reprodutibilidade e dispensa longas etapas de purificação, resultando em síntese de rápida execução. O processo para purificação dos monômeros metacrílicos, contou apenas com a extração simples, seguida utilização de carvão ativado para eliminar quaisquer impurezas ou reagentes não consumidos no meio reacional.

Os produtos obtidos foram analisados por RMN de próton ( $^1\text{H}$ ) para a confirmação da adição dos sítios ativos nos monômeros sintetizados. Nesse sentido, a Figura 30 mostra o espectro de RMN de próton  $^1\text{H}$  do ciclohexanodimetanol (CHDM) metacrilato, e nele podem ser observados deslocamentos, em ppm, atribuídos aos sinais em 6,06–5,51ppm, duplo dubleto, associados aos prótons das unidades metacrílicas incorporados como uma mistura de isômeros *cis* e *trans* a estrutura do ciclohexanodimetanol (C=C), respectivamente (OKAMOTO; FURUSHO; ENDO, 2022).

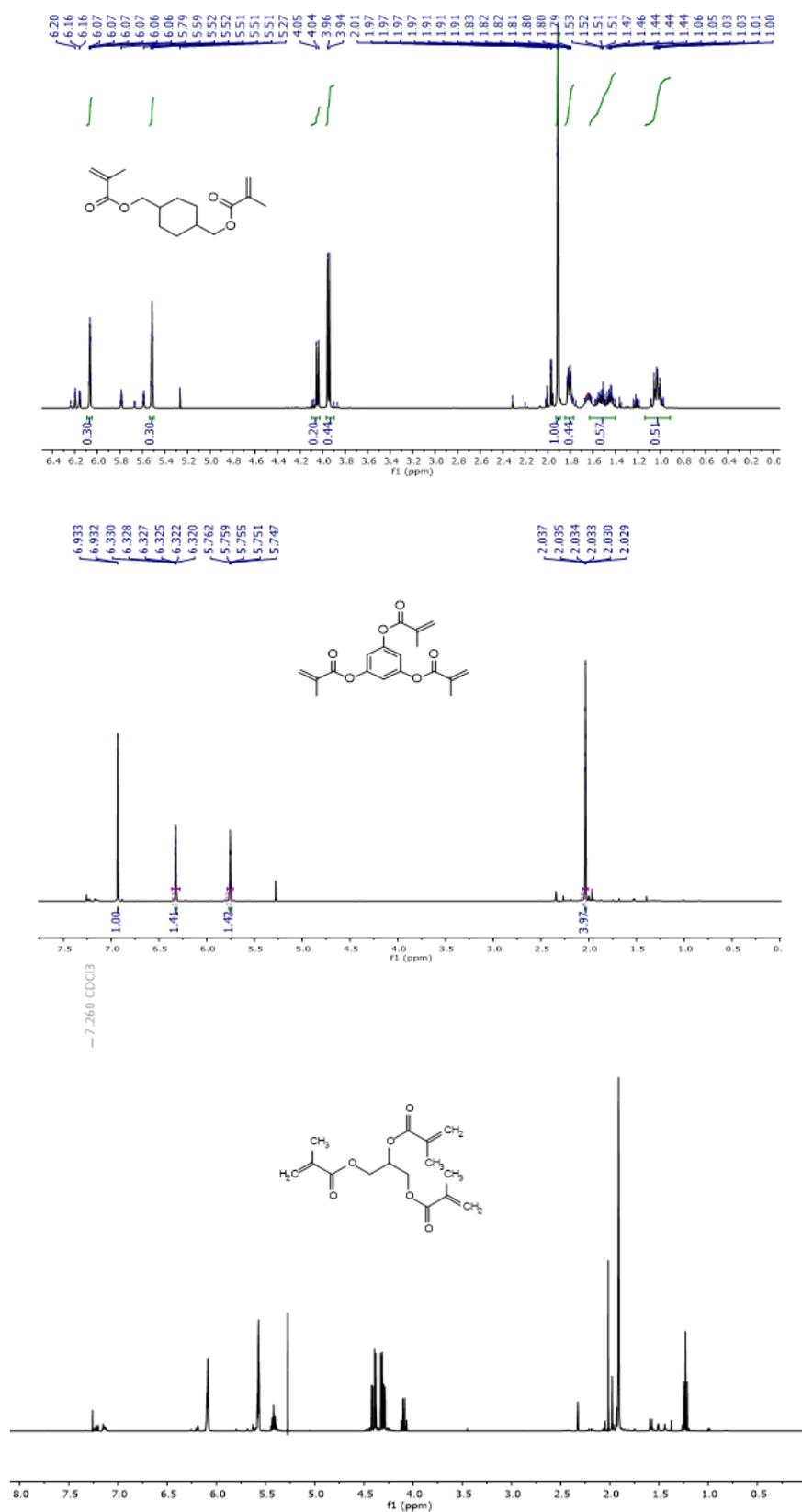
Os sinais dubletos centrados em 4.75 ppm e 3.95 são atribuídos aos metilenos ligados aos grupos metacrílicos ( $-\text{CH}_2-$ ), também como uma mistura de isômeros cis e trans. Resultados semelhantes foram reportados por Baikerikar e colaboradores (2010), onde o espectro de RMN, apresentaram padrão típico de 6,4-5,8 ppm correspondendo evidentemente aos prótons acrílicos e dubleto a 3,98 ppm é atribuído aos metilenos ligados aos grupos acrílicos (BAIKERIKAR; TULCHINSKY; ARGYROPOULOS, 2010).

Ainda nesse sentido, pode-se observar o sinal intenso em 1.91 ppm referente triplete das metilas ( $\text{CH}_3$ ). Como o 1,4-dimetacrilato formado pode comportar isomerias cis e trans, é possível inferir que a forma prevalecente é a trans, identificadas através dos multipletos (m) na faixa de 0,96–1,83 ppm atribuídos aos prótons no anel ciclohexano. Na qual, o primeiro multiplete na faixa de 1.06 – 1.00 ppm, atribuídos aos quatro prótons  $\text{CH}_2$  axiais, e em 1.56 – 1.40 ppm quatro prótons  $\text{CH}_2$  equatoriais. Finalmente, o sinal de multiplete aparecem com deslocamento químico maior, na faixa 1,82-1,79 ppm atribuídos aos hidrogênios do anel mais desblindados nas posições 1 e 4 próximos aos grupos metacrílicos (BAIKERIKAR; TULCHINSKY; ARGYROPOULOS, 2010; OKAMOTO; FURUSHO; ENDO, 2022).

Para o RMN de próton  $^1\text{H}$  do floroglucinol mostrado na Figura 30, pode-se observar o sinal dubleto em 6,93 referente aos três prótons do anel aromático. A presença do duplo dubleto em 6,32 e 5,75 correspondem aos prótons da ligação dupla de grupos grupo terminal metacrilato e o sinal duplo-dubleto atribuído aos prótons metila dos três grupos terminais metacrilato (2,03 ppm,  $\text{CH}_3$ ) comprovaram a reação de metacrilatação (JAILLET *et al.*, 2016; YADAV *et al.*, 2018).

Analisando o do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do glicerol metacrilato (Figura 30) é possível identificar os deslocamentos químicos referentes a funcionalização bem sucedida identificadas os picos 6,08-5,27 ppm, ambos singletos, são atribuído aos grupos metacrilatos ( $-\text{C}=\text{CH}_2$ ), o multiplete na faixa de 5,41–5,29 ppm correspondem aos prótons da unidade linear do glicerol (m, 1 H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), o duplo dubleto em 4,42–4,28 ppm são atribuídos os quatros hidrogênios da cadeia linear do glicerol ( $-(\text{O})\text{COCH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-$ ) e na faixa de 2,01-1,91 ppm o sinal característico dos hidrogênios do grupamento metila ( $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ) (SAVE *et al.*, 2002; WANG, Qianhe; THOMAS; SOUCEK, 2023).

Figura 30- Espectro de próton do Ciclohexanodimetacrilato dimetacrilato, trimetacrilato de floroglucinol e trimetacrilato de glicerol, respectivamente.



Fonte: A autora (2024).

### 9.1.2 Espectroscopia Vibracional por Infravermelho (FTIR) dos monômeros metacrilatos

Com o auxílio da espectroscopia de infravermelho, foi possível também identificar as inserções dos grupos metacrilatos na estrutura dos monômeros sintetizados, comparativamente ao espectro vibracional dos seus precursores de partida, apresentados na Figura 31. Todos os monômeros sintetizados mostraram uma forte banda de absorção em torno de  $1743\text{ cm}^{-1}$  floro\_M,  $1725\text{ cm}^{-1}$  glicol\_M,  $1720\text{ cm}^{-1}$  para o CHDM\_M e  $1738\text{ cm}^{-1}$  ESBO\_M, correspondente as características de absorção das vibrações de estiramento da carbonila ( $\text{-C=O}$ ) dos grupos éster, ausentes nos precursores, confirmando assim a funcionalização dos monômeros com os grupos metacrílicos (SHAN *et al.*, 2020).

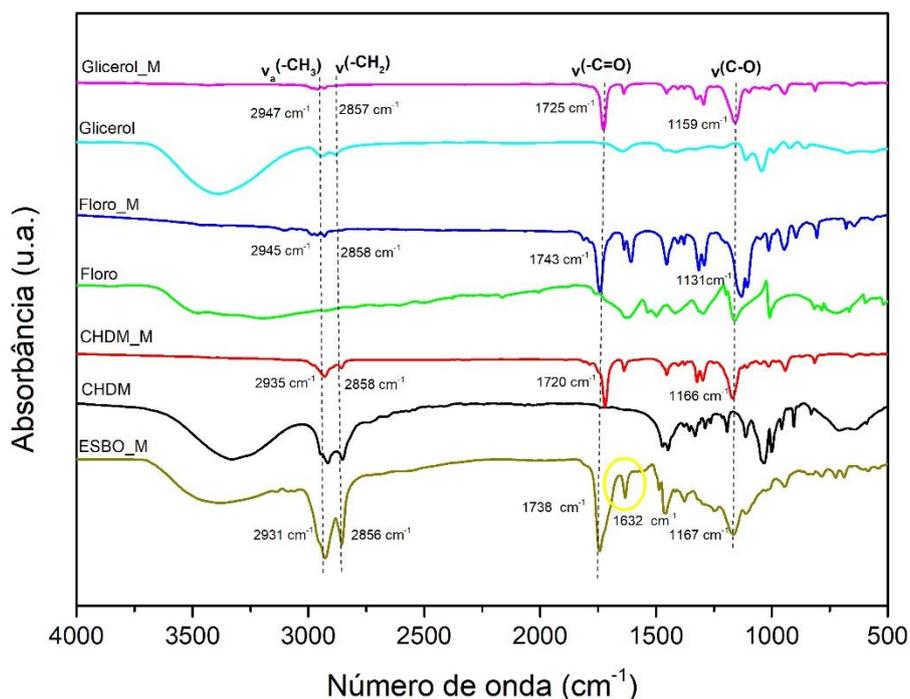
Tal evidencia torna-se ainda mais pronunciada pelas bandas em torno de  $1167\text{ cm}^{-1}$ ,  $1166\text{ cm}^{-1}$ ,  $1159\text{ cm}^{-1}$  e  $1131\text{ cm}^{-1}$  que foram atribuídos a vibrações de estiramento C-O do grupo éster, respectivamente ao ESBO\_M, CHDM\_M, glicol\_M e floro\_M.

Outra banda de absorção significativamente diferente é observada no espectro em  $1639\text{ cm}^{-1}$  (floro\_M),  $1637\text{ cm}^{-1}$  (CHDM\_M),  $1632\text{ cm}^{-1}$  (ESBO\_M) e  $1631\text{ cm}^{-1}$  indicando a presença de funcionalidade vinila ( $\text{C=C}$ ) na porção metacrilato (FEI *et al.*, 2019; SAITHAI *et al.*, 2013; VOET *et al.*, 2018).

As bandas centradas em torno de  $2947\text{ cm}^{-1}$  (glicol\_M),  $2945\text{ cm}^{-1}$  (floro\_M),  $2935\text{ cm}^{-1}$  (CHDM\_M) e  $2931\text{ cm}^{-1}$  (ESBO\_M) foram relacionadas as vibrações de estiramento assimétrico das ligações C-H do grupo  $\text{-CH}_3$  advindo dos metacrilatos. Como também, as vibrações de estiramento simétrico do  $\text{-CH}_3$  em  $2858\text{ cm}^{-1}$  para o floro\_M,  $2895\text{ cm}^{-1}$  Glicol\_M,  $2890\text{ cm}^{-1}$  para o CHDM\_M e  $2856\text{ cm}^{-1}$  para o ESBO.

As bandas largas de absorção entre  $3400$  a  $3300\text{ cm}^{-1}$  dos precursores, característicos das vibrações de estiramento da hidroxila, após a síntese, deram lugar ao pico de absorção em aproximadamente  $3427\text{ cm}^{-1}$  (Glicol\_M),  $3460\text{ cm}^{-1}$  (floro\_M) e  $3405\text{ cm}^{-1}$  (CHDM\_M) relacionado ao estiramento C-H do grupo  $\text{=CH}_2$  carbono  $\text{sp}^2$  dos grupos metacrilatos, como pode ser vista na região ampliada ( $3900$  a  $300\text{ cm}^{-1}$ ) da Figura 31. Diante de tais resultados, corroborados com a ressonância magnética nuclear, confirmam a funcionalização bem sucedida dos grupos metacrilatos aos precursores monoméricos.

Figura 31- Espectro vibracional de FTIR dos precursores e monômeros metacrilatos.



Fonte: A autora (2024).

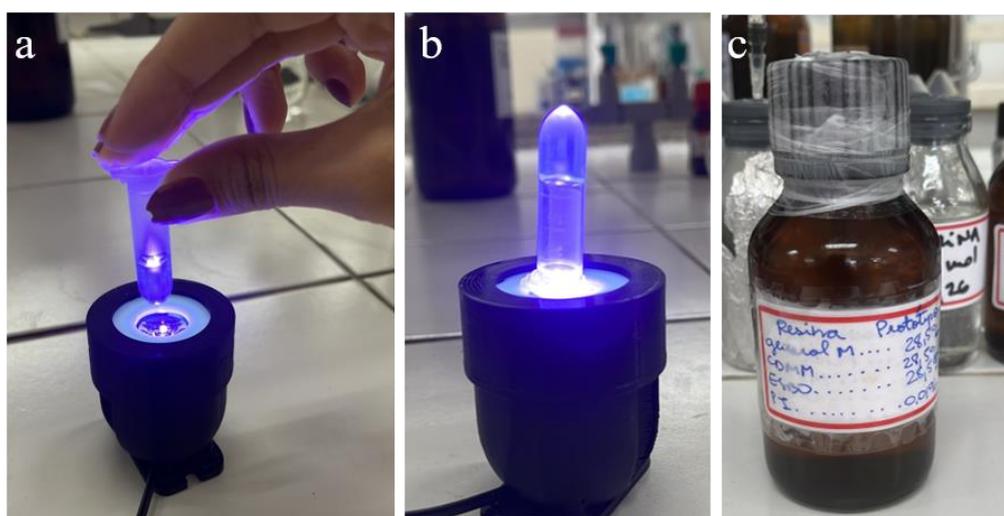
## 9.2 CARACTERIZAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

Após a etapa funcionalização dos monômeros com os grupos metacrilatos, suficientemente reativos e, portanto, aptos para produção de resinas fotopolimerizáveis para impressão 3D. O objetivo principal do presente estudo, contou com o desenvolvimento de resinas fotopolimerizáveis de base biológica, a fim de investigar as propriedades térmicas, mecânicas, processamento de cura, para otimização e avaliação do seu desempenho na impressão 3D de microagulhas.

No tocante, foram conduzidos vários testes de bancada nos quais foram combinados diferentes monômeros metacrilatos (GlicerM, FloroM, CHDMM e ESBOM) com o fotoiniciador óxido de difenil (2,4,6-trimetilbenzoi) fosfina (TPO), em diferentes proporções para averiguar a melhor conversão (cura), quando submetida ao refletor de luz azul 405 nm. A justificativa para a utilização desse refletor na fotopolimerização dos protótipos recém-desenvolvidos está relacionada ao processo de polimerização radicalar, que é iniciado pela absorção da luz azul (emitida pelo refletor) pelo TPO (fotoiniciador).

Isso, por sua vez, desencadeia a formação de radicais livres e inicia a reação em cadeia, imitando assim o processo de fotopolimerização das impressoras 3D de tecnologia MSLA (OZÓG *et al.*, 2022). As formulações (ependorf 2 mL) que polimerizavam em poucos minutos (aproximadamente 1 min), observada visualmente, eram configuradas como fortes candidatas a serem protótipos escalonáveis para impressão 3D, como representado na Figura 32.

Figura 32- a) Exemplo da irradiação com refletor azul na fotoresina. b) 1min após da polimerização c) Escalonamento da fotoresina.



Fonte: A autora (2024).

Diante disso, três fotoresinas formuladas demonstram potencialidade adequadas para impressão 3D. Denominadas como protótipo 1 (70:25% p/p de CHDMM:GlicerM) protótipo 6 (43:35% p/p FloroM:CHDMM) e protótipo 7 (56:28% p/p ESBOM:GlicerM).

Além dos monômeros, foi incorporado o aditivo ESBO como agente plastificante e o fotoiniciador TPO (a quantidade detalhada foi descrita na metodologia) para todas as composições. Vale ressaltar que, para manter o processo o mais sustentável possível, não foi utilizado solventes orgânicos nas formulações.

### 9.2.1 Comportamento Reológico das fotoresinas

O comportamento reológico, mais especificamente a viscosidade, que é a medida da resistência de um fluido ao fluxo, desempenha função indispensável na produção de

resinas fotopolimerizável. Pois influencia diretamente nos parâmetros com precisão, qualidade e velocidade de impressão. Resinas com viscosidade elevada tendem a resistir ao fluxo e polimerizam-se mais lentamente, ocasionando distorções entre as camadas do material impresso (LIGON *et al.*, 2017). Já no outro extremo, resinas com viscosidade muito baixas não aderem adequadamente a plataforma de construção, dificultando o processo de impressão de forma controlada e contínua (LUO *et al.*, 2019).

