

Alexandra Manso Machado do Vale

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Rosa Sá Machado, da Dra. Sara Barroso, da Dra. Sofia Queirós e da Professora Doutora Carla Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Alexandra Manso Machado do Vale

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Rosa Sá Machado, da Dra. Sara Barroso, da Dra. Sofia Queirós e da Professora Doutora Carla Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Alexandra Manso Machado do Vale, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012168854, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de julho de 2018.

Alexandra Manso Machado do Vale

(Alexandra Manso Machado do Vale)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, antes de mais, à minha família e amigos, que sempre me acompanharam e estiveram presentes ao longo de todas as etapas deste percurso.

Agradeço também às entidades que me acolheram, a Farmácia Sousa Gomes, o Hospital de Braga e a Generis® Farmacêutica, S.A. Pela simpatia e conhecimentos transmitidos, essenciais para o término desta etapa. Deixo uma palavra especial àqueles que me acompanharam durante os respetivos estágios, às orientadoras e às equipas que tive oportunidade de integrar.

Agradeço também aos colegas de estágio do Hospital de Braga e da Generis pela dinâmica proporcionada durante o estágio.

Por último, agradeço à Professora Doutora Carla Vitorino, pelo acompanhamento deste trabalho e por toda a sabedoria que me incutiu ao longo dos últimos meses.

## ÍNDICE

NOTA INTRODUTÓRIA.....	1
<b>PARTE I – RELATÓRIOS DE ESTÁGIO .....</b>	<b>2</b>
LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....</b>	<b>4</b>
1. Introdução .....	5
2. ANÁLISE SWOT.....	6
2.1. Pontos Fortes.....	6
2.2. Pontos Fracos.....	9
2.3. Oportunidades .....	10
2.4 Ameaças.....	11
3. Considerações Finais.....	14
ANEXOS .....	15
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR.....</b>	<b>18</b>
1. Introdução .....	19
2. ANÁLISE SWOT.....	20
2.1. Pontos Fortes.....	20
2.2. Pontos Fracos.....	21
2.3. Oportunidades .....	22
2.4. Ameaças.....	23
3. Considerações Finais.....	24
ANEXOS .....	25
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....</b>	<b>30</b>
1. Introdução .....	31
2. ANÁLISE SWOT.....	32
2.1. Pontos Fortes.....	32
2.2 Pontos Fracos.....	32
2.3. Oportunidades .....	33
2.4. Ameaças.....	34
3. Considerações Finais.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	36
<b>PARTE II – MONOGRAFIA .....</b>	<b>38</b>
<b>Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines</b>	<b>39</b>
LIST OF ABBREVIATIONS .....	40
RESUMO .....	43
ABSTRACT.....	44
I. Introduction .....	45

2. Inkjet Printing: basic concepts .....	47
3. Manufacturing methods .....	47
4. Type of drug delivery system .....	50
4.1. Film-type drug delivery systems for oral administration .....	50
4.2. Thin film coatings for drug delivery applications .....	50
4.3. Particle printing for injectable or inhalable dosing forms .....	51
5. Properties of the ink formulations and substrates .....	52
6. Quality Control .....	54
7. Applications .....	59
7.1. High throughput “system discovery” techniques .....	59
7.2. Development of the manufacturing process with inherently scalable technologies .....	60
7.3. Primary and secondary process manufacturing (drug formulation) .....	60
7.4. Packaging and distribution .....	62
7.5. Final drug delivery system .....	62
8. Future perspectives .....	62
9. Conclusions .....	65
BIBLIOGRAPHY .....	66

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figure 1</b> -Schematic process of CIJ.....	48
<b>Figure 2</b> -Schematic process of DoD.....	48
<b>Figure 3</b> -Inkjet Printing Technologies Map.....	49
<b>Figure 4</b> -Schematic process of PIJ .....	49
<b>Figure 5</b> -Schematic process of TIJ.....	49
<b>Figure 6</b> -Illustration of a film-type drug delivery system for oral administration .....	50
<b>Figure 7</b> -Illustration of microneedles for transdermal delivery of anticancer agents .....	51
<b>Figure 8</b> -SEM images of salbutamol sulphate particles prepared with spray freeze-drying for dry power inhalation.....	51
<b>Figure 9</b> -Schematic illustration of a desirable printing on the left and an undesirable and poor quality printing on the right due to the formation of satellite drops .....	52
<b>Figure 10</b> -Pre-formulation approach of printable dosage forms considering the drug solubility, the ink formulation and the substrate .....	54
<b>Figure 11</b> -Applications of inkjet printing in a manufacturing innovation pipeline.....	59

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Table 1</b> - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from TIJ.....	55
<b>Table 2</b> - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from PIJ .....	56
<b>Table 3</b> - Applications of PIJ and TIJ printing technologies according to the ink formulation, API and substrates being used. ....	61

## **NOTA INTRODUTÓRIA**

Esta breve nota introdutória não pretende ser uma introdução formal ao trabalho que aqui se apresenta. Por este motivo, vou permitir-me o uso de um estilo mais pessoal de escrita, o qual não será usado ao longo da restante dissertação. Estes breves parágrafos pretendem ser um guia para o leitor, ajudando não só na organização da leitura, mas também na contextualização do meu percurso ao longo dos últimos meses.

Assim, em termos de organização, este documento encontra-se dividido em duas partes, sendo que a primeira se refere aos relatórios de estágio no formato de Análise SWOT relativas a cada estágio curricular realizado, nomeadamente em Farmácia Comunitária, em Farmácia Hospitalar e em Indústria Farmacêutica. A segunda parte refere-se à monografia intitulada *“Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines”*.

A opção de realizar os três estágios revelou-se muito proveitosa e uma mais-valia na minha formação curricular, podendo-se tornar um fator diferenciador na minha futura carreira profissional.



# PARTE I

---

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCA	Centro Clínico Académico
CQ	Controlo de Qualidade
DC	Distribuição Clássica
DDDU	Distribuição Diária em Dose Unitária
DM	Dispositivos Médicos
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FSG	Farmácia Sousa Gomes
GM	Gases Medicinais
GMPs	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HB	Hospital de Braga
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HER+	<i>Health Event and Risk Management</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IF	Intervenção Farmacêutica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PF	Produtos Farmacêuticos
SF	Serviços Farmacêuticos
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (em inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> )
UC	Unidades Curriculares
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
UPC	Unidade de Produção de Citotóxicos
UPE	Unidade de Produção de Estéreis

Alexandra Manso Machado do Vale

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Rosa Albertina Fernandes Sá Machado Barbosa e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## I. Introdução

A farmácia comunitária visa a disponibilização de medicamentos de uso humano, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal e artigos de puericultura.<sup>1,2</sup> Atualmente, a farmácia comunitária não é apenas um estabelecimento de dispensa de medicamentos, mas é também um local onde se promove a saúde e bem-estar da sociedade, apelando ao uso racional do medicamento e à adoção de hábitos de vida saudáveis.<sup>3,4</sup>

O farmacêutico assume-se, cada vez mais, como um agente de saúde pública e um especialista do medicamento, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, segurança e eficácia. Tem como objetivo melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbidade e mortalidade associadas ao uso incorreto do medicamento da população em geral.<sup>5</sup>

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pressupõe a realização de um estágio curricular (EC) em farmácia comunitária (FC), de modo a consolidarmos as competências teóricas adquiridas ao longo do percurso académico e adquirirmos novas competências essenciais à profissão. Apenas num contexto real, em contacto com os utentes e com a prestação de cuidados, é que poderemos evoluir como profissionais de saúde.

A minha experiência profissional iniciou-se na Farmácia Sousa Gomes (FSG), em Braga, num estágio extracurricular durante o verão de 2014. Assim sendo, voltei a optar por esta farmácia para a realização do estágio curricular, contando com o apoio e formação da equipa para me tornar numa farmacêutica competente.

A farmácia situa-se no centro histórico de Braga e o horário de funcionamento é das 8.30h às 20h durante a semana e aos sábados das 8.30h às 13h. Excecionalmente, na época natalícia abriu também aos sábados durante a tarde.

A análise SWOT deste relatório visa avaliar o meu estágio curricular realizado na Farmácia Sousa Gomes, iniciado dia 18 de setembro e terminado dia 22 de dezembro de 2017, com a duração de 648h, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Rosa Sá Machado Barbosa.

## 2. ANÁLISE SWOT

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>6</sup>

A execução de medicamentos manipulados representa uma área de forte crescimento em farmácia comunitária, pois permite ultrapassar as limitações dos medicamentos que se encontram disponíveis no mercado, alterando a forma farmacêutica, a substância ativa e/ou a dosagem. É uma alternativa com muita relevância no uso veterinário e em pediatria.

Na FSG, desde o início do meu estágio tive a oportunidade de lidar diariamente com a preparação de diversos medicamentos manipulados (Anexo I). É das poucas farmácias em Braga que prepara medicamentos manipulados, preparando medicamentos a pedido de outras farmácias e clínicas veterinárias.

Esta farmácia dispõe de excelentes condições para a preparação de medicamentos manipulados e segue as normas estipuladas nas Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.<sup>6,7</sup> Durante a realização do estágio, a equipa integrou-me no processo completo necessário para a preparação de manipulados, desde a elaboração das fichas das preparações dos medicamentos manipulados, onde se regista: as matérias-primas utilizadas; o respetivo lote e boletim de análise; o registo dos seus movimentos; o modo de preparação; os dados do utente e do prescriptor; o controlo da qualidade; os prazos de utilização e as condições de conservação; a rotulagem; e, por último, o cálculo do respetivo preço de venda ao público, de acordo com a legislação em vigor.<sup>8</sup>

Considero que foi um dos pontos mais fortes do estágio, uma vez que me proporcionou a oportunidade de colocar em prática os meus conhecimentos de Farmácia Galénica e Tecnologias Farmacêuticas, desenvolvendo também a minha destreza na prática laboratorial.

#### 2.1.2. SIFARMA 2000®

A FSG está equipada com o SIFARMA 2000®, desenvolvido pela Glintt. Este é usado pela maioria das Farmácias em Portugal.<sup>9</sup> É um *software* que permite a gestão e atendimento na Farmácia Comunitária. É através dele que é gerido o *stock* máximo e mínimo, o prazo de validade e as vendas mensais, e onde se realizam encomendas instantâneas, diárias e manuais.

Este dá-nos o suporte científico necessário para um atendimento consciente e fundamentado.

Durante o MICF, o contacto com o SIFARMA 2000<sup>®</sup> é praticamente nulo, o que pode constituir-se como uma desvantagem na entrada para o mercado profissional. Quando iniciei o estágio na farmácia, apesar de já ter utilizado este *software* no estágio de verão, deparei-me com algumas alterações no sistema e com dificuldades em dominá-lo na perfeição, pois é um programa complexo com atualizações constantes, mas fundamental para a execução da maioria das tarefas da prática farmacêutica.

Assim, antes de iniciar o atendimento ao público, tomei a iniciativa de explorar as diversas secções do SIFARMA 2000<sup>®</sup>, de modo a entender melhor o programa e a tirar o máximo partido na sua utilização.

### 2.1.3. Conhecimento prévio do espaço e da equipa

Uma das mais-valias no meu estágio foi o conhecimento prévio do espaço e da equipa, pois além de ser cliente habitual da farmácia já ali tinha realizado o estágio de Verão. Foi também por estas razões que considerei que a FSG seria a ideal para me acompanhar na etapa final do meu percurso académico, contribuindo para a minha formação como profissional de saúde. Assim, a evolução pelas diferentes etapas do estágio tornou-se mais rápida, facultando-me as valências necessárias para o atendimento desde o início.

### 2.1.4. Disponibilidade e entreaajuda da equipa

A equipa da FSG é constituída pela diretora técnica, quatro farmacêuticos e um técnico de farmácia, cuja boa disposição e profissionalismo contribuem para um ambiente de trabalho favorável para a prestação de serviços aos utentes e conseqüente formação de estagiários. Considero que a equipa em si foi uma das vantagens do meu estágio, visto que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar e esclarecer todas as minhas dúvidas, até mesmo durante os atendimentos. Na minha opinião, uma equipa coesa e sempre disposta a transmitir conhecimentos é a chave para um estágio bem-sucedido.

### 2.1.5. Inclusão de todas as tarefas da farmácia

Na FSG tive oportunidade de executar todas as funções, desde a receção e armazenamento de encomendas; a realização de testes físicos e bioquímicos; a preparação de medicamentos manipulados; a revisão e correção de receituário; as devoluções e a respetiva regularização; a criação de lineares e divulgação de campanhas promocionais; a gestão de benzodiazepinas e psicotrónicos; o controlo e registo de temperatura e humidade; e, por fim, o atendimento.<sup>10</sup> Tive também oportunidade de auxiliar no encerramento da farmácia e exercer as minhas funções num serviço noturno, de modo a contactar com todas

as vertentes da profissão. A FSG executa a preparação individual da medicação, tarefa em que também colaborei.

#### 2.1.6. Outros serviços prestados ao utente

A FSG dispõe de um gabinete do utente onde são prestados vários serviços: a medição da pressão arterial; a administração de medicamentos injetáveis e vacinas; a realização de primeiros socorros e de testes bioquímicos (colesterol total, ácido úrico, triglicéridos, glicémia e HDL colesterol). Desde os primeiros dias de estágio acompanhei os membros da equipa na execução destas tarefas, de modo a aprender sobre a sua execução e a inteirar-me do funcionamento dos aparelhos e das questões pertinentes que se devem colocar ao utente, nomeadamente se estamos perante um teste de rotina, se a pessoa tem uma doença crónica ou, por exemplo, se o médico recomendou a monitorização diária dos diversos parâmetros. A FSG disponibiliza um cartão onde se registam os valores dos testes, permitindo a monitorização dos diferentes parâmetros e posterior “entrega” ao médico, se assim for pretendido.

Considero que esta foi uma etapa fulcral no meu estágio, pois como novo membro na equipa da farmácia permitiu-me ter um contacto mais direto com os utentes desde o início, dando-me a conhecer e incentivando o próprio atendimento. Foi nesta interação com o utente que adquiri alguma confiança, sendo também uma excelente oportunidade para a intervenção farmacêutica, pois é um espaço que permite uma maior proximidade entre utente/farmacêutico.

#### 2.1.7. Instituições

A FSG disponibiliza medicação a diversas instituições em Braga.

Parte das minhas funções na relação com estas instituições passou pelo registo dos pedidos através do telefone, a dispensa dos pedidos da medicação mensal, e a regularização das vendas suspensas. Isto contribuiu, desde logo, para um contacto mais real com o SIFARMA 2000®, agilizando o uso do programa e tornando-me mais confiante num atendimento posterior, uma vez que eliminava a pressão de ter o utente à minha frente à espera da medicação. Permitiu-me a familiarização com os diferentes nomes comerciais e respetiva substância ativa e até com os correspondentes medicamentos genéricos, pois muitas das instituições optam por estes últimos.

#### 2.1.8. Forte Componente Dermocosmética

A FSG situa-se no centro histórico da cidade e, por isso, tem uma grande afluência de pessoas. Como tal, faz uma forte aposta na componente de dermocosmética, disponibilizando uma grande variedade de produtos. Isto contribuiu para um maior

conhecimento das diversas gamas e marcas de dermocosmética, o que considero ser uma vantagem, pois durante a faculdade não temos contacto direto com situações reais que necessitam do nosso aconselhamento.

#### 2.1.9. SafePay®

A FSG possui um sistema de gestão de dinheiro (SafePay®) de modo a minimizar os erros humanos e permitir uma gestão mais correta das contas finais da farmácia.

#### 2.1.10. Integração da aprendizagem teórica

O MICF é um curso com uma componente teórica muito forte e diversificada. O grande conjunto de unidades curriculares (UC) que temos permite-nos ter a formação teórica necessária para desenvolver um espírito crítico no momento da dispensa de medicamentos e suplementos alimentares, um aconselhamento adequado perante as situações com que somos confrontados e uma atitude consciente e ponderada em todo o ato farmacêutico.

## 2.2. Pontos Fracos

### 2.2.1. Falta de experiência

Sendo esta uma farmácia antiga que aposta na fidelização dos utentes, estes acabam por preferir ser atendidos por quem conhece a sua história clínica e medicamentos habituais. Esta situação gerou-me insegurança e receio no atendimento. O curso MICF não tem uma forte componente prática, tornando-nos mais vulneráveis nas situações diárias a que somos expostos. Como nunca tive contacto com o atendimento ao público, nem formação para tal, senti que durante o curso não nos preparam para as situações que somos expostos no mundo do trabalho. Nos momentos de insegurança, contei com o apoio da equipa e do SIFARMA 2000®, e fui conseguindo, ao longo do estágio, contornar o obstáculo que era para mim o atendimento.

