



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**APLICAÇÕES CLÍNICAS E DESAFIOS DA IMPRESSÃO
TRIDIMENSIONAL DE MEDICAMENTOS POR DEPOSIÇÃO DE
MATERIAL FUNDIDO**

Trabalho submetido por
Nuno Gonçalo Duarte Reis Venâncio
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**APLICAÇÕES CLÍNICAS E DESAFIOS DA IMPRESSÃO
TRIDIMENSIONAL DE MEDICAMENTOS POR DEPOSIÇÃO DE
MATERIAL FUNDIDO**

Trabalho submetido por
Nuno Gonçalo Duarte Reis Venâncio
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Henriques Dias Fernandes Pinto

novembro de 2021

Agradecimentos

À minha orientadora, **Professora Doutora Ana Isabel Fernandes**, por ter aceite o meu convite e por toda a ajuda, paciência e disponibilidade demonstrada durante a realização desta monografia.

À minha Mãe e ao Andreas, por todo o apoio, carinho e compreensão que me proporcionaram ao longo dos últimos cinco anos.

Ao meu Pai, pelas noites de conversa em que me demonstrou constantemente que, independentemente dos obstáculos, através do meu esforço e dedicação, consigo alcançar os meus objetivos.

Aos meus Avós, por me motivarem e serem um constante exemplo de força e superação.

À **Inês**, pela paciência, amizade e amor. Por nunca me deixar baixar os braços e, claro, pela compreensão nos momentos em que a paciência e o amor não chegaram para tudo.

Aos meus amigos, em especial ao **Martim** e ao **Hugo**, pelos conselhos, companheirismo, apoio e união durante este período da minha vida.

Resumo

A tecnologia de impressão tridimensional (3D), também chamada de fabrico aditivo, é amplamente utilizada para a obtenção de objetos sólidos através da deposição de materiais por camadas ou partes sucessivas.

Uma das técnicas de impressão 3D mais utilizadas em Farmácia é a deposição de material fundido (FDM), não só pela sua versatilidade, mas também pelo baixo custo associado à sua utilização. Esta técnica permite o fabrico de formas farmacêuticas sólidas adaptadas ao doente, com diferentes geometrias e com diferentes características de libertação, posicionando-se como uma técnica complementar à produção industrial convencional.

Através da abordagem personalizada ao doente, a impressão 3D por FDM permite aumentar a adesão à medicação principalmente de doentes em idade geriátrica e, simultaneamente, adaptar as formas farmacêuticas às necessidades dos doentes em idade pediátrica. No entanto, esta técnica também possui algumas desvantagens como a necessidade de utilização de temperaturas elevadas durante a impressão, o incumprimento dos requisitos de boas práticas de fabrico e as formas farmacêuticas produzidas carecem de estudos clínicos que permitam verificar a sua eficácia e segurança em humanos.

As principais aplicações clínicas da impressão 3D de medicamentos por FDM são a administração de múltiplos fármacos numa só administração, reduzindo o risco de não adesão à terapêutica; a administração fármacos com locais de libertação diferentes sem que os mesmo interajam ou se degradem até ao seu local de absorção, aumentando a biodisponibilidade; a administração de fármacos de forma constante através de vias alternativas às vias convencionais devido a incapacidade por parte do doente, obtendo melhores resultados terapêuticos.

No futuro, a impressão 3D por FDM enfrentará os desafios de reduzir os tempos de fabrico das formas farmacêuticas, de adaptar os seus processos a outras moléculas que não suportem temperaturas tão elevadas e de obter aprovação regulamentar, permitindo a sua transferência para grandes centros de fabrico de medicamentos, hospitais e farmácias comunitárias.

Palavras-chave: deposição de material fundido; impressão 3D; aplicações clínicas; formas farmacêuticas personalizáveis;

Abstract

Three-dimensional (3D) printing technology, also called additive manufacturing, is widely used to obtain solid objects by deposition of materials in layers or successive parts.

One of the most used 3D printing techniques in Pharmacy is fused deposition modeling (FDM), not only for its versatility, but also for the low cost associated within its use. This technique allows the manufacture of solid pharmaceutical forms adapted to the patient, with different geometries and different release characteristics, positioning itself as a complementary technique to conventional industrial production.

Through a personalized approach to the patient, FDM 3D printing makes it possible to increase medication compliance especially for geriatric patients and, at the same time, to adapt pharmaceutical forms to the needs of pediatric patients. However, this technique also has some disadvantages such as the need to use high temperatures during printing, non-compliance with good manufacturing practice requirements, and lack of clinical studies to verify the efficacy and safety of the dosage forms produced in humans.

The main clinical applications of 3D FDM printing of drugs are the administration of multiple drugs in a single administration reducing the risk of non-adherence to therapy; the administration of drugs with distinct release sites without drug interaction or degradation until they reach the site of absorption, increasing bioavailability; the administration of drugs consistently through alternative routes instead of conventional routes due to patient incapacity, achieving better therapeutic results.

In the future, FDM 3D printing will face the challenges of reducing manufacturing times for pharmaceutical forms, adapting its processes to other molecules, which cannot withstand such high temperatures, and obtaining regulatory approval, allowing its acceptance by large drug manufacturing centers, hospitals, and community pharmacies.

Keywords: fused deposition modelling; 3D printing; clinical applications; customized dosage forms;

Índice Geral

Resumo	1
<i>Abstract</i>	<i>3</i>
Índice de Figuras	7
Lista de Abreviaturas.....	9
1. Introdução	11
2. Técnica de deposição de material fundido	17
3. Vantagens da utilização da técnica de deposição de material fundido.....	21
3.1. Formas farmacêuticas variadas	21
3.2. Versatilidade	21
3.3. Aumento da adesão à medicação.....	22
3.4. Baixo Custo	23
4. Desvantagens da utilização da técnica de deposição de material fundido	25
4.1. Utilização de temperaturas elevadas.....	25
4.2. Falta de estudos em humanos	25
4.3. Incumprimento das Boas Práticas de Fabrico	26
5. Aplicações clínicas da técnica de deposição de material fundido.....	29
5.1. Comprimidos.....	29
5.1.1. Liberação imediata	29
5.1.2. Liberação modificada/controlada	31
5.2. Cápsulas.....	33
5.3. Implantes	34
5.4. Microagulhas.....	36
5.5. Filmes orais	38
5.5.1. Filmes bucais mucoadesivos	38
5.5.2. Filmes orodispersíveis	39
5.6. Dispositivos vaginais ou intra-uterinos.....	40
5.7. Populações especiais	41
5.7.1. População pediátrica.....	42

5.7.2. População geriátrica	43
6. Desafios atuais e futuros	45
7. Referências Bibliográficas	47

Índice de Figuras

Figura 1 – Distribuição geográfica dos artigos publicado sobre a impressão tridimensional de medicamentos através da técnica de FDM em 2017	13
Figura 2 – Número de publicações relacionadas com a impressão de medicamentos pela técnica de FDM nos últimos 6 anos.....	14
Figura 3 – Exemplo de modelo de telemedicina integrado nos cuidados de saúde	15
Figura 4 – Modelo dos três D's (Design, Develop, Dispense).....	17
Figura 5 – Esquema da incorporação do fármaco no filamento através da técnica <i>Impregnation-FDM</i>	18
Figura 6 - Esquema do enchimento da forma farmacêutica com o fármaco	19
Figura 7 – Esquema de integração das técnicas de HME-FDM.....	19
Figura 8 – (a) Filamento de isoniazida (branco) e rifampicina (vermelho). (b) Design do comprimido 3D. (c) Comprimido tridimensional de isoniazida e rifampicina.....	32
Figura 9 – (A) Modelo exemplificativo das cápsulas bi-compartimentais impressas (B) Dispositivo capsular impresso	33
Figura 10 – Modelo tridimensional e modelo real dos quatro padrões impressos por FDM (linear, octogonal, espiral e favo de mel).....	35
Figura 11 – Implantes de ciclofosfamida impressos por FDM	36
Figura 12 – Diferentes tipos de microagulhas transdérmicas	37
Figura 13 – Anéis vaginais contendo metronidazol	40
Figura 14 – (A – B) Anel vaginal em forma de “O” e (C – F) dispositivos intra-uterinos em forma de “Y” e “M”, carregados com levofloxacina.....	41
Figura 15 – Comprimidos mastigáveis impressos com diversas cores e sabores (amarelo/limão, preto/coco, verde-claro/banana, cor de laranja/laranja, azul/framboesa e vermelho/morango)	43