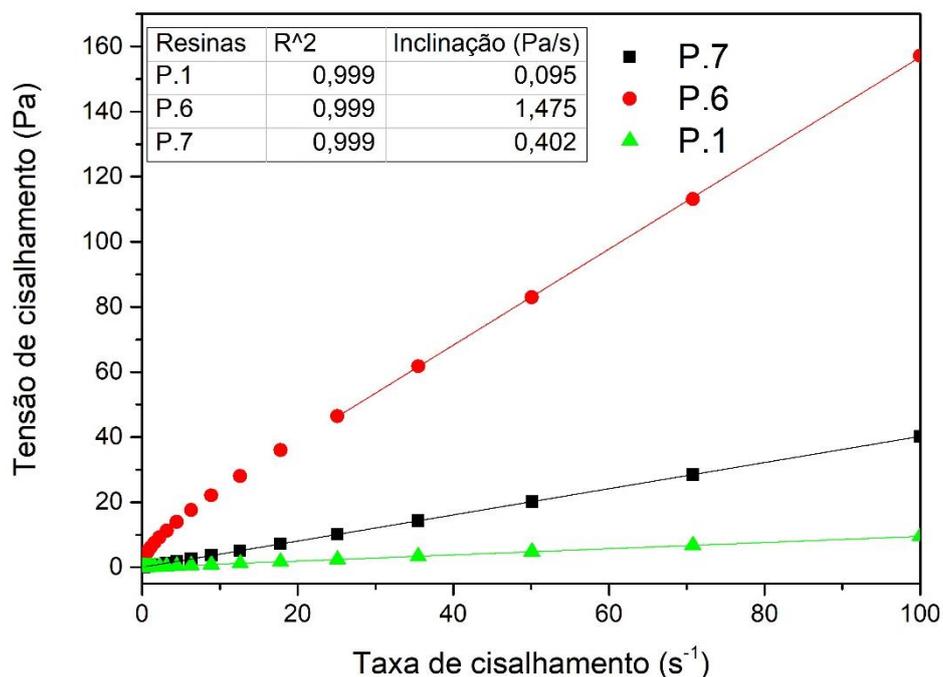
Assim, é recomendado que a viscosidade das resinas seja abaixo de 3 Pa.s, para garantir boa fluidez e alta difusão das moléculas levando a maior reatividade durante o processo de fotocura, reduzindo assim os tempos de impressão (LUO *et al.*, 2019; ROSA *et al.*, 2023).

Com o objetivo de avaliar a eficiência de impressão dos protótipos formulados, foi utilizado um reômetro no modo rotacional (método de escoamento), para verificar como a tensão de cisalhamento varia de acordo com da taxa de deformação, como mostra a figura 33. Pelas curvas, observa-se que, para os protótipos 1 e protótipo 7 a tensão de cisalhamento aumenta em função da taxa de deformação de forma linear, mostrando que estes materiais são característicos, do ponto de vista reológico, fluidos Newtonianos.

Já o comportamento do protótipo 6, para baixa taxas de cisalhamento, inferior a  $17,8 \text{ s}^{-1}$ , apresenta comportamento de fluido não-Newtoniano. Esse fenômeno é típico de materiais pseudoplásticos. No entanto, acima desse limite, a tensão de deformação aumenta de forma linear com a taxa de deformação, seguindo um comportamento de um fluido Newtoniano. A possível explicação para essa transição do comportamento pseudoplástico para o Newtoniano pode estar relacionada a reorganização e alinhamento das cadeias poliméricas, influenciadas pela direção do cisalhamento.

Como em baixas taxas de cisalhamento, o gradiente de velocidade não é suficientemente alto a ponto de superar o emaranhamento das cadeias poliméricas, resulta em viscosidade alta. Ao passo que a taxa de cisalhamento aumenta, ocorre a desestruturação dos nós entre as macromoléculas, levando a uma diminuição na viscosidade e alinhamento na direção do fluxo (BRETAS, D'ÁVILA, 2005).

Figura 33- Variação da tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação para os protótipos de fotoresina.



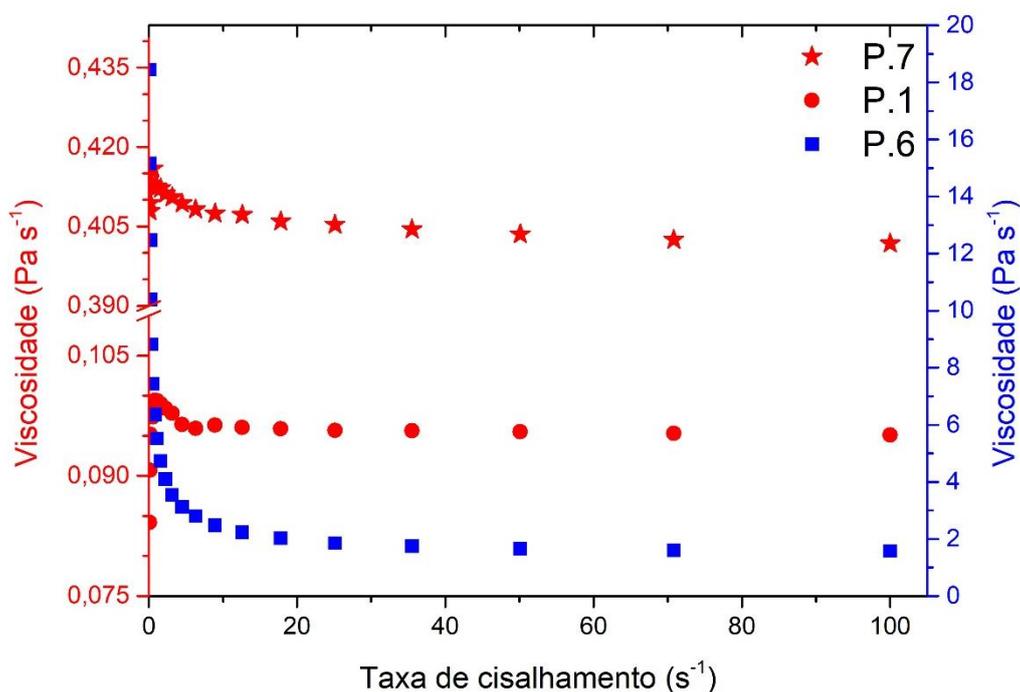
Fonte: A autora (2024).

O comportamento da viscosidade em função da taxa de deformação numa faixa de  $(0-100s^{-1})$  é mostrado na figura 34. Os protótipos 1 e 7, exibiram comportamento newtoniano com viscosidades médias de 0,095 e 0,402 Pa.s à temperatura ambiente, respectivamente. O protótipo 6, apresentou inicialmente maior viscosidade 1,475 Pa.s em regime de baixa taxa de deformação, relacionado a reticulação química durante a etapa de síntese, e com o cisalhamento as ligações são quebradas e, à medida que isso ocorre, a viscosidade diminui com o aumento da taxa de deformação. É importante ressaltar que as viscosidades de todos os protótipos formulados estão dentro do regime recomendado na literatura (abaixo de 3 Pa.s). Por exemplo, fabricantes comerciais, como Autodesk e Formlabs, usam viscosidades de 0,44 e 1,6 Pa.s para suas resinas transparentes padrão de base fóssil (VOET *et al.*, 2018).

Esses resultados são particularmente significativos no contexto de comercialização das resinas, uma vez que elas devem ser compatíveis com a maioria das impressoras disponíveis no mercado. Dada a relevância desses resultados e o expressivo interesse no avanço das fotoresinas, principalmente em relação à formulação da resina para procedimentos de dimensionamento, capacidade de impressão (printabilidade) e

caracterização das peças produzidas, o presente estudo foi conduzido utilizando as três resinas fotopolimerizáveis para produção de objetos simples (cilíndricos e barras de tração) até arquiteturas mais complexas com as microagulhas para comprovar a versatilidade das resinas obtidas.

Figura 34- Variação da viscosidade em função da taxa de deformação para as formulações das fotoresinas.



Fonte: A autora (2024).

### 9.2.2 Impressão 3D corpos de prova

Para avaliar inicialmente a capacidade de printabilidade, reprodutividade e Dureza Shore D de cada resina, corpos de prova cilíndricos medindo 2,5 x 7,5 mm foram modeladas e impressos em diferentes tempos de exposição 12', 18' e 24's.

Dado que a polimerização é um fenômeno regido por princípios cinéticos, os tempos de exposição são parâmetros cruciais para completude da reação polimérica (BAYKARA *et al.*, 2023). Conforme representado na Tabela 4, todas as três resinas demonstraram boa printabilidade, havendo variações poucos significativas ao modelo virtual. Pode-se

observar ainda que todas as resinas sofreram rápidas transições de fase (formação polimérico sólido a partir da resina líquida) em 12 segundos. Porém, ao realizar a medição dos cilindros impressos com o paquímetro, o tempo de exposição que apresentou menor distorção em todos os casos foi em 18s, indicando o melhor parâmetro para impressão para a etapas seguintes.

Esses resultados indicam que as resinas produzidas possuem um tempo de exposição radiante mínima necessária para que haja reticulações funcionais, após esse limiar, o aumento insignificante na polimerização será produzido com o aumento adicional na exposição radiante.

Tabela 4- Tempo de exposição, dimensões e dureza Schore D para corpos de prova cilíndricos impressos.

Resinas	Tempo de exposição (s)	Altura (mm)	Largura (mm)	Dureza Schore D
1	12	7,42±0,05	2,33± 0,17	70,3 ± 2,3
	<b>18</b>	<b>7,45±0,02</b>	<b>2,42±0,02</b>	<b>78±1</b>
	24	8,37±0,22	2,6±0,14	78±1,7
6	12	7,7±0,21	2,38±0,11	78,2±1,7
	<b>18</b>	<b>7,45±0,02</b>	<b>2,38±0,09</b>	<b>76,6±0,78</b>
	24	7,24±0,12	2,45±0,11	76,7±1,04
7	12	7,05±0,06	2,33±0,11	70,7±0,3
	<b>18</b>	<b>7,4±0,02</b>	<b>2,26±0,08</b>	<b>71 ±0,32</b>
	24	7,79±0,5	2,59±0,2	71 ±1,7

Os resultados são expressos por média ± desvio padrão (n = 3)

Fonte: A autora (2024).

Outro parâmetro importante a ser considerado na produção das resinas é a dureza, que pode mensurada através da escala Shore, representando a resistência do material à deformação sob uma determinada carga. A escala de dureza shore perpassa pelos extremos do material, identificados nas categorias Shore 00, A e D, sendo Shore 00 o mais macio e Shore D os mais rígidos (DURAN *et al.*, 2023).

Devido à natureza termofixa dos cilindros impressos, as medidas foram conduzidas utilizando a escala de dureza Shore D. Os resultados deste estudo indicam que todas as

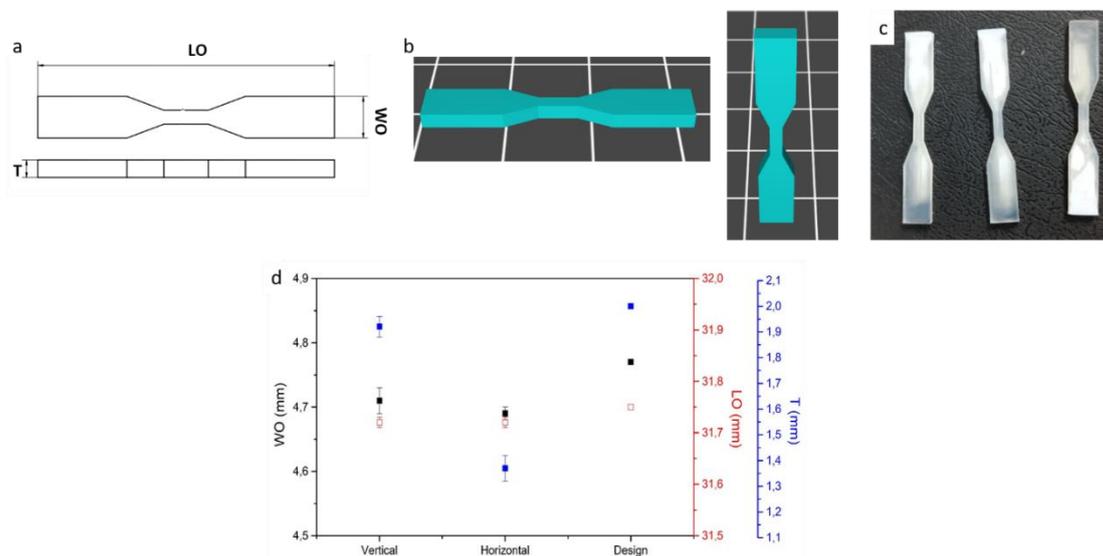
resinas sintetizadas apresentaram valores superiores a 70, classificando-as como extraduras na escala Shore.

Os protótipos também foram testados enquanto sua capacidade de impressão de corpo de prova estabelecidos pelas normas ASTM formato de barras de tração, e posteriormente submetidas aos ensaios mecânicos. Como já definido, utilizou-se um tempo de exposição de 18s para cada camada para impressão 3D de barras de tração com espessura de 50  $\mu\text{m}$ /camada. As Figuras\_35 (a e b) mostram a representação da modelagem e esquema do modelo Computer Aided Design (CAD) e orientações (horizontal e vertical) de impressão utilizado para as barras de tração. Na figura 35 (d) pode-se observar as dimensões das barras de tração após o processador da impressão 3D com a resina 1.

As dimensões dessas barras de tração foram medidas com um paquímetro digital antes de serem submetidas aos ensaios tração para comparar as diferenças entre o modelo virtual e impresso. O teste estatístico de student foi aplicado para verificar o comportamento das impressões dos corpos de prova em orientações diferentes: horizontal e vertical. As diferenças entre as dimensões dos corpos de prova impresso nos eixos da largura e comprimento não foram estatisticamente significativos com valores de  $T_{\text{cal}}$  (1,77 e 0,01 respectivamente) menores que o  $T_{\text{tabelado}}$  (2,776) ao nível de confiança de 95% para 4 graus de liberdade (6-2). Enquanto os eixos das espessuras foram significativamente diferentes com  $T_{\text{cal}}$  de 22,88. De fato, o parâmetro das orientações de impressão influencia na fabricação das barras de tração com efeito mais significativos nas espessuras.

A variação do modelo virtual nas orientações vertical e horizontal foram menores que 4,2% e 31,7%, essa variação foi predominantemente nas espessuras nas barras de tração. É muito comum observar distorções do material impresso devido às alterações de fase que ocorrem durante o processo da fotoreticulação. Neste caso, a distorção mais acentuada na orientação horizontal, pode ser relacionada a maior superfície de contato da peça na absorção da luz refletida pelo LCD, onde a cura pode acontecer de forma excessiva entre as camadas, resultando em espessuras mais compactas durante a impressão 3D (DULIEU-BARTON; FULTON, 2000). Assim, a orientação vertical foi selecionada como parâmetro para a fabricação das barras tração das resinas 6 e 7.

Figura 35- (a) Parâmetros dimensionais da barra de tração. (b) Barras de tração nas orientações horizontal e vertical em CAD. (c) Barras de tração impressas em 3D, espessura da camada 50  $\mu\text{m}$ , escala de 50% da ASTM D638 tipo V. (C) Dimensões externas das barras de tração após impressão, LO, comprimento total; WO, largura total; T, espessura.



Fonte: A autora (2024).

Ao realizar as comparações de variância ao nível de confiança de 95% ( $F_{\text{crítico}}(2, 2, 0,05) = 19$ ) entre as dimensões dos corpos de prova utilizando as resinas 1, 6 e 7, verificou-se que não há diferença significativa relacionada a largura dos corpos de prova ( $F_{\text{cal}} 1,4-3,25$ ) para todas as resinas. Enquanto as resinas 1 e 6 apresentaram variâncias similares nas medidas de comprimento e espessura ( $F_{\text{cal}} 1,3-15,25$ , respectivamente), conforme como apresentado na Figura 35.

A resina 7, apresentou baixa variância na sua espessura tornando-se estatisticamente mais precisa do que as resinas 1 e 6 com valores de  $F_{\text{cal}}$  de 37-28. Com relação ao comprimento, as resinas 6 e 7 apresentaram precisões distintas,  $F_{\text{cal}}$  de 61. Desse modo o corpo de prova impresso com a resina 7, representa maior reprodutibilidade dimensional (Figura 35).

Diante da confirmação acerca da printabilidade e viscosidade das resinas, atenção foi direcionada para a compreensão das propriedades mecânicas de tração desses materiais (barra de tração) resultantes do processo de impressão 3D.

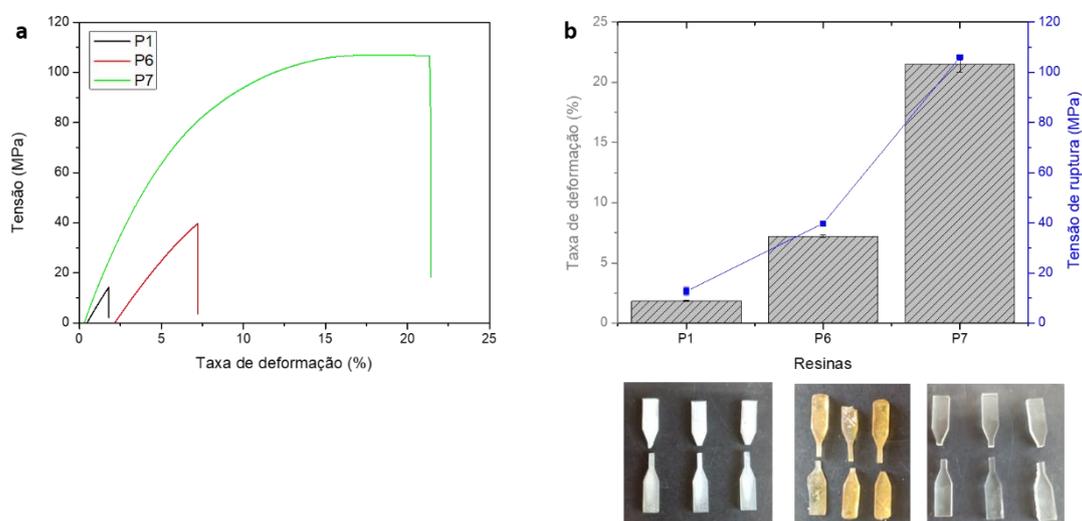
### 9.2.3 Propriedades de tração

O comportamento mecânico das resinas fotopolimerizáveis estão intrinsecamente relacionadas à sua estrutura molecular, a qual é influenciada pela composição dos monômeros, pela quantidade de iniciador de polimerização e pelas condições de cura. Portanto, no desenvolvimento de fotoresinas que tenha como finalidade serem compatíveis com a maioria das impressoras comercialmente disponíveis, estas devem apresentar características bem definidas quando sujeitas a diferentes tipos de cargas, como tração, compressão, cisalhamento, etc. A curva tensão-deformação fornece a base para a compreensão de algumas dessas propriedades (BRAGAGLIA *et al.*, 2024; DURAN *et al.*, 2023).