### 2.2.2. Frequência/sazonalidade do estágio

Tendo realizado o estágio nos meses de outono/inverno, a solicitação de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) baseou-se em medicamentos antigripais. Esta sazonalidade permitiu-me aprofundar os conhecimentos adquiridos durante o percurso académico sobre as terapêuticas disponíveis para esta época do ano. Porém, há outros grupos terapêuticos e produtos de outras estações com os quais não tive oportunidade de contactar e desenvolver, tais como protetores solares, repelentes de insetos, anti-histamínicos, etc.



Embora a duração do estágio tenha sido de quatro meses, considero que ainda tenho muito a aprender, o que só acontecerá no exercício da profissão. Sou da opinião que para se ser um profissional de saúde consciente e de excelência é necessária a prática diária e um estudo constante, pois há sempre medicamentos novos no mercado ou lançamento de suplementos alimentares e produtos cosméticos e a duração do estágio é curta acompanharmos toda esta dinâmica.

### 2.2.3. Associação do princípio ativo ao nome comercial

Durante o percurso académico, não somos confrontados com o nome comercial dos medicamentos, o que acabou por se revelar uma dificuldade durante o estágio e no próprio atendimento, quando me solicitavam fármacos com nomes que eu desconhecia. Por outro lado, a realização do estágio por etapas, ou seja, começando pela receção e armazenamento de encomendas, tornou-se uma vantagem para conseguir superar esta lacuna. Mesmo assim, tendo em conta a elevada variedade de medicamentos de marca existentes, quando iniciei o atendimento ao público esta situação não estava completamente ultrapassada.

A obrigatoriedade de prescrição por denominação comum internacional (DCI)<sup>11</sup> acabou por favorecer a superação desta dificuldade, uma vez que saber o nome do princípio ativo facilita a associação ao grupo farmacoterapêutico a que pertence.

## **2.3. Oportunidades**

### 2.3.1. Formações

Nestes quatro meses de estágio tive a oportunidade de frequentar diversas formações e apresentações de delegados de informação médica (Anexo II) que contribuiram para aprofundar o meu conhecimento e facilitar o aconselhamento nas áreas de dermocosmética, medicamentos homeopáticos e do espaço animal. Apesar da equipa se mostrar sempre disponível para me esclarecer sobre todos os produtos disponíveis, a abordagem dos delegados de informação e comerciais dos laboratórios acaba por ser mais específica e pormenorizada.

### 2.3.2. Semana Rastreio Diabetes

No dia 14 de novembro celebra-se o Dia Mundial da Diabetes. No sentido de promover a consciencialização e o controlo desta patologia, a FSG realizou a semana do Rastreio da Diabetes, com o apoio da Quilaban e do SIFARMA 2000<sup>®</sup>. A partir de 14 de novembro, o SIFARMA 2000<sup>®</sup> disponibilizou um questionário *online* para os clientes com ficha criada na farmácia – consoante os valores obtidos, os utentes são (ou não) encaminhados para o médico de família.

Como membro novo, delegaram-me a responsabilidade de conduzir este projeto e efetuei um questionário (Anexo III), tendo no verso informações úteis acerca da patologia; realizei a medição da glicemia capilar (preferencialmente em jejum); e consciencializei os utentes sobre os riscos da doença. Considero que foi uma oportunidade, pois fui capaz de interagir e promover a saúde e bem-estar dos utentes de uma forma mais proativa.

### 2.3.3. Venda de outros produtos de saúde

A FSG, além de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, possui uma grande gama de produtos de dermocosmética, como já mencionei anteriormente, um espaço animal, uma área dedicada a produtos de ortopedia, dispositivos médicos, puericultura, etc.

Durante o MICF temos algumas unidades curriculares em que são abordados estes temas, embora não sejam suficientes, dada a grande diversidade de produtos e gamas disponíveis.

O facto de ser uma farmácia grande permitiu-me explorar e contactar com diversas realidades e produtos que desconhecia. Graças a isso, considero que adquiri um conhecimento mais abrangente dos produtos disponíveis na farmácia comunitária.

### 2.3.4. Distribuição de funções

Nesta farmácia, as diversas funções são divididas pelos vários membros da equipa. Esta organização interna torna possível uma aprendizagem mais variada e uniforme por cada membro da equipa, pois cada um deles é responsável por uma tarefa específica, o que faz com que aprofundem os conhecimentos em determinada área e sejam capazes de transmitir esses conhecimentos de forma mais acessível. Dependendo da minha dúvida, sabia sempre a que membro me haveria de dirigir.

## **2.4 Ameaças**

### 2.4.1. Falta de confiança por parte dos utentes

Como já mencionei nos pontos fracos, uma das situações com que me confrontei diariamente foi a falta de confiança por parte dos utentes por ser um membro novo da equipa e por ser estagiária. A equipa teve um papel fulcral nestas situações: quando sentia algum desconforto da minha parte ou da parte do utente, um membro da equipa acompanhava o atendimento e transmitia a confiança necessária.

#### 2.4.2. Venda de MNSRM fora da farmácia

Os MNSRM para uso humano passaram a ser vendidos fora das farmácias desde que cumpram os requisitos legais e regulamentares e que estejam devidamente registados no INFARMED, I.P.<sup>12</sup>

A venda de MNSRM fora da farmácia acaba por banalizar o uso do medicamento, pois sem um profissional de saúde destacado para realizar um aconselhamento técnico e científico adequado os utentes marginalizam o uso de medicamentos. Isto aumenta também o número de reações adversas e conduz a um aumento do uso incorreto do medicamento.

A disponibilidade destes medicamentos em hipermercados e parafarmácias é uma desvantagem para as farmácias, porque praticam preços mais baixos e levam a farmácia a abdicar da margem de lucro para se tornar competitiva.

O papel do farmacêutico nesta situação deve ser diferenciador, sendo que é com o aconselhamento técnico e científico que se promove o uso racional e consciente dos medicamentos.

#### 2.4.3. Crise económica

Os portugueses têm cada vez mais dificuldade em obter os medicamentos que necessitam pela diminuição do seu poder de compra. Deparei-me com algumas situações em que os utentes acabam por comprar o medicamento que, no seu entender, faz mais falta, pois não têm poder financeiro para adquirir toda a medicação que lhes foi prescrita.

O aumento exponencial do número de genéricos veio alterar um pouco esta situação, visto que a maior parte da população já opta pelo medicamento mais barato desde que “faça o mesmo efeito”.

#### 2.4.4. Indisponibilidade de certa medicação

No decorrer do estágio curricular deparei-me com algumas situações que geraram desconforto no atendimento, nomeadamente a indisponibilidade de certos fármacos. Houve situações em que os fármacos se encontravam esgotados no próprio laboratório, como por exemplo o Doce Alívio<sup>®</sup>, o Orvatez<sup>®</sup> ou o Cholib<sup>®</sup>. Havendo alternativas de fármacos com a mesma substância ativa, conseguimos contornar a situação, aconselhando o utente à substituição pelo EasyLax<sup>®</sup> e Atozet<sup>®</sup>, respetivamente. O caso do Cholib<sup>®</sup> 145/40 mg, por exemplo, não é de tão fácil resolução, mas é possível manter a terapêutica, prescrevendo cada uma das moléculas isoladamente (fenofibrato 145 mg + sinvastatina 40 mg). A resistência a esta substituição deve-se ao facto de muitas vezes, estarmos perante doentes polimedicados, pelo que a multiplicação do número de comprimidos de toma diária, gera algum desconforto.

Existem também fármacos rateados ou de cota limitada, ou seja, produtos de disponibilidade reduzida no mercado, tais como o Xeplion® e o Lovenox®, que não são fornecidos quando a farmácia precisa, nem na quantidade pretendida. Por norma, os armazenistas usam como critério prioritário na sua distribuição, o “tipo de cliente” em que a farmácia está classificada.

### **3. Considerações Finais**

O estágio em FC representa o primeiro contacto com a vida profissional e com o utente, promovendo a aquisição de uma visão abrangente sobre o que é ser farmacêutico comunitário. Para exercermos a nossa profissão em pleno é exigido um elevado nível de excelência e rigor técnico e científico com constante atualização, nunca descurando as competências éticas e pessoais - onde se inclui uma forte vertente humanística, pelo contacto regular com os utentes. Considero que este estágio constituiu uma ferramenta de extrema importância na consolidação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do percurso académico, bem como na maturação das relações interpessoais, representando o elo de ligação com a realidade profissional. É, para mim, uma prática essencial, imprescindível e, provavelmente, a melhor ferramenta que nos é dada para crescermos enquanto futuros profissionais de saúde.

## **ANEXOS**

### **ANEXO I** - Lista de medicamentos manipulados realizados.

Creme de ácido salicílico a 5%, coaltar sp 5%, clobetasol 0,05%

Solução alcoólica de ácido bórico à saturação (70°, 60°)

Suspensão oral de atenolol

Mistura de pós (talco + ácido bórico + ácido salicílico)

Cápsulas de minoxidil 2,5 mg

Solução oral de propranolol a 0,5% (m/v)

Gel de acetono de triamcinolona a 0,01%

Solução de Joulie

Creme com ácido retinóico, hidroquinona e hidrocortisona

Vaselina com enxofre a 9% e a 10%

Solução oral de betanecol

Pomada de ácido salicílico a 20 %

Vaselina com permetrina a 5%

Solução de minoxidil a 5%

Creme despigmentante (hidroquinona, ácido retinóico, ácido kóico)

Preparei também veículo para preparação de soluções e suspensões orais (gel de metilcelulose a 1% e xarope simples) e uma solução aquosa de ácido cítrico a 25% (m/v) para acerto de pH.

**ANEXO II - Lista de Formações Frequentadas.**

Formação Isdin® (linhas: Lambdapill® e WomanIsdin®) – 17 outubro – duração 2h30min

Formação Espaço Animal – 18 outubro – duração 2h

Formação OmegaPharma (NiQuitin® e Paranix®) – 2 novembro – duração 30min

Formação Uriage® (todas as gamas) – 8 novembro – duração 3h

Formação Boiron® (Protocolos de Inverno) – 22 novembro – duração 3h

**ANEXO III**

**Avaliação de risco de Diabetes tipo 2**

Assinalar com uma cruz a resposta e somar o total de pontos no final.

**1. Idade**

- Menos de 45 anos - 0 p.
- 45-54 anos - 2 p.
- 55-64 anos - 3 p.
- Mais de 64 anos - 4 p.

**2. Índice de Massa Corporal**

- Menos de 25 kg/m<sup>2</sup> - 0 p.
- 25-30 kg/m<sup>2</sup> - 1 p.
- Mais de 30 kg/m<sup>2</sup> - 3 p.

**3. Medida da cintura (normalmente ao nível do umbigo)**

**HOMENS**

- Menos de 94 cm - 0 p.
- 94-102 cm - 3 p.
- Mais de 102 cm - 4 p.

**MULHERES**

- Menos de 80 cm - 0 p.
- 80-88 cm - 3 p.
- Mais de 88 cm - 4 p.

**4. Prática, diariamente, atividade física pelo menos durante 30 minutos, no trabalho ou durante o tempo livre (incluindo atividades da vida diária)?**

- Sim - 0 p.
- Não - 2 p.

**5. Com que regularidade come vegetais e/ou fruta (sopa, salada, legumes cozidos, entre outros)?**

- Todos os dias - 0 p.
- Às vezes - 1 p.

**6. Toma regularmente ou já tomou alguns medicamentos para a Hipertensão Arterial?**

- Não - 0 p.
- Sim - 2 p.

**7. Alguma vez teve açúcar (glicemia) elevado no sangue (ex: num exame de saúde, durante um período de doença ou durante a gravidez)?**

- Não - 0 p.
- Sim - 5 p.

**8. Tem algum membro de família próximo ou outros familiares a quem foi diagnosticado diabetes (Tipo 1 ou Tipo 2)?**

- Não - 0 p.
- Sim: pais, irmãos, irmãs ou filhos - 5 p.
- Sim: avós, tias, tios ou primos em 1º grau (exceto pais, irmão, irmãs ou filhos) - 3 p.

**Nível de Risco total**

**0 Risco de vir a ter Diabetes Tipo 2 dentro de 10 anos é:**

- < 7 Baixo: calcula-se que 1 em 100 pessoas desenvolverá a doença
- 7-11 Ligeiro: calcula-se que 1 em 25 pessoas desenvolverá a doença
- 12-14 Moderado: calcula-se que 1 em 6 pessoas desenvolverá a doença
- 15-20 Alto: calcula-se que 1 em 3 pessoas desenvolverá a doença
- > 20 Muito Alto: calcula-se que 1 em 2 pessoas desenvolverá a doença

**O que é a Diabetes?**

A diabetes tipo 2 é uma doença que ocorre habitualmente na idade adulta e está fortemente associada ao excesso de peso provocado pelo tipo de alimentação e vida sedentária. Estes dois fatores levam a que a doença esteja a aparecer em idades cada vez mais precoces e até mesmo em jovens. A diabetes é caracterizada por uma produção insuficiente de insulina ou por uma incapacidade do corpo em utilizá-la (insulinorresistência). Se não for devidamente cuidada, a diabetes pode levar a complicações graves mas se bem controlada permite viver como se não tivesse diabetes.

**O que causa a Diabetes tipo 2?**

Qualquer pessoa pode desenvolver a diabetes tipo 2, no entanto existem pessoas com maior risco:

- > Pessoas com familiares com diabetes
- > Pessoas com excesso de peso
- > Pessoas muito sedentárias
- > Mulheres que tenham tido diabetes durante a gravidez
- > Mulheres que tenham tido filhos grandes (com mais de 4 kg)
- > Pessoas com síndrome metabólica (conjunto de problemas que incluem aumento da cintura, colesterol elevado e hipertensão).
- > As pessoas mais idosas são mais suscetíveis de desenvolverem a doença.

**Peso Normal** IMC entre 20 e 24  
**Excesso de Peso** IMC entre 25 e 29  
**Obesidade Grau I** IMC entre 30 e 34  
**Obesidade Grau II** IMC entre 35 e 39  
**Obesidade Grau III** IMC de 40 ou superior

**A Diabetes tem cura?**

O principal objetivo do tratamento da pessoa com diabetes é conseguir um ótimo controlo metabólico, para que possa ter uma vida com qualidade, evitando ou atrasando as complicações crónicas da diabetes (problemas renais, oftalmológicos e cardíacos, entre outros). Sendo uma doença crónica, os cuidados e o tratamento deverão ser contínuos (para toda a vida). É possível uma pessoa com diabetes conseguir uma boa compensação com:

- > Uma alimentação equilibrada que ajude a controlar o peso e os níveis de glicose no sangue;
- > Atividade física que reduza os problemas de ação da insulina, controle o peso e melhore a circulação;
- > Uma medicação (comprimidos ou insulina), se for necessário, tomada regularmente.

**É importante:**

- > Fazer análises regularmente;
- > Vigiar a tensão arterial e o colesterol;
- > Avaliar a glicemia capilar regularmente, de acordo com os objetivos estabelecidos com o seu médico ou enfermeiro.

**E eu? Terei Diabetes?**

O aparecimento é habitualmente lento e a sintomatologia aparece numa fase já muito tardia da doença pelo que não se deve estar à espera de surgirem estes sinais ou sintomas.

Os principais sintomas são:

- > Sede;
- > Urinar frequentemente;
- > Cansaço;
- > Visão turva;
- > Prurido (comichão) intenso, em especial na região genital;
- > Por vezes a perda de peso, apesar do aumento de apetite;
- > Por o diagnóstico ser muitas vezes tardio, o mesmo pode só manifestar-se pelo aparecimento de complicações, por exemplo:
  - > Mãos e pés dormentes ou com formigação;
  - > Diminuição da visão;

Tem diabetes quem tem a glicemia acima de 126 mg/dL, em jejum ou acima de 200 mg/dL, em qualquer ocasião. Tem pré-diabetes quem tem valores acima de 110 mg/dL, em jejum, ou acima de 140 mg/dL, duas horas após a ingestão de uma quantidade padrão de açúcar (prova oral de tolerância à glicose).

Para mais informações, visite [www.controlaradiabetes.pt](http://www.controlaradiabetes.pt)

Figura I - Questionário facultado na Semana da Diabetes.

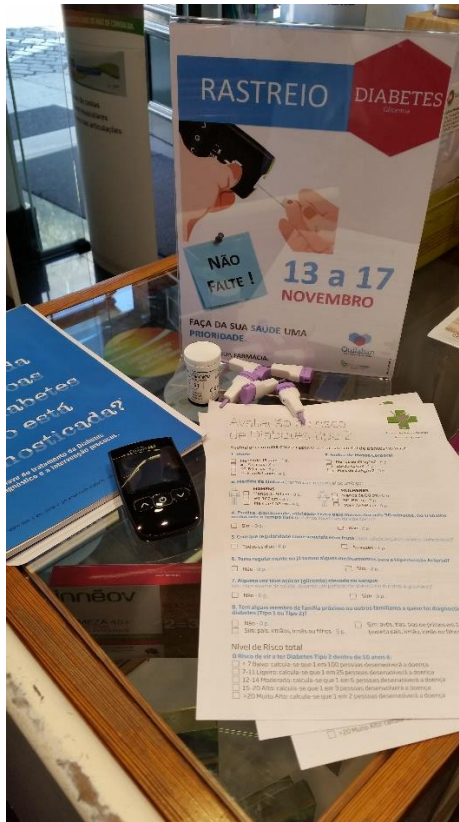


Figura 2 - Fotografia utilizada para promover a atividade nas redes sociais.