Lista de Abreviaturas

3D	Tridimensional
CAD	<i>Computer-Aided Drawing</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDM	<i>Fused Deposition Modeling</i>
GMP	<i>Good manufacturing practice</i>
HME	<i>Hot-Melt Extrusion</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IVF	<i>Injection Volume Filling</i>
MBF	<i>Mucoadhesive Buccal Films</i>
ODF	<i>Orodispersible Films</i>
PD	Farmacodinâmica
PEG	Polietilenoglicol
PK	Farmacocinética
PVP	Polivinilpirrolidona
.Stl	<i>Stereolithography File</i>

1. Introdução

Em meados da década de 1980, Charles Hull inventou e patenteou a técnica de impressão tridimensional (3D), também chamada de fabrico aditivo (Elkasabgy, Mahmoud, & Maged, 2020). Esta técnica é amplamente utilizada para a obtenção de objetos sólidos através da deposição de materiais por camadas ou partes sucessivas (Moulton & Wallace, 2014). Através deste processo forma-se uma estrutura 3D que pode assumir várias formas, permitindo a sua utilização em várias áreas científicas, incluindo a farmacêutica (Kumar, Chinna Devi, & Sharada, 2019).

Atualmente, uma das técnicas mais utilizadas é a deposição de material fundido (FDM – *fused deposition modeling*), inventada em 1989 por Scott Crump (Jassim, 2021). Esta técnica permite definir, através da utilização de um software de desenho assistido por computador (CAD), o objeto sólido a imprimir. O desenho digital é depois convertido num ficheiro de estereolitografia (.stl) permitindo a sua importação para um *software* de laminação (por exemplo, Cura); neste software os parâmetros do processo são configurados e o ficheiro gerado é lido pela impressora (Pereira, Figueiredo, Fernandes, & Pinto, 2020; Prasad & Smyth, 2016). As impressoras FDM apresentam uma cabeça de impressão semelhante a uma impressora de jato de tinta, contudo, são alimentadas com filamentos previamente extrudidos, em vez de tinta. Após inserção do filamento na cabeça de impressão, este é fundido e depositado camada por camada, à medida que a cabeça se move pelos eixos X, Y e Z, criando o objeto sólido previamente definido (Afsana, Jain, Haider, & Jain, 2019).

A FDM é considerada a técnica de impressão 3D mais barata e mais acessível quando comparada com outras técnicas emergentes em Farmácia (ex: estereolitografia, impressão de tinta ou deposição de pós) (Goyanes, Det-Amornrat, Wang, Basit, & Gaisford, 2016). Esta técnica permite o fabrico de formas farmacêuticas sólidas adaptadas a cada doente, com diferentes geometrias e com diferentes características de libertação (imediata ou prolongada) (Long, Gholizadeh, Lu, & Seyfoddin, 2017). Assim, permite a resolução de uma lacuna terapêutica atual no que diz respeito à necessidade de terapia personalizada, posicionando-se como uma técnica complementar à produção industrial convencional (Censi, Gigliobianco, Casadidio, & Di Martino, 2018).

No entanto, esta tecnologia tem também algumas desvantagens, tais como a incapacidade de produção em grande escala, uma vez que as impressoras 3D são mais lentas do que as máquinas de compressão (Sadia, Arafat, Ahmed, Forbes, & Alhnan, 2018). Outra grande desvantagem desta técnica é a necessidade de recorrer a elevadas temperaturas para a obtenção de filamentos e para o processo de impressão. Assim sendo, a escolha de fármacos torna-se limitada, uma vez que estes têm de ser termoestáveis para evitar problemas de instabilidade física ou degradação (Long et al., 2017).

Embora ainda no início, a utilização da impressão 3D em Farmácia já se revelou benéfica na personalização de medicamentos para grupos populacionais específicos, particularmente em situações de imaturidade enzimática (pediatria), polimedicação (geriatria) ou limitações fisiopatológicas específicas (insuficiência hepática ou renal) que comprometem a absorção, metabolismo ou eliminação do medicamento. Esta técnica é também relevante sempre que o ajuste de dose se revela crítico (por exemplo, na gestão da dependência de fármacos) (Alomari, Mohamed, Basit, & Gaisford, 2015), na resolução de problemas relacionados com a administração de péptidos e fármacos pouco solúveis em água (Kumar et al., 2019) e permite evitar incompatibilidades entre fármacos (Lee Ventola, 2014). Outra vantagem desta técnica é a possibilidade de produzir formas farmacêuticas sólidas a menor custo, com geometria que promove a libertação do fármaco com uma cinética bem definida, direcionando-o para um alvo específico e minimizando assim os efeitos secundários causados por doses excessivas (Jassim, 2021; Prasad & Smyth, 2016).

Ao longo dos anos, a impressão 3D tem sido aplicada a várias áreas científicas, nomeadamente a área farmacêutica e a área médica. Na área médica as principais aplicações são o planeamento dos procedimentos cirúrgicos, a produção de próteses e a construção de tecidos. (Vijayavenkataraman, Fuh, & Lu, 2017). Na área farmacêutica, destaca-se a impressão 3D de fármacos com margem terapêutica estreita, como a teofilina e a prednisolona, uma vez que permite garantir doses exatas dos mesmos (Norman, Madurawe, Moore, Khan, & Khairuzzaman, 2017). Tem ainda a vantagem de conseguir compilar num comprimido toda a medicação de um doente, evitando erros associados (Vijayavenkataraman et al., 2017).

Mais recentemente, em 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro medicamento produzido por impressão 3D (Spritam[®]), afirmando a impressão 3D como um método fiável para a produção de medicamentos (Hsiao, Lorber,

Reitsamer, & Khinast, 2018). Este medicamento trata-se de comprimidos orodispersíveis de levetiracetam e está aprovado para uso em crianças e idosos com epilepsia. Uma das particularidades deste medicamento é a rápida dissolução aquando em contacto com um meio líquido, facilitando a administração do mesmo em grupos de doentes críticos (Prasad & Smyth, 2016). Simultaneamente, em 2015, o Presidente dos Estados Unidos da América, Barack Obama, anunciou o lançamento da *Precision Medicine Initiative*, que visava abandonar a abordagem *one-size-fits-all* e abraçar uma abordagem inovadora tendo em consideração as diferenças genéticas, ambientais e o estilo de vida de cada doente (Collins & Varmus, 2015).

O anúncio desta iniciativa juntamente com a aprovação do Spritam[®] levou a que muitos investigadores voltassem a sua atenção para a produção de formas farmacêuticas sólidas através da impressão 3D, gerando um aumento exponencial na publicação de artigos relacionados com o assunto (Pereira et al., 2020).