Para avaliar as propriedades de tração das barras impressas das três resinas fabricadas, a Figura 36(a) mostra as curvas representativas da tensão-deformação por tração uniaxial até a ruptura. Observa-se diferenças em termos de resistência à tração entre as formulações.

Para as barras impressas pelos protótipos 1 e 6, o comportamento da curva é típico termofixos elásticos, onde o regime das deformações são diretamente proporcionais às tensões aplicadas, obedecendo a lei de Hooke, apresentando valores médios de resistência a tração em  $12,7 \pm 1,73$  e  $39,7 \pm 1,07$  MPa, respectivamente. As amostras impressas com o protótipo 7 apresentam altas tensões de escoamento, superando os limites de proporcionalidade em 106 MPa, apresentando deformação plástica além do ponto de escoamento.

Figura 36- Curvas de tensão-deformação das barras de tração dos três protótipos impressos em 3D e as imagens das barras de tração após a ruptura do teste de tração.



Fonte: A autora (2024).

Através do módulo de Elasticidade/Young, que descreve a rigidez do material representado na Figura 37, é possível quantificar a capacidade do material a resistir a mudanças em suas dimensões, quando são aplicados esforços axiais ainda na fase elástica da curva gerada. Pode-se observar que o P7 apresenta maior módulo de elasticidade (15,4 MPa), evidenciando maior disposição em resistir aos esforços mecânicos em comparação com as resinas P1(10,2 MPa) e P6 (8 MPa).

Essa diferença pode ser atribuída às composições distintas das resinas. Tanto as resinas P1 quanto P6 contêm o monômero CHDM metacrilato e o plastificante ESBO, este último adicionado com o intuito de aprimorar as propriedades mecânicas. A distinção reside na presença do monômero trimetacrilato de glicerol (GlycM) na resina P1 e do fluoroglucinol metacrilato na resina P6. Sugere-se que a interação entre os monômeros resultou em cadeias poliméricas mais curtas, resultando em menor resistência e menor capacidade de deformação (ROSA *et al.*, 2023).

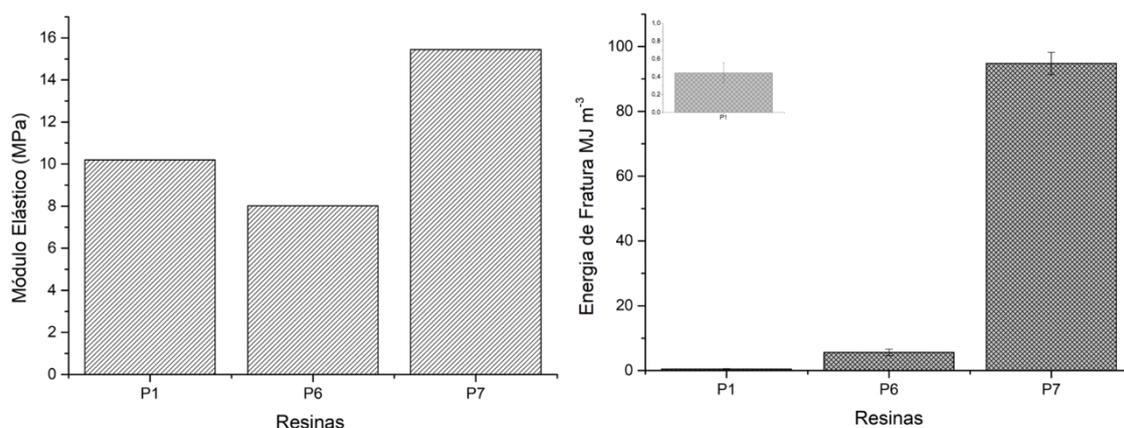
A resina 1, exibiu uma rigidez ligeiramente superior à resina P6, deve-se ao maior número de sítios de polimerização (três grupos metacrilato por unidade monomérica), proporcionando assim um meio para a obtenção de um material impresso mais robusto.

Já a composição de base biológica da resina P7, é possível que tenha favorecido maior funcionalização dos grupos metacrilatos à cadeia do óleo de soja com trimetacrilato de glicerol durante o processo de impressão, criando sítios mais reativos. Esses sítios reativos podem gerar uma maior reticulação, levando a formação de redes poliméricas mais rígidas (VOET *et al.*, 2018).

De acordo com algumas literaturas, óleos de soja funcionalizados com metacrilato, assim como em outros acrilatos de origem biológica, que incluem acrilatos de isobornila e diacrilato de 1,10-decanodiol apresentam aumento na rigidez e a resistência à tração dos materiais impressos (GUIT *et al.*, 2020; VAZQUEZ-MARTEL *et al.*, 2021; VOET *et al.*, 2018).

Outro ponto importante é que P7 apresenta transição de zona elástica para plástica. Isso faz com que, diferente do comportamento rígido das outras duas, haja previsibilidade de ruptura. As resinas frágeis rompem instantaneamente. Essa característica de P7 favorece também a trabalhabilidade em conformar tal polímero.

Figura 37- Modulo de elasticidade e energia de fratura como corpos de prova impressos de cada protótipo de resinas desenvolvidas.



Fonte: A autora (2024).

Outro dado importante que também pode ser extraído a partir da área sob as curvas tensão-deformação é a energia de fratura, também conhecida como tenacidade, representado na Figura 37. A tenacidade é a propriedade que se apresenta de maneira essencial em aplicações sujeitas a esforços mecânicos externos (LUBLIN *et al.*, 2024). Essa característica não apenas é sugestiva a durabilidade e integridade mecânica do material, mas também mensura a quantidade de energia absorvida pelo material até a ocorrência da ruptura.

Conforme mostrado na Figura 37, a resina P7 absorveu uma quantidade de energia maior em comparação com as resinas P1 e P6. Isso aponta para sua alta capacidade de absorção de energia em relação às demais resinas. Como já discutido acima, a formação de estruturas lineares induzidas pelo óleo de soja metacrilato, pode contribuir para uma melhor dissipação de energia durante a deformação, tornando o material mais resistente a falhas por fratura (BRAGAGLIA *et al.*, 2024; LUBLIN *et al.*, 2024).

Os resultados demonstram que as formulações propostas se enquadram como boa capacidade de impressão e propriedades de tração. Diante disso, optou-se por prosseguir com os testes de impressão 3D de estruturas complexas como microagulhas que é o objetivo principal do trabalho.

#### 9.4 AVALIAÇÃO DAS MICROAGULHAS IMPRESSAS 3D

#### 9.4.1 Microscopia óptica e Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O foco principal do presente trabalho consistiu em testar a capacidade de impressão dos três sistemas de resinas produzidos em estruturas complexas como as microagulhas destinadas a entrega transdérmica. Assim, duas matrizes de 5x5 e 10x10 mm de microagulhas foram fabricadas com sucesso pela técnica de impressão 3D LCD com 60s de exposição, gastando apenas 22 min para todas impressões.

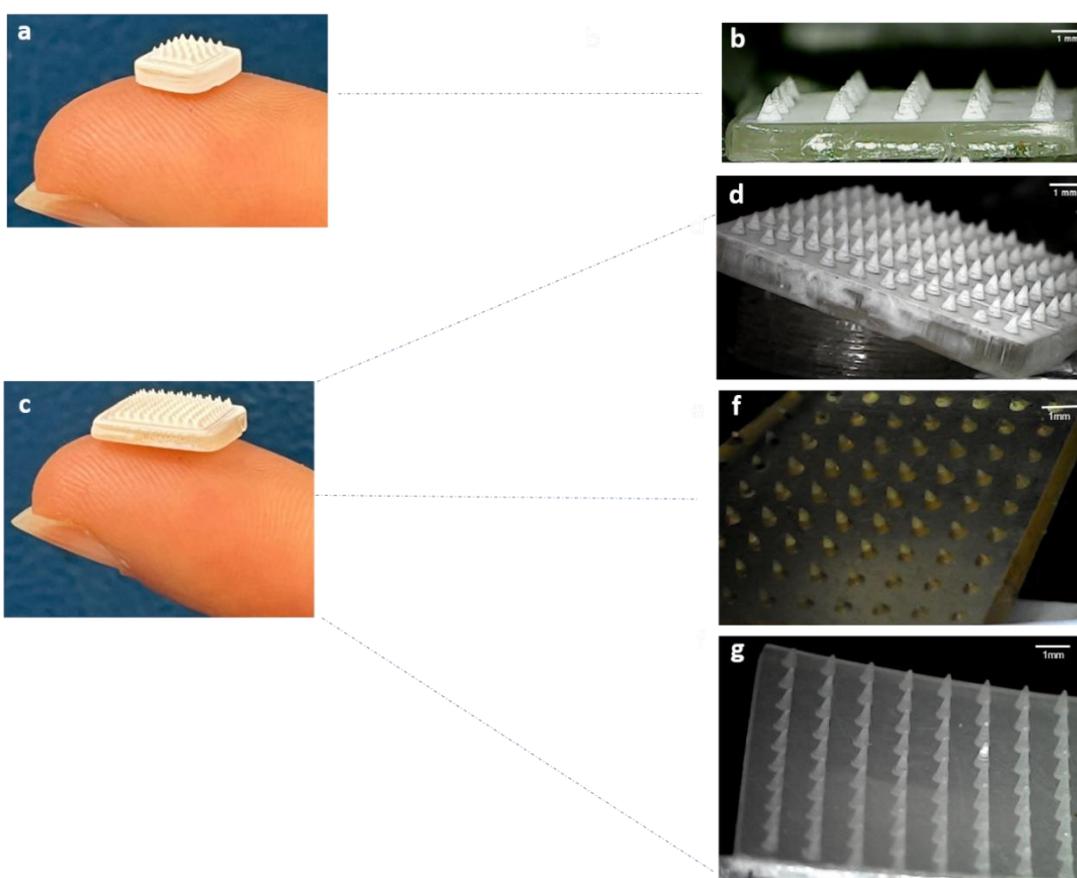
Ao realizar uma avaliação das imagens por câmera de celular e microscópio óptico das microagulhas impressas (1, 6 e 7), pode-se observar a boa qualidade de impressão com acabamento superficial liso e formato cônico como projetado pelo modelo virtual ( Figura 38 a).

Conforme evidenciado na literatura, o formato cônico projetado para as microagulhas, trazem altas taxas de sucesso na penetração da pele. Estudos anteriores, como o de Pere e seus colaboradores (2018), demonstraram que as microagulhas cônicas requerem menos força para penetrar na pele suína em comparação com as geometrias piramidais, possivelmente devido à diferença na superfície de contato entre as microagulhas e a pele (PERE *et al.*, 2018). Yeung e seus colaboradores (2021), também utilizaram a impressão de microagulhas ocas em diferentes formatos: cônicos, piramidais e em formato de seringa de ponta fina. Ao avaliar a capacidade de penetrabilidade em parafilme, constataram que MAs piramidais deixaram marcas apenas na primeira camada, enquanto que as MAs cônicas apresentaram resultados superiores, alcançando a segunda camada (YEUNG *et al.*, 2019).

Além das considerações sobre o formato das microagulhas, a integração de sistemas de Desenho Assistido por Computador (CAD) com tecnologias de impressão 3D viabiliza ajustes estruturais e de configuração de forma simples, conferindo flexibilidade ao processo de design das microagulhas. Isso possibilita a personalização das dimensões, estrutura e, potencialmente, a composição das microagulhas conforme as necessidades específicas. Essa adaptabilidade não apenas facilita o avanço na criação de dispositivos de microagulhas personalizados para aplicações específicas, mas também promove a escolha da impressão 3D como método de fabricação. Tal abordagem oferece uma produção escalonável, consistentemente reproduzível e economicamente vantajosa, impulsionando a viabilidade e a disseminação desses dispositivos no mercado.

Para assegurar a qualidade e o desempenho adequado das microagulhas produzidas por impressão 3D, é crucial ajustar não apenas as características geométricas, como exemplificado pela seleção de microagulhas cônicas, mas também a área superficial. Nesse sentido, as matrizes de microagulhas de dimensões 10x10 mm foram escolhidas como ideais para conduzir as caracterizações neste estudo.

Figura 38- Visão macroscópica da matriz de microagulhas impressas em matriz 5x5 (a) e 10x10 (c), Micrografia de microscópio óptico USB em perspectiva em (b) MAs 1 em matriz 5x5 (d) MAs 1 em matriz 10x10 (f) MAs 6 matrizes 10x10 e (g) MAs 7 matrizes 10x10.



Fonte: A autora (2024).

A geometria e morfologia da superfície das microagulhas podem ser analisadas usando métodos microscópicos, como microscopia eletrônica de varredura (MEV). O MEV é a técnica mais difundida na pré-avaliação física dos processos de fabricação das microagulhas, como comprimento da agulha, dimensões da base, diâmetro da ponta, nitidez da ponta, ângulos da ponta, espaçamento das agulhas, estrutura interna,

repetibilidade, precisão e exatidão. Além disso, o MEV também é usado para avaliação pós-inserção MA (PURI *et al.*, 2021).

Ao fabricar microagulhas impressas para entrega transdérmica de drogas, alturas idealmente na faixa de 800-600  $\mu\text{m}$  devem ser objetivadas. Pois, microagulhas com mais de 1000  $\mu\text{m}$  são associadas a dor, considerando a localização das redes capilares a aproximadamente 1 mm de profundidade na região dérmica papilar (XENIKAKIS *et al.*, 2019; ZHU *et al.*, 2020).

Além da altura, outros parâmetros geométricos das microagulhas (MAs) produzidas devem ser considerados, como o diâmetro e o raio da ponta. Diâmetros de base entre 50–500  $\mu\text{m}$  e 1–50  $\mu\text{m}$  na ponta são importantes para evitar a penetração dos neuroreceptores na derme e garantir a eficácia da inserção, visto que uma ponta menor requer menos força para penetrar o estrato córneo, preservando a integridade das MAs após a aplicação (DUGAM *et al.*, 2021; LARRAÑETA *et al.*, 2016b).

A precisão da impressão das microagulhas foi avaliada em termos de altura e diâmetro da base, os valores das medições são representados na tabela 5. A partir das imagens do MEV foi possível confirmar as dimensões como altura das MAs: 1, 6 e 7 tinham  $655,0 \pm 1,9 \mu\text{m}$  (Fig. 39 a),  $663,0 \pm 1,2 \mu\text{m}$  (Fig. 39 b) e  $660 \pm 1,0 \mu\text{m}$  (Fig. 39 c), respectivamente.

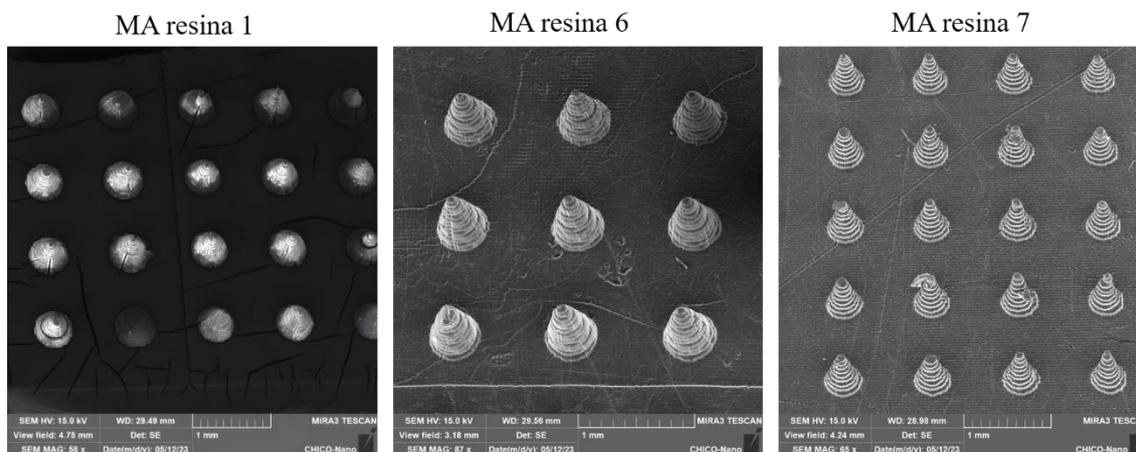
Os diâmetros de base das microagulhas impressas foram bem consistentes com o projetado no modelo CAD, em contraste com as alturas. Esse acontecimento pode ser atribuído ao fluxo viscoso das resinas, na qual pode dificultar o preenchimento das regiões mais profundas e estreitas da impressão.

Tabela 5- Dimensões das microagulhas impressas analisadas pelo MEV.

<b>MAs Impressas</b>	<b>Altura (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Diâmetro da base (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Resina 1</b>	$655,0 \pm 1,9$	$486 \pm 1,6$
<b>Resina 6</b>	$663,0 \pm 1,2$	$453 \pm 2,0$
<b>Resina 7</b>	$660 \pm 1,0$	$490 \pm 1,2$
<b>Modelo virtual</b>	1000	500

Fonte: A autora (2024).

Figura 39- Imagem do MEV das matrizes, MAs impressas - vista lateral.



Fonte: A autora (2024).

As alturas das microagulhas impressas foram previsivelmente mais curta em comparação com seus respectivos valores virtuais. A diferença entre as microagulhas impressas ficaram entre 65,5% (MA 1), 66,3% (MA 6) e 66% (MA 7).

Estas distorções comparadas ao modelo virtual podem ser explicadas pelo efeito de retração, relacionado com a quantidade mínima para a formação das camadas fotopolimerizadas associada a luz emitida pelo display de cristal líquido (LCD) que normalmente se dispersa pelos pixels vizinhos. Em áreas maiores onde a luz dos pixels vizinhos se acumula, recebem uma maior quantidade de luz por unidade de área em comparação com áreas menores. Assim, torna-se desafiador solidificar objetos complexos de pequenas dimensões, uma vez que a quantidade de luz pode ser insuficiente para atingir a dose mínima necessária para a polimerização (JOHNSON; PROCOPIO, 2019). Como consequência, as camadas das microagulhas não endurece adequadamente e não atinge a altura virtual.