Alexandra Manso Machado do Vale

# **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Sara Margarida Vila Chá Barroso e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **I. Introdução**

A farmácia hospitalar (FH) surge como um conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência a que pertencem esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber. Define-se que esta atividade se exerce em departamentos com autonomia técnica, denominados Serviços Farmacêuticos (SF)<sup>13</sup>. Este serviço clínico compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde e assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integrando as equipas de cuidados de saúde<sup>14,15</sup>.

A conclusão do MICF pressupõe a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, apesar de se ter a oportunidade de o realizar em farmácia hospitalar. Assim sendo, propus-me à realização de um estágio no Hospital de Braga (HB), de modo a expor-me a uma realidade diferente e com ela consolidar as competências teóricas adquiridas ao longo do percurso académico, com a finalidade de adquirir novos conhecimentos e obter uma perspetiva do mundo profissional.

Os Serviços Farmacêuticos do HB têm como horário de funcionamento presencial de segunda a sexta das 8h às 20h e aos sábados das 9h às 18h, estando de prevenção nas restantes horas.

A equipa multidisciplinar dos SF do HB é composta por vinte farmacêuticos, sete técnicos de diagnóstico e terapêutica, doze assistentes operacionais e três administrativos.

A análise SWOT deste relatório visa avaliar o meu estágio curricular realizado no HB, iniciado dia 8 de janeiro e terminado dia 23 de fevereiro de 2018, com a duração de 280 horas, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Sara Barroso.

## **2. ANÁLISE SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### 2.1.1. Plano de estágio

No primeiro dia foi-me entregue um guia de acolhimento com as informações necessárias à realização do estágio e respetivo plano cronológico (Anexo I), dividido pelas sete semanas que compuseram o estágio. Em cada semana abordou-se os diferentes setores que competem aos SF.

A existência de um plano de estágio previamente estruturado foi um ponto crucial para o bom funcionamento de todo o período, permitindo uma formação contínua, lógica e encadeada. A ordem cronológica do plano foi muito bem pensada, pois segue o circuito do medicamento desde que entra no HB até chegar ao utente. Também a estruturação do plano, abrangendo todas as atividades dos SF do HB, foi um ponto fundamental, pois permitiu compreender o circuito completo do medicamento em âmbito hospitalar.

#### 2.1.2. Companheirismo entre estagiários

Durante a realização do EC estiveram também mais três estagiários, sendo que um deles, também da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), me acompanhou durante todo o estágio. Considero que a partilha de conhecimentos e a curiosidade de cada um de nós contribuiu para uma dinâmica diferente, resultando num melhor aproveitamento e aprofundamento das valências adquiridas ao longo do estágio.

#### 2.1.3. Contacto com medicamentos e dispositivos médicos de uso restrito hospitalar

No HB tive oportunidade de me deparar com medicamentos e dispositivos médicos com os quais nunca tinha contactado. Na primeira semana foi da nossa competência realizar uma lista atualizada de todos os fármacos existentes no armazém geral, expondo-nos à extensa quantidade de medicamentos que existem no hospital. Na semana que passei na farmácia de ambulatório, confrontei-me com uma realidade diferente da de farmácia comunitária, familiarizando-me com os medicamentos dispensados para a Hepatite C e B, VIH/SIDA, os medicamentos biossimilares, as hormonas de crescimento e a talidomida, e respetivo método de dispensa. O material de penso é também muito mais extenso que o existente na farmácia comunitária.

#### 2.1.4. Integração da aprendizagem teórica

O MICE é um curso com uma componente teórica muito forte e diversificada. As UC de Farmácia Hospitalar, Farmácia Clínica e Farmacovigilância demonstraram ser fulcrais para o meu desempenho como estagiária, conseguindo consolidar e aplicar os conhecimentos teóricos que adquiri nestas UC.

#### 2.1.5. Suporte Bibliográfico

O HB encontra-se acreditado com referência ao CHKS - *International Accreditation Programme for Healthcare Organisations* e rege-se por um Manual de Boas Práticas dos SF elaborado pela equipa, tendo todos os seus procedimentos padronizados, o que é de extrema importância.

Desde o início do EC, foram-nos disponibilizados os capítulos respetivos à semana em que nos encontrávamos. Isto constituiu uma vantagem, tendo em conta que antes de acompanhar a equipa em cada setor tinha a bibliografia que suporta essa mesma tarefa. A equipa sempre se mostrou disponível para esclarecer as minhas dúvidas, fornecendo documentos de apoio necessários à compreensão de cada atividade farmacêutica e respetiva legislação em vigor, de modo a consolidar a informação transmitida.

### **2.2. Pontos Fracos**

#### 2.2.1. Carácter observacional

Ao longo do estágio senti que este teve uma forte componente observacional, o que por vezes me desmotivou. Compreendo que, como estagiária, não tenho autonomia técnica suficiente para executar as tarefas, mas poderia ter sido dada a hipótese de o fazer com a supervisão necessária ou, por exemplo, no caso da manipulação de medicamentos estéreis, poderia ter sido feita uma simulação com água para termos a noção da destreza e cuidados necessários à sua manipulação.

Saliento que, apesar do carácter observacional sentido ao longo do estágio, foi-me facultada aos poucos alguma autonomia para realizar certas tarefas mais simples, tais como a preparação de pedidos urgentes para os serviços clínicos, a reposição da Pyxis®, o preenchimento de extra-formulários e monitorização adicional dos doentes oncológicos, a preparação dos tabuleiros individualizados por preparação, tanto na manipulação de citotóxicos como nas bolsas parentéricas, e também a manipulação de formulações não estéreis.

### 2.2.2. Duração do estágio e cronograma temporal do plano de estágio

O estágio teve a duração de dois meses, o que considero muito curto para adquirir e interiorizar todos os conhecimentos necessários à prática farmacêutica. A complexidade de tarefas inerentes à prática de farmácia hospitalar requer mais tempo de adaptação àquilo que é uma nova realidade com a qual não somos confrontados durante o percurso académico.

Apesar de considerar um ponto fraco, tenho consciência de que a duração é um aspeto incontornável do que é um estágio curricular, tendo em conta os requisitos europeus e o calendário a cumprir por parte dos estudantes e da FFUC.

Um aspeto que poderia ser melhorado é a distribuição temporal do EC, de forma a ajustar-se ao calendário da equipa e a evitar alguns momentos mais parados.

### 2.2.3. Plano curricular do MICF

Apesar de o plano curricular do MICF contemplar três UC, já mencionadas anteriormente, que suportam cientificamente parte da atividade farmacêutica em âmbito hospitalar, considero que não são suficientes. O plano curricular do MICF deveria ter em conta as variadas saídas profissionais existentes, além da Farmácia Comunitária, insistindo noutras áreas que estão, neste momento, mais carenciadas em termos de formação teórica. A abordagem dos medicamentos de uso restrito hospitalar e os protocolos de quimioterapia existentes deviam ser integrados no plano curricular, permitindo-nos contactar com a prática profissional na área da Farmácia Hospitalar ao longo do curso, visto existirem aptidões e conhecimentos que dificilmente se aprendem em UC.

## **2.3. Oportunidades**

### 2.3.1. O Farmacêutico fora dos SF

No serviço de Medicina Interna realiza-se uma reunião multidisciplinar de aconselhamento em que vários profissionais de saúde se reúnem com os cuidadores, de modo a esclarecer qualquer dúvida e acompanhar o utente no momento da alta médica. O farmacêutico tem como função apelar ao uso seguro e racional dos medicamentos, os cuidados a ter na sua utilização, no seu armazenamento e conseqüente eliminação. Tive oportunidade de acompanhar a farmacêutica numa destas reuniões, o que foi uma mais-valia, pois este é um bom exemplo de como o farmacêutico é valorizado e reconhecido pelas suas valências. A informação disponibilizada aos cuidadores encontra-se (Anexo III).

Tive também a oportunidade de visitar o bloco operatório, o serviço de urgência, a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) e o serviço de Neonatologia, o que permitiu conhecer a dinâmica e organização do HB.

### 2.3.2. Centro Clínico Académico

O Centro Clínico Académico (CCA) é uma parceria do HB com a Escola de Medicina da Universidade do Minho. Apesar de ser um serviço do HB, não pertence diretamente aos SF. Foi muito proveitoso ter a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável em todas as atividades por ela exercidas. Tive oportunidade de acompanhar uma visita de início de um estudo observacional, várias visitas de monitorização e observar todo o circuito do medicamento experimental. Sendo a área dos ensaios clínicos um setor de elevada relevância na descoberta de novos medicamentos e sendo uma promissora saída profissional, considero que a minha interação com o CCA, nomeadamente com a farmacêutica responsável, foi muito profícua e vantajosa para o meu futuro profissional.

### 2.3.3. Revisão do Manual da Qualidade

Ao longo do EC foi proposto que o Manual de Qualidade fosse revisto, analisando-se o que estava descrito ainda se praticava e que alterações tinham ocorrido. Isto permitiu-me fazer uma análise mais crítica e detalhada de cada sector e tornou-se uma vantagem para aprofundar e cimentar o conhecimento adquirido.

### 2.3.4. Contacto com setores não integrados no plano de estágio

Além dos setores apresentados no plano de estágio, e por curiosidade por parte dos estagiários, foi também explicado como aplicam a farmacocinética clínica dos medicamentos, que está a começar a ser implementada no serviço de Neonatologia do HB, e também como funciona a gestão de risco, nomeadamente a notificação das reações adversas aos medicamentos no HB pelo programa HER+.

### 2.3.5. Trabalho final de estágio

Como objeto de avaliação, foi solicitado que apresentasse um trabalho integrado no tema da monografia que estou a desenvolver sobre “Inkjet Printing e a sua aplicabilidade em âmbito hospitalar” (Anexo IV). Sendo uma tecnologia recente, e tendo em conta que a equipa desconhecia este método, foi muito interessante transmitir os meus conhecimentos acerca deste tema.

## **2.4. Ameaças**

### 2.4.1. Elevada carga administrativa dos farmacêuticos

Como em qualquer profissão, a burocracia e a carga administrativa a que são sujeitos os farmacêuticos pode comprometer o seu trabalho no dia-a-dia. A elevada carga de funções, que poderiam ser delegadas para outros recursos, pode prejudicar o desempenho dos farmacêuticos, na medida em que estes têm menos tempo para executar a profissão no

seu pleno e aplicar os conhecimentos clínicos. A função de farmacêutico clínico, por exemplo, acaba por ser descurada, não existindo tempo para fazer a Reconciliação Terapêutica.

#### 2.4.2. Falta de reconhecimento da classe farmacêutica

Durante a realização do meu estágio senti que alguns serviços clínicos não estão recetivos ao nosso papel em âmbito hospitalar. Porém, a equipa dos SF do HB tem apostado ativamente na intervenção farmacêutica e demonstrado a sua importância na integração das equipas multidisciplinares. Com a sua intervenção, têm conseguido transmitir a mensagem de que os serviços prestados serão mais qualificados em prol do doente, promovendo o uso racional e consciente do medicamento.

Na sociedade, o farmacêutico hospitalar raramente é reconhecido como um profissional de saúde, sendo o seu papel fundamental no circuito do medicamento desvalorizado e prevalecendo um desconhecimento da existência dos serviços farmacêuticos a nível hospitalar.

### **3. Considerações Finais**

Apesar de curto, este estágio revelou-se uma experiência muito enriquecedora para a conclusão da minha formação académica, na medida em que permitiu o contacto com quase todos os setores de intervenção farmacêutica em meio hospitalar. Deu-me a oportunidade de constatar a multiplicidade de procedimentos e responsabilidades que esta profissão exige, nomeadamente a influência que o farmacêutico hospitalar exerce ao garantir um elevado padrão de segurança e qualidade no circuito do medicamento, de modo a prestar mais e melhores cuidados de saúde em prol do doente. Considero que a equipa me forneceu as ferramentas necessárias para me tornar uma farmacêutica competente e consciente.

**ANEXOS****ANEXO I - Cronograma do Estágio Curricular.**


<b>Semana 1</b>
Seleção   Aquisição   Receção   Armazenamento
<b>Semana 2</b>
Distribuição de medicamentos: D. Clássica   Reposição por níveis   DIDU   IF Internamento
<b>Semana 3</b>
Distribuição de medicamentos em regime de internamento - circuitos especiais GM, Hemoderivados, Estupefacientes
<b>Semana 4</b>
Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório
<b>Semana 5</b>
Produção de medicamentos Estéreis   UPC
<b>Semana 6</b>
Produção de medicamentos Estéreis não oncológicos: UPE   Galénica
<b>Semana 7</b>
Ensaio Clínicos   Investigação   Grupos de Trabalho   Comissões Técnicas   Apresentação de trabalhos

**ANEXO II - Tabela de preparações galénicas não estéreis realizadas na semana 6.**

Espironolactona + Hidroclorotiazida 5+5 mg/ml	Preparações líquidas orais
Salicilato de Sódio 2%, Solução Aquosa	Preparações líquidas cutâneas
Ácido Ursodesoxicólico 10 mg/ml	Preparações líquidas orais
Esomeprazol 5 mg, Papéis Medicamentosos	Pós/granulados
Fortificante de Leite Materno 0,3 g – Papéis Medicamentosos	Pós/granulados
Álcool 50°	Outros
Hidrocortisona 1 mg/ml	Preparações líquidas orais
Vaselina salicilada 5%	Preparações semi-sólidas cutâneas
Ácido Acético Medicinal 4%	Outros
Baclofeno 5 mg/ml	Preparações líquidas orais
Levodopa 5 mg/ml + Carbidopa 1,25 mg/ml	Preparações líquidas orais
Colutório IPO (para mucosite)	Preparações bucais



**ANEXO III - Documentos disponibilizados ao utente na reunião de cuidadores.**



**INFORMAÇÃO AO UTENTE**

Serviços Farmacêuticos

**CUIDADOS A TER COM MEDICAMENTOS**

ACQUIZIÇÃO/COMPRA DE MEDICAMENTOS


- Quando tomar um medicamento pela primeira vez informe-se junto do seu médico/farmacêutico quanto ao modo de administração;
- Conheça o significado dos símbolos existentes nos rótulos;
- Sempre** que comprar medicamentos não sujeitos a receita médica, aconselhe-se com o seu farmacêutico, sobre possíveis interações com outros medicamentos que esteja a tomar.

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

- Antes de iniciar o tratamento:**
  - Verifique o prazo de validade indicado na embalagem antes de iniciar a toma;
  - Leia atentamente as instruções contidas no folheto informativo;
  - Procure conhecer as interações com outros medicamentos, alimentos e bebidas alcoólicas, bem como, quais os efeitos secundários que poderão surgir.
- Nunca exceda as doses prescritas!**
  - Se se esquecer de uma toma, consulte o folheto informativo para saber como deve agir.
- Outros cuidados:**
  - Confirme sempre a identificação do medicamento e a dose antes de cada toma;
  - Os medicamentos de uma pessoa podem não ser adequados para outra. Nunca se deve tomar nem ceder medicamentos que não tenham sido receitados ou aconselhados pelo médico ou farmacêutico.

ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS


- Mantenha os medicamentos na embalagem original e fechada;
- Para a sua segurança, escreva na embalagem exterior o nome da pessoa a quem se destina o medicamento e a dose e frequência de administração;
- Armazene os medicamentos num local fresco e seco – com exceção dos que necessitam de ser armazenados no frigorífico – se tiver dúvidas sobre o modo de armazenamento consulte o folheto informativo do respetivo medicamento.



**INFORMAÇÃO AO UTENTE**

Serviços Farmacêuticos

- Nunca** guarde os medicamentos na casa de banho, pois a humidade pode reduzir a sua efetividade. No caso de encontrar medicamentos húmidos e/ou visivelmente degradados, este poderá ser um indicio de que foram afetados pela humidade ou mudanças de temperatura – **Rejeite estes medicamentos!**




**Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças**

Faça uma vistoria periódica aos medicamentos que armazena em casa

ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS

- Não elimine os medicamentos no lixo doméstico;
- Deve entregar na farmácia todos os medicamentos fora de prazo, os medicamentos que já não são utilizados e embalagens vazias de medicamentos.



**EM CASO DE SOBREDOSAGEM DE MEDICAMENTOS:**

Deve deslocar-se ao Hospital, levando consigo o medicamento causador da intoxicação.

**LEMBRE-SE!**

Todos os medicamentos devem ser utilizados com segurança, inclusivamente os adquiridos em parafarmácias ou supermercados.