Adicionalmente, a Figura 1 demonstra a distribuição geográfica dos artigos publicados sobre a impressão tridimensional de medicamentos através da técnica de FDM em 2017, de acordo com as bases de dados do PubMed[®] e SciFinder[®] (Cunha-Filho, Araújo, Gelfuso, & Gratieri, 2017).

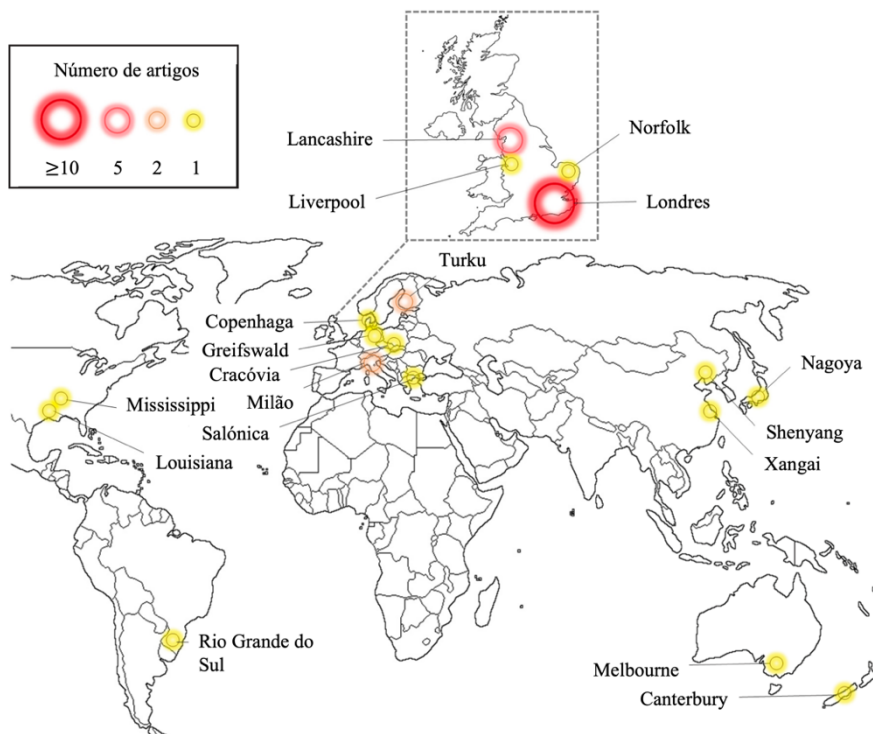


Figura 1 – Distribuição geográfica dos artigos publicado sobre a impressão tridimensional de medicamentos através da técnica de FDM em 2017, de acordo com as bases PubMed[®] e SciFinder[®] (Cunha-Filho et al., 2017).

É visível que na altura a maioria das publicações eram provenientes do Reino Unido. No entanto, nos últimos anos tem-se verificado um aumento no número de publicações sobre esta temática (Figura 2), podendo assim assumir-se que, atualmente, a maioria das regiões do mapa a branco também já possuem artigos publicados sobre esta temática.

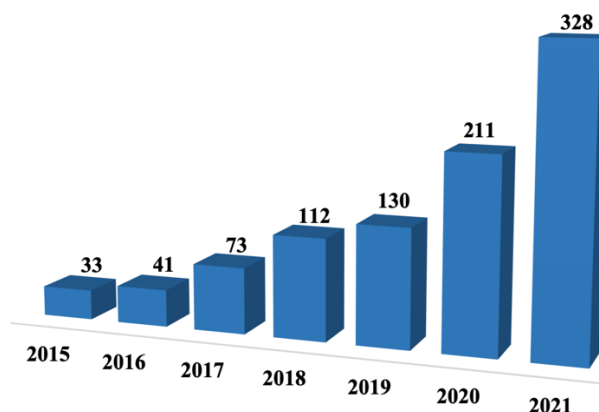


Figura 2 – Número de publicações relacionadas com a impressão de medicamentos pela técnica de FDM nos últimos 6 anos (ScienceDirect®, acessado em outubro 2021).

Embora em aparente crescimento, a utilização da impressão tridimensional para impressão de medicamentos ainda não está incluída nos novos modelos de telemedicina integrados nos cuidados de saúde (Figura 3). No entanto, através da possibilidade de preparação de um tratamento farmacoterapêutico individualizado, adaptado às necessidades do doente, proveniente de uma prescrição virtual, esta técnica demonstra evidências de vir a ser incluída nos novos modelos como um marco de mudança e evolução no século XXI (Araújo, Sa-Barreto, Gratieri, Gelfuso, & Cunha-Filho, 2019).

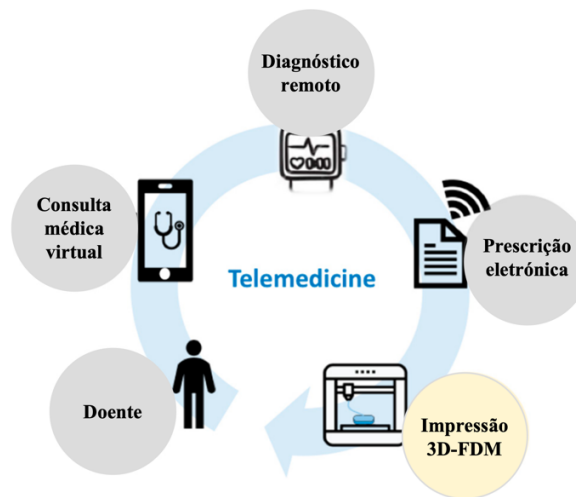


Figura 3 – Exemplo de modelo de telemedicina integrado nos cuidados de saúde. Adaptado de (Araújo et al., 2019).

A presente monografia visa, assim, fazer um enquadramento das aplicações clínicas e dos desafios da impressão tridimensional de medicamentos por deposição de material fundido. Para tal, recorreu-se a diversos artigos publicados, disponíveis em bases de dados como PubMed, B-ON, Science Direct, Biomed Central, The Lancet, Cochrane Library. O critério de seleção dos artigos obedeceu à relevância e ao limite temporal, sendo considerados os artigos publicados nos últimos vinte anos. Na pesquisa usaram-se as palavras-chave: *fused deposition modelling; 3D printing; clinical applications; customized dosage forms; patient centric drug design*.

2. Técnica de deposição de material fundido

Tal como outras tecnologias tridimensionais, a técnica de FDM segue a normativa dos três D's, isto é, *Design, Develop and Dispense* (Figura 4).



Figura 4 – Modelo dos três D's (*Design, Develop, Dispense*) (Awad, Trenfield, Gaisford, & Basit, 2018).

A primeira etapa passa pela conceção da forma tridimensional pretendida através de um *software* CAD. Segue-se a divisão digital deste objeto em camadas horizontais e definição dos parâmetros de impressão pretendidos. Terminada a inserção dos parâmetros de impressão, o desenho é inserido no *software* da impressora sob a forma de um ficheiro .stl (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018).

A segunda etapa é o desenvolvimento de um filamento termoplástico adequado à veiculação do fármaco desejado, sendo que este pode ser incorporado através de três abordagens diferentes (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018).

A primeira técnica é denominada *Impregnation-FDM* e consiste na colocação de um filamento previamente extrudido numa solução saturada com o fármaco desejado, por um período de tempo definido. Uma vez terminado o tempo de impregnação do fármaco, o filamento é colocado num exsiccador para retirar o excesso de água. Por fim, o filamento é utilizado para efetuar a impressão da forma farmacêutica desejada, com a dose de fármaco pré-definida (Figura 5) (Goyanes, Buanz, Basit, & Gaisford, 2014).