Uma outra explicação plausível pode estar relacionada ao fenômeno das bordas serrilhadas, conhecido como "aliasing", que ocorre quando a imagem virtual exibe distorção ou baixa resolução. Nesse contexto, pode-se empregar o processo de anti-aliasing para aprimorar a precisão dimensional das microagulhas cônicas, atenuando as transições abruptas entre suas estruturas geométricas (KUNDU *et al.*, 2020).

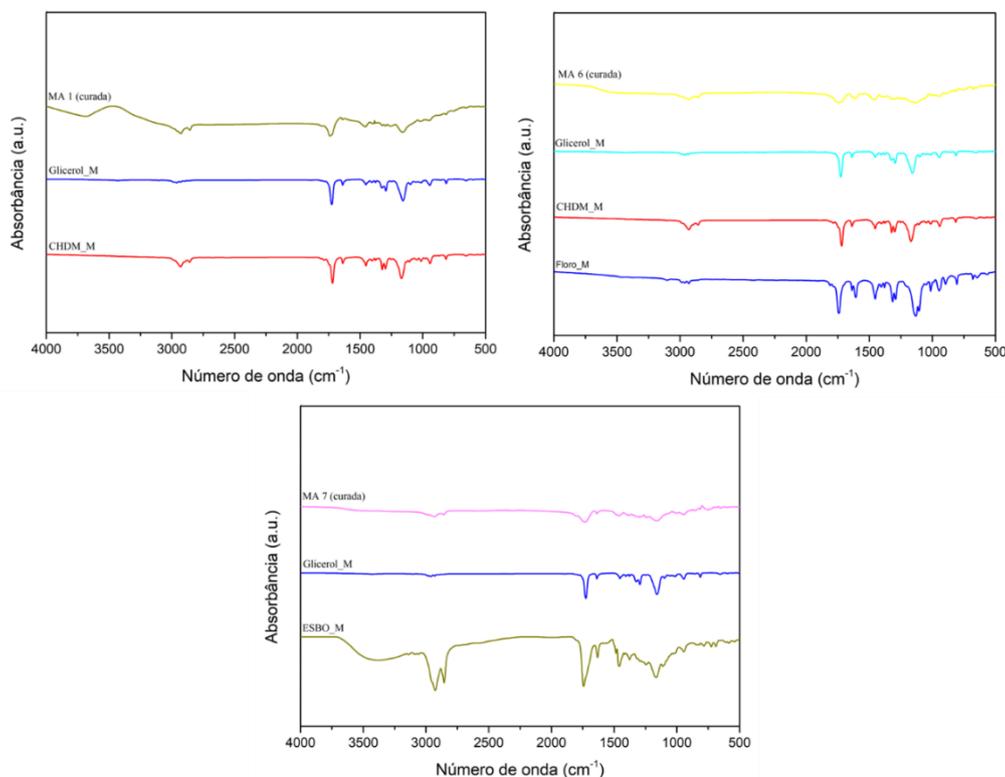
De forma geral, as dimensões de todas as microagulhas obtidas, correspondem a faixa de penetração na barreira cutânea. Isso significa que as microagulhas impressas no presente estudo possuem a capacidade de superar com sucesso a principal barreira, o estrato córneo, e alcançar a camada dérmica da pele.

#### **9.4.2 Espectroscopia Vibracional por Infravermelho (FTIR)**

O espectro de FTIR das MAs impressas em 3D (curadas) também foi registrado (Figura 40). Grupos funcionais que não participam da polimerização, como o grupo carbonila e a porção metil da cadeia lateral do grupo metacrilato, ainda estão presentes. Além disso, é perceptível uma diferença sutil no espectro em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , indicando que as bandas correspondentes às duplas ligações C=C não estão mais presentes, indicando seu consumo durante o processo de impressão/polimerização. Isso indica que as moléculas radicalares, produzidas pelo fotoiniciador, abriram as ligações duplas dos monômeros, permitindo o crescimento da cadeia e a reações de reticulação.

Esses resultados estão em concordância algumas literaturas, como os apresentado no trabalho de Voet e seus colaboradores (2018). Neste estudo, aos autores fabricam resina acrílica fotopolimerizável de base biológica e confirmando a polimerização bem sucedida pela análise FTIR pós-impressão. Os sinais correspondentes às ligações C=C na porção acrilato ( $1627$ ,  $1407$  e  $806\text{ cm}^{-1}$ ) diminuíram significativamente após a impressão, indicando o consumo de ligações duplas devido à formação da rede. Pela mesma razão, o sinal que representa a oscilação do grupo éster mudou de  $1188$  (não curado) para  $1156\text{ cm}^{-1}$ (curado) para os objetos analisados (VOET *et al.*, 2018).

Figura 40- Comparação entre os espectros FTIR dos monômeros metacrilatos e MAs após o processo de impressão (curadas.)



Fonte: A autora (2024).

### 9.4.3 Análise termogravimétrica

A estabilidade térmica das microagulhas impressas foram avaliadas para ter uma ideia de sua estabilidade sob condições de esterilização, normalmente necessárias para dispositivos e produtos biomédicos, sob atmosfera inerte ( $N_2$ ) (Figura 41). É possível observar um primeiro evento ocorrido sutilmente a partir dos 100 °C, atribuído à perda de umidade de aproximadamente 2 a 3% da massa total. Essa baixa perda de massa está relacionada ao armazenamento da amostra sob vácuo, restando apenas a umidade remanescente.

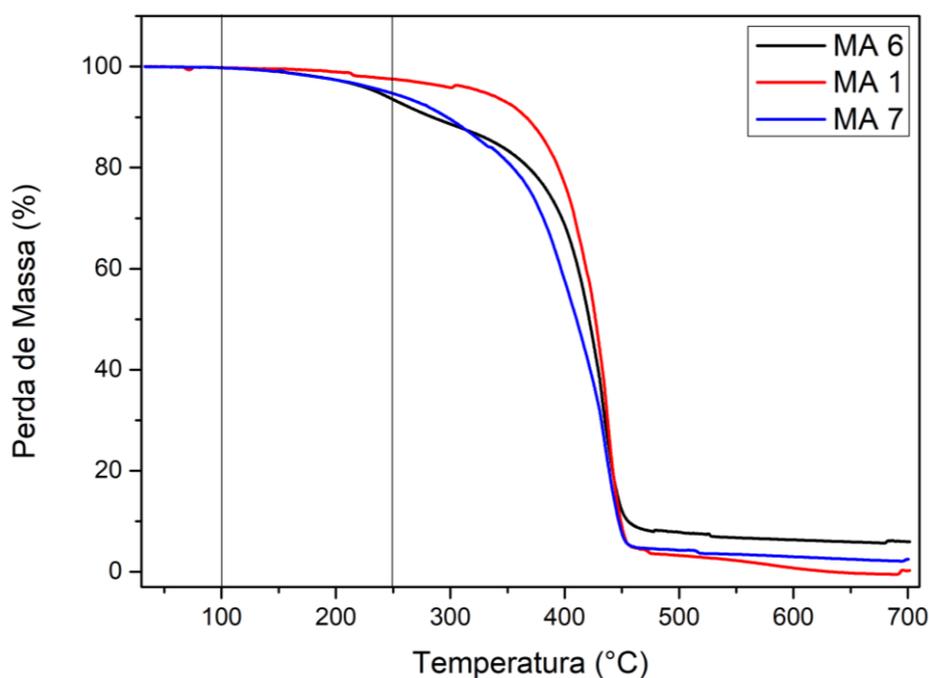
Além disso o termograma das microagulhas apresentam uma única etapa de degradação com perda de peso, com temperatura máxima de degradação ( $T_{dmax}$ ) de 250 °C para a MA 6 e MA 7, relacionado à perda da fração de massa correspondente as moléculas orgânicas que compõem as resinas. A degradação na faixa de temperatura

pode ser interpretada como uma sublimação dos compostos, favorecida pela baixa resistência térmica das ligações simples formadas por C-C e C-H, presentes nos grupos degradados.

A perda de massa atribuída a MA 1 passou a acontecer por volta de 300 °C, estimulando a acreditar que devido a maior concentração do metacrilato de ciclohexanodimetanol promoveu o aumento da estabilidade térmica, sugerindo uma estrutura tridimensional mais organizada. Essa propriedade pode ser relacionada as suas transições conformacionais aumentando a mobilidade da cadeia polimérica sem comprometer a sua termoestabilidade (PARK, Seul-A *et al.*, 2017; TSAI; JHENG; HUNG, 2010; YU *et al.*, 2019).

Importante salientar que, as microagulhas possuem estabilidade térmica entre 250 a 300 °C, isso é benéfico no que tange processos convencionais de esterilização que exigem altas temperaturas, como a autoclavagem ( $\approx 121$  °C), na preparação de sistemas de liberação de medicamentos (JILDEH; WAGNER; SCHÖNING, 2021).

Figura 41- Perda de massa por termogravimetria das MAs.



Fonte: A autora (2024).

#### 9.4.4 Testes de força de fratura axial

Além das dimensões e design com propriedades ideais, é importante realizar testes de força de falha para avaliar a capacidade das microagulhas em suportar deformações e quaisquer outras alterações indesejáveis durante o manuseio e inserção na pele.

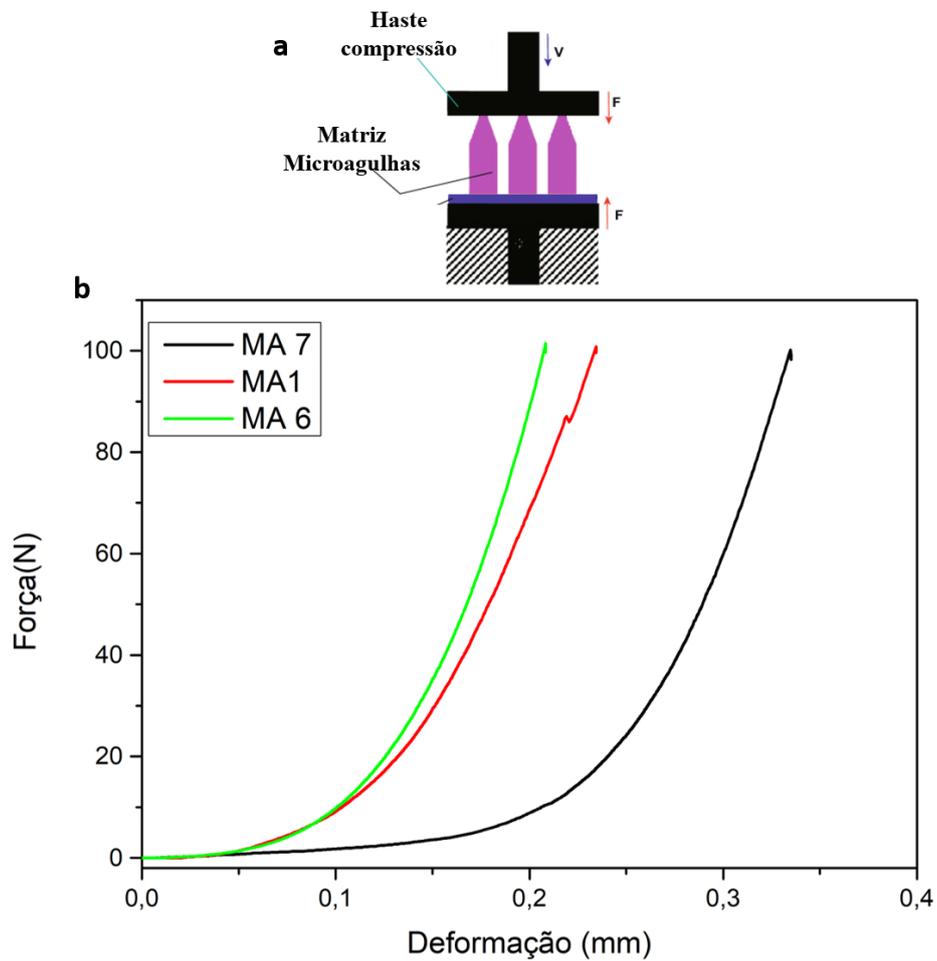
A elasticidade da pele permite que ela se deforme facilmente após a inserção de microagulhas. Diante disso, é necessário que as microagulhas produzidas tenham resistência mecânica suficiente para evitar flexão ou ruptura, garantindo a penetração bem sucedida (PURI *et al.*, 2021). O teste de compressão é o mais empregado, pois mimetiza a força de inserção das MAs na pele. O ensaio axial consiste em submeter o arranjo a forças compressivas provocando deformação das agulhas até a ruptura de suas estruturas como pode ser observado na Figura 42 (a).

O desempenho mecânico das microagulhas impressas foram avaliados aplicando uma força axial para garantir que as MAs fossem mecanicamente robustos para suportar a força mínima de inserção necessária para penetrar na pele. A Figura 42 (b) mostra a curva típica da força de compressão em função do deslocamento.

Analisando o perfil das curvas, pode-se inferir que todas as microagulhas responderam de forma consistente quando a haste metálica começou a aplicar pressão, atribuído ao fato de que as microagulhas apresentam um padrão quase regular em termos de altura.

Com a aplicação máxima da força axial em 100 N, todas as microagulhas não apresentaram qualquer deformação plástica ou falha durante o teste, conforme destacado pela relação quase linear entre força e deslocamento, registrando deslocamentos de 0,24mm (MA 1), 0,20mm (MA 6) e 0,34 mm (MA 7) (Figura 42). A carga total de 100 N foi escolhida por ser significativamente superior à carga viável para aplicação em microagulhas(em torno de 32 N) quando utilizadas como adesivos na superfície dérmica humana (KEIROUZ *et al.*, 2023; LARRAÑETA *et al.*, 2014).

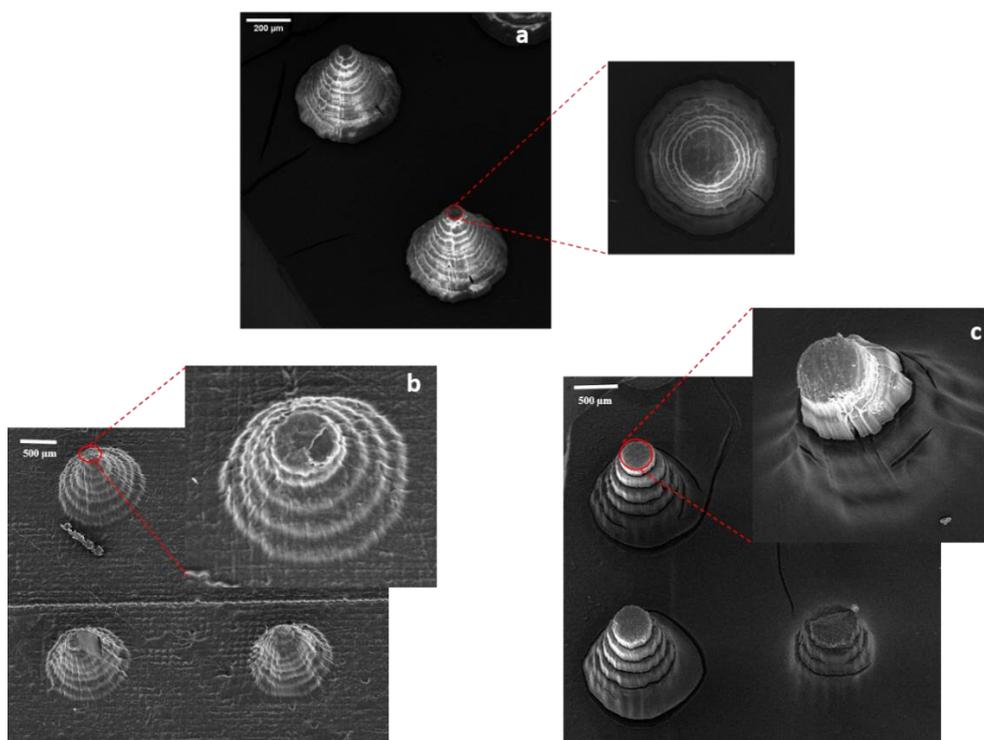
Figura 42- (a) Representação do ensaio axial realizado nas MAs e (b) tensão X deformação das MAs impressas.



Fonte: A autora (2024).

Isso demonstra que as microagulhas conseguiram manter sua forma original sem fraturar ou quebrar, apenas apresentando achatamento da ponta, conforme registrado pelas imagens do MEV (Figura 43). Esse resultado sugere que as microagulhas fabricadas exibem excelente tenacidade (ERKUS *et al.*, 2023).

Figura 43- Micrografias das (a) MAs 1 (b) MA 6 e (c) MA 7 após ensaio de compressão.



Fonte: A autora (2024).

Ebrahiminejad e seus colaboradores (2022), mediram a força de falha de uma microagulha, através do teste de compressão quase estático usando o reômetro. Os resultados revelaram tanto a falha de tensão de escoamento próxima à ponta, presumida devido às forças de tensão de cisalhamento ocorreu na força axial aplicada de 1,29 N (EBRAHIMINEJAD *et al.*, 2022).

Ainda nesse sentido, Bhadale e Londhe (2022) relataram em seu estudo, que a força mínima necessária para que uma única agulha possa perfurar a pele é de 0,058 N. Valores de força acima desse limite indicam que as microagulhas podem penetrar na pele (BHADALE; LONDHE, 2022).

Em comparação com a literatura, todas as matrizes de microagulhas fabricadas exibiram força de compressão superior aos valores esperados relatados, sendo mecanicamente robustas para perfurar a pele sem causar danos e potencial competência para administração transdérmica de fármacos.

Acredita-se que as propriedades de compressão melhoradas para todas as três composições de microagulhas impressas, decorram das composições das resinas desenvolvidas, na qual apresenta grupos metacrilato por unidade monomérica combinado

com ESBO como agente plastificante, proporcionando assim um meio para a obtenção de uma resina mais robusta. Destacando o potencial desses materiais resinosos recentemente desenvolvido para sistemas de administração de medicamentos imprimíveis.

Apesar da utilidade dos testes axiais em aproximar o mecanismo de proteção oferecido pela pele, os ensaios de inserção são indispensáveis, pois conseguem reproduzir de maneira mais precisa a penetrabilidade das microagulhas. Permitindo avaliar se a profundidade de penetração é adequada para a dispensação farmacológicas, dimensões dos microcanais formados e o perfil de recuperação da pele (YAN *et al.*, 2022).