**Todos os medicamentos são perigosos quando não usados corretamente!**

**Em caso de dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico:**

Contacto telefónico: 253 027 220

Serviços Farmacêuticos – Hospital de Braga

FLSF.001.0003/2016 [www.hospitaldebraga.pt](http://www.hospitaldebraga.pt) | [fbrcas@hospitaldebraga.pt](mailto:fbrcas@hospitaldebraga.pt) Pág. 1 / 2

FLSF.001.0003/2016 [www.hospitaldebraga.pt](http://www.hospitaldebraga.pt) | [fbrcas@hospitaldebraga.pt](mailto:fbrcas@hospitaldebraga.pt) Pág. 2 / 2






# 10 PASSOS

PARA O USO SEGURO DOS SEUS MEDICAMENTOS:

- 01 FAÇA uma lista dos medicamentos que está a tomar
- 02 SAIBA para que servem
- 03 LEIA o nome do medicamento e siga as instruções
- 04 CONFIRME a data de validade
- 05 CONHEÇA os efeitos secundários/interacções
- 06 GUARDE os medicamentos em local seguro e adequado
- 07 INFORME os profissionais de saúde se tiver alguma alergia
- 08 PERGUNTE sempre que tiver dúvidas
- 09 NÃO PARTILHE medicamentos com a família ou amigos
- 10 LIGUE 808 250 143\* em caso de ingestão accidental  
\*Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT)

**A SUA SEGURANÇA É A NOSSA PRIORIDADE!**

ENVIE-NOS OS SEUS CONTRIBUTOS! [www.usoresponsavidomedicamento.com](http://www.usoresponsavidomedicamento.com)

ANEXO IV - Trabalho final de estágio apresentado à equipa dos SF.

U C FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DE COIMBRA Hospital Braga

# INKJET PRINTING APLICABILIDADE EM ÂMBITO HOSPITALAR

Alexandra Manso Machado do Vale  
Estágio Curricular no Hospital de Braga  
2017/2018

## Introdução

2

## Introdução

Medicamentos disponíveis têm uma quantidade pré-definida de princípios ativos

Necessidade de dividir o comprimido

Dose errada

População pediátrica e geriátrica é confrontada com sub ou sobredosagem

Diminuição do efeito terapêutico e/ou aumento de efeitos adversos

3

## Introdução

**Objetivo da medicina personalizada**

- Terapia totalmente adaptada às necessidades e exigências de uma pessoa individual.

**Inkjet Printing**

- Tecnologia promissora investigada atualmente por vários profissionais de saúde.

4

## Inkjet Printing

Figura 1: A - Impressora, B - Deposição da SA em forma de tinta, C - Doses da SA no substrato comestível e D - Doses inseridas numa cápsula de gelatina dura.

5

## Inkjet Prin

Accurate dosing and dose tailoring by inkjet printing

Figura 1: A - Impressora, B - D - Doses inseridas numa cápsula de gelatina dura

5

## Inkjet Printing

Inkjet Printing Technology

Continuous Drop on Demand

Thermal Piezoelectric

6

## Continuous

Injeção contínua de líquido

Interrompida devido a forças de tensão superficial.

Rutura é contornada por ação de um transdutor piezoelétrico.

Há uma corrente contínua de tinta e as gotas são dirigidas para um local específico.

Há a criação de um padrão de impressão que é obtido por indução de força elétrica.

7

### Drop on demand

- Líquido é injetado de acordo com os requisitos
- É depositado numa posição pré-definida
- Acontece rapidamente em resposta a um sinal
- A cinética da gota deriva de fontes localizadas na cabeça de injeção

Piezoelectric	Thermal
Tensão elétrica é aplicada	Tensão elétrica é aplicada
Há deformação no material	Tinta é aquecida localmente
Modificação de forma para uma direção predominantada	Forma-se uma gota de vapor que expande rapidamente
Modificação de volume inesperada	Injeção de uma única gota
Origem ondas de pressão	
Líquido é injetado em forma de gota	

### Vantagens

- Baixos custos de produção, taxas de processamento rápido, geração mínima de resíduos, elevada reprodutibilidade.
- Alternativa a fármacos com baixa dosagem ou com uma janela terapêutica estreita, permitindo produzir uma dose precisa/exata.
- Não é necessário considerar a estabilidade a longo prazo da formulação - são medicamentos produzidos no momento e para consumo tendencialmente imediato.
- Não há necessidade de desenvolver formulações complexas.
- Permite a produção precisa de microdoses de fármacos potentes e flexibilidade de dosagem.
- Vários princípios ativos podem ser impressos no mesmo substrato com diferentes doses.
- Permite uma distribuição altamente precisa e é uma boa alternativa para fármacos com baixa solubilidade.

### Limitações

- Equipamento de impressão caro e de difícil acesso
- Scale-up (nível industrial) - processo lento
- Regulamentação (inexistente)
- Controlo de qualidade
- Nível de impurezas elevado (difícil controlo)
- Não existe uma formulação universal de tinta adaptada a cada substância ativa

### Aplicações

### Nanosuspensões para fármacos pouco solúveis

**Ácido Fólico**  
Vitamina B9

- Indicações Terapêuticas
- Tratamento anemia megaloblástica por deficiência em folatos devido a malnutrição
- Situação de gravidez e estados hemolíticos crónicos
- Doença Celíaca

### Nanosuspensões para fármacos pouco solúveis – Ácido Fólico

Usado como fármaco modelo para demonstrar as vantagens de formular fármacos pouco solúveis como nanosuspensões e o seu uso em Inkjet Printing.

Estes fármacos apresentam reduzida biodisponibilidade oral e flutuações na sua absorção.

Ao serem incorporados como nanocristais há uma melhoria na absorção, maior biodisponibilidade, proporção de dose mais adequada e melhor compliance por parte do paciente.

O ácido fólico é praticamente insolúvel em água e na maior parte dos solventes.

### Resultados: Nanosuspensões para fármacos pouco solúveis – Ácido Fólico

Tamanho da partícula é reduzido por homogeneização de alta velocidade (HPH) de forma reprodutível para tamanho inferior a 5µm. O tamanho da partícula foi avaliado por difração a laser (LD) e microscópio ótico.

A HPH não alterou o estado cristalino do ácido fólico e foi avaliado por difração de raio-X.

Foi avaliada a estabilidade física e química. O potencial zeta demonstrou boa estabilidade a longo prazo durante o armazenamento. A estabilidade da nanosuspensão foi avaliada durante 30 dias em 3 condições diferentes e foi comprovada a sua estabilidade.

Comparando a velocidade de dissolução desta nanosuspensão com uma suspensão de ácido fólico, determinou-se que devido à diminuição do tamanho da partícula, a velocidade de dissolução aumentou.

É necessário eliminar as partículas grandes o suficiente para entupir o bocal de injeção, a tinta tem de apresentar uma baixa viscosidade e ter uma tensão superficial adequada para impedir que a gota quebre.



Alexandra Manso Machado do Vale

# **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.<sup>a</sup> Sofia Margarida Silva Ferreira de Nóbrega Gouveia de Queirós e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## I. Introdução

Nas diversas áreas de atividade na indústria farmacêutica, o farmacêutico assegura o conhecimento técnico-científico e deve cumprir e fazer cumprir as normas de boa fabricação e de distribuição e as boas práticas laboratoriais, clínicas e de registo que assegurem a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e outros produtos de saúde.<sup>10</sup>

A conclusão do MICF pressupõe a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, apesar de se ter a oportunidade de o realizar tanto em farmácia hospitalar como em indústria farmacêutica. Assim sendo, propus-me à realização de um estágio na indústria farmacêutica, pois durante o meu percurso académico foi a saída profissional que me despertou mais interesse.

Este estágio foi realizado na Generis<sup>®</sup> Farmacêutica, S.A., mais especificamente no setor do Controlo da Qualidade e, dentro deste, integrei a equipa responsável pelos estudos de estabilidade.

A Generis<sup>®</sup> Farmacêutica, S.A. situa-se na Amadora, sendo um laboratório especializado no mercado de genéricos e similares. Por sua vez, é líder neste mercado, sendo detentora do maior portfólio de genéricos em Portugal. No seu polo fabril desenvolve a maioria das formulações sólidas orais, a nível de comprimidos, cápsulas e saquetas.<sup>16</sup>

O polo fabril da Generis<sup>®</sup> funciona por horários rotativos; porém, como estagiária curricular, executei as minhas tarefas das 07.30h às 16h de segunda a sexta-feira.

A análise SWOT deste relatório visa avaliar o meu estágio curricular realizado na Generis<sup>®</sup> Farmacêutica, S.A., iniciado dia 5 de março e terminado dia 30 de maio de 2018, com a duração de 476,50 horas, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Sofia Queirós.

## **2. ANÁLISE SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Bom ambiente de equipa**

A equipa multidisciplinar do laboratório de Controlo de Qualidade (CQ) é composta por 35 pessoas, a maioria das quais com formação em áreas como bioquímica, engenharia química ou química, sendo que apenas alguns colegas tinham formação em ciências farmacêuticas. O facto de ser maioritariamente uma equipa jovem, com um espírito de entreajuda e cooperação, contribuiu para o bom funcionamento do estágio e consequente facilidade de aprendizagem.

#### **2.1.2. Integração total na equipa - Confiança e autonomia plenas em todas as tarefas**

No início do estágio foram-me facultadas inúmeras *guidelines* de qualidade, procedimentos operacionais normalizados de forma a integrar-me e fornecer as bases teóricas necessárias para a execução da multiplicidade de tarefas. De seguida, fui direccionada para a equipa responsável pelos estudos de estabilidade e no decorrer do estágio foi-me facultada total autonomia nas diferentes tarefas. Senti também que a equipa depositou confiança no meu trabalho e consegui adaptar-me desde logo à dinâmica de trabalho proposta. A confiança depositada em mim fomentou o meu espírito crítico e contribuiu para uma aprendizagem mais autónoma, embora a equipa se tenha demonstrado sempre disponível para as minhas questões.

#### **2.1.3. Aplicação dos conhecimentos teóricos do MICE**

As unidades curriculares de Métodos Instrumentais de Análise, Tecnologias Farmacêuticas, Gestão e Garantia de Qualidade e, por fim, Assuntos Regulamentares do Medicamento forneceram-me o suporte teórico necessário à compreensão das tarefas realizadas no laboratório do CQ e a sua devida importância.

Durante o estágio senti que fui capaz de adquirir e desenvolver as competências práticas correspondentes aos conhecimentos teóricos adquiridos durante o percurso académico, aplicando e aprofundando as minhas capacidades profissionais.

### **2.2 Pontos Fracos**

#### **2.2.1. Duração do Estágio**

O estágio teve a duração de três meses, o que considero muito curto para adquirir e interiorizar todos os conhecimentos necessários à prática farmacêutica como analista do CQ. A complexidade e diversidade de tarefas inerentes ao laboratório de CQ requer mais

tempo, pois é uma aprendizagem faseada em termos de nível de dificuldade do trabalho. A título de exemplo, os três meses de estágio não são suficientes para manusear o *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) na sua totalidade, pois é uma técnica complexa que requer tempo e muita prática.

### 2.2.2. Ausência de Plano Orientado de Estágio

A Generis não possui um protocolo estabelecido com a FFUC, tendo sido um estágio realizado por autoproposta e consequente entrevista de seleção. Desde o início sabia que esta indústria nunca tinha aceite nenhum estágio curricular de ciências farmacêuticas, o que levou à ausência de um plano orientado de estágio. Apesar de ter participado em todas as atividades desenvolvidas no laboratório, a existência de um plano organizado facilitaria o contacto com outras tarefas e técnicas laboratoriais.

### 2.2.3. Número de equipamentos não proporcional ao número de trabalhadores

A equipa do laboratório de CQ aumentou exponencialmente no último ano devido à maior carga de trabalho. Porém, o número de equipamentos, para já, mantém-se, o que por vezes cria alguns constrangimentos. Como a equipa dos estudos de estabilidade, na maior parte das vezes, não possui prazos definidos para a entrega do Relatório de Estabilidade, acaba por ficar em segundo plano, tendo em conta a falta de equipamento. Esta fragilidade está a ser estudada no laboratório e é uma situação temporária, porém levou a alguns constrangimentos no meu fluxo de trabalho.

## **2.3. Oportunidades**

### 2.3.1. Presença nas auditorias (internas/externas) realizadas

Como a Generis é uma indústria líder no mercado de genéricos, é constantemente visitada por clientes ou futuros clientes. Durante o meu período de estágio, assisti também a uma auditoria do INFARMED, I.P. Além das auditorias externas mencionadas, o polo fabril é sujeito a auditorias internas realizadas uma vez por semana, de forma a promover a melhoria contínua, otimizando e maximizando todas as operações laboratoriais. Considero que foi uma oportunidade, ficando a conhecer o modo como se processa uma auditoria e o tipo de questões colocadas.

### 2.3.2. Contacto com outros profissionais (não farmacêuticos)

Como a maior parte da equipa que constitui o laboratório do CQ não é da área farmacêutica, tive oportunidade de transmitir e também adquirir conhecimentos com outros profissionais. Este contacto revelou-se uma grande mais valia, pois alargou os meus horizontes e permitiu-me olhar para o trabalho no laboratório de uma forma mais ampla.



### 2.3.3. Experiência na área da indústria farmacêutica

Considero que a realização de um estágio curricular na área da indústria farmacêutica é um fator diferenciador na minha formação, permitindo-me adquirir conhecimentos técnicos com os quais não contactamos durante a faculdade. É também uma oportunidade de integrar e conhecer a realidade profissional com que iremos ser confrontados. Com a realização deste estágio foi-me facultada uma visita orientada ao polo fabril da Generis liderada pela Dr.<sup>a</sup> Sofia Queirós. Nesta visita orientada, tive oportunidade de visualizar quase todas as áreas da indústria, como a zona de amostragem, o fabrico em si, a sala de pesagens, a área onde se realiza o *in-process control* (IPC), a área de embalagem e o armazém.

### 2.3.4. Formações

Durante o estágio tive oportunidade de frequentar duas formações, uma sobre as *Good Manufacturing Practices* (GMPs) e outra sobre Validação de Processo.

### 2.3.5. HPLC

Apesar de a duração do estágio não ser suficiente para dominar todas as técnicas relacionadas com o HPLC, tive oportunidade de aprender como se cria a sample set, o método de processamento e o processamento em si no Empower<sup>®</sup>, e também como se monta o equipamento e definir as condições deste. O contacto com este equipamento é, sem dúvida, uma mais valia na minha formação profissional, constituindo-se muitas vezes como um pré-requisito à contratação em meio laboratorial.

### 2.3.6. Ensaios do Produto Acabado

Apesar de ter integrado a equipa dos estudos de estabilidade, durante o estágio fui solicitada a colaborar com membros da equipa do produto acabado, dando-me a oportunidade de realizar alguns ensaios de validação relativos ao controlo de qualidade que de outra forma não iria realizar.

## **2.4. Ameaças**

### 2.4.1. Acesso ao mercado farmacêutico

O mercado farmacêutico, e em particular a Indústria Farmacêutica, é, atualmente, extremamente competitivo e de difícil acesso. A inserção no mercado de trabalho requer frequentemente uma elevada experiência em tarefas semelhantes, bem como um conjunto de competências diferenciadoras que os recém-formados não possuem. O facto de contratarem também profissionais de outras áreas científicas semelhantes em detrimento de farmacêuticos contribui ainda mais para este entrave no acesso ao mercado farmacêutico.

### **3. Considerações Finais**

A realização do EC na Generis foi uma enorme oportunidade e privilégio, visto ser uma indústria de referência no mercado farmacêutico português.

O controlo de qualidade é um processo de extrema importância e realizado com o máximo rigor, visto que a libertação de lotes de medicamentos que não cumpram os requisitos, especificações legais e de qualidade poderá ter graves implicações na saúde da população bem como na própria indústria. O objetivo do estudo de estabilidade de medicamentos é providenciar informação sobre a qualidade de um produto ao longo do tempo e sob a influência de uma variedade de fatores ambientais (temperatura, humidade e luz), com vista a estabelecer-lhe um prazo de validade ou recomendar condições de armazenamento. Durante o ensaio de estabilidade é possível observar, durante determinado tempo e nas condições estabelecidas, se o produto mantém a sua integridade química, física e microbiológica, se aplicável. Os ensaios de estabilidade em condições aceleradas aumentam a degradação química e física do produto, recorrendo a condições extremas de temperatura e humidade. Estes ensaios fornecem informação sobre as vias de degradação dos produtos e prováveis produtos de decomposição. Dados de estabilidade em condições aceleradas podem ser usados para avaliar o efeito de desvios de curta duração às condições estabelecidas de armazenagem, como as que podem ocorrer durante o transporte do produto. Assim, o controlo de qualidade tem como objetivo garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos comercializados.