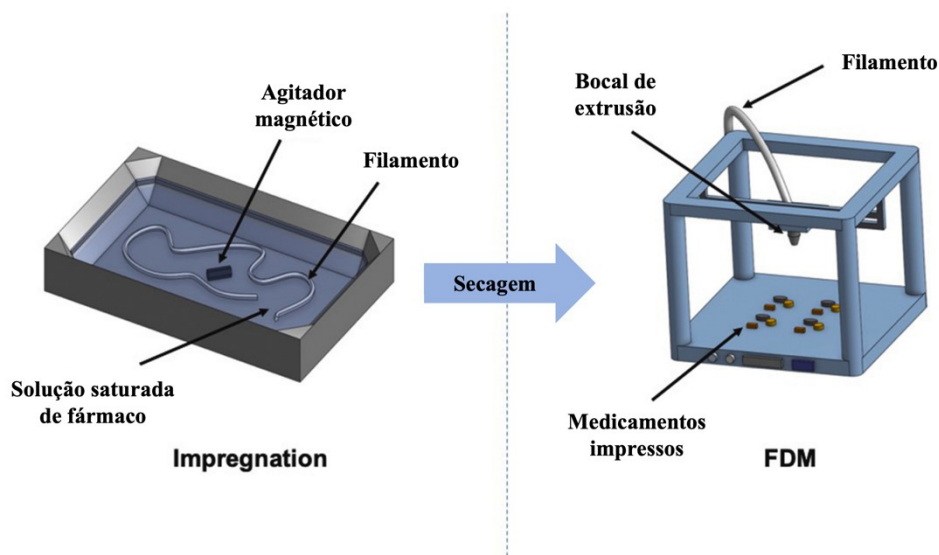


Figura 5 – Esquema da incorporação do fármaco no filamento através da técnica *Impregnation*-FDM. Adaptado de (Cailleaux, Sanchez-Ballester, Gueche, Bataille, & Soulairol, 2021).

No entanto, esta técnica não permite a incorporação de doses elevadas de fármaco no filamento uma vez que os solventes disponíveis para esta técnica são limitados. Adicionalmente, o processo de impregnação pode provocar alterações físicas ao filamento, impedindo a sua utilização por FDM (Ibrahim et al., 2019; Skowrya, Pietrzak, & Alhnan, 2015).

A segunda técnica de incorporação do fármaco é denominada *Print and Fill* e consiste na impressão de uma forma farmacêutica opaca utilizando um filamento sem fármaco e, posteriormente, preencher a mesma com o fármaco, conforme esquematizado na Figura 6. Em alguns casos, a impressão da forma farmacêutica e o enchimento podem ser realizados em simultâneo (Linares, Casas, & Caraballo, 2019; Maroni et al., 2017).

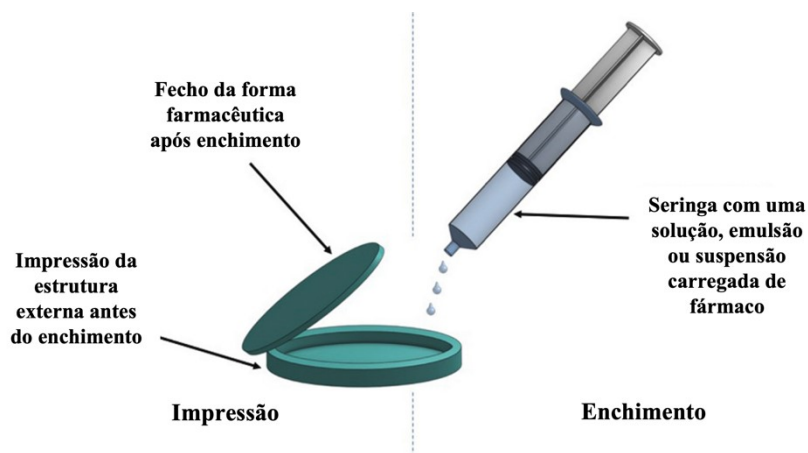


Figura 6 - Esquema do enchimento da forma farmacêutica com o fármaco. Adaptado de (Cailleaux et al., 2021).

Por fim, a técnica de incorporação do fármaco mais habitual é a associação da técnica de extrusão por fusão a quente (HME – *hot-melt extrusion*) com a FDM, denominando-se HME-FDM (Long et al., 2017; Pietrzak, Isreb, & Alhnan, 2015). Esta técnica permite a incorporação do fármaco na mistura de pós que originará o filamento antes da extrusão do mesmo. Após a mistura de pós, estes são colocados num extrusor, dando-se a extrusão do filamento. Finalizada a extrusão do filamento, este é utilizado para alimentar a impressora na técnica de FDM (Figura 7) (Tan, Maniruzzaman, & Nokhodchi, 2018).

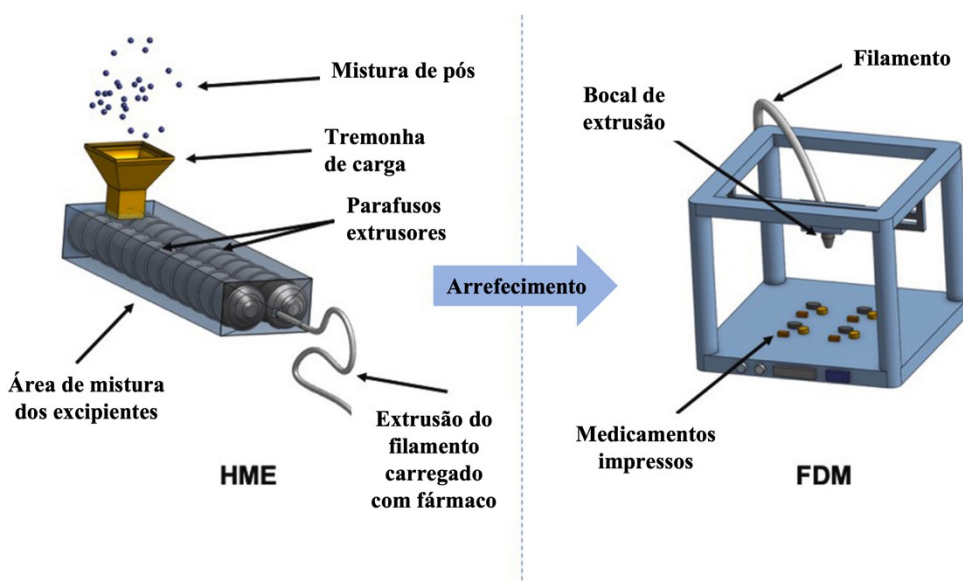


Figura 7 – Esquema de integração das técnicas de HME-FDM (Adaptado de Cailleaux et al., (2021)).

No entanto, para que a extrusão do filamento seja uniforme é necessário determinar o equilíbrio entre a taxa de alimentação do extrusor, a temperatura de entrada, a temperatura de saída e a velocidade de rotação dos parafusos internos. Adicionalmente, é necessário ter em conta que o acoplamento destas duas técnicas pode promover uma dupla amorfização de alguns fármacos devido aos dois picos de temperatura a que é submetido (extrusão e impressão) (Thiry, Krier, & Evrard, 2015).

Das três técnicas mencionadas, a técnica HME-FDM destaca-se das restantes sendo a mais utilizada atualmente. Segue-se a técnica *Print and Fill* e só depois a técnica de impregnação do filamento (Prasad & Smyth, 2016).

Após extrusão do filamento, é necessário assegurar que o mesmo possui propriedades mecânicas e reológicas adequadas, permitindo a sua utilização para impressão FDM. Filamentos demasiado frágeis são difíceis de introduzir na impressora e quebram facilmente, bloqueando a impressora. Já os filamentos demasiado flexíveis não vão fluir pelo sistema e têm tendência em formar massas junto ao bocal da impressora (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018).