## 9.5 TESTE DE INSERÇÃO DAS MICROAGULHAS EM MODELO DE PELE

Para investigar a capacidade de penetração na pele, é crucial escolher um modelo animal que se assemelhe às condições da pele humana em termos de anatomia, fisiologia e capacidade de absorção transdérmica. Estudos demonstram que a pele suína é o modelo mais adequado para esses propósitos (WU, L. *et al.*, 2021). A pele suína apresenta características semelhantes à da pele humana, com um estrato córneo de 20–26  $\mu\text{m}$  de espessura e uma epiderme variando de 30–140  $\mu\text{m}$ , comparado aos 50–120  $\mu\text{m}$  observados na pele humana (BRANSKI *et al.*, 2008).

Portanto, neste trabalho, foi utilizado a pele suína para avaliar a capacidade de microperfuração das microagulhas impressas, empregando a técnica de coloração da pele com solução de azul de metileno.

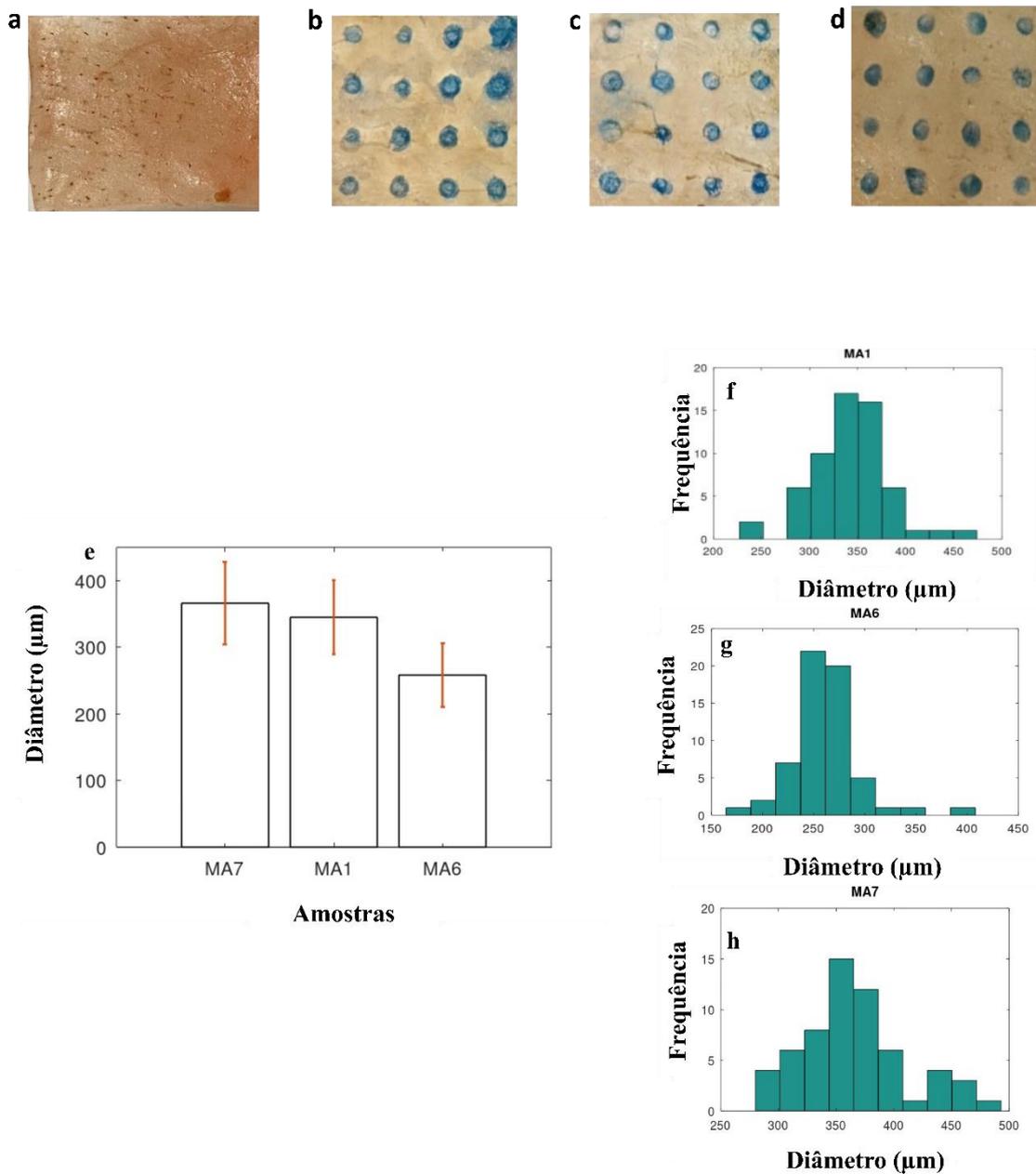
O azul de metileno é um corante amplamente utilizado em colorações biológicas devido à sua afinidade por proteínas presentes no tecido. Devido à sua natureza hidrofílica e baixo peso molecular, a solução de azul de metileno não é absorvida pelo estrato córneo, que é hidrofóbico (MORONKEJI *et al.*, 2017). No entanto, o corante se difunde através da barreira da pele depois que as microagulhas rompem o estrato córneo.

Nesse sentido, amostras de pele suína foram puncionadas com microagulhas usando a força do polegar por 30 segundos para simular o uso prático de microagulhas em ambientes clínicos. Após essa etapa, as microagulhas foram retiradas da pele e uma solução de azul de metileno foi depositada na área puncionada. A superfície da pele foi então limpa com etanol, permitindo a identificação dos microcanais corados.

Ao comparar as imagens da pele suína íntegra (Figura 44 a) e após a perfuração com as microagulhas impressas (MAs 1, 6 e 7) com azul de metileno (corante hidrofílico),

pode-se observar o sucesso a violação do estrato córneo, através da permeação do corante entre orifícios de tamanho micron criados pelas microagulhas, sem afetar as regiões vizinhas intactas e lipofílica, conforme mostrado na Figura 44 (b, c e d).

Figura 44- (a) Pele de porco intacta, antes do ensaio de inserção das MAs com azul de metileno, pele microporada após ensaio de inserção com (b) MAs 1, (c) MAs 6 (d) MA 7 (e) diâmetro dos microporos formados na pele pelas MAs, e (f) histograma da distribuição do diâmetro dos poros das MAs.



Fonte: A autora (2024).

As imagens registradas pelo microscópio óptico permitiram verificar a uniformidade mecânica dos poros formados pelas microagulhas cônicas. Um total de cem poros circulares, seguindo a geometria das microagulhas, foram criados na camada de pele suína. A análise do diâmetro médio dos microorifícios formados indicou uma boa uniformidade nos microcanais criados pelas microagulhas (n= 40).

Observou-se que os furos das microagulhas 7 apresentaram o maior diâmetro médio, seguidos pelos furos das microagulhas 1 e 6 (Figura 44 e). Os diâmetros médios obtidos para os furos das microagulhas 7 e 1 foram próximos ( $366,27 \pm 61,87 \mu\text{m}$  e  $345,13 \pm 55,51 \mu\text{m}$ , respectivamente), enquanto as microagulhas 6 resultaram em furos com diâmetro significativamente menor ( $258,27 \pm 47,79 \mu\text{m}$ ), conforme representado graficamente com a distribuição de histograma correspondente (Figura 44 f, g e h).

Com base nessa análise qualitativa, é possível prever que as microagulhas 1 e 7 são mais adequadas, proporcionando uma área de contato maior em comparação com as microagulhas 6. Entre as microagulhas 7 e 1, ambas demonstraram vantagem marginal em termos de superfície de aplicação, com uma leve preferência pelas microagulhas 7.

Este resultado, acordados com a investigação da resistência mecânica das microagulhas, sugerem vias uniforme para permeação farmacológica através de cada microcanal.

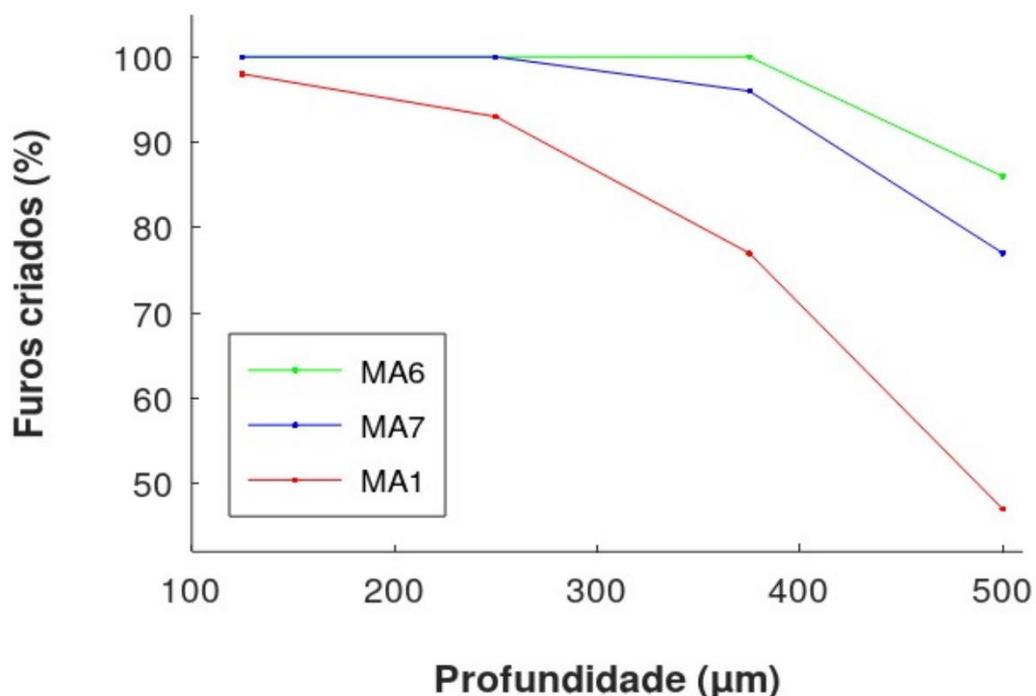
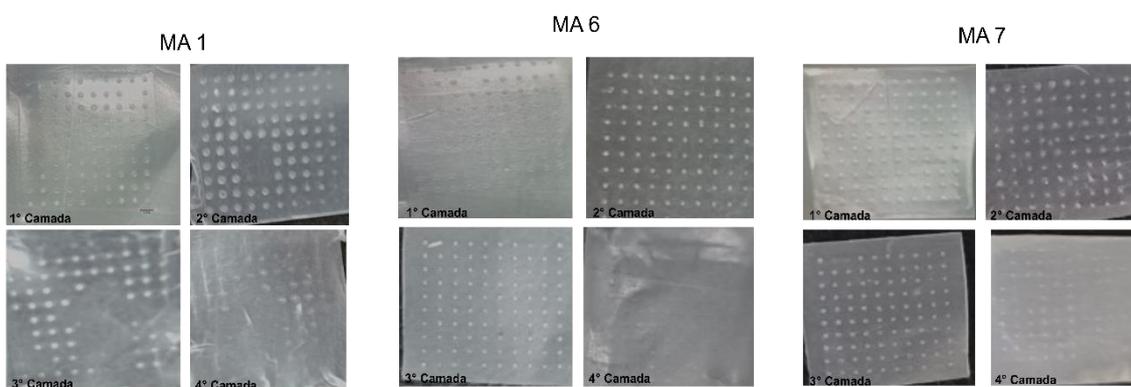
Embora esse teste de coloração com azul de metileno tenha possibilitado a confirmação visual da penetração bem-sucedida das microagulhas no estrato córneo, este não quantifica a profundidade de penetração realizada por cada composição das microagulhas. Sendo a determinação da profundidade de penetração, fator primordial para permeabilidade transdérmica eficaz dos medicamentos. Uma outra questão inerente a utilização desse método reside no fato de que, o estrato córneo pode não ser efetivamente perfurado, acarretando em um falso positivo devido ao acúmulo de azul de metileno na superfície da pele (LUTTON, *et al.*, 2015).

Assim, um modelo representativo com propriedades semelhantes é essencial para testes de penetração. O Parafilm M® foi escolhido para simular a pele humana, apesar de apresentar profundidades de penetração ligeiramente menores em comparação com a pele suína, as folhas de parafilme são consideradas um material promissor para estudos de perfuração, por apresentar boa correlação com os resultados obtidos para tecido biológico (LARRAÑETA *et al.*, 2014). Além disso, como a espessura média do filme

polimérico é conhecida, é possível estimar com certa precisão a profundidade de penetração da microagulhas de forma simplificada (PENG *et al.*, 2021).

Para avaliar a penetração das microagulhas 1,6 e 7 foi realizado estudo de inserção com Parafilm M®, composta por 8 camadas aplicando pressão de um polegar por 30s. As imagens de microscopia óptica dos microcanais formados em camada do parafilme como resultado da penetração das MAs foram apresentadas na Fig. 45.

Figura 45- Fotografias ilustrando das camadas de parafilme após ensaio de inserção e a porcentagem de perfurações geradas em cada camada.



Fonte: A autora (2024).

Como a espessura de cada camada é conhecida (125  $\mu\text{m}$  por camada), a profundidade de inserção para cada matriz de microagulhas (1,6 e 7), foi calculada a proporção de furos visíveis nos cortes feitos nas quatro camadas: 125 $\mu\text{m}$ , 250 $\mu\text{m}$ , 375 $\mu\text{m}$  e 500 $\mu\text{m}$ .

De acordo com gráfico na Fig. 45 observa-se a vantagem clara das MAs 6 e 7 no quão profundos os furos gerados por elas conseguem atingir. A MA 1 apresentou resultados mais baixos, com aproveitamento de apenas 47% de furos na última camada medida. Para a mesma profundidade as MAs 6 e 7 apresentaram aproveitamento de 86% e 77%, respectivamente.

É possível identificar ainda que existe uma degradação significativa na quantidade de furos entre 375 $\mu\text{m}$  e 500 $\mu\text{m}$  para todas as amostras. Ainda assim, a MA 6 apresentou os melhores resultados dentre as amostras, com aproveitamento total (100%) até 375 $\mu\text{m}$ . Nesta mesma camada, as amostras MA 1 e MA 7 apresentaram aproveitamento de 77% e 96% respectivamente.

Entretanto, todas as formulações de microagulhas analisadas conseguiram penetrar com eficiência até a quarta camada do parafilme, equivalente à profundidade da derme, que é o local de distribuição desejado para entrega transdérmica.

Embora o parafilme seja opção adequada para simular a textura e a resistência do tecido humano em experimentos de inserção de microagulhas, é importante salientar que esse método não é capaz de fornecer medidas exatas e definitiva da profundidade de inserção das microagulhas. Em vez disso, os resultados desse estudo podem produzir uma faixa de valores, com uma variação de até 125 micrômetros. Isso implica que, a profundidade de inserção pode ser incerta ou variar dentro desse intervalo, em vez de se obter uma medida exata (LARRAÑETA *et al.*, 2014).

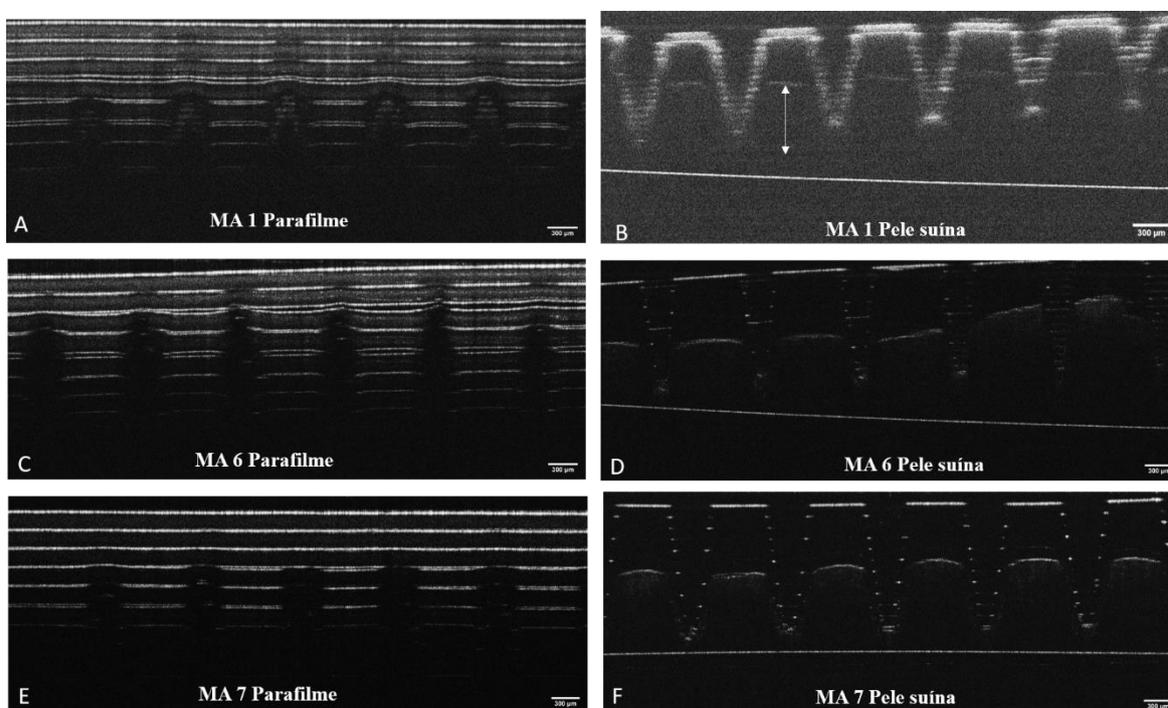
### **9.5.1 Tomografia de coerência óptica (OCT)**

O OCT é uma técnica de imagem não invasiva, de alta qualidade que fornece imagens transversais de um meio através da dispersão da luz. A inserção das microagulhas podem ser visualizadas em tempo real após a aplicação em matrizes artificiais e biológicas. Esta técnica tem a capacidade de visualização de profundidades de até aproximadamente 2.000  $\mu\text{m}$ , podendo decidir logo no estágio de desenvolvimento

se a MAs possuem as características necessárias para uma penetração cutânea eficaz (LARRAÑETA *et al.*, 2014; MAKVANDI *et al.*, 2021).

Diante disso, a profundidade de inserção das microagulhas foram quantificadas por meio da tomografia de coerência óptica (OCT) para obter imagens em tempo real da inserção manual por 30s nas matrizes de pele suína e Parafilm M®. Os locais de inserção de ambas as matrizes são claramente observados na imagem transversal conforme apresentado na Figura 46.