Considero que este estágio foi o culminar perfeito da minha formação académica fornecendo-me as ferramentas necessárias e exigidas para entrar no mercado de trabalho com uma visão mais ampla da profissão de farmacêutico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Decreto-Lei n° 307/2007 de 31 de agosto do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 168 de 31 de agosto de 2007.
2. Decreto-Lei n° 171/2012 de 01 de agosto do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 148 de 01 de agosto de 2012.
3. DUARTE, ALZIRA ; NUNES, F. ; MARTINS, L. Responsabilidade Social no Sector das Farmácias em Portugal. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2001. [Acedido a 19/12/2017]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/estudos/responsabilidade-social-no-sector-das-farmacias-em-portugal/>
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Recomendações da ordem dos farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2016. [Acedido a 26/12/2017]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/recomendacoes-da-ordem-dos-farmaceuticos-para-o-uso-responsavel-do-medicamento/>
5. SANTOS, H. J. et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2009. [Acedido a 26/12/2017]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf)
6. Portaria n° 594/2004 de 02 de junho de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série de 02 de junho de 2004.
7. Decreto-Lei n° 95/2004 de 22 de abril de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 95 de 22 de abril de 2004.
8. Portaria n.º 769/2004, de 01 de julho de 2004 do Ministério da Saúde, 1ª Série de 01 de julho de 2004.
9. GLINTT – Sifarma. [Acedido a 26/12/2017]. Disponível em: <http://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifaroma.aspx>
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1998. [Acedido a 26/12/2017 e a 4/06/2018]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
11. Lei n° 11/2012 de 08 de agosto de 2012 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 49 de 08 de agosto de 2012.
12. Decreto-lei n° 134/2005, de 16 de agosto de 2005 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 156 de 16 de agosto de 2005.
13. INFARMED - Decreto-Lei n° 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Legislação Farmacêutica Compilada. 1962.

14. BROU, M. H. L. et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Lisboa, Ministério da Saúde, 2005. [Acedido a 27/02/2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
15. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018. [Acedido a 27/02/2018]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
16. GENERIS – Generis. [Acedido a 04/06/2018]. Disponível em: <http://www.generis.pt/generis>

# PARTE II

---

MONOGRAFIA

Alexandra Manso Machado do Vale

# **Inkjet Printing: A novel approach for manufacturing personalized medicines**

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **LIST OF ABBREVIATIONS**

3D	Three-dimensional
AFM	Atomic force microscopy
API	Active pharmaceutical ingredient
ATR	Attenuated total reflectance
CIJ	Continuous inkjet
CSLM	Confocal scanning laser microscopy
DCS	Differential scanning calorimetry
DLS	Dynamic light scattering
DMA	Dynamic mechanical analysis
DMAc	N,N-dimethylacetamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DoD	Drop on demand
DVS	Dynamic vapour sorption
ELS	Electrophoretic light scattering
FDA	Food and drug administration
FESEM	Field emission scanning electron microscopy
FTIR	Fourier transform infrared
FU	Fluorouracil
GFAAS	Graphite furnace atomic absorption spectroscopy
GLN	Gelatine
GMPs	Good manufacturing practices
GSK	GlaxoSmithKline
HCl	Hydrochloric acid
HPC	Hydroxy propyl cellulose
HPLC	High performance liquid chromatography
HPMC	High molecular weight polyethylene glycol (PEG 8000)
HTS	High throughput screening
IJP	Inkjet printing
LC - MS	Liquid chromatography-mass spectrometry
LD	Laser diffractometry
LM	Light microscopy
LTA	Localized thermal analysis
MIT	Massachusetts Institute of Technology

MLS	Multiple light scattering
MNs	Microneedles
MSN	Mesoporous silica nanoparticle
NIR	Near-infrared spectroscopy
NS	Nanosuspension
NTA	Nanothermal analysis
ODFs	Orodispersible films
PdI	Polydispersity Index
PEG	Polyethylene glycol
PEI	Polyethyleneimine
PET	Polyethylene terephthalate
PG	Propylene glycol
PIJ	Piezoelectric inkjet
pL	Picolitre
PLGA	Poly (lactic-co-glycolic acid)
PLM	Polarized light microscopy
POX	Poly (2-ethyl-2-oxazoline)
PTFE	Polytetrafluoroethylene
PVP	Polyvinyl pyrrolidone
QR	Quick Response
SEM	Scanning electron microscopy
SEM - EDX	Scanning electron microscopy energy dispersive x-ray spectroscopy
SHG	Second harmonic generation
Soluplus <sup>®</sup>	Co-polymer of polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol
SPM	Scanning probe microscopy
SThM	Scanning thermal microscopy
SWLI	Scanning white light interferometry
TEM	Transmission electron microscopy
TGA	Thermogravimetric analysis
THL	Trehalose dehydrate
TIJ	Thermal inkjet
TiO <sub>2</sub>	Titanium dioxide
ToF-SIMS	Time of flight secondary ion mass spectroscopy



US	United States
XRPD	X-ray powder diffraction

## **RESUMO**

Tendo em conta os avanços tecnológicos, os cuidados de saúde necessitam também de acompanhar estas mudanças. Assim nasceu a medicina personalizada, uma medicina adaptada a cada doente e patologia específica. Para as populações geriátricas e pediátricas, esta mudança é cada vez mais importante, tendo em conta que os medicamentos disponíveis no mercado muitas vezes não vão ao encontro das necessidades específicas destes grupos populacionais. Deste modo, várias estratégias tecnológicas têm vindo a ser desenvolvidas para “redesenhar” os atuais sistemas de administração de fármacos, nos quais os medicamentos impressos estão incluídos.

O conceito de medicamentos impressos começou nos Estados Unidos da América com a introdução da impressão 3D para produzir um sistema polimérico para libertação controlada de fármacos. A impressão a jato de tinta começou por ser usada na descoberta de fármacos, mais concretamente no âmbito da genómica, da química combinatória e no *high-throughput screening*. Recentemente, a viabilidade de usar a impressão a jato de tinta para o desenvolvimento de medicamentos personalizados e adaptados a cada doente, tem sido alvo de investigação.

A impressão a jato de tinta consiste em substituir a tinta de um tinteiro comum por uma solução que contém o princípio ativo e os excipientes necessários. A impressão a jato de tinta pode dividir-se em impressão contínua ou impressão gota a gota. Esta última, por sua vez, pode ser subdividida em impressão piezoelétrica a jato de tinta ou impressão térmica a jato de tinta. Após a impressão desta solução com o fármaco, este é depositado num substrato apropriado que depois, poderá ser inserido numa cápsula gelatinosa para posterior administração oral, sendo esta uma das várias formas de administração possíveis.

O objetivo desta monografia consiste em apresentar e clarificar esta nova tecnologia, a sua aplicabilidade e conseqüente evolução no desenvolvimento farmacêutico. Serão abordados os vários tipos de sistemas de administração de fármacos produzidos, as propriedades a ter em consideração durante a impressão, os ensaios de controlo de qualidade realizados e as aplicações mais frequentes desta técnica. Por fim, serão apresentadas as perspetivas futuras relacionadas com a impressão a jato de tinta e o seu potencial impacto na medicina personalizada.

**Palavras-chave:** Impressão a jato de tinta; Medicina personalizada; Impressão piezoelétrica a jato de tinta; Impressão térmica a jato de tinta; Composição da tinta; Substrato; Fármaco.

## **ABSTRACT**

With the burst of technology, health care must be in constant change and upgrade to level up these changes. This prompted to the creation of personalized medicine, which consists in a therapy precisely tailored to the needs and requirements of an individual patient, considering such patient's condition. To the paediatric and geriatric populations, this change is increasingly important, since the pharmaceutical dosage forms available in the market do not often meet the specific needs and requirements of these type of patients. To fit this purpose, several technological strategies have been developed to redesign current drug delivery systems, wherein printable medicines are included.

The concept of printing medicine began in the United States of America with the introduction of three-dimensional printing to produce a polymeric delivery system for controlled drug release. Inkjet dispensing technology started being used in drug discovery, namely in genomics, in combinatorial chemistry and in high-throughput screening. Recently, the viability of the application of inkjet printing in the development of personalized medicine, has also been largely explored.

Inkjet printing consists in replacing the ink by a drug solution, with the active pharmaceutical ingredients and related excipients. Inkjet printing can be classified as either continuous inkjet printing or drop on demand printing. The latter can be distinguished into piezoelectric or thermal inkjet printing. After printing this solution containing the drug, the final phase consists in jetting it onto an appropriate substrate that, for example, can be further easily rolled up and inserted into a hard gelatine capsule for oral administration, among many other possible drug delivery applications.

This monograph aims at introducing and clarifying this new technology, its applicability and consequent evolution in pharmaceutical development. Aspects pertaining to the various types of drug delivery systems produced, the properties to be taken into account during printing, the quality control (currently performed) and some applications of this technique, will be discussed. Future perspectives related to inkjet printing and its potential impact on personalized medicine will be finally addressed.

**Keywords:** Inkjet printing; Personalized medicine; Piezoelectric inkjet printing; Thermal inkjet printing; Ink formulation; Substrate; Drug.

## **I. Introduction**

Nowadays, with the burst of technology, health care is in constant change and upgrade to take advantage of all the innovations. The average life expectancy is increasingly growing, requiring better and personalized treatments. Also, the number of people with chronic diseases that needs to intake a considerable amount of medicines per day is raising.<sup>1</sup>

The pharmaceutical dosage forms available in the market hold a predefined quantity of active pharmaceutical ingredients. When a fractional dose is required, the patient has to divide the tablet, which can lead to an imprecise dosing. Therefore, some groups of patients, such as the paediatric and geriatric ones, are confronted with under or over dosage, which can lead to reduced efficacy or harmful side effects, respectively.<sup>2,3</sup> Rethinking treatment management supported on more efficient and directed therapies is thus imperative.

In this context, personalized medicine arises as a therapy precisely tailored to the needs and requirements of an individual patient considering several factors such as the age, height, race, gender and the condition of the specific patient.<sup>2</sup> To fit this purpose, several technological strategies have been developed to redesign current drug delivery systems, wherein printable medicines are included.

The concept of printing medicine began in 1996 in the Massachusetts Institute of Technology (MIT). In this year, three-dimensional printing, specifically solid free-form fabrication, was used to show the feasibility of the production of a polymeric delivery system for controlled drug release using methylene blue and alizarin yellow.<sup>4</sup> A few years later, also in MIT, other researchers studied the production of an oral drug delivery device, a delayed-release tablet, using 3D printing.<sup>5</sup> Meanwhile, inkjet dispensing technology has been largely employed in drug discovery, particularly in high-throughput screening, genomics and combinatorial chemistry.<sup>6</sup> More recently, the viability of applying inkjet printing to the development of personalized medicine has been also explored.<sup>7</sup>

The procedure involves the replacement of the ink by a drug solution down to the picolitre at high precision, which will contain the active pharmaceutical ingredients and related excipients. The final phase consists in jetting it onto an edible substrate of an appropriate paper carrier that can be easily rolled up and, for example, inserted into a hard gelatine capsule for oral administration.<sup>6,7</sup>

The US Food and Drug Administration (FDA) has played a significant role in these innovations by encouraging pharmaceutical companies to improve the efficiency of the manufacturing processes.<sup>8</sup> The aim is to develop more efficient technologies with online and inline monitoring and advanced process control. Inkjet printing is generally considered a continuous manufacturing as it is a pioneering small-scale manufacturing process that can

reduce waste and development times, and provide flexibility in holding multiple dosage amounts.<sup>9</sup> Printing medicine under the framework of quality by design can also remarkably enhance the product quality, line up the drug supply chain<sup>10</sup> and lead to real-time release of personalized medicines into the market.<sup>11</sup>

## **2. Inkjet Printing: basic concepts**

Inkjet printing enables an on-demand personalized and individualized medication at the point of care. Since the printed medicine is administered right after the production, there is no need to consider the long-term of stability of the drug product or the addition of preservatives or stabilizers. It is an alternative for polypharmacy in geriatric patients, since several drugs can be printed onto the same substrates at different doses, a precise dosing of products involving low-dose drugs and/or drugs with a reduced therapeutic window can be achieved and it presents no need for the development of complex formulations. Also, this method offers a highly accurate delivery and it has shown to be a good strategy for designing products containing drugs with poor solubility.<sup>1,5,7</sup> This extemporaneous preparation<sup>13</sup> is proposed to be implemented for the production of small batches in hospitals or pharmacies as a decentralized manufacturing, meaning that its main purpose is to be used at the point of care and for the production of medicines for clinical studies.<sup>14,15</sup> Although the possibility of scale-up is mentioned, there is not a consensus opinion. While some authors defend that there are some technical problems, such as the slow droplet formation rate<sup>16</sup>, others mention that this can be achieved by using multiple nozzles or multiple reservoirs<sup>9</sup> and that the scale-up can be simplified.<sup>11,17</sup>

Inkjet printing is referred as a non-impact approach, meaning that the nozzle must be detached from the substrate during the printing process.<sup>18</sup> It allows the ejection of 1-100 pL droplets of a solution or a suspension into two or three-dimensional structures. This solution or suspension, commonly termed as ink, is obtained from the dissolution or dispersion of a substance of interest in an appropriate solvent. It is a technique fully automated, also termed as “tool-less”, since the movement of the nozzle or the substrate enables accuracy and reproducibility for the manufacturing of the desired structure.<sup>12,19,20</sup>

## **3. Manufacturing methods**

Inkjet printing (IJP) can be classified either as continuous inkjet (CIJ) printing or drop on demand (DoD) printing. These two types of IJP are categorized by the physical process in which the droplet is produced and delivered.<sup>21</sup>

CIJ printing occurs when the printer is operated in a continuous stream of liquid through the nozzle, which then breaks up under surface tension forces into a stream of droplets at very high speeds, often resulting in low quality printing. This usual breakup mode can be improved by modulating the flow through the nozzle at a suitable frequency, often by a piezoelectric transducer behind the nozzle. In order to have a continuous stream of ink, individual droplets should be “steered” onto a specific landing site, so it can have a printed

pattern. This is frequently accomplished by inducing an electrical charge on some of the droplets (Figure 1).<sup>20,21</sup>

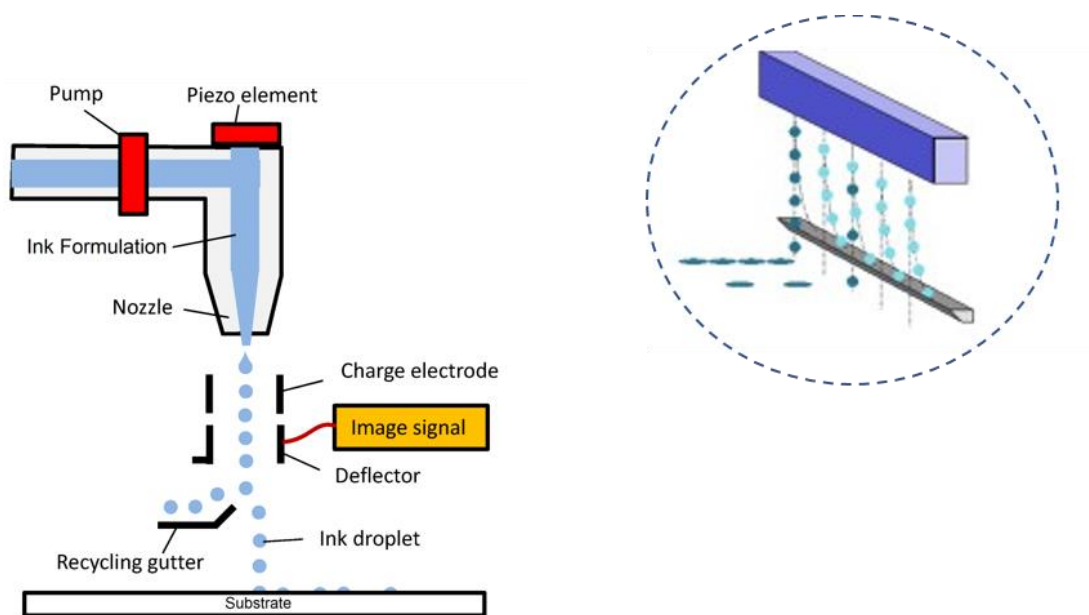


Figure 1 - Schematic process of CIJ (adapted from <sup>22</sup> and with permission of <sup>23</sup>).