Por fim, a forma farmacêutica é extrudada, i.e. impressa (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018).

3. Vantagens da utilização da técnica de deposição de material fundido

3.1. Formas farmacêuticas variadas

Nos últimos anos, têm sido levados a cabo diversos estudos com o intuito de determinar quais as formas farmacêuticas com maior potencial para serem produzidas através da técnica de FDM (Cunha-Filho et al., 2017). As principais formas farmacêuticas identificadas foram os comprimidos ou *printlets* (Goyanes, Fina, et al., 2017; Zhao, Xu, Wang, & Wang, 2018), as cápsulas (Melocchi et al., 2018; Smith, Kapoor, Klinzing, & Procopio, 2018) e os filmes orais (Ehtezazi et al., 2017; Jamróz et al., 2017). Adicionalmente, também se verificou a possibilidade de adaptação da técnica de FDM à produção de dispositivos médicos como máscaras tópicas (Goyanes et al., 2016), anéis vaginais (Fu, Yu, & Jin, 2018), dispositivos intrauterinos (DIU) (Genina et al., 2016), microagulhas transdérmicas (Luzuriaga, Berry, Reagan, Smaldone, & Gassensmith, 2018) e implantes (Holländer et al., 2016).

3.2. Versatilidade

A enorme diversidade interpessoal influencia a forma como os fármacos atuam no nosso organismo (Jamei et al., 2009). Devido à complexidade do corpo humano, fatores como a idade (Merchant, Liu, Orul Gul, & Basit, 2016), género (Freire, Basit, Choudhary, Piong, & Merchant, 2011), estado de saúde e fatores genéticos (Sadée & Dai, 2005) desempenham um papel preponderante na farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) dos fármacos (Nicolas, Espie, & Molimard, 2009). Assim, indivíduos diferentes exigem tratamentos com doses e formas farmacêuticas diferentes, o que nem sempre se encontra facilmente disponível (Sahlgren et al., 2017).

Devido às suas características únicas e versáteis, a impressão tridimensional de medicamentos por FDM permite a adaptação efetiva a várias formas farmacêuticas, ajustando a sua dosagem e perfil de libertação (Awad, Trenfield, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2018; Trenfield, Awad, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2018). Os medicamentos impressos por esta técnica caracterizam-se pela dispersão espacial homogênea de fármaco e excipiente, o que é impossível de atingir pela maioria dos outros métodos de fabrico de medicamentos (Goyanes et al., 2015).

Devido ao elevado número de matrizes poliméricas disponíveis, a técnica de FDM permite que a distribuição de medicamentos ocorra em regiões específicas do corpo humano (Pietrzak et al., 2015). Assim, esta técnica pode ser descrita como uma

abordagem mais sofisticada para a produção de medicamentos, uma vez que é capaz de fabricar diversas formas farmacêuticas, com dosagens adaptadas ao doente e com perfis de libertação ajustados à patologia do mesmo (Solanki, Tahsin, Shah, & Serajuddin, 2018; Verstraete et al., 2018).

3.3. Aumento da adesão à medicação

A utilização de combinações de doses fixas de fármacos foi desenvolvida com o objetivo de simplificar os regimes posológicos, facilitando a gestão e administração da medicação (European Medicines Agency, 2020; Pan, Chernew, & Fendrick, 2008). Através da análise de vários estudos, é possível constatar que a utilização de doses combinadas de fármacos melhora, de facto, a adesão terapêutica (Du, Cheng, Zhang, Li, & Mei, 2018).

Atualmente, existem disponíveis no mercado várias combinações de doses fixas de fármacos, sendo a maioria consideradas seguras e eficazes (An et al., 2020; Schlosser, 2019). As principais combinações existentes têm como objetivo o tratamento de doenças crónicas como o HIV, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e algumas doenças do foro cardiovascular.

No entanto, apesar de as combinações de dose fixa serem consideradas seguras e eficazes, a sua produção envolve alguns desafios, nomeadamente a dificuldade de formulação de uma dose precisa e constante, a necessidade de consideração dos parâmetros farmacocinéticos e biofarmacêuticos de cada substância ativa aquando da escolha da forma farmacêutica e a existência de incompatibilidades físico-químicas entre as substâncias ativas (Koo, 2010).

Algumas das dificuldades existentes na produção de combinações de dose fixa podem ser eliminadas através da utilização de impressão tridimensional de medicamentos pela técnica de FDM. Através desta técnica, é possível produzir combinações de dose fixa com maior rigor e com cinéticas de libertação adaptadas ao princípio ativo e a cada doente (Sadia, Isreb, et al., 2018). Atualmente, já foi demonstrada a possibilidade de produção de combinações de dose fixa pela técnica de FDM com cinco fármacos com perfis de libertação diferentes (ácido acetilsalicílico, atenolol, hidroclorotiazida, ramipril e pravastatina) (Khaled, Burley, Alexander, Yang, & Roberts, 2015).

Através da produção de combinações de dose fixa por FDM é possível adaptar a dose bem como o formato da forma farmacêutica, satisfazendo as necessidades destes

doentes. Por exemplo, Goyanes et al. (2016) demonstraram a possibilidade de produzir um sistema transdérmico personalizado, adaptado à superfície facial, carregado de ácido acetilsalicílico para o tratamento da acne (Goyanes et al., 2016).

Para além disto, outra grande vantagem da possibilidade de adaptação da forma farmacêutica aquando da produção de medicamentos por impressão tridimensional por FDM é a possibilidade de produzir formas visivelmente mais apelativas aos olhos das crianças, por exemplo, em forma de palmeira, banana ou cereja, mas também com sabores adaptados aos seus gostos (Tabriz et al., 2021). Recentemente, a Universidade de Greenwich conduziu um estudo com o objetivo de compreender se as características organoléticas e o sabor dos medicamentos produzidos por impressão tridimensional pela técnica de FDM tinham impacto na adesão terapêutica de crianças. Através deste estudo foi possível demonstrar que a adaptação dos caracteres organoléticos e do sabor aumentam a adesão à terapêutica (Tabriz et al., 2021).

3.4. Baixo Custo

Atualmente, prevê-se que a impressão tridimensional possa vir a ser uma das principais tecnologias disruptivas no sector da saúde desde a sua criação, uma vez que permite abandonar a produção centralizada (em massa), assumindo uma produção descentralizada, por exemplo, em farmácias comunitárias, centros de saúde e farmácias hospitalares (Alhnan et al., 2016; Janssen, Blankers, Moolenburgh, & Bineke, 2014).

A descentralização da produção permite reduzir ou até mesmo eliminar diretamente alguns custos associados à produção tradicional de medicamentos, sendo o custo de transporte e armazenamento os mais evidentes. Adicionalmente, a impressão tridimensional de medicamentos através de FDM, ocorre através da deposição de materiais, permitindo reduzir a quantidade de fármaco e excipientes gastos; isto é, há menos desperdício do que quando comparado com a produção de medicamentos tradicional, diminuindo os custos de desenvolvimento e dosagem (Lancet, 2015).

Hoje em dia, a técnica de FDM, quando comparada com as restantes, tem a capacidade de produzir diversas formas farmacêuticas a um custo relativamente baixo (£800-2000) (Goyanes et al., 2014).

A longo prazo, a produção de medicamentos de baixo valor acrescentado deve permanecer sobre um modelo de produção centralizado, isto porque, o futuro não deverá passar por uma economia de escala baseada na impressão tridimensional de medicamentos por FDM. No entanto, continua a existir a necessidade de produção de

medicamentos adaptados ao doente, nomeadamente quando a personalização se revela um requisito (implantes) (Janssen et al., 2014).