Figura 46 - As imagens OCT retratam um arranjo de microagulhas (MAs) 10x10 inserido manualmente pelo mesmo voluntário em diferentes materiais: pele de porco (a direita) e oito camadas de Parafilm (a esquerda).



Fonte: A autora (2024).

Considerando a limitação da resolução do OCT para as matrizes do parafilme, não foi possível realizar a quantificação precisa da profundidade de inserção, como pode ser observado na Figura 46 (A, C e E). Entretanto, os resultados do OCT indicam que as profundidades de inserção das matrizes do parafilme estão consistentes com dados anteriores, onde os orifícios gerados pelas microagulhas foram identificados até a quarta camada do parafilme, tornando o teste muito adequado como método de controle de qualidade do processo.

Ao analisar matrizes de pele suína pelo OCT, pode-se observar uma inserção incompleta para todas as MAs, o que pode ser atribuído a fatores como resistência elástica da pele, tempo e/ou pressão de aplicação insuficiente. Ainda assim, as profundidades de penetração das MAs 1, 6 e 7 na pele suína foram determinadas em 387  $\mu\text{m}$ , 393,2  $\mu\text{m}$  e 390  $\mu\text{m}$ , respectivamente.

Embora não tenha ocorrido a penetração completa das microagulhas, a camada mais externa da pele, o estrato córneo (SC), representando a barreira primária à permeação do medicamento ( $\sim 10 \mu\text{m}$ ), foi ultrapassada, indicando que essas agulhas certamente alcançam a derme da pele humana.

### 9.5.2 Estudos histológicos

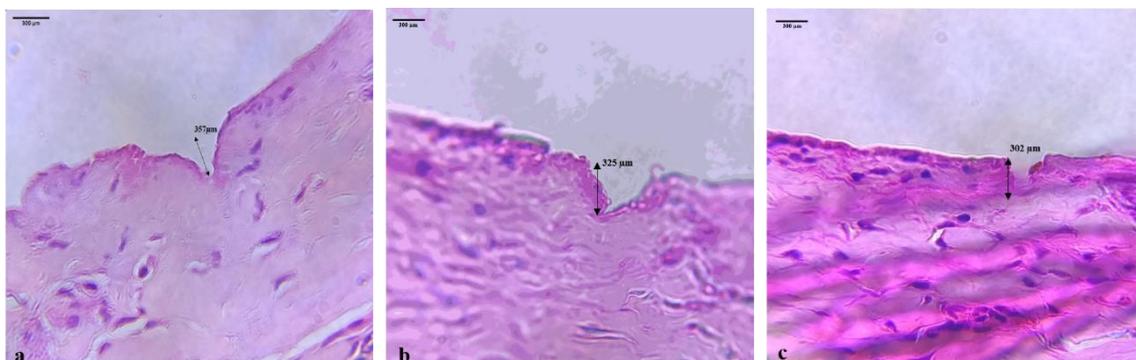
O estudo envolveu a utilização de cortes verticais perpendicular à superfície da pele para a visualização de criossecções de 10  $\mu\text{m}$  de espessura das amostras de pele suína previamente perfuradas com microagulhas impressas. Essas amostras foram posteriormente coradas com hematoxilina e eosina e analisadas sob microscópio para observar os microcanais criados.

A obtenção de imagens histológicas a partir da seção vertical dos canais criados pelas microagulhas permitiu a observação de condutos formados pelas microagulhas impressas na pele com profundidade de 357  $\mu\text{m}$  (MA 1), 325  $\mu\text{m}$  (MA 6) e 302  $\mu\text{m}$  (MA 7), conforme previsto no ensaio de inserção pelo OCT.

Além disso, as imagens obtidas dos cortes histológicos apresentaram o formato dos microcanais, consistentes com a geometria das microagulhas previamente caracterizada através de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Nesse contexto, é importante destacar que as microagulhas, com sua característica forma cônica, foram responsáveis pela criação de seções de morfologia em formato, circular nos microcanais da pele suína.

Através da histologia, também foi possível confirmar que as microagulhas impressas são capazes de contornarem o estrato córneo e as camadas da epiderme e atingiram a camada superficial da derme (com espessura de 1,5–4 mm) sem ativação das terminações nervosas.

Figura 47- Cortes histológicos inserção das MAs 1(a), 6(b) e 7 (c) na pele suína.



Fonte: A autora (2024).

#### 9.6 TESTE DE BIOCOMPATIBILIDADE *IN VITRO*

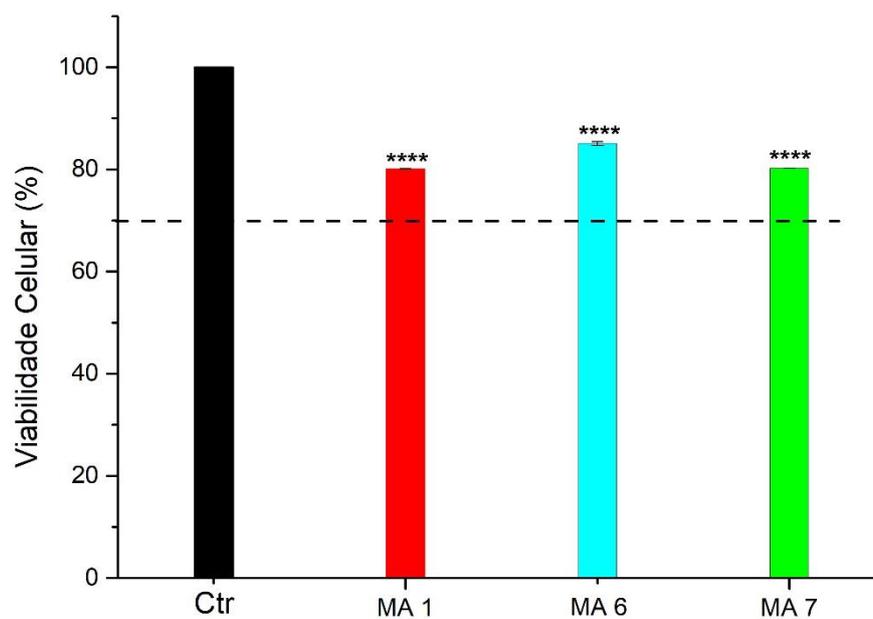
Devido à potencial aplicação das microagulhas impressas, é fundamental avaliar os efeitos de seu contato com um meio biológico, conforme descrito pelas diretrizes estabelecidas na norma ISO 10993-5: 2009 (E) (IQBAL; KESHAVARZ, 2017). Essas diretrizes têm como objetivo padronizar a condução de testes de citotoxicidade *in vitro* para todos os tipos de dispositivos médicos, com a finalidade de avaliar sua biocompatibilidade e quantificar possíveis efeitos adversos.

As microagulhas foram testadas quanto à viabilidade celular em linhagem de célula VERO (ATCC CCL-81) através do método de ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT).

O resultado é mostrado na Figura 48 no qual as porcentagens de viabilidade celular para as células VERO após serem tratadas com as microagulhas foi de 80% (MA 1) 85% (MA 6) e 80% (MA 7), em comparação com o controle (100% de viabilidade celular). Indicando que as microagulhas possuem boa biocompatibilidade com células normais, uma vez que é detectada uma redução inferior a 30% na viabilidade celular.

Portanto, as microagulhas desenvolvidas neste estudo tem potencial como um dispositivo transdérmico de administração de medicamentos.

Figura 48- Viabilidade celular (%) das células VERO após 24 h de exposição às amostras de MAs. A linha tracejada representa o limite de viabilidade celular para materiais não tóxicos, 70%.



Fonte: A autora (2024).

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou duas abordagens para obtenção de microagulhas utilizando a impressão 3D com tecnologia MSLA de forma simples e ajustável. Foi possível fabricar moldes mestres de agulhas na faixa milimétrica, como também o desenvolvimento de resinas biofuncionais baseadas em CHDM, glicerol, floroglucinol e óleo de soja metacrilatos adequadas para impressão das microagulhas e como potencial para aplicações na indústria de manufatura.

As microagulhas de PMMA obtidas por micromoldagem são bem definidas e de fácil produção, tornando assim o custo de produção mais econômico. Através das caracterizações microscópicas pode-se observar que os dispositivos com geometria afinada não alcançaram boa resolução da ponta, mas apresentaram retidão e o tamanho de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , dentro da faixa esperada para uma perfuração indolor.

A alta porosidade das microagulhas apresentadas pelo MEV atuou como fator determinante na capacidade de adsorção/dessorção dos fármacos, observada segundo parâmetros estabelecidos pelo planejamento fatorial. Os resultados para a adsorção da Quercetina mostraram temperatura-dependente, já para a Dexametasona, a adsorção à matriz de PMMA parece ser apenas tempo-dependente. Essas características mostram que os dispositivos compostos de PMMA são promissores para a adsorção/dessorção para liberação dessas drogas em condições fisiológicas. Uma outra forma para carrear os fármacos foi proposta com a obtenção dos beads, para revestimento nas pontas das microagulhas.

As microagulhas resultantes das resinas biofuncionais contram com a funcionalização do CHDM, glicerol, floroglucinol e óleo de soja com porções de metacrilato como grupos fotorreativos, devidamente comprovados por ressonância magnética nuclear e espectroscopia do infravermelho. Com a combinação desses monômeros foi possível desenvolver 3 protótipos de resinas que apresentaram reologia adequada aos critérios recomendados na literatura, abaixo de 3 Pa.s.

As 3 resinas foram testadas quanto à capacidade de impressão de cilindros e barras de tração, observando boa capacidade de impressão e também apresenta dureza Shore D, com valores acima de 70, categorizando-as como extraduras na escala Schore.

Após confirmação da funcionalidade química, propriedades mecânicas e comportamento de cura, as resinas foram usadas para impressão de geometrias 3D complexas, como microagulhas.

As microagulhas impressas, dispostas em matrizes 10x10, atingiram uma altura ideal de aproximadamente  $655,0 \pm 1,9 \mu\text{m}$  (MA 1),  $663,0 \pm 1,2 \mu\text{m}$  (MA 6) e  $660 \pm 1,0 \mu\text{m}$  (MA 7), ideal para administração transdérmica indolor de medicamentos, pois evita terminações nervosas abaixo da derme. As caracterizações térmicas e de compressão mecânicas demonstraram a promessa e a capacidade do material de resistir à pressão até 100N sem fraturar, ideal para aplicações dérmicas.

Além disso, estudos histológicos e de OCT revelaram que as microagulhas impressas penetraram com sucesso na pele suína superior a 360 micrômetros, dentro da faixa ideal para administração de medicamentos. Esta avaliação abrangente ressalta o potencial do nosso material biocompatível para o desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos eficazes e minimamente invasivos.

## 11 PERSPECTIVAS

A partir dos resultados explanados neste trabalho, ainda poderá ser possível de executar as seguintes propostas:

- Realizar mais combinações entre monômeros e aditivos para encontrar a relações entre os parâmetros de impressão das MAs na qualidade e desempenho;
- Utilizar teste de análise de elementos finitos para validar os resultados atuais do teste mecânico para das microagulhas impressas;
- Investigar parâmetros cinético que permitam prever, o grau de conversão e correlacionando-as com o tempo de exposição ideal para fotopolimerização de cada camada das MAs;
- Adicionar formulações farmacológicas nas microagulhas;
- Caracterizar as MAs com fármaco por microscopia fluorescente, microscopia confocal a laser, microscopia eletrônica de varredura e cinética de liberação da droga.
- Avaliar a integração sinérgica entre as MAs e os fármacos adicionados, bem como sua administração transdérmica usando células de difusão de Franz ou a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).
- Realizar testes *in vitro* de citotoxicidade e degradação para compreender a estabilidade e as propriedades de eluição dos fármacos das microagulhas impressas.

## 12 REFERÊNCIAS

AHMED SAEED AL-JAPAIRAI, K.; MAHMOOD, S.; HAMED ALMURISI, S.; REDDY VENUGOPAL, J.; REBHI HILLES, A.; AZMANA, M.; RAMAN, S. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 587, p. 119673, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119673>.

AMINI, A.; GUIJT, R. M.; THEMELIS, T.; DE VOS, J.; EELTINK, S. Recent developments in digital light processing 3D-printing techniques for microfluidic analytical devices. **Journal of Chromatography A**, vol. 1692, p. 463842, 2023.

<https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2023.463842>.

BADNIKAR, K.; JAYADEVI, S. N.; PAHAL, S.; SRIPADA, S.; NAYAK, M. M.; VEMULA, P. K.; SUBRAHMANYAM, D. N. Generic Molding Platform for Simple, Low-Cost Fabrication of Polymeric Microneedles. **Macromolecular Materials and Engineering**, vol. 305, no. 5, p. 2000072, 2020.

<https://doi.org/10.1002/mame.202000072>.

BADRAN, M. M.; KUNTSCHKE, J.; FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 36, no. 4–5, p. 511–523, 2009. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2008.12.008>.

BAGHERI, A.; JIN, J. Photopolymerization in 3D Printing. **ACS Applied Polymer Materials**, vol. 1, no. 4, p. 593–611, 2019.

[https://doi.org/10.1021/ACSAPM.8B00165/ASSET/IMAGES/LARGE/AP-2018-00165Y\\_0007.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACSAPM.8B00165/ASSET/IMAGES/LARGE/AP-2018-00165Y_0007.JPEG).

BAIKERIKAR, K. K.; TULCHINSKY, M. L.; ARGYROPOULOS, J. UV curable, liquid diacrylate monomers based on (cis,trans)-1,3/1,4- cyclohexanedimethanol. **Journal of Coatings Technology and Research**, vol. 7, no. 2, p. 175–188, 2010.

<https://doi.org/10.1007/S11998-009-9185-1/TABLES/14>.

BASU, T.; BHUTANI, U.; MAJUMDAR, S. Cross-linker-free sodium alginate and gelatin hydrogels: a multiscale biomaterial design framework. **Journal of Materials Chemistry B**, vol. 10, no. 19, p. 3614–3623, 2022.

<https://doi.org/10.1039/D2TB00028H>.

BAYKARA, D.; BEDIR, T.; ILHAN, E.; MUTLU, M. E.; GUNDUZ, O.; NARAYAN, R.; USTUNDAG, C. B. Fabrication and optimization of 3D printed gelatin methacryloyl microneedle arrays based on vat photopolymerization. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, vol. 11, 2023.

<https://doi.org/10.3389/FBIOE.2023.1157541>.

BHADALE, R. S.; LONDHE, V. Y. Inclusion complexed iloperidone loaded dissolving microneedles: Characterization, in-vitro study, and dermatopharmacokinetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 68, p. 103063, 2022.

<https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2021.103063>.

- BOONTHEEKUL, T.; KONG, H.-J.; MOONEY, D. J. Controlling alginate gel degradation utilizing partial oxidation and bimodal molecular weight distribution. **Biomaterials**, vol. 26, no. 15, p. 2455–2465, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.044>.
- BORRA, N. D.; NEIGAPULA, V. S. N. Parametric optimization for dimensional correctness of 3D printed part using masked stereolithography: Taguchi method. **Rapid Prototyping Journal**, vol. 29, no. 1, p. 166–184, 2023. <https://doi.org/10.1108/RPJ-03-2022-0080>.
- BRAGAGLIA, M.; SCIARRETTA, F.; FILETICI, P.; LETTIERI-BARBATO, D.; DASSATTI, L.; NICOLETTI, F.; SIBILIA, D.; AQUILANO, K.; NANNI, F. Soybean Oil-Based 3D Printed Mesh Designed for Guided Bone Regeneration (GBR) in Oral Surgery. **Macromolecular Bioscience**, vol. 24, no. 5, p. 2300458, 2024. <https://doi.org/10.1002/mabi.202300458>.
- BRANSKI, L. K.; MITTERMAYR, R.; HERNDON, D. N.; NORBURY, W. B.; MASTERS, O. E.; HOFMANN, M.; TRABER, D. L.; REDL, H.; JESCHKE, M. G. A porcine model of full-thickness burn, excision and skin autografting. **Burns**, vol. 34, no. 8, p. 1119–1127, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.03.013>.
- BURTON, S. A.; NG, C. Y.; SIMMERS, R.; MOECKLY, C.; BRANDWEIN, D.; GILBERT, T.; JOHNSON, N.; BROWN, K.; ALSTON, T.; PROCHNOW, G.; SIEBENALER, K.; HANSEN, K. Rapid intradermal delivery of liquid formulations using a hollow microstructured array. **Pharmaceutical research**, vol. 28, no. 1, p. 31–40, 2011. <https://doi.org/10.1007/S11095-010-0177-8>.
- CADENA-VELANDIA, Z. G.; MONTENEGRO-ALARCÓN, J. C.; MARQUÍNEZ-CASAS, X.; MORA-HUERTAS, C. E. Quercetin-loaded alginate microparticles: A contribution on the particle structure. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 56, p. 101558, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101558>.
- CARRASCO-CORREA, E. J.; SIMÓ-ALFONSO, E. F.; HERRERO-MARTÍNEZ, J. M.; MIRÓ, M. The emerging role of 3D printing in the fabrication of detection systems. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, vol. 136, p. 116177, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116177>.
- CEVC, G.; VIERL, U. Nanotechnology and the transdermal route A state of the art review and critical appraisal. **Journal of Controlled Release**, vol. 141, no. 3, p. 277–299, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.016>.
- CHAUDHARY, R.; FABBRI, P.; LEONI, E.; MAZZANTI, F.; AKBARI, R.; ANTONINI, C. Additive manufacturing by digital light processing: a review. **Progress in Additive Manufacturing** 2022 8:2, vol. 8, no. 2, p. 331–351, 2022. <https://doi.org/10.1007/S40964-022-00336-0>.
- CHEN, Y. H.; LIN, D. C.; CHERN, E.; HUANG, Y. Y. The use of micro-needle arrays to deliver cells for cellular therapies. **Biomedical Microdevices**, vol. 22, no. 4, p. 1–8, 1 Dec. 2020. <https://doi.org/10.1007/S10544-020-00518-Z/FIGURES/8>.

CHENG, H.; LIU, M.; DU, X.; XU, J.; ZHAI, Y.; JI, J.; HE, S.; ZHAI, G. Recent progress of micro-needle formulations: Fabrication strategies and delivery applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 50, p. 18–26, 2019. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2019.01.002>.