In turn, through the DoD printing mode, the liquid is ejected from the print head jetted only according to the requirements and perfectly located on a predetermined position. This occurs quickly in response to a trigger signal. Instead of drop ejection resulting from external fluid pressure, in this case, the drop kinetic energy descends from sources located within the print head very close to the nozzle (Figure 2).<sup>20,21</sup>

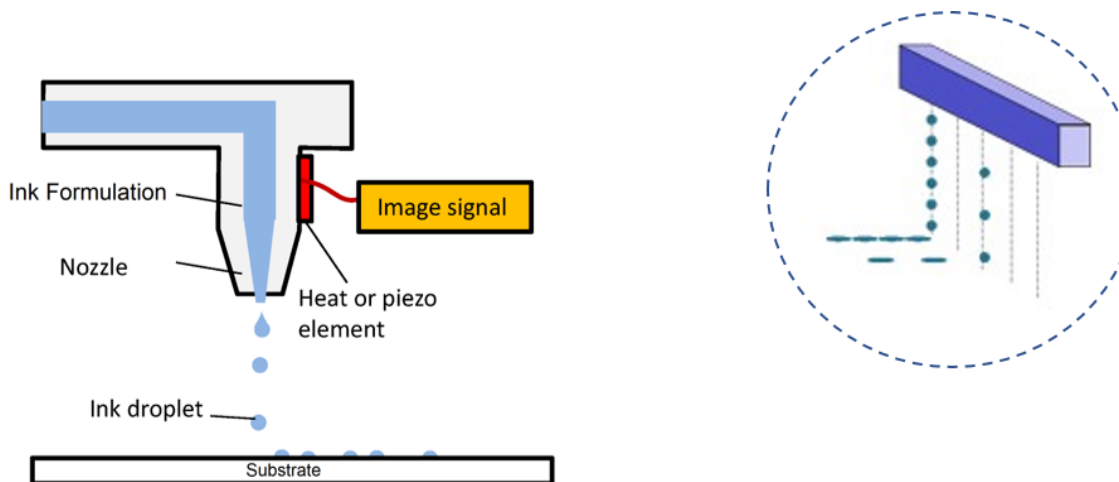


Figure 2 - Schematic process of DoD (adapted from <sup>22</sup> and with permission of <sup>23</sup>).

While DoD printing can employ small volumes of liquid, CIJ printing requires a considerable recirculating volume. Other characteristics to consider are that DoD printing is relatively simple, less expensive and allows high precision and speed, making it the most common method by the pharmaceutical researchers.<sup>20,21,24</sup>

Depending on the technology used, DoD printing can be distinguished into piezoelectric (PIJ) or thermal inkjet (TIJ) (Figure 3).<sup>20</sup>

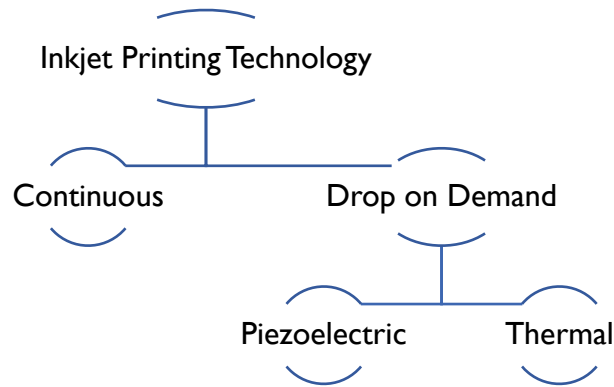


Figure 3 - Inkjet Printing Technologies Map (adapted from <sup>19</sup>).

In piezoelectric printing, there is a deformation of the piezoelectric material when a voltage is applied, which results in a change of the shape to a predetermined direction, causing an unexpected volume modification. This generates pressure waves that allow the ejection of the liquid from the printing nozzle as a droplet. Afterwards, the material returns to its original shape and the nozzle is refilled with ink, being once more ready to be activated (Figure 4).<sup>1,20</sup>

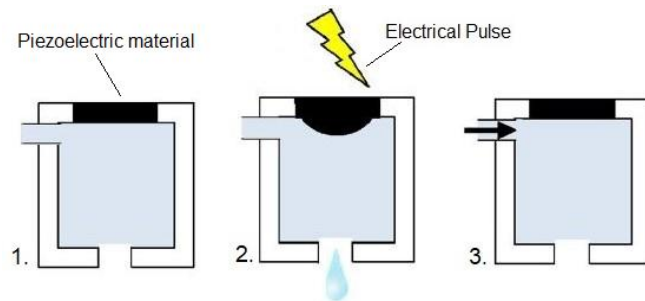


Figure 4 - Schematic process of PIJ (adapted from <sup>24</sup>).

In thermal inkjet printing, the ink is locally heated, triggered through an electric pulse to form a vapour bubble that expands rapidly, ejecting a single droplet from the nozzle. When the vapour bubble collapses, this creates a vacuum that drags the fluid from the ink reservoir to refill the chamber (Figure 5).<sup>1,20,24</sup>

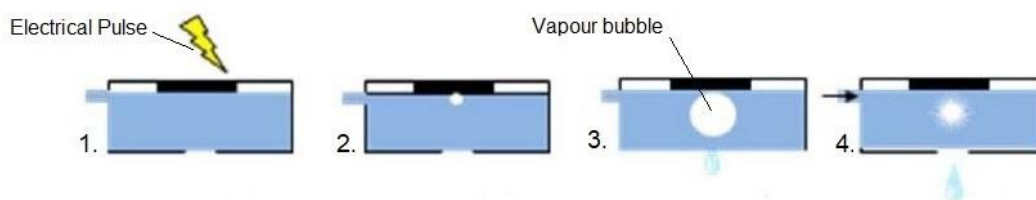


Figure 5 - Schematic process of TIJ (adapted from <sup>24</sup>).



The main restraint of TIJ printing is that only a restricted number of solvents can be used, which limits the selection of active pharmaceutical ingredients (APIs) and polymers. The degradation of the formulation components due to the heat applied is a possibility. Still, this has not been proven yet as the heat only lasts for seconds and it does not affect significantly the stability of the compounds. Therefore, most of the research focuses on PIJ printing due to its flexibility associated to the ink compatibility and the wider range of the operation frequencies.<sup>1,20</sup>

#### **4. Type of drug delivery system**

Inkjet printing enables the production of drug delivery systems to provide a targeted delivery and/or controlled release of therapeutic agents. There are some technologies that can be distinguished, such as:<sup>21</sup>

##### **4.1. Film-type drug delivery systems for oral administration**

This approach consists in printing the drug dissolved in the ink formulation in order to form a film (Figure 6). The films commonly used are the orodispersible ones (ODFs). Also, it is used a substrate that can be further inserted in a hard gelatine capsule for oral administration.

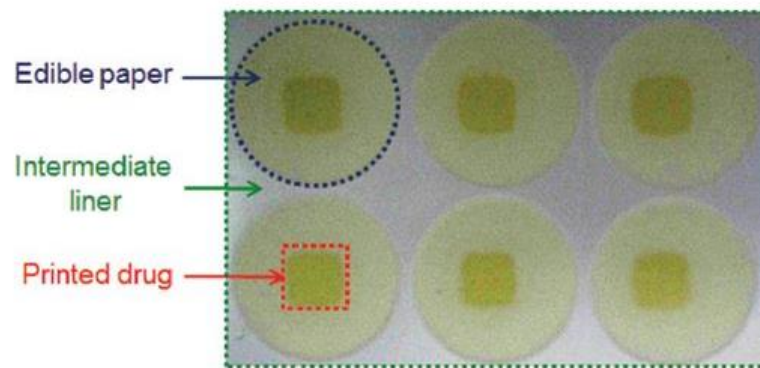


Figure 6 - Illustration of a film-type drug delivery system for oral administration (with permission of <sup>25</sup>).

##### **4.2. Thin film coatings for drug delivery applications**

One can also consider more advanced applications like coating of polymers for APIs controlled release, especially when applied to surfaces in which digital manufacturing is required. In this context, IJP successfully enabled the coating and loading of drug-eluting stents with fenofibrate and the rapamycin derivative, ABT-578 in a controllable and reproducible way.<sup>26</sup> Other application of PIJ is the production of microneedles for transdermal delivery of insulin<sup>17</sup>, miconazole<sup>12</sup> or anticancer agents<sup>27</sup> (Figure 7), which proved to be a feasible approach. PIJ was also used to produce a bioadhesive film for cervical

administration with a combination of paclitaxel and cidofovir<sup>28</sup>, and planar microdevice reservoirs with topotecan and insulin for oral drug delivery<sup>29</sup>. This was also proven to be a viable and efficient application for the local treatment of cervical cancer, and in the case of microdevice reservoirs, it presented low-waste and high capacity drug loading.

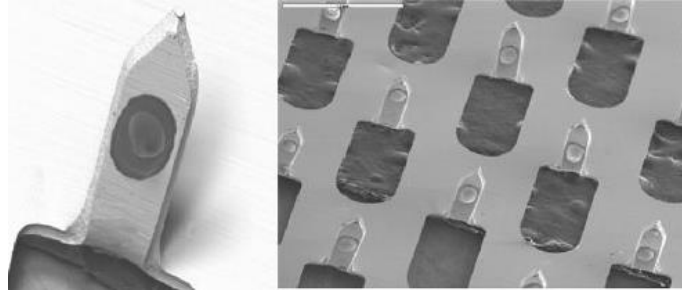


Figure 7 - Illustration of microneedles for transdermal delivery of anticancer agents (with permission of<sup>27</sup>).

### 4.3. Particle printing for injectable or inhalable dosing forms

Microparticle or nanoparticle pharmaceutical-polymer composites are considered another type of drug delivery systems. These ones consist on a small particle size suitable for inhalable (1-5  $\mu\text{m}$ ) and injectable (1-5 nm).<sup>21</sup> As an illustration of this application, a combination of TIJ and spray freeze-drying was used with the aim to produce excipient free particles for inhalation using salbutamol sulphate (Figure 8).<sup>30</sup>

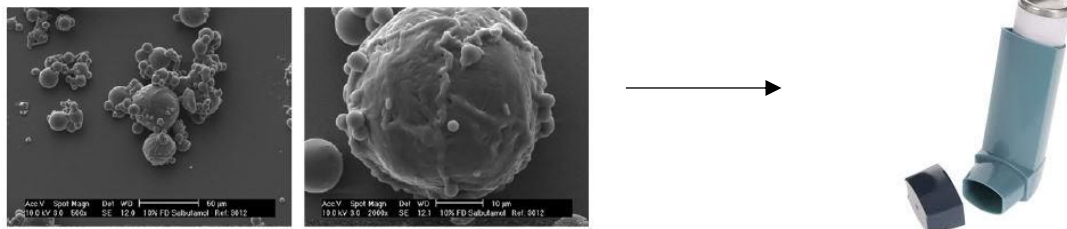


Figure 8 - SEM images of salbutamol sulphate particles prepared with spray freeze-drying for dry power inhalation (with permission of<sup>30</sup>).

## 5. Properties of the ink formulations and substrates

The physicochemical properties of the solution in which the drug is going to be dissolved plays a crucial role in successful printing and has some pre-requirements to be considered, which will depend on the printer system and if either PIJ or TIJ are used.<sup>31</sup> However, there is not an universal composition of the ink, which results in a challenging task.<sup>25</sup>

The key property for effective piezoelectric printing is the formation of stable and reproducible droplets at a steady velocity and volume during the jetting. Therefore, the viscosity and the surface tension of the solution has to be considered.<sup>25</sup> As many authors came to conclusion, the desirable values should be in the range of 1-30 mPa.s and 25-50 mN.m<sup>-1</sup> for viscosity and surface tension, respectively.<sup>11,25,32</sup> If the ink is too viscous, it might not exit the nozzle tip and if is not viscous enough it will drop by free fall down through the nozzle.<sup>24,31</sup> The surface tension has to be adjusted in a way that a round drop is formed to prevent the formation of satellite drops (Figure 9). These ones are observed when the tail breaks off on its way towards the substrate. This results in a poor quality print, since there will be innumerable drops instead of one single primary drop, which may impact the location of drug deposition on the substrate.<sup>24,25,31</sup> These two properties also influence the refilling phase of the drop generator.<sup>24</sup> Another physical parameter of the printing fluids is the density. These three parameters interact with each other, influencing the formation of the drop, and subsequently, its size.

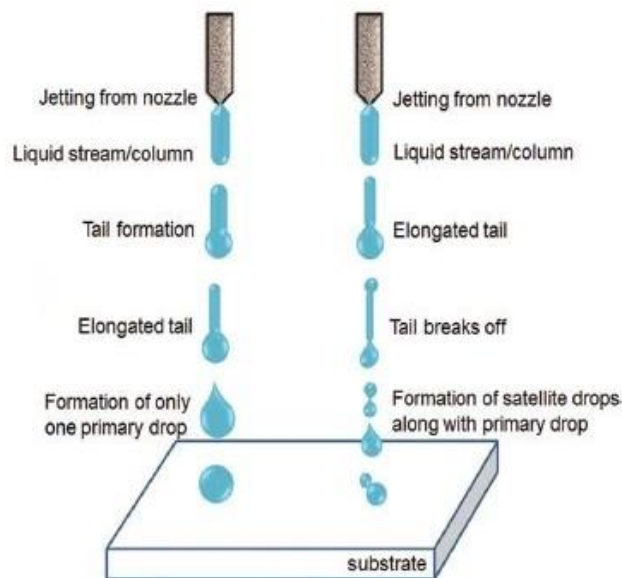


Figure 9 - Schematic illustration of a desirable printing on the left and an undesirable and poor quality printing on the right due to the formation of satellite drops (adapted from <sup>25</sup>).

Similarly to TIJ, the size of the droplet is influenced by the applied temperature gradient and the frequency of the current pulse, which subsequently determines the boiling surface heating rate, the applied voltage and the respective ink viscosity.<sup>20</sup>

In order to ensure dose uniformity, the droplet has to land in the desired coordinates, which will not occur if the satellite drops are present. To achieve the desirable dosage, the concentration of the drug in the ink should be high enough to avoid secondary processing, that is, the formation of multiple layers. The aim is to have a single layer with the necessary quantity of drug to ensure dose uniformity and the necessary therapeutic dose on the expected surface area. Also, with a single layer it is possible to minimize the consumption of the substrate. So, the API dose in the final ink formulation is dependent on several factors, in particular the printed area, the number of droplets jetted, the number of layers and the concentration of the drug in the solution used for printing.<sup>33</sup>

The solvent selection is made based on the drug solubility. In addition, another aspect that should be considered, is that the overall aqueous solutions are more easily jetted with TIJ, while PIJ systems are more suited to organic solvents. Besides that, pure solvents usually do not meet the required specifications, which demand the addition of a co-solvent or an excipient to modify the viscosity and surface tension. These co-solvent systems are necessary to achieve the optimal ink properties, becoming an ink formulation. The solvent itself must be a pharmaceutically approved one, thus all the process must be performed according to the good manufacturing practices (GMPs).<sup>11,24,25</sup>

In addition to the ink properties, aspects related to the drug, such as its physical state and the respective concentration in the formulation, must be considered since they may influence the release behaviour, long-term stability and which solid-state polymorphic form will be developed, whether it will be in an amorphous form or not.<sup>20,34</sup> The enhancement of the bioavailability is due to the amorphous form, that results in a higher solubility when compared to the crystalline form, despite being less stable.<sup>1,3</sup> These properties are influenced by the evaporation rate of the ink. Faster evaporation rates tend to produce a drug with less crystallinity.<sup>20</sup> Furthermore, the concentration of the drug in the ink formulation should be below the solubility of the API to avoid crystallization and reduce the risk of clogging the nozzle tip.<sup>24,25</sup> Regarding the properties of the API, its solubility in different solvents and/or in the solvent system (ink formulation) is crucial.<sup>9,25,32,35</sup>

Moreover, the substrate used as base for printing should be suitable for the chosen method and the route of administration since it will carry the drug. If the drug is meant to be for oral administration, the substrate should be edible. The nature of the substrate can influence the polymorphic state of the API. In the case of TIJ, a substrate with an appropriate

mechanical strength and flexibility needs to be selected. When several layers are required, an optimal absorption of the ink formulation into the substrate is essential and depends on the substrate wettability and porosity, as it will affect the morphology of the printed drugs.<sup>33</sup> If the drug is printed in multiple passes, the measured dose in the substrate is normally less than the expected due to the shearing action caused by the rollers of the printer.<sup>13</sup> In this situation, special attention is given to the smearing effect. This effect can be avoided if the previous printed layer dried for a longer period of time before the second one is printed.<sup>24,25</sup> Also, the API should have an adequate penetration in the substrate so there is no loss of drug during the printing itself, the transport and storage, which results in an inaccurate dose uniformity. As the printing ink can interact with the substrate, the choice must reflect this interaction to prevent the disintegration of the substrate.<sup>24,25</sup>

In conclusion, the printing behaviour is affected by the interactions between the ink formulation and the substrate composition and respective surface (Figure 10). Some factors inherent to the printer, e.g. the nozzle size and pulse current can also impact the printing pattern.<sup>10,13</sup>

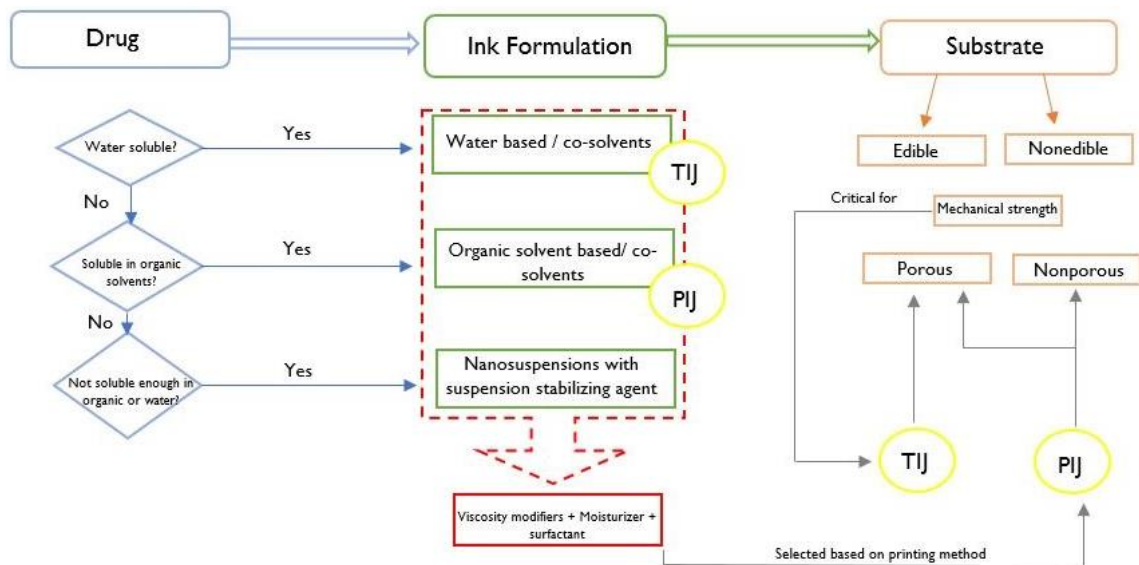


Figure 10 - Pre-formulation approach of printable dosage forms considering the drug solubility, the ink formulation and the substrate (adapted from 25).