4. Desvantagens da utilização da técnica de deposição de material fundido

4.1. Utilização de temperaturas elevadas

Uma das principais limitações da técnica de FDM é a necessidade de recorrer a elevadas temperaturas durante o processo de impressão, sendo assim necessária uma avaliação cuidadosa dos fármacos e dos polímeros a utilizar. Idealmente, estes devem ser termoestáveis, isto é, devem possuir ponto de fusão elevado, evitando a instabilidade do fármaco e consequente degradação durante o processo de impressão. Neste sentido, a escolha de fármacos e polímeros acaba por ser relativamente limitada (Kollamaram et al., 2018).

Atualmente, a técnica mais utilizada para a preparação de filamentos adequados à impressão tridimensional de medicamentos pela técnica de FDM é a HME, tal como mencionado anteriormente. Tal como a técnica de FDM, a técnica de HME recorre a elevadas temperaturas para fundir a mistura de pós introduzida no extrusor, levando a uma maior probabilidade de degradação do fármaco (Whyman, Arif, & Potgieter, 2018).

Recentemente têm surgido inovações na área de desenvolvimento de impressoras 3D, existindo alguns modelos que têm como material de partida *pellets* ao invés de um filamento previamente extrudido, evitando assim a realização de dois processos seguidos com temperaturas tão elevadas. No entanto, esta inovação ainda se encontra em fase de melhoramento, uma vez que ainda está ligada a problemas como a formação de massas de produto devido aos longos períodos de arrefecimento, enchimento incorreto e deformação do material durante a impressão (Whyman et al., 2018).

4.2. Falta de estudos em humanos

A maioria dos estudos *in vivo* e *in vitro* envolvendo impressão tridimensional de medicamentos por FDM têm sido realizados em modelos animais, tendo somente sido realizados dois estudos em humanos. O primeiro teve como objectivo investigar a influência da forma do medicamento impresso na aceitação do doente, ou seja, no que diz respeito à escolha do mesmo e consequente deglutição (Goyanes, Scarpa, et al., 2017). Já o segundo, realizado um ano mais tarde, teve como objectivo avaliar o desempenho, taxa de libertação e personalização de protetores bucais, produzidos através da técnica de FDM, contendo propionato de clobetasol (Liang, Carmone, Brambilla, & Leroux, 2018).

Apesar da existência de dois estudos em humanos, a impressão tridimensional de medicamentos por FDM continua a carecer de ensaios clínicos robustos que demonstrem inequivocamente o potencial de adaptação e personalização dos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos, permitindo assim que esta técnica assuma um papel mais preponderante no dia a dia do doente. No entanto, face aos recentes avanços tecnológicos e à inclusão de muitos dos polímeros utilizados em FDM começarem a integrar a lista de excipientes de utilização segura, espera-se que em pouco tempo atingiremos o conceito de impressora 3D ideal, passando esta técnica a assumir um papel essencial nos cuidados de saúde personalizados (Trenfield et al., 2018).

4.3. Incumprimento das Boas Práticas de Fabrico

Atualmente, as impressoras 3D comercializadas não cumprem os requisitos de boas práticas de fabrico (GMP), não se encontrando assim validadas para a produção de medicamentos de forma segura. Para que uma impressora cumpra as GMP é necessário que as peças que contactem com os produtos/filamentos não lixiviem os mesmos e sejam facilmente laváveis (Food and Drug Administration, 2021; Guideline, 2000). Para além disto, existe ainda a necessidade de implementação de políticas de controlo de qualidade impostas pelas entidades reguladoras. Algumas destas políticas incluem o isolamento das impressoras em salas próprias, de modo a minimizar contaminações cruzadas e controlar o ambiente em que os medicamentos são impressos (Preis, Breitzkreutz, & Sandler, 2015).

Sendo a impressão tridimensional de medicamentos por FDM uma técnica que possui como uma das principais vantagens a capacidade de fornecer aos doentes medicamentos adaptados às suas necessidades, nomeadamente através da produção de formas farmacêuticas com doses controladas de fármaco, é importante que seja feito o controlo da uniformidade de teor de acordo com o recomendado pelo regulador local. Adicionalmente, como referido anteriormente, o duplo processo de fusão HME-FDM pode alterar o estado físico do fármaco, influenciando a sua estabilidade, solubilidade e taxas de dissolução (Di Prima et al., 2016; Murdande, Pikal, Shanker, & Bogner, 2011).

Por fim, a constante alteração dos padrões de impressão (dose, diâmetro, espessura, enchimento, entre outros) faz com que a biodisponibilidade da forma farmacêutica não seja constante, não sendo assim possível efetuar ensaios capazes de acompanhar e prever o impacto destas alterações. No entanto, recentemente, têm surgido estudos com o intuito de criar um método analítico integrado nas impressoras, capaz de assegurar a

uniformidade de teor entre lotes e permitir o cumprimento parte das GMP (Sandler & Preis, 2016).

5. Aplicações clínicas da técnica de deposição de material fundido

Os benefícios da impressão tridimensional de medicamentos por FDM são evidentes para o desenvolvimento da prática clínica, porém, esta técnica ainda possui alguns entraves à sua utilização em larga escala (Kaae, Lind, Genina, & Sporrang, 2018). No entanto, alguns centros de ensaios clínicos têm vindo a adquirir e integrar nas suas plataformas sistemas de fabrico imediato com o objetivo de determinar quais são as variáveis que têm maior impacto no desempenho da forma farmacêutica final e desenvolver um método de controlo de qualidade adequado para esta técnica (Food and Drug Administration, 2017b).

Atualmente é possível observar que o número de estudos clínicos sobre impressão tridimensional de medicamentos tem vindo a aumentar, constatando-se a realização de um esforço conjunto dos grupos de investigação, Indústria Farmacêutica e entidades reguladoras, para que a impressão tridimensional de medicamentos por FDM adquira um papel de maior relevo no panorama da saúde atual (Markarian, 2016). Adicionalmente, nos Estados Unidos da América têm vindo a ser implementadas medidas de inovação tecnológica como é o caso da elaboração do guia *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices* e da criação da *FDA's Emerging Technology Team*, fornecendo assim uma base regulamentar para a produção de dispositivos médicos através de impressão tridimensional por FDM (Food and Drug Administration, 2017a, 2017b).

Tal como mencionado anteriormente, a impressão tridimensional de medicamentos por FDM permite obter diferentes sistemas de libertação de fármacos, sendo as principais formas farmacêuticas utilizadas os comprimidos, cápsulas, implantes, microagulhas transdérmicas, filmes orais, anéis vaginais e dispositivos intrauterinos, respectivamente (Araújo et al., 2019).

5.1. Comprimidos

5.1.1. Libertação imediata

A maioria dos comprimidos disponíveis no mercado são comprimidos de libertação imediata, pelo que, a maior parte dos fármacos selecionados para integrar estas formas farmacêuticas são fármacos cujo início de ação deve ser rápido após administração (Solanki et al., 2018). No entanto, quando os comprimidos são produzidos através da técnica de FDM, constatou-se que a velocidade de dissolução era inferior quando

comparada com a velocidade de dissolução de comprimidos produzidos por outras técnicas convencionais (Kempin et al., 2018).

Com o objetivo de solucionar e melhorar a velocidade de dissolução neste tipo de forma farmacêutica, procederam-se a estudos com vista a identificar quais os polímeros mais adequados a uma rápida velocidade de dissolução e verificar qual a importância da temperatura de impressão no processo de dissolução (Kempin et al., 2018; Than & Titapiwatanakun, 2021).