CHIN, K. C. H.; CUI, J.; O'DEA, R. M.; EPPS, T. H.; BOYDSTON, A. J. Vat 3D Printing of Bioderivable Photoresins - Toward Sustainable and Robust Thermoplastic Parts. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, vol. 11, no. 5, p. 1867–1874, 2023. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c06313>.

DONNELLY, R. F.; MAJITHIYA, R.; SINGH, T. R. R.; MORROW, D. I. J.; GARLAND, M. J.; DEMIR, Y. K.; MIGALSKA, K.; RYAN, E.; GILLEN, D.; SCOTT, C. J.; WOOLFSON, A. D. Design, Optimization and Characterisation of Polymeric Microneedle Arrays Prepared by a Novel Laser-Based Micromoulding Technique. **Pharmaceutical Research**, vol. 28, no. 1, p. 41–57, 2011. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0169-8>.

DONNELLY, R. F.; MORROW, D. I. J.; SINGH, T. R. R.; MIGALSKA, K.; MCCARRON, P. A.; O'MAHONY, C.; WOOLFSON, A. D. Processing difficulties and instability of carbohydrate microneedle arrays. **Drug development and industrial pharmacy**, vol. 35, no. 10, p. 1242, 2009. <https://doi.org/10.1080/03639040902882280>.

DUGAM, S.; TADE, R.; DHOLE, R.; NANGARE, S. Emerging era of microneedle array for pharmaceutical and biomedical applications: recent advances and toxicological perspectives. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences 2021 7:1**, vol. 7, no. 1, p. 1–26, 2021. <https://doi.org/10.1186/S43094-020-00176-1>.

DULIEU-BARTON, J. M.; FULTON, M. C. Mechanical Properties of a Typical Stereolithography Resin. **Strain**, vol. 36, no. 2, p. 81–87, 2000. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1305.2000.tb01177.x>.

DURAN, M. M.; MORO, G.; ZHANG, Y.; ISLAM, A. 3D printing of silicone and polyurethane elastomers for medical device application: A review. **Advances in Industrial and Manufacturing Engineering**, vol. 7, p. 100125, 1 Nov. 2023. <https://doi.org/10.1016/J.AIME.2023.100125>.

EBRAHIMINEJAD, V.; FARAJI RAD, Z.; PREWETT, P. D.; DAVIES, G. J. Fabrication and testing of polymer microneedles for transdermal drug delivery. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, vol. 13, p. 629–640, 2022. <https://doi.org/10.3762/bjnano.13.55>.

ERKUS, H.; BEDIR, T.; KAYA, E.; TINAZ, G. B.; GUNDUZ, O.; CHIFIRIUC, M. C.; USTUNDAG, C. B. Innovative transdermal drug delivery system based on amoxicillin-loaded gelatin methacryloyl microneedles obtained by 3D printing. **Materialia**, vol. 27, p. 101700, 2023. <https://doi.org/10.1016/J.MTLA.2023.101700>.

FEI, M.; LIU, T.; FU, T.; ZHANG, J.; WU, Y.; QIU, R.; LIU, W. Styrene-Free Soybean Oil Thermoset Composites Reinforced by Hybrid Fibers from Recycled and Natural Resources. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, vol. 7, no. 21, p. 17808–17816, 2019. <https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.9B04308>.

GARDENIERS, H. J. G. E.; LUTTGE, R.; BERENSCHOT, E. J. W.; DE BOER, M. J.; YESHURUN, S. Y.; HEFETZ, M.; VAN'T OEVER, R.; VAN DEN BERG, A. Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport. **Journal of Microelectromechanical Systems**, vol. 12, no. 6, p. 855–862, 2003. <https://doi.org/10.1109/JMEMS.2003.820293>.

GENUA, A.; MONTES, S.; AZCUNE, I.; REKONDO, A.; MALBURET, S.; DAYDÉ-CAZALS, B.; GRAILLOT, A. Build-To-Specification Vanillin and Phloroglucinol Derived Biobased Epoxy-Amine Vitrimers. **Polymers**, vol. 12, no. 11, p. 2645, 2020. <https://doi.org/10.3390/polym12112645>.

GREANT, C.; DURME, B. Van; HOORICK, J. Van; VLIERBERGHE, S. Van. Multiphoton Lithography as a Promising Tool for Biomedical Applications. **Advanced Functional Materials**, , p. 2212641, 2023. <https://doi.org/10.1002/ADFM.202212641>.

GUIT, J.; TAVARES, M. B. L.; HUL, J.; YE, C.; LOOS, K.; JAGER, J.; FOLKERSMA, R.; VOET, V. S. D. Photopolymer Resins with Biobased Methacrylates Based on Soybean Oil for Stereolithography. **ACS Applied Polymer Materials**, vol. 2, no. 2, p. 949–957, 2020. <https://doi.org/10.1021/ACSAPM.9B01143>

GUZMÁN, D.; SANTIAGO, D.; SERRA, À.; FERRANDO, F. Novel Bio-Based Epoxy Thermosets Based on Triglycidyl Phloroglucinol Prepared by Thiol-Epoxy Reaction. **Polymers**, vol. 12, no. 2, p. 337, 2020. <https://doi.org/10.3390/polym12020337>.

HAMMER, T. J.; PUGH, C.; SOUCEK, M. D. Ultraviolet-Curable Cycloaliphatic Polyesters Containing Spiroacetal Moieties for Application as Powder Coatings. **ACS Applied Polymer Materials**, vol. 4, no. 4, p. 2294–2305, 2022. <https://doi.org/10.1021/ACSAPM.1C01295>.

HASTENREITER, L. L. G.; RAMAMOORTHY, S. K.; SRIVASTAVA, R. K.; YADAV, A.; ZAMANI, A.; ÅKESSON, D. Synthesis of Lactic Acid-Based Thermosetting Resins and Their Ageing and Biodegradability. **Polymers 2020, Vol. 12, Page 2849**, vol. 12, no. 12, p. 2849, 2020. <https://doi.org/10.3390/POLYM12122849>.

HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, A. C.; TÉLLEZ-JURADO, L.; RODRÍGUEZ-LORENZO, L. M. Alginate hydrogels for bone tissue engineering, from injectables to bioprinting: A review. **Carbohydrate Polymers**, vol. 229, p. 115514, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115514>.

HU, Y.; ZHAO, Z.; LIU, Y.; LI, G.; WANG, A.; CONG, Y.; ZHANG, T.; WANG, F.; LI, N. Synthesis of 1,4-Cyclohexanedimethanol, 1,4-Cyclohexanedicarboxylic Acid and 1,2-Cyclohexanedicarboxylates from Formaldehyde, Crotonaldehyde and Acrylate/Fumarate. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 57, no. 23, p. 6901–6905, 2018. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201801287>.

IQBAL, H. M. N.; KESHAVARZ, T. The challenge of biocompatibility evaluation of biocomposites. **Biomedical Composites**. [S. l.]: Elsevier, p. 303–334, 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100752-5.00014-7>.

JAILLET, F.; NOUAILHAS, H.; BOUTEVIN, B.; CAILLOL, S. Synthesis of novel vinyl ester from biobased phloroglucinol. **Green Materials**, vol. 4, no. 2, p. 63–71, 2016. <https://doi.org/10.1680/jgrma.16.00005>.

JIANG, J.; MOORE, J. S.; EDELHAUSER, H. F.; PRAUSNITZ, M. R. Intrasceral Drug Delivery to the Eye Using Hollow Microneedles. **Pharmaceutical Research**, vol. 26, no. 2, p. 395–403, 2009. <https://doi.org/10.1007/S11095-008-9756-3/FIGURES/7>.

JILDEH, Z. B.; WAGNER, P. H.; SCHÖNING, M. J. Sterilization of Objects, Products, and Packaging Surfaces and Their Characterization in Different Fields of Industry: The Status in 2020. **physica status solidi (a)**, vol. 218, no. 13, p. 2000732, 2021. <https://doi.org/10.1002/pssa.202000732>.

JOHNSON, A. R.; PROCOPIO, A. T. Low cost additive manufacturing of microneedle masters. **3D Printing in Medicine**, vol. 5, no. 1, p. 2, 2019. <https://doi.org/10.1186/s41205-019-0039-x>.

JU, J.; HSIEH, C.-M.; TIAN, Y.; KANG, J.; CHIA, R.; CHANG, H.; BAI, Y.; XU, C.; WANG, X.; LIU, Q. Surface Enhanced Raman Spectroscopy Based Biosensor with a Microneedle Array for Minimally Invasive In Vivo Glucose Measurements. **ACS Sensors**, vol. 5, no. 6, p. 1777–1785, 2020. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c00444>.

KEIROUZ, A.; MUSTAFA, Y. L.; TURNER, J. G.; LAY, E.; JUNGWIRTH, U.; MARKEN, F.; LEESE, H. S. Conductive Polymer-Coated 3D Printed Microneedles: Biocompatible Platforms for Minimally Invasive Biosensing Interfaces. **Small**, vol. 19, no. 14, p. 2206301, 2023. <https://doi.org/10.1002/sml.202206301>.

KIM, S.; SEONG, K.; KIM, O.; KIM, S.; SEO, H.; LEE, M.; KHANG, G.; LEE, D. Polyoxalate nanoparticles as a biodegradable and biocompatible drug delivery vehicle. **Biomacromolecules**, vol. 11, no. 3, p. 555–560, 2010. <https://doi.org/10.1021/BM901409K>

KIM, S. W. Management of keloid scars: Noninvasive and invasive treatments. **Archives of Plastic Surgery**, vol. 48, no. 2, p. 149–157, 2021. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.01914>.

KIM, Y. C.; PARK, J. H.; PRAUSNITZ, M. R. Microneedles for drug and vaccine delivery. **Advanced drug delivery reviews**, vol. 64, no. 14, p. 1547, 2012. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2012.04.005>.

KIM, Y. C.; QUAN, F. S.; YOO, D. G.; COMPANS, R. W.; KANG, S. M.; PRAUSNITZ, M. R. Enhanced memory responses to seasonal H1N1 influenza vaccination of the skin with the use of vaccine-coated microneedles. **Journal of Infectious Diseases**, vol. 201, no. 2, p. 190–198, 2010. <https://doi.org/10.1086/649228>.

KIRKBY, M.; HUTTON, A. R. J.; DONNELLY, R. F. Microneedle Mediated Transdermal Delivery of Protein, Peptide and Antibody Based Therapeutics: Current Status and Future Considerations. **Pharmaceutical Research**, vol. 37, no. 6, 2020. <https://doi.org/10.1007/S11095-020-02844-6>.

KRIEGER, K. J.; BERTOLLO, N.; DANGOL, M.; SHERIDAN, J. T.; LOWERY, M. M.; O'CEARBHAILL, E. D. Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing. **Microsystems and Nanoengineering**, vol. 5, no. 1, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41378-019-0088-8>.

KUNDU, A.; ARNETT, P.; BAGDE, A.; AZIM, N.; KOUAGOU, E.; SINGH, M.; RAJARAMAN, S. DLP 3D Printed “Intelligent” Microneedle Array (i $\mu$ NA) for Stimuli Responsive Release of Drugs and Its in Vitro and ex Vivo Characterization. **Journal of Microelectromechanical Systems**, vol. 29, no. 5, p. 685–691, 2020. <https://doi.org/10.1109/JMEMS.2020.3003628>.

KUNDURU, K. R.; HOGERAT, R.; GHOSAL, K.; SHAHEEN-MUALIM, M.; FARAH, S. Renewable polyol-based biodegradable polyesters as greener plastics for industrial applications. **Chemical Engineering Journal**, vol. 459, p. 141211, 2023. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2022.141211>.

KUSHNER, J.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Heterogeneity in Skin Treated with Low-Frequency Ultrasound. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 97, no. 10, p. 4119–4128, 2008. <https://doi.org/10.1002/jps.21308>.

LAI, H.; PENG, X.; LI, L.; ZHU, D.; XIAO, P. Novel monomers for photopolymer networks. **Progress in Polymer Science**, vol. 128, p. 101529, 2022. <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2022.101529>.

LAM, P. L.; GAMBARI, R. Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. **Journal of Controlled Release**, vol. 178, no. 1, p. 25–45, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.028>.

LANE, M. E. Skin penetration enhancers. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 447, no. 1–2, p. 12–21, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>.

LARRAÑETA, E.; LUTTON, R. E. M.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, vol. 104, p. 1–32, 2016a. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.03.001>.

LARRAÑETA, E.; LUTTON, R. E. M.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. **Materials Science and Engineering R: Reports**, vol. 104, p. 1–32, 2016b. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2016.03.001>.

LARRAÑETA, E.; MOORE, J.; VICENTE-PÉREZ, E. M.; GONZÁLEZ-VÁZQUEZ, P.; LUTTON, R.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 472, no. 1–2, p. 65–73, 2014. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2014.05.042>.

- LEE, J. W.; PARK, J.-H.; PRAUSNITZ, M. R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery. **Biomaterials**, vol. 29, no. 13, p. 2113–2124, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.048>.
- LEE, K. J.; JEONG, S. S.; ROH, D. H.; KIM, D. Y.; CHOI, H.-K.; LEE, E. H. A practical guide to the development of microneedle systems – In clinical trials or on the market. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 573, p. 118778, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118778>.
- LI, W.; WANG, M.; MA, H.; CHAPA-VILLARREAL, F. A.; LOBO, A. O.; ZHANG, Y. S. Stereolithography apparatus and digital light processing-based 3D bioprinting for tissue fabrication. **iScience**, vol. 26, no. 2, p. 106039, 2023. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2023.106039>.
- LIGON, S. C.; LISKA, R.; STAMPFL, J.; GURR, M.; MÜLHAUPT, R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. **Chemical Reviews**, vol. 117, no. 15, p. 10212–10290, 2017. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.7B00074>.
- LIMA, A. F. M.; RAHAL, S. C.; MULLER, S. S.; CORREA, M. C. E.; PADOVANI, C. R. Propriedades mecânicas do cimento ósseo e da poliuretana de mamona com e sem catalisador. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, vol. 60, no. 5, p. 1061–1068, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000500004>.
- LIU, Y.; ZHENG, B.; CHEN, Z.; PU, X.; ZHANG, S. 2,5-Tetrahydrofurandimethanol as a sustainable comonomer for modification of polyethylene terephthalate: Liter-level pilot test and non-isothermal crystallization kinetics. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, 2023. <https://doi.org/10.1177/08927057231191466>.
- LUBLIN, D.; HAO, T.; MALYALA, R.; KISAILUS, D. Multiscale mechanical characterization of biobased photopolymers towards sustainable vat polymerization 3D printing. **RSC Advances**, vol. 14, no. 15, p. 10422–10430, 2024. <https://doi.org/10.1039/D4RA00574K>.
- LUO, Y.; LE FER, G.; DEAN, D.; BECKER, M. L. 3D Printing of Poly(propylene fumarate) Oligomers: Evaluation of Resin Viscosity, Printing Characteristics and Mechanical Properties. **Biomacromolecules**, vol. 20, no. 4, p. 1699–1708, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00076>.
- LUPO, B.; MAESTRO, A.; PORRAS, M.; GUTIÉRREZ, J. M.; GONZÁLEZ, C. Preparation of alginate microspheres by emulsification/internal gelation to encapsulate cocoa polyphenols. **Food Hydrocolloids**, vol. 38, p. 56–65, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.11.003>.
- LUTTON, R. E. M.; MOORE, J.; LARRAÑETA, E.; LIGETT, S.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Microneedle characterisation: the need for universal acceptance criteria and GMP specifications when moving towards commercialisation. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 5, no. 4, p. 313–331, 2015. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0237-z>.
- MAKVANDI, P.; KIRKBY, M.; HUTTON, A. R. J.; SHABANI, M.; YIU, C. K. Y.;

BAGHBANTARAGHDARI, Z.; JAMALEDIN, R.; CARLOTTI, M.; MAZZOLAI, B.; MATTOLI, V.; DONNELLY, R. F. Engineering Microneedle Patches for Improved Penetration: Analysis, Skin Models and Factors Affecting Needle Insertion. **Nano-Micro Letters**, vol. 13, no. 1, p. 93, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40820-021-00611-9>.

MARTANTO, W.; MOORE, J. S.; COUSE, T.; PRAUSNITZ, M. R. Mechanism of fluid infusion during microneedle insertion and retraction. **Journal of Controlled Release**, vol. 112, no. 3, p. 357–361, 2006. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2006.02.017>.

MARTANTO, W.; MOORE, J. S.; KASHLAN, O.; KAMATH, R.; WANG, P. M.; O'NEAL, J. M.; PRAUSNITZ, M. R. Microinfusion using hollow microneedles. **Pharmaceutical Research**, vol. 23, no. 1, p. 104–113, 2006. <https://doi.org/10.1007/S11095-005-8498-8/FIGURES/10>.

MATRICARDI, P.; DI MEO, C.; COVIELLO, T.; HENNINK, W. E.; ALHAIQUE, F. Interpenetrating Polymer Networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 65, no. 9, p. 1172–1187, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.04.002>.

MELCHELS, F. P. W.; FEIJEN, J.; GRIJPMAN, D. W. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. **Biomaterials**, vol. 31, no. 24, p. 6121–6130, 2010. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.04.050>.

MENDES-FELIPE, C.; OLIVEIRA, J.; ETXEBARRIA, I.; VILAS-VILELA, J. L.; LANCEROS-MENDEZ, S. State-of-the-Art and Future Challenges of UV Curable Polymer-Based Smart Materials for Printing Technologies. **Advanced Materials Technologies**, vol. 4, no. 3, p. 1800618, 2019. <https://doi.org/10.1002/ADMT.201800618>.

MIAO, S.; ZHU, W.; CASTRO, N. J.; NOWICKI, M.; ZHOU, X.; CUI, H.; FISHER, J. P.; ZHANG, L. G. 4D printing smart biomedical scaffolds with novel soybean oil epoxidized acrylate. **Scientific Reports 2016 6:1**, vol. 6, no. 1, p. 1–10, 2016. <https://doi.org/10.1038/srep27226>.

MOHD ZAID, N. A.; SEKAR, M.; BONAM, S. R.; GAN, S. H.; LUM, P. T.; BEGUM, M. Y.; MAT RANI, N. N. I.; VAIJANATHAPPA, J.; WU, Y. S.; SUBRAMANIYAN, V.; FULORIA, N. K.; FULORIA, S. Promising Natural Products in New Drug Design, Development, and Therapy for Skin Disorders: An Overview of Scientific Evidence and Understanding Their Mechanism of Action. **Drug design, development and therapy**, vol. 16, no. January, p. 23–66, 2022. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S326332>.