## 6. Quality Control

According to the GMPs, there is an obligation to ensure the quality control of the personalized drug product at every step of the manufacturing process.<sup>24</sup> However, in the case of printable products, this is still a challenging subject and unfortunately largely unexplored. As such, it is imperative to develop a guideline to standardize the tests to be performed in order to guarantee the quality control of such systems at the point of care or even at the moment of production.<sup>33</sup>

One way to ensure this control is to characterize the printed materials throughout the process, although this is a difficult task due to the small amount of samples.<sup>20</sup> For that, it is of paramount importance to consider the properties of the ink formulations, the API characteristics as well as the features of the substrates, as previously mentioned. In Table I are gathered some of the analytical methods used for the characterization of printable dosage forms obtained from TIJ.

Table I - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from TIJ.

Parameter	Analytical method	Characterization of the drug and the ink solution	Characterization of films	Reference
Drug assay, dose uniformity	HPLC	✓	-----	13,36
Glass transition, crystallization	XRPD	-----	✓	36-38
Water content	TGA	-----	✓	36
Structural analysis (chemical interactions between the drug and the film)	FTIR	-----	✓	36,37
Mechanical properties	Tensile Testing/ DMA/PLM	-----	✓	36
Critical humidity	DVS	-----	✓	36
Thickness and disintegration	Digital measurement technique and disintegration tests	-----	✓	36
<i>In vitro</i> drug release	Dissolution tests/ HPLC	-----	✓	36
Thermal traces of crystallization	DSC	-----	✓	37
Polymorphism	Raman spectroscopy	-----	✓	37
Morphology	SEM	-----	✓	13,37,38
Viscosity	Dynamic Viscosity method	✓	-----	13
Surface tension	Du Noüy ring method	✓	-----	13
Appearance and analysis of the dispensed samples	LM	-----	✓	38
Characterization of the dispensed drug solution	FTIR + Raman spectra	-----	✓	38

HPLC: High performance liquid chromatography; XRPD: X-Ray powder diffraction; TGA: Thermogravimetric analysis; FTIR: Fourier transform infrared; DMA: Dynamic mechanical analysis; PLM: Polarized light microscopy; DVS: Dynamic vapour sorption; DSC: Differential scanning calorimetry; SEM: Scanning electron microscopy; LM: Light microscopy.

Asides from the characterization techniques mentioned above, hyperspectral imaging is highlighted as a novel approach in TIJ quality control. This non-invasive technology uses near infra-red hyperspectral and enables a fast, repeatable, quantitative and qualitative analysis. As the printed samples are planar, this method proves to be a promising tool to have a real-time quality control at the point of care.<sup>33</sup>

In Table 2 are assembled several analytical methods applied to printable dosage forms obtained from PIJ to ensure that the system (the drug, the substrate and the ink solution) is in conformity with the established parameters.

Table 2 - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from PIJ.

Parameter	Analytical method	Characterization of the drug and the ink solution	Characterization of films	Reference
Assay, content uniformity	UV/VIS spectrophotometry/HPLC/LC-MS	✓	-----	2,3,10,15,17,25,27,29,31,32,35,39
Solubility of the drug in different solvents	UV/Vis spectrophotometry/Optical microscopy/ATR-FTIR spectroscopy	✓	-----	25
Viscosity	Dynamic Viscosity method	✓	-----	3,10,15,25,32,35,39
Surface tension and contact angle	Pendant Drop method	✓	-----	10,15,25,32,35,39
Chemical stability	HPLC	-----	✓	2,3
Surface morphology, physical stability, quantitative analysis	SEM – EDX	-----	✓	25,32
Drug release	HPLC/ <i>In vitro</i> permeability studies with Franz diffusion cells	✓	-----	17,25,27,35
Density	Electronic measurement of the frequency of oscillation	✓	-----	10
Physical stability	ELS	✓	-----	10
Particle size and polydispersity index	DLS	✓	-----	2,3,10,15

Table 2 - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from PIJ. (Continuation)

Parameter	Analytical method	Characterization of the drug and the ink solution	Characterization of films	Reference
Drop volume	Drop watcher (connected with the printing platform)	✓	-----	10,12
Morphology	SEM/ Optical microscopy with digital camera/ FESEM/ CSLM	-----	✓	3,10,12,15–17,27,29,32,35,39
Surface profile and roughness	Stylus profilometry	-----	✓	10
Contact angle	Goniometry/ sessile drop method	✓	-----	2,32,35
Crystallization and stability	X-Ray diffraction/ AFM/ XRPD	-----	✓	1–3,9,16,32
Viscosity and surface tension	Stroboscope diode technique	✓	-----	2
Homogeneity, stiffness, roughness, uniformity	AFM	✓	-----	17
Intermolecular interactions between the drug and polymer	ATR-IR	-----	✓	1
Homogeneity, dissolution	Confocal Raman microscopy	✓	-----	1
Thermo mechanical properties	LTA (NTA and SThM)	-----	✓	1
Glass transition temperature	LTA (NTA and SThM)	✓	-----	1
Surface topography	LM and SPM/ SWLI	-----	✓	15,31,35
Surface chemical analysis	ToF-SIMS	-----	✓	31
Total platinum of the drug	GFAAS	✓	-----	27
<i>In vitro</i> cytotoxicity	Optical Density (UV-VIS spectrophotometer)	✓	-----	3,39
Structural analysis	FTIR	-----	✓	3,12



Table 2 - Summary of the characterization techniques applied to printable dosage forms obtained from PIJ. (Continuation)

Parameter	Analytical method	Characterization of the drug and the ink solution	Characterization of films	Reference
Particle morphology analysis (width and height)	Fluorescent microscopy	-----	✓	39
Thermal analysis	DSC	-----	✓	16,32
Weight loss and thermal degradation	TGA	-----	✓	15,16
Physical particle size	SEM with scion image software; LD/LM	✓	-----	2,16
Morphology	TEM	✓	-----	15
Colloidal stability of suspension	MLS	✓	-----	15
Physical stability	Circular dichroism (UV spectra)	-----	✓	17
Thickness of edible films	Digital measurement	-----	✓	32
Image and analysis of the crystals	SHG	-----	✓	9
Drug assay	NIR or UV-VIS sensor	-----	✓	14

HPLC: High performance liquid chromatography; LC-MS: Liquid chromatography-mass spectrometry; ATR-FTIR: Attenuated total reflectance-Fourier transform infrared; SEM-EDX: Scanning electron microscopy-Energy dispersive X-Ray spectroscopy; ELS: Electrophoretic light scattering; DLS: Dynamic light scattering; SEM: Scanning electron microscopy; AFM: Atomic force microscopy; XRPD: X-Ray powder diffraction; ATR-IR: Attenuated total internal reflection infra-red spectroscopy; LTA: Localized thermal analysis; NTA: Nanothermal analysis; SThM: Scanning thermal microscopy; LM: Light microscopy; SPM: Scanning probe microscopy; SWLI: Scanning white light interferometry; ToF-SIMS: Time of flight secondary ion mass spectrometry; GFAAS: Graphite furnace atomic absorption spectroscopy; FESEM: Field emission scanning electron microscopy; CSLM: Confocal scanning laser microscopy; DSC: Differential scanning calorimetry; TGA: Thermogravimetric analysis; LD: Laser diffractometry; TEM: Transmission electron microscopy; MLS: Multiple light scattering; SHG: Second harmonic generation; NIR: Near-Infrared Spectroscopy.

## 7. Applications

Several interesting pharmaceutical applications can be accomplished by the use of inkjet printing technologies. IJP enables the customization of the product, leading to the improvement of energy and resource efficiency, and the general industry structure. Hence, IJP is a promising technology to be explored by the manufacturers (Figure 11). Inkjet printing allows continuous and semi-continuous manufacturing and contributes to a faster feeding of the innovation pipeline, specifically on the following fields:<sup>21</sup>

- High throughput API “system discovery” techniques;
- Delivery of inherently scalable technologies to enable rapid transition to clinical trials;
- Manufacturing as a primary process (API synthesis) or a secondary process (delivery format fabrication);
- Packaging and distribution;
- Final drug delivery system.



Figure 11 - Applications of inkjet printing in a manufacturing innovation pipeline (adapted from <sup>21</sup>).

### 7.1. High throughput “system discovery” techniques

In pharmaceutical industry, the high throughput screening (HTS) is one of the first applications of the inkjet printing in the process of drug discovery. HTS is the miniaturisation of analytical assays and consists on testing and analyse collection of hundreds of samples and to determine the effectiveness of a pharmaceutical. This approach to “trial and error” is helpful either to discover ligands for receptors, enzymes, ion-channels and other pharmacological targets, or pharmacologically profiling a cellular or biochemical pathway of interest. It can be divided into four main applications, such as: <sup>6,20,21</sup>

1. “Bulk” dispensing of reagents and assay components;
2. Compound reformatting;
3. Direct preparation of compound assay plates;
4. Direct preparation of dose-response curves.

Based on the features that HTS requires, such as a high degree of automatization and a small sample preparation, inkjet printing contributes to reduce the number of analytical assays of a biological or biochemical activity of a huge number of compounds.<sup>20</sup> New chemical entities are mainly produced *via* HTS.<sup>11</sup>

This technique is widely used in combinatorial chemistry and genomics. Combinatorial chemistry and genomics is associated with the discovery of drugs where diverse reactions take place at the same time.<sup>20</sup> Combinatorial chemistry aims at assembling a large library of similar molecules to test them as potential active pharmaceuticals. To accomplish this, there is a small scale parallel synthesis of a large number of molecules, often from the same set of starting materials.<sup>21</sup> TIJ has been used for rapid cocrystal formation with very small amount of processing material.<sup>37</sup> Genomics consists on dispensing DNA onto substrates and probing for complementary base-pair binding.<sup>6</sup> As IJP is a non-contact automatization approach, it is commonly used to create high-density arrays up to 4000 spots per cm<sup>2</sup>.<sup>6,20</sup>

## **7.2. Development of the manufacturing process with inherently scalable technologies**

Due to this flexible and up-scalable approach, it is possible to reduce the timeline of the development and have a faster preclinical evaluation of new formulations. This reduction of the pipeline is accomplished to assure fewer production steps when compared to the conventional manufacturing, being also possible to quickly prepare dosage forms for dose-escalating studies during early clinical trials.<sup>11</sup>

### **7.3. Primary and secondary process manufacturing (drug formulation)**

Pharmaceutical manufacturing is divided into two main stages:<sup>21</sup>

1. Primary process that refers to the extraction or synthesis of the API from its sources;
2. Secondary process, when the conversion of the API to a product suitable for administration occurs.

Some examples of possible applications employing the secondary process manufacturing are summarized in Table 3.

Regarding the drug formulation, the use of TIJ to prepare pharmaceutical co-crystals has shown to be a fast, easy and cheap method. Pharmaceutical co-crystals are composed by at least two drug substances in one crystal form.<sup>37</sup>

On the other hand, PIJ has been used to produce drug-loaded polymer microparticles with arbitrary geometries which will have different drug release rates due to the vast surface areas.<sup>39</sup> Another viable approach is the use of PIJ to produce drug-loaded mesoporous silica nanoparticles in order to create patterns according to predefined designs.<sup>15</sup> Using PIJ it was possible to formulate a poorly soluble drug as nanosuspension in order to reduce oral absorption issues.<sup>2,3</sup>

Table 3 - Applications of PIJ and TIJ printing technologies according to the ink formulation, API and substrates being used.

Method	API	Ink formulation	Type of formulation	Substrate	Reference
TIJ	Clonidine hydrochloride	Methanol: water: glycerol	Solution	ODFs (cellulose polymers)	36
TIJ	Benzoic acid and isonicotinamide	Water: ethanol	Solution (co-crystals)	Acetate film	37
TIJ	Salbutamol sulphate	Water: glycerine	Solution	Potato starch film and acetate film	13
TIJ	Prednisolone	Ethanol: water: glycerol	Solution	PTFE -coated fiberglass film	38
TIJ	Anhydrous theophylline	Ethanol: water: glycerol	Solution	Uncoated copying paper	33
PIJ	Piroxicam	PEG: ethanol	Solution	Edible icing sheets	25
PIJ	Sodium picosulfate	Water	Solution	ODFs – smooth, hydrophilic and porous, hydrophobic non-porous	10
		PEGylated PLGA NS	NS		
		PEG 3000/6000	Coating solution		
PIJ	Folic acid	Water: Tween 20	NS	Not stated	2
PIJ	Felodipine	Ethanol: DMSO: PVP	Solution	Glass cover slips	1
PIJ	Paracetamol, anhydrous theophylline and caffeine	PG-purified water	Solution	Uncoated paper, coated paper and PET film	31
PIJ	5-FU, curcumin and cisplatin	Soluplus®, water or ethanol	Solution	MNs	27
PIJ	Propranolol hydrochloride and riboflavin sodium phosphate	PG: water	Solution	Uncoated, triple-coated and double coated paper	35
		Glycerol: ethanol:water			
PIJ	Ciprofloxacin	Acetic acid: water: dextran sulfate: pluronic F68	NS	HPMC film	3
PIJ	Miconazole	Dimethyl sulfoxide	Solution	MNs	12
PIJ	Paclitaxel	PLGA: DMAc	Solution	Glass side	39
PIJ	Salbutamol sulphate	Acetone: Ethanol	Solution	Not stated	16
PIJ	Furosemide	MSN-PEI:PG	NS	HPMC films	15
PIJ	Topotecan hydrochloride and insulin	HCl	Solution	Microdevice reservoirs	29
PIJ	Insulin	POX GLN THL Soluplus®	Solution	MNs	17

Table 3 - Applications of PIJ and TIJ printing technologies according to the ink formulation, API and substrates being used. (Continuation)

Method	API	Ink formulation	Type of formulation	Substrate	Reference
PIJ	Loperamide	PG: ethanol	Solution	Icing sheets	32
	and Caffeine	PG: water		HPC films PET films	
PIJ	Vitamin B12	Not stated	Solution	Cellulose fibres and TiO <sub>2</sub>	14

API: Active pharmaceutical ingredient; TIJ: Thermal inkjet; PIJ: Piezoelectric inkjet; ODFs: Orodispersible films; PTFE: Polytetrafluoroethylene; PEG: Polyethylene glycol; PLGA: Poly (lactic-co-glycolic acid); NS: Nanosuspension; DMSO: Dimethyl sulfoxide; PVP: Polyvinyl pyrrolidone; PG: Propylene glycol; PET: Polyethylene terephthalate; FU: Fluorouracil; Soluplus®: Co-polymer of polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol; MNs: Microneedles; DMAc: N,N-Dimethylacetamide; MSN: Mesoporous silica nanoparticles; PEI: Polyethyleneimine; HPMC: High molecular weight polyethylene glycol; HCl: Hydrochloric acid; POX: Poly (2-ethyl-2-oxazoline); GLN: Gelatine; THL: Trehalose dehydrate; HPC: Hydroxy propyl cellulose; TiO<sub>2</sub>: Titanium dioxide.