Deste modo, estudos demonstraram que comprimidos de pantoprazol de libertação imediata contendo polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG), Kollidon ou Poloxamer podiam ser impressos a temperaturas inferiores a 100°C, com uma velocidade de dissolução rápida (entre 10 a 29 minutos consoante o polímero escolhido), sendo que em caso de utilização do PVP e de uma redução do enchimento para 50%, foi possível diminuir o tempo de dissolução até 3 minutos, obtendo assim uma velocidade de dissolução ultra rápida. Adicionalmente, foi ainda possível constatar que é possível efetuar impressão de comprimidos de libertação imediata a uma temperatura inferior a 100°C evitando assim problemas de estabilidade do fármaco (Kempin et al., 2018).

Outra abordagem identificada para o aumento da velocidade de dissolução foi a adição de desintegrantes às misturas utilizadas para impressão dos filamentos posteriormente utilizados para a impressão dos comprimidos, uma vez que são conhecidos pelas suas características termoplásticas e pelo seu papel adjuvante na dissolução. A utilização de desintegrantes aumentou a absorção de água por parte dos polímeros utilizados e elevou a pressão interna da forma farmacêutica, aumentando assim a sua velocidade de dissolução. Os principais desintegrantes utilizados são a croscarmelose sódica, a celulose microcristalina e a crospovidona (Melocchi et al., 2016; Sadia, Arafat, et al., 2018). Adicionalmente, outra estratégia identificada foi a utilização de diferentes geometrias externas e internas. Por exemplo, Venâncio et al (2021) imprimiram comprimidos tridimensionais de teofilina por FDM com três geometrias internas diferentes (cruz, estrela e grelha) com o objectivo de verificar o seu impacto na sua velocidade de dissolução. Verificou-se que a utilização de geometrias internas com maior superfícies de contacto com o meio de dissolução (cruz – 100% após três horas) proporcionavam velocidades de dissolução superiores às formas com menor superfície de contacto (estrela e grelha – 95% após quatro a cinco horas) (Venâncio, Pereira, Pinto, & Fernandes, 2021).

Outros estudos têm surgido, no sentido de produzir comprimidos de libertação imediata com fármacos de margem terapêutica estreita e necessidade de ação imediata, sendo a varfarina um destes fármacos, fruto da necessidade de divisão dos comprimidos aquando da administração. Através destes estudos, foi possível testar e adaptar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos comprimidos, assegurando uma libertação adequada. Deste modo, é possível ajustar diariamente a dose de varfarina consoante o INR do doente, evitando a divisão de comprimidos e aumentando a precisão e segurança da terapêutica aquando do administração (Arafat, Qinna, Cieszynska, Forbes, & Alhnan, 2018).

5.1.2. Libertação modificada/controlada

A via oral é a via preferencial para administração de fármacos pois tem uma forte adesão por parte do doente em virtude da fácil administração; porém, alguns fármacos têm uma biodisponibilidade reduzida quando administrados por esta via. Deste modo, surgiu a necessidade de produzir formas farmacêuticas de libertação modificada, que veiculam o fármaco ao local de ação, evitando a sua degradação no trato gastrointestinal, podendo a técnica de FDM ser bastantes útil nesta abordagem (Almeida et al., 2021). Adicionalmente, os comprimidos de libertação modificada permitem administrar doses de fármaco superiores, comparativamente com as doses administradas sob a forma de comprimidos de libertação imediata, uma vez que o fármaco é libertado gradualmente em função de um período de tempo, diminuindo o número de administrações. É necessário ter em conta que este tipo de comprimidos não deve ser manipulado, ou seja, não deve ser fracionado aquando da administração, devendo ser administrado intacto (Logrippo et al., 2017).

Alguns dos fármacos utilizados para os tratamentos oncológicos apresentam baixa solubilidade em meios aquosos e, por vezes, baixa permeabilidade no meio intestinal. Um estudo produziu comprimidos cheios, através de *injection volume filling* (IVF), com micelas de quitosano carregadas com camptotecina, potente antineoplásico usado no tratamento do cancro colorectal. A utilização do quitosano permite a adesão das micelas à parede intestinal, conduzindo à abertura de poros e conseqüente passagem do fármaco para a corrente sanguínea. Deste modo, o fármaco antineoplásico não sofre degradação no trato gastrointestinal e é conduzido ao alvo terapêutico, exercendo a sua ação (Almeida et al., 2021).

O aumento da incidência de tuberculose levou à necessidade de desenvolver estudos com o objetivo de desenvolver comprimidos bi-camada com dois fármacos de primeira linha para o seu tratamento (100mg rifampicina e 100mg isoniazida) libertados a diferentes pH's, evitando possíveis interações. Após extrusão dos filamentos por HME estes foram utilizados para imprimir os comprimidos (Figura 8). Constatou-se que ao fim de 45 minutos a libertação de isoniazida no estômago (pH 1,2) era 85% e, seguidamente, após 120 minutos, a libertação de rifampicina no intestino (pH 7,4) era de 76%. Ficou assim visível a possibilidade de combinar dois fármacos com perfis de libertação diferentes num só comprimido, bem como a possibilidade de ajustar as doses dos mesmo de acordo com o perfil e necessidades do doente (Ghanizadeh Tabriz et al., 2021).



Figura 8 – (a) Filamento de isoniazida (branco) e rifampicina (vermelho). (b) Design do comprimido 3D. (c) Comprimido tridimensional de isoniazida e rifampicina (Ghanizadeh Tabriz et al., 2021).

De acordo com a literatura, os comprimidos de libertação modificada produzidos por FDM apresentam taxas de libertação de fármaco constantes ao longo do tempo. Tal facto foi confirmado através de um estudo que visou comparar as taxas de libertação de comprimidos de paracetamol produzidos por compressão convencional, por impressão 3D-FDM e por compressão a partir dos filamentos extrudidos por HME. Os resultados obtidos demonstraram que os comprimidos convencionais têm uma taxa de libertação inicial mais rápida, no entanto, com menor duração do que os comprimidos impressos por FDM (80% após 6 a 10 horas vs. 87% após 10 horas). Por outro lado, os comprimidos obtidos a partir dos filamentos extrudidos demonstraram ter uma taxa de libertação mais rápida e sustentada do que os restantes comprimidos. Este resultado já era esperado uma vez que a estrutura compacta, com alta densidade e dureza dos comprimidos produzidos por HME-FDM leva a que o paracetamol se dissolva na matriz hidrofílica, formando uma dispersão sólida durante o processo de extrusão,

beneficiando assim deste processo durante a liberação do fármaco (Zhang, Feng, Patil, Tiwari, & Repka, 2017).

5.2. Cápsulas

As cápsulas, tal como os comprimidos, são uma forma farmacêutica destinada à veiculação de fármacos pela via oral. As cápsulas são maioritariamente utilizadas como protetores entéricos, quer protegendo os fármacos contra a sua degradação no estômago (pH ácido), quer protegendo a própria mucosa gástrica aquando da administração de fármacos capazes de a lesar, como é o caso dos anti-inflamatórios não esteroides. No entanto, é de ressaltar que a cápsula deve ser capaz de resistir ao pH ácido do estômago, mas deve sofrer dissolução no intestino, em pH básico (Nober et al., 2019).