MONIZ, T.; COSTA LIMA, S. A.; REIS, S. Marine polymeric microneedles for transdermal drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, vol. 266, p. 118098, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118098>.

MORONKEJI, K.; TODD, S.; DAWIDOWSKA, I.; BARRETT, S. D.; AKHTAR, R. The role of subcutaneous tissue stiffness on microneedle performance in a representative in vitro model of skin. **Journal of Controlled Release**, vol. 265, p. 102–112, 2017. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2016.11.004>.

NAGARKAR, R.; SINGH, M.; NGUYEN, H. X.; JONNALAGADDA, S. A review of recent advances in microneedle technology for transdermal drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 59, no. June, p. 101923, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101923>.

NARUPAI, B.; NELSON, A. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Macromolecular Materials for Additive Manufacturing. **ACS Macro Letters**, vol. 9, no. 5, p. 627–638, 2020. <https://doi.org/10.1021/ACSMACROLETT.0C00200>.

NEGRELL, C.; CORNILLE, A.; DE ANDRADE NASCIMENTO, P.; ROBIN, J.; CAILLOL, S. New bio-based epoxy materials and foams from microalgal oil. **European Journal of Lipid Science and Technology**, vol. 119, no. 4, p. 1600214, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201600214>.

NG, W. L.; LEE, J. M.; ZHOU, M.; CHEN, Y. W.; LEE, K. X. A.; YEONG, W. Y.; SHEN, Y. F. Vat polymerization-based bioprinting—process, materials, applications and regulatory challenges. **Biofabrication**, vol. 12, no. 2, p. 022001, 2020. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/AB6034>.

NIKAFSHAR, S.; ZABIHI, O.; HAMIDI, S.; MORADI, Y.; BARZEGAR, S.; AHMADI, M.; NAEBE, M. A renewable bio-based epoxy resin with improved mechanical performance that can compete with DGEBA. **RSC Advances**, vol. 7, no. 14, p. 8694–8701, 2017. <https://doi.org/10.1039/C6RA27283E>.

NOÈ, C.; COSOLA, A.; TONDA-TURO, C.; SESANA, R.; DELPRETE, C.; CHIAPPONE, A.; HAKKARAINEN, M.; SANGERMANO, M. DLP-printable fully biobased soybean oil composites. **Polymer**, vol. 247, p. 124779, 2022. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMER.2022.124779>.

OKAMOTO, S.; FURUSHO, Y.; ENDO, T. Radical Cyclopolymerization of Isocyanurate Core-Based Bifunctional Monomers Bearing a Hydroxy Group and Their Application to Cross-Linking Reaction. **ACS Applied Polymer Materials**, vol. 4, no. 10, p. 7859–7867, 2022. <https://doi.org/10.1021/ACSAPM.2C01411>.

OLHERO, S. M.; LOPES, E.; FERREIRA, J. M. F. Fabrication of ceramic microneedles – The role of specific interactions between processing additives and the surface of oxide particles in Epoxy Gel Casting. **Journal of the European Ceramic Society**, vol. 36, no. 16, p. 4131–4140, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2016.06.035>.

LOWE, M.; PARUPELLI, S. K.; DESAI, S. A Review of 3D-Printing of Microneedles. **Pharmaceutics**, vol. 14, no. 12, p. 2693, 2022. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14122693>.

OZÓG, P.; ELSAYED, H.; GRIGOLATO, L.; SAVIO, G.; KRAXNER, J.; GALUSEK, D.; BERNARDO, E. Engineering of silicone-based blends for the masked stereolithography of biosilicate/carbon composite scaffolds. **Journal of the European Ceramic Society**, vol. 42, no. 13, p. 6192–6198, 2022. <https://doi.org/10.1016/J.JEURCERAMSOC.2022.06.057>.

- PAL SINGH, I.; BHARATE, S. B. Phloroglucinol compounds of natural origin. **Natural Product Reports**, vol. 23, no. 4, p. 558, 25 Jul. 2006. <https://doi.org/10.1039/b600518g>.
- PARK, H.; KIM, S.; KIM, S.; SONG, Y.; SEUNG, K.; HONG, D.; KHANG, G.; LEE, D. Antioxidant and anti-inflammatory activities of hydroxybenzyl alcohol releasing biodegradable polyoxalate nanoparticles. **Biomacromolecules**, vol. 11, no. 8, p. 2103–2108, 2010. <https://doi.org/10.1021/BM100474W>.
- PARK, S.-A.; CHOI, J.; JU, S.; JEGAL, J.; LEE, K. M.; HWANG, S. Y.; OH, D. X.; PARK, J. Copolycarbonates of bio-based rigid isosorbide and flexible 1,4-cyclohexanedimethanol: Merits over bisphenol-A based polycarbonates. **Polymer**, vol. 116, p. 153–159, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.03.077>.
- PEGORARO, C.; MACNEIL, S.; BATTAGLIA, G. Transdermal drug delivery: from micro to nano. **Nanoscale**, vol. 4, no. 6, p. 1881–1894, 2012. <https://doi.org/10.1039/C2NR11606E>.
- PENG, K.; VORA, L. K.; DOMÍNGUEZ-ROBLES, J.; NASER, Y. A.; LI, M.; LARRAÑETA, E.; DONNELLY, R. F. Hydrogel-forming microneedles for rapid and efficient skin deposition of controlled release tip-implants. **Materials Science and Engineering: C**, vol. 127, no. May, p. 112226, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112226>.
- PERE, C. P. P.; ECONOMIDOU, S. N.; LALL, G.; ZIRAUD, C.; BOATENG, J. S.; ALEXANDER, B. D.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 544, no. 2, p. 425–432, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.031>.
- PIRMAN, T.; OCEPEK, M.; LIKOZAR, B. Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Styrene: Biobased Approaches, Mechanism, Kinetics, Secondary Reactions, and Modeling. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, vol. 60, no. 26, p. 9347–9367, 2021. <https://doi.org/10.1021/ACS.IECR.1C01649>.
- PURI, A.; NGUYEN, H. X.; TIJANI, A. O.; BANGA, A. K. Characterization of microneedles and microchannels for enhanced transdermal drug delivery. **Therapeutic Delivery**, vol. 12, no. 1, p. 77–103, 2021. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0096>.
- QIU, Z.; CHEN, C.; HUANG, Z.; FU, P.; ZHANG, X.; ZHAO, W.; QIAO, X.; PANG, X.; LIU, M.; CHEN, S.; CUI, Z. New insights into contribution of aromatic ring versus aliphatic ring to thermal transition temperatures of heat resistant polyamides: A comparison study of PA 10T and t-PA 10C. **Polymer**, vol. 267, p. 125701, 2023. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMER.2023.125701>.
- RAD, Z. F.; PREWETT, P. D.; DAVIES, G. J. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, vol. 12, no. 1, p. 1034–1046, 2021. <https://doi.org/10.3762/BJNANO.12.77>.
- RODRIGUES, J. A.; ORTEGA, F. S.; PAIVA, A. E. M.; VILLABOIM, E. L. G.; PANDOLFELLI, V. C. Relação entre porosidade e os módulos elásticos de esponjas cerâmicas produzidas via “gelcasting.” **Cerâmica**, vol. 50, no. 315, p. 209–216, 2004.

<https://doi.org/10.1590/S0366-69132004000300007>.

ROSA, R. P.; ROSACE, G.; ARRIGO, R.; MALUCELLI, G. Preparation and characterization of a fully biobased resin system for 3d-printing, suitable for replacing fossil-based acrylates. **Journal of Polymer Research**, vol. 30, no. 4, p. 1–9, 2023. <https://doi.org/10.1007/S10965-023-03523-X/TABLES/6>.

ROSSATO, M. B.; MONTAGNER HENRIQUE; ALVES, S. P.; BURMANN, P. A.; BRAUN, K. O. Influência da imersão em água na porosidade de resina acrílica polimerizada por energia de microondas polymerized by microwave energy. **Rev Odonto Cienc**, vol. 23, no. 4, p. 342–345, 2008.

RZHEVSKIY, A. S.; TELAPROLU, K.; MOHAMMED, Y. H.; GRICE, J. E.; ROBERTS, M. S.; ANISSIMOV, Y. G. Using a simple equation to predict the microporation-enhanced transdermal drug flux. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 127, p. 12–18, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.019>.

SAITHAI, P.; LECOMTE, J.; DUBREUCQ, E.; TANRATTANAKUL, V. Effects of different epoxidation methods of soybean oil on the characteristics of acrylated epoxidized soybean oil-co-poly(methyl methacrylate) copolymer. **Express Polymer Letters**, vol. 7, no. 11, p. 910–924, 2013. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2013.89>.

SALAS, A.; ZANATTA, M.; SANS, V.; ROPPOLO, I. Chemistry in light-induced 3D printing. **ChemTexts**, vol. 9, no. 1, p. 1–16, 2023. <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00176-z>.

SAMIR, A.; ASHOUR, F. H.; HAKIM, A. A. A.; BASSYOUNI, M. Recent advances in biodegradable polymers for sustainable applications. **npj Materials Degradation**, vol. 6, no. 1, p. 68, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41529-022-00277-7>.

SANCHEZ-REXACH, E.; JOHNSTON, T. G.; JEHANNO, C.; SARDON, H.; NELSON, A. Sustainable Materials and Chemical Processes for Additive Manufacturing. **Chemistry of Materials**, vol. 32, no. 17, p. 7105–7119, 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c02008>.

SAVE, M.; WEAVER, J. V. M.; ARMES, S. P.; MCKENNA, P. Atom Transfer Radical Polymerization of Hydroxy-Functional Methacrylates at Ambient Temperature: Comparison of Glycerol Monomethacrylate with 2-Hydroxypropyl Methacrylate. **Macromolecules**, vol. 35, no. 4, p. 1152–1159, 2002. <https://doi.org/10.1021/ma011541r>.

SCHNEPPER, M. T.; ROLES, J.; HICKMAN, J. J.; HICKMAN, J. J. Characterization of Drug-Polymer Adsorption Isotherms in Body-on-a-Chip Systems by Inverse Liquid-Solid Chromatography. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, vol. 6, no. 8, p. 4462–4475, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00350>.

SHAN, W.; CHEN, Y.; HU, M.; QIN, S.; LIU, P. 4D printing of shape memory polymer via liquid crystal display (LCD) stereolithographic 3D printing. **Materials**

**Research Express**, vol. 7, no. 10, p. 105305, 2020. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ABBD05>.

SIVASANKARAPILLAI, V. S.; DAS, S. S.; SABIR, F.; SUNDARAMAHALINGAM, M. A.; COLMENARES, J. C.; PRASANNAKUMAR, S.; RAJAN, M.; RAHDAR, A.; KYZAS, G. Z. Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems. **Materials Today Chemistry**, vol. 19, p. 100382, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100382>.

SONG, Y.; HEMMADY, K.; PURI, A.; BANGA, A. K. Transdermal delivery of human growth hormone via laser-generated micropores. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 8, no. 2, p. 450–460, 2018. <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0370-y>.

TABASSUM, N.; SOFI, A.; KHUROO, T. Microneedle Technology: A New Drug Delivery System. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, vol. 2, no. 1, p. 59–62, 2011.

TARIQ, N.; ASHRAF, M. W.; TAYYABA, S. A Review on Solid Microneedles for Biomedical Applications. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, , p. 1–20, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09586-x>.

TSAI, Y.; JHENG, L. C.; HUNG, C. Y. Synthesis, properties and enzymatic hydrolysis of biodegradable alicyclic/aliphatic copolyesters based on 1,3/1,4-cyclohexanedimethanol. **Polymer Degradation and Stability**, vol. 95, no. 1, p. 72–78, 2010. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMDEGRADSTAB.2009.10.006>.

URPÍ, L.; ALLA, A.; ILARDUYA, A. M. Elastomeric copolyesters of  $\omega$ -pentadecalactone and cyclohexylenedimethylene succinate obtained by enzymatic polymerization. **Polymer**, vol. 266, p. 125624, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.125624>.

VAN LANDUYT, K. L.; SNAUWAERT, J.; DE MUNCK, J.; PEUMANS, M.; YOSHIDA, Y.; POITEVIN, A.; COUTINHO, E.; SUZUKI, K.; LAMBRECHTS, P.; VAN MEERBEEK, B. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. **Biomaterials**, vol. 28, no. 26, p. 3757–3785, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.04.044>.

VANEKER, T.; BERNARD, A.; MORONI, G.; GIBSON, I.; ZHANG, Y. Design for additive manufacturing: Framework and methodology. **CIRP Annals**, vol. 69, no. 2, p. 578–599, 2020. <https://doi.org/10.1016/J.CIRP.2020.05.006>.

VAZQUEZ-MARTEL, C.; BECKER, L.; LIEBIG, W. V.; ELSNER, P.; BLASCO, E. Vegetable Oils as Sustainable Inks for Additive Manufacturing: A Comparative Study. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, vol. 9, no. 49, p. 16840–16848, 13 Dec. 2021. <https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.1C06784>.

VOET, V. S. D.; STRATING, T.; SCHNELTING, G. H. M.; DIJKSTRA, P.; TIETEMA, M.; XU, J.; WOORTMAN, A. J. J.; LOOS, K.; JAGER, J.; FOLKERSMA, R. Biobased Acrylate Photocurable Resin Formulation for Stereolithography 3D Printing. **ACS Omega**, vol. 3, no. 2, p. 1403–1408, 2018.

<https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.7B01648>.

WALKER, M. P.; BURCKHARD, J.; MITTS, D. A.; WILLIAMS, K. B. Dimensional change over time of extended-storage alginate impression materials. **The Angle Orthodontist**, vol. 80, no. 6, p. 1110–1115, 2010. <https://doi.org/10.2319/031510-150.1>.

WANG, Q.; THOMAS, J.; SOUCEK, M. D. Investigation of UV-curable alkyd coating properties. **Journal of Coatings Technology and Research**, vol. 20, no. 2, p. 545–557, 2023. <https://doi.org/10.1007/S11998-022-00697-9/SCHEMES/1>.

WANG, Y.; FAN, S.; LI, Y.; NIU, C.; LI, X.; GUO, Y.; ZHANG, J.; SHI, J.; WANG, X. Silk fibroin/sodium alginate composite porous materials with controllable degradation. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 150, p. 1314–1322, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.141>.

WU, L.; SHRESTHA, P.; IAPICHINO, M.; CAI, Y.; KIM, B.; STOEBER, B. Characterization method for calculating diffusion coefficient of drug from polylactic acid (PLA) microneedles into the skin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 61, p. 102192, 2021. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.102192>.

XENIKAKIS, I.; TZIMTZIMIS, M.; TSONGAS, K.; ANDREADIS, D.; DEMIRI, E.; TZETZIS, D.; FATOUROS, D. G. Fabrication and finite element analysis of stereolithographic 3D printed microneedles for transdermal delivery of model dyes across human skin in vitro. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 137, no. June, p. 104976, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104976>.

XIE, Y.; GAO, P.; HE, F.; ZHANG, C. Application of Alginate-Based Hydrogels in Hemostasis. **Gels**, vol. 8, no. 2, p. 109, 2022. <https://doi.org/10.3390/gels8020109>.

XUE, P.; ZHANG, L.; XU, Z.; YAN, J.; GU, Z.; KANG, Y. Blood sampling using microneedles as a minimally invasive platform for biomedical diagnostics. **Applied Materials Today**, vol. 13, p. 144–157, 2018. <https://doi.org/10.1016/J.APMT.2018.08.013>.

YADAV, S. K.; SCHMALBACH, K. M.; KINACI, E.; STANZIONE, J. F.; PALMESE, G. R. Recent advances in plant-based vinyl ester resins and reactive diluents. **European Polymer Journal**, vol. 98, p. 199–215, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.11.002>.

YAN, Q.; SHEN, S.; WANG, Y.; WENG, J.; WAN, A.; YANG, G.; FENG, L. The Finite Element Analysis Research on Microneedle Design Strategy and Transdermal Drug Delivery System. **Pharmaceutics**, vol. 14, no. 8, p. 1625, 2022. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081625>.

YEO, D. C.; BALMAYOR, E. R.; SCHANTZ, J. T.; XU, C. Microneedle physical contact as a therapeutic for abnormal scars. **European Journal of Medical Research**, vol. 22, no. 1, p. 1–9, 2017. <https://doi.org/10.1186/S40001-017-0269-6/FIGURES/4>.

YEUNG, C.; CHEN, S.; KING, B.; LIN, H.; KING, K.; AKHTAR, F.; DIAZ, G.;

WANG, B.; ZHU, J.; SUN, W.; KHADEMHOSEINI, A.; EMAMINEJAD, S. A 3D-printed microfluidic-enabled hollow microneedle architecture for transdermal drug delivery. **Biomicrofluidics**, vol. 13, no. 6, p. 64125, 2019.  
<https://doi.org/10.1063/1.5127778/238862>.

YU, Y.; PANG, C.; JIANG, X.; YANG, Z.; MA, J.; GAO, H. Copolycarbonates Based on a Bicyclic Diol Derived from Citric Acid and Flexible 1,4-Cyclohexanedimethanol: From Synthesis to Properties. **ACS Macro Letters**, vol. 8, no. 4, p. 454–459, 2019.  
<https://doi.org/10.1021/ACSMACROLETT.9B00184>.

ZHOU, Z.; XING, M.; ZHANG, S.; YANG, G.; GAO, Y. Process optimization of Ca<sup>2+</sup> cross-linked alginate-based swellable microneedles for enhanced transdermal permeability: More applicable to acidic drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 618, p. 121669, 2022.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121669>.

ZHU, J.; ZHOU, X.; KIM, H.; QU, M.; JIANG, X.; LEE, K.; REN, L.; WU, Q.; WANG, C.; ZHU, X.; TEBON, P.; ZHANG, S.; LEE, J.; ASHAMMAKHI, N.; AHADIAN, S.; DOKMECI, M. R.; GU, Z.; SUN, W.; KHADEMHOSEINI, A. Gelatin Methacryloyl Microneedle Patches for Minimally Invasive Extraction of Skin Interstitial Fluid. **Small**, vol. 16, no. 16, p. 1905910, 2020.  
<https://doi.org/10.1002/sml.201905910>.