#### 7.4. Packaging and distribution

Pharmaceutical industry has already taken advantage of the inkjet printing in order to trace and secure the products as well as to avoid counterfeit production at every step of the supply chain.<sup>21</sup> Some examples of the application of IJP in serialization and secure packaging are Laetus® using CIJ printing<sup>40</sup> and by the use of PIJ, it is possible to create Quick Response (QR) encoded smart oral dosage forms with encoded information relevant to the patient and/or to the healthcare professionals.<sup>41</sup>

#### 7.5. Final drug delivery system

Inkjet printing has been used in the inhaler technology and in needle-free injection techniques.<sup>21</sup> TIJ has been employed to produce a digital aerosol inhaler for the inhalation of therapeutics for local and systemic delivery. It was studied the feasibility of TIJ to create aerosolizing solutions of human growth hormone and insulin without compromising their activity.<sup>42</sup> On the other hand, PIJ has been used to develop controllable auto-loading needle-free injectors<sup>43</sup> and needle-free jet injectors capable of dynamic control.<sup>44</sup>

### 8. Future perspectives

As the research in this subject is still quite new, future and extensive studies have to be carried out in order to fully understand how all printing parameters regarding inkjet printing affect the printing process and respective quality of the final dosage forms.<sup>31,32</sup> All variables that need to be adjusted and considered, such as the substrate interaction, ink formulation, API state in the solvent, mechanical durability and stability and also the excipients or solvents added, still need further research.<sup>31</sup> Despite the remaining hurdles,

there is a reasonable chance that inkjet printing can become a preferable approach for manufacturing personalized medicines. It is imperative to parameterize inkjet printing features for a specific API and/or for a specific clinical condition as well as the ink formulation.<sup>12</sup> The regulatory landscape for inkjet printing is not mature enough yet. Most of the times, to produce these personalized medicines, desktop printers and ink cartridges are used and can be cleaned with distilled water followed by absolute ethanol. Pharmaceutical manufacturers are required to minimize the amount of impurities due to contaminations, in order to guarantee the safety, quality and efficacy of these personalized medicines. Thus, there is still an urgent need to develop a regulation procedure in which the sterility/cleansing of the printing system is assured.<sup>11,16,24</sup>

Three-dimensional (3D) printing or additive manufacturing is a new concept that enables a simple design, accurate, cost-effective, structure and tailored drug-delivery systems based on computer-aided design models.<sup>45-47</sup> Additive manufacturing is when sequential layers of material are deposited creating an object with a chosen size, shape and geometry.<sup>34,45</sup> Inkjet printing can be considered as 3D technology when successive layers are printed creating a three-dimensional structure.<sup>20,34</sup> This technology represents a change in the pharmaceutical research and development of controlled-release drug delivery systems, because of the scalable manufacturing flexibility and also the possibility to personalize the medicine in one simple, repeatable and model-based operation rather than multiple processes like in conventional manufacturing.<sup>46</sup>

Three-dimensional printing can be used to overcome some issues in the pharmaceutical industry, such as:

- Oral delivery of poorly soluble drugs;
- Oral delivery of peptides and proteins;
- Drugs with high adverse side effects or toxicity;
- Multidrug controlled-release in a single drug delivery device.

Until now, there is only one approved 3D printed tablet by the FDA, Spritam<sup>®</sup> (levetiracetam), for epilepsy treatment.<sup>45</sup> It was approved in 2016 and formulated with Aprelia's proprietary ZipDose<sup>®</sup> Technology. This technology is a combination of the accuracy of 3D printing and formulation science in order to have a fast disintegrating rate. Conventional manufacturing methods, such as compression or traditional moulding techniques are not used. Instead of these techniques, Aprelia Pharmaceuticals takes advantage of an inkjet printing process to produce the porous water-soluble drug layer-by-layer by printing aqueous ink formulation onto layers of powdered medication.<sup>48,49</sup>

In December of 2017, the FDA released its long waited and first technical guidance for manufacturers that use 3D-printing technology for medical products that include devices, medication and human tissue.<sup>50</sup> In this guidance, it is explained what FDA recommends in the submission process, such as the device design and quality system requirements. This guidance represents a huge step in the production and regulation of personalized medicine by 3D printing.<sup>47</sup>

The launch of the first 3D printed drug and subsequent approval by the FDA, led to an increasing investment in 3D printing technologies by pharmaceutical manufacturers.<sup>51,52</sup> One example of this, is the British pharmaceutical company GlaxoSmithKline (GSK) that uses this technology in a variety of ways such as prototyping, packaging, and tissue sampling. Researchers at GSK are also studying the feasibility of personalized medicine.<sup>51,52</sup> A spinoff of the University College London's School of Pharmacy, named FabRx<sup>®</sup>, created the Printlets<sup>™</sup>, 3D printed tablets with personalized dosages of medication into different geometrical shapes.<sup>51,53-55</sup> With Printlets<sup>™</sup> it is possible to customize the geometries and shapes to make them more appealing to children and enhance the compliance of the treatment.<sup>51,53-55</sup> Moreover, at the University of Glasgow, researchers created the "chemputer" or reactionware, a 3D chemistry set that aims to develop new drugs at a molecular level, revolutionizing the drug discovery.<sup>51</sup> Recently, they are using a chemical-to-digital converter to digitize the process of drug manufacturing; a "chemical MP3 player" also named as "Spotify for chemistry" that can 3D print pharmaceuticals on demand.<sup>56</sup>

## **9. Conclusions**

Inkjet technology has a wide range of applications from drug discovery to a tailor-made drug considering the genetic mapping of the patient at the point of care.

Non-contact inkjet technology with adjustable printing parameters is a very promising method for preparing individualized doses onto different types of substrates with the possibility of producing drug delivery systems of desired characteristics as well as integrating pharmacological agents in medical devices. This approach is suitable to obtain complex drug release profiles and incorporate multiple pharmacological agents within a single device with high reproducibility and accuracy. Also, it is compatible with the delivery of pharmacological agents with narrow therapeutic indices, capable of solving issues related to poorly soluble drugs and enables a precise dosing of low-dose drug products. As a continuous manufacturing, it provides a faster pipeline with fewer production steps.

In the short term, inkjet printing might not replace traditional methods of manufacturing medicines, and it is unlikely to be used in large-scale mass production, as the main goal is to provide personalized medicines at the point of care.

When considering the use of inkjet printing as pharmaceutical manufacturing process, there are some challenges to overcome, such as optimization of inkjet printing parameters for a specific pharmacological agent and/or for a specific clinical condition and also for the ink formulation, which requires pre-formulation studies. Moreover, regulation and quality control procedures need to be carefully examined, uniformized and implemented.

In conclusion, it has been shown that inkjet technology can provide powerful tools for precision patterning and automated manufacturing of pharmaceuticals, being a feasible approach to produce personalized medicine.



## **BIBLIOGRAPHY**

1. SCOUTARIS, N., ALEXANDER, M. R., GELLERT, P. R. & ROBERTS, C. J. Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *J. Control. Release* 156, (2011) 179–185.
2. PARDEIKE, J. et al. Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines. *Int. J. Pharm.* 420, (2011) 93–100.
3. CHEOW, W. S., KIEW, T. Y. & HADINOTO, K. Combining inkjet printing and amorphous nanonization to prepare personalized dosage forms of poorly-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 96, (2015) 314–321.
4. WU, B. M. et al. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *J. Control. Release* 40, (1996) 77–87.
5. KATSTRA, W. E. et al. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. *J. Control. Release* 66, (2000) 1–9.
6. LEMMO, A V, ROSE, D. J. & TISONE, T. C. Inkjet dispensing technology: applications in drug discovery. *Curr. Opin. Biotechnol.* 9, (1998) 615–7.
7. X., Z. et al. Recent advances in inkjet dispensing technologies: Applications in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 7, (2012) 761–770.
8. FDA, CDER, PURDIE & P, F. Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry. (2017).
9. HIRSHFIELD, L., GIRIDHAR, A., TAYLOR, L. S., HARRIS, M. T. & REKLAITIS, G. V. Dropwise Additive Manufacturing of Pharmaceutical Products for Solvent-Based Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.* 103, (2014) 496–506.
10. PLANCHETTE, C. et al. Printing medicines as orodispersible dosage forms: Effect of substrate on the printed micro-structure. *Int. J. Pharm.* 509, (2016) 518–527.
11. KOLAKOVIC, R. et al. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 10, (2013) 1711–1723.
12. BOEHM, R. D., MILLER, P. R., DANIELS, J., STAFSLIEN, S. & NARAYAN, R. J. Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Mater. Today* 17, (2014) 247–252.
13. BUANZ, A. B. M., SAUNDERS, M. H., BASIT, A. W. & GAISFORD, S. Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharm. Res.* 28, (2011) 2386–2392.
14. VOURA, C. et al. Printable medicines: A microdosing device for producing personalised medicines. *Pharm. Technol. Eur.* (2011) 32–36.
15. WICKSTRÖM, H. et al. Inkjet Printing of Drug-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles—A Platform for Drug Development. *Molecules* 22, (2017) 2020.

16. EHTEZAZI, T., DEMPSTER, N. M., MARTIN, G. D., HOATH, S. D. & HUTCHINGS, I. M. Development of high-throughput glass inkjet devices for pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.* 103, (2014) 3733–3742.
17. ROSS, S., SCOUTARIS, N., LAMPROU, D., MALLINSON, D. & DOUROUMIS, D. Inkjet printing of insulin microneedles for transdermal delivery. *Drug Deliv. Transl. Res.* 5, (2015) 451–461.
18. JANG, D. et al. Influence of Fluid Physical Properties on Ink-Jet Printability. *Langmuir* 25, (2009) 2629–2635.
19. LE, H. P. Progress and trends in ink-jet printing technology. *J. Imaging Sci. Technol.* 42, (1998) 49–62.
20. SCOUTARIS, N., ROSS, S. & DOUROUMIS, D. Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharm. Res.* 33, (2016) 1799–1816.
21. DALY, R., HARRINGTON, T. S., MARTIN, G. D. & HUTCHINGS, I. M. Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *Int. J. Pharm.* 494, (2015) 554–567.
22. LAU, G. K. & SHRESTHA, M. Ink-jet printing of micro-electro-mechanical systems (MEMS). *Micromachines* 8, (2017) 1–19.
23. FURLANI, E. P. Fluid Mechanics for Inkjet Printing. in *Fundamentals of Inkjet Printing* (ed. Hoath, S. D.) (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015). 13–56.
24. ALOMARI, M., MOHAMED, F. H., BASIT, A. W. & GAISFORD, S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *Int. J. Pharm.* 494, (2015) 568–577.
25. RAJADA, D. et al. a Step Toward Development of Printable Dosage Forms for Poorly Soluble Drugs. *J. Pharm. Sci.* 102, (2013) 3694–3704.
26. TARCHA, P. J. et al. The application of ink-jet technology for the coating and loading of drug-eluting stents. *Ann. Biomed. Eng.* 35, (2007) 1791–1799.
27. UDDIN, M. J. et al. Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anticancer agents. *Int. J. Pharm.* 494, (2015) 593–602.
28. VARAN, C., WICKSTRÖM, H., SANDLER, N., AKTAŞ, Y. & BILENSOY, E. Inkjet printing of antiviral PCL nanoparticles and anticancer cyclodextrin inclusion complexes on bioadhesive film for cervical administration. *Int. J. Pharm.* 531, (2017) 701–713.
29. FOX, C. B. et al. Picoliter-volume inkjet printing into planar microdevice reservoirs for low-waste, high-capacity drug loading. *Bioeng. Transl. Med.* 2, (2017) 9–16.

30. MUEANNOOM, W., SRISONGPHAN, A., TAYLOR, K. M. G., HAUSCHILD, S. & GAISFORD, S. Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, (2012) 149–155.
31. SANDLER, N. et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. *J. Pharm. Sci.* 100, (2011) 3386–3395.
32. GENINA, N., FORS, D., PALO, M., PELTONEN, J. & SANDLER, N. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates - Effect of print density in inkjet printing. *Int. J. Pharm.* 453, (2013) 488–497.
33. VAKILI, H. et al. Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalised dosage forms. *Int. J. Pharm.* 483, (2015) 244–249.
34. PREIS, M., BREITKREUTZ, J. & SANDLER, N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int. J. Pharm.* 494, (2015) 578–584.
35. GENINA, N. et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47, (2012) 615–623.
36. BUANZ, A. B. M. et al. Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: Effect on mechanical properties and physical stability. *Int. J. Pharm.* 494, (2015) 611–618.
37. BUANZ, A. B. M., TELFORD, R., SCOWEN, I. J. & GAISFORD, S. Rapid preparation of pharmaceutical co-crystals with thermal ink-jet printing. *CrystEngComm* 15, (2013) 1031–1035.
38. MELÉNDEZ, P. A., KANE, K. M., ASHVAR, C. S., ALBRECHT, M. & SMITH, P. A. Thermal Inkjet Application in the Preparation of Oral Dosage Forms: Dispensing of Prednisolone Solutions and Polymorphic Characterization by Solid-State Spectroscopic Techniques. *J. Pharm. Sci.* 97, (2008) 2619–2636.
39. LEE, B. K. et al. Fabrication of drug-loaded polymer microparticles with arbitrary geometries using a piezoelectric inkjet printing system. *Int. J. Pharm.* 427, (2012) 305–310.
40. FORCINIO, H. First-time Packaging Exhibitors Bring Innovations to INTERPHEX. *PharmTech* (2016) Available at: <http://www.pharmtech.com/first-time-packaging-exhibitors-bring-innovations-interphex>. (Accessed: 29th June 2018).
41. EDINGER, M., BAR-SHALOM, D., SANDLER, N., RANTANEN, J. & GENINA, N. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int. J. Pharm.* 536, (2018) 138–145.
42. GOODALL, S., CHEW, N., CHAN, K., AURIAC, D. & WATERS, M. J. Aerosolization of protein solutions using thermal inkjet technology. *J. Aerosol Med.* 15, (2002) 351–7.

43. HEMOND, B. D., TABERNER, A., HOGAN, C., CRANE, B. & HUNTER, I. W. Development and Performance of a Controllable Autoloading Needle-Free Jet Injector. *J. Med. Device*. 5, (2011) 015001.
44. STACHOWIAK, J. C., LI, T. H., ARORA, A., MITRAGOTRI, S. & FLETCHER, D. A. Dynamic control of needle-free jet injection. *J. Control. Release* 135, (2009) 104–112.
45. SANDLER, N. & PREIS, M. Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacol. Sci.* 37, (2016) 1070–1080.
46. YU, D. G., ZHU, L.-M., BRANFORD-WHITE, C. J. & YANG, X. L. Three-Dimensional Printing in Pharmaceuticals: Promises and Problems. *J. Pharm. Sci.* 97, (2008) 3666–3690.
47. TRENFIELD, S. J., AWAD, A., GOYANES, A., GAISFORD, S. & BASIT, A. W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol. Sci.* 39, (2018) 440–451.
48. APRECIA PHARMACEUTICALS. Why Choose Spritam. *About Spritam* (2018) Available at: <https://www.spritam.com/#/hcp/about-spritam/why-choose-spritam>. (Accessed: 19th June 2018).
49. DRUG DEVELOPMENT & DELIVERY. 3D PRINTING - 3D Printed Drugs Hold Great Potential for Personalized Medicine. *Pharma Excipients* (2018) Available at: <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/3D-PRINTING-3D-Printed-Drugs-Hold-Great-Potential-1447.aspx>. (Accessed: 19th June 2018).
50. FDA. *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. (2017).
51. GOULDING, C. The R&D Aspects of 3D Printing Pharmaceuticals. *3D Printing, Business, Medical 3D Printing* (2017) Available at: <https://3dprint.com/182400/rd-3d-printing-pharmaceuticals/>. (Accessed: 7th July 2018).
52. SANDERSON, K. 3D printing: the future of manufacturing medicine? *The Pharmaceutical Journal* (2015) Available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/3d-printing-the-future-of-manufacturing-medicine/20068625.article>. (Accessed: 7th July 2018).
53. SCOTT, C. FabRx Turns to SLS 3D Printing Technology for More Effective Customized Medicine Production. *3D Printing, Medical 3D Printing* (2017) Available at: <https://3dprint.com/186570/fabrx-sls-3d-printing-printlets/>. (Accessed: 7th July 2018).
54. FABRX. Printlets. *Printing* (2015) Available at: <https://www.fabrx.co.uk/printing>. (Accessed: 7th July 2018).

55. O'NEAL, B. B. Researchers Complete Trial Run for 3D Printed Medication--Including Dinosaur Shapes for Finicky Kids. *3D Printing, Medical 3D Printing* (2015) Available at: <https://3dprint.com/73807/3d-printed-medication-shapes/>. (Accessed: 7th July 2018).
56. SAUNDERS, S. 'Chemical MP3 Player' Can 3D Print Pharmaceuticals On-Demand from Digital Code. *3D Printing, Medical 3D Printing, Science & Technology* (2018) Available at: <https://3dprint.com/200898/3d-print-pharmaceuticals-on-demand/>. (Accessed: 7th July 2018).