Sendo a impressão tridimensional por FDM uma tecnologia versátil que permite a produção de várias formas farmacêuticas, foram conduzidos ensaios tendo em vista o melhoramento dos primeiros dispositivos capsulares através da produção de cápsulas com dois compartimentos interiores independentes. As cápsulas impressas eram compostas por três módulos: duas metades com espessuras diferentes (600 μm e 1200 μm) e uma parte central que atua como divisória entre as metades (Figura 9). Verificou-se a liberação do primeiro fármaco após quinze minutos e o do segundo após cinquenta e cinco minutos, atingindo-se assim uma cinética de liberação dupla. Deste modo, constatou-se a possibilidade de administração de dois fármacos incompatíveis através da mesma forma farmacêutica (Maroni et al., 2017).

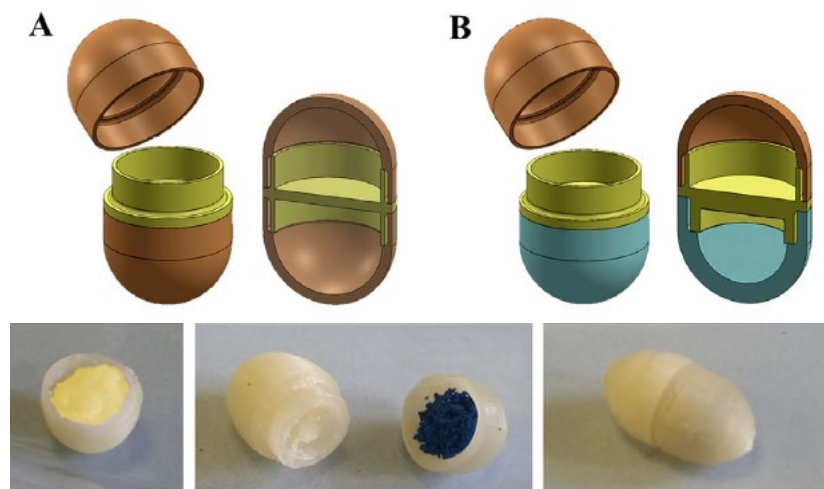


Figura 9 – (A) Modelo exemplificativo das cápsulas bi-compartimentais impressas (B) Dispositivo capsular impresso (Maroni et al., 2017).

Simultaneamente, outro estudo evidenciou a possibilidade de utilização de cápsulas impressas por FDM para administração de fármacos com locais de absorção diferente. Por exemplo, a combinação terapêutica anti-tuberculose rifampicina-isoniazida constitui um destes casos uma vez que são absorvidas em meio básico (no estômago) e em meio ácido (no intestino), respetivamente. Deste modo, foi impressa uma cápsula cilíndrica com uma barreira central criando assim dois compartimentos independentes. O compartimento contendo isoniazida foi fechado na sua totalidade permitindo apenas a libertação unidirecional dos fármacos. Deste modo, foi forçada a libertação da rifampicina em meio ácido e, posteriormente, a libertação da isoniazida em meio básico. O sistema demonstrou um desempenho adequado, libertando os fármacos em dois momentos diferentes, evitando a interação dos mesmos em meio ácido (Genina et al., 2017).

Recentemente, um estudo demonstrou a possibilidade de imprimir cápsulas por FDM de acordo com as diretrizes da Farmacopeia Europeia para formas de dosagem orais de libertação entérica. As cápsulas foram carregadas com riboflavina e colocadas em contacto com um meio ácido (pH 1,2) durante 120 minutos não se verificando qualquer libertação do fármaco. De seguida, a cápsula foi colocada em meio alcalino (pH 6,8) havendo libertação imediata do fármaco em 45 minutos. Deste modo, foi possível constatar que as cápsulas estavam de acordo com os critérios da Farmacopeia Europeia uma vez que foi possível quantificar uma libertação de fármaco superior a 85% durante os primeiros 45 minutos de contacto com a solução (Nober et al., 2019).

5.3. Implantes

Os implantes carregados de fármacos podem, através da impressão tridimensional por FDM, assumir variadas formas permitindo a chegada dos mesmos a locais de ação de difícil acesso. Deste modo, o fármaco permanece no local de ação em concentrações elevadas durante um período de tempo fixo e a uma taxa constante, de acordo com as necessidades do doente (Abdel-Salam et al., 2020). Este sistema de libertação de fármaco apresenta um perfil de toxicidade sistémica reduzido, longa duração do efeito e não necessita de grandes doses de fármaco, uma vez que resulta num aumento da sua biodisponibilidade no local de ação (Li, Abolmaali, Limberopoulos, Urbas, & Astratov, 2015).

A utilização de implantes medicados é muitas vezes associada ao tratamento de traumas ortopédicos como infeções ou tumores ósseos, uma vez que a parte danificada

do tecido envolvente tem uma elevada predisposição para infeção afetando o tratamento subsequente. Assim, foram realizados estudos para compreender qual o melhor padrão de impressão para implantes. Foram impressos implantes carregados de ciprofloxacina com 4 padrões diferentes (linear, octogonal, espiral e favo de mel) (Figura 10). Após a impressão dos implantes, constatou-se que o implante com padrão octogonal era o que apresentava uma taxa de libertação imediata maior e mais rápida, sendo este fenómeno atribuído principalmente à maior área de contacto com o meio envolvente (Cui et al., 2021).

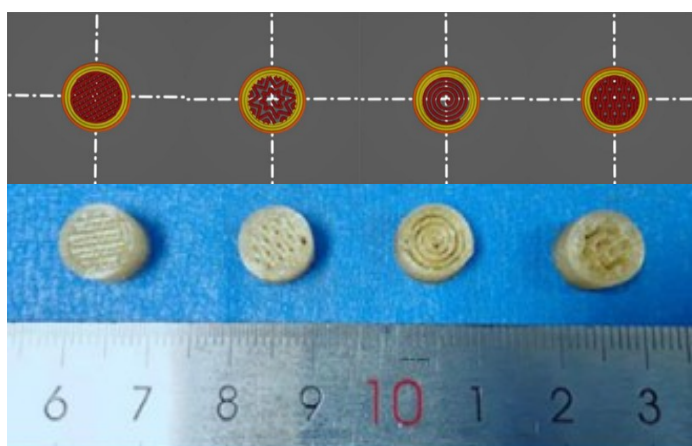


Figura 10 – Modelo tridimensional e modelo real dos quatro padrões impressos por FDM (linear, octogonal, espiral e favo de mel) (Cui et al., 2021).

Outros autores focaram-se em investigar a influência dos diferentes polímeros na produção de implantes e consequente taxa de libertação do fármaco. Assim, foram produzidos implantes de quinina juntamente com quatro tipos diferentes de polímeros (Eudragit RS, policaprolactona, ácido polilático e etilcelulose). Ficou evidente que o polímero utilizado para impressão do implante tem um elevado impacto na libertação do fármaco, tendo o implante com policaprolactona obtido resultados muito superiores aos restantes, com taxas de libertação de 76,4% do fármaco após 58 dias (Kempin et al., 2017).

Outra funcionalidade emergente dos implantes é a sua utilização para veicular fármacos citotóxicos uma vez que podem ser colocados junto ao tumor, mantendo uma ação antineoplásica constante e consequentemente destruir ou inibir a proliferação das células tumorais. Deste modo, com o objetivo de perceber como é possível controlar o

perfil de liberação de fármaco, foram produzidos implantes carregados de ciclofosfamida com poros de diferentes tamanhos (Figura 11), porém, para assegurar que não ocorria liberação imediata do fármaco no local de ação, foi necessário efetuar um revestimento com ácido láctico. Os implantes obtidos demonstraram uma liberação de fármaco constante a partir da quarta hora até ao trigésimo dia pós aplicação. Ao longo do estudo, ficou ainda evidente que o tamanho dos poros e a espessura da camada de ácido láctico, afetavam diretamente a taxa de liberação da ciclofosfamida (Yang et al., 2018).



Figura 11 – Implantes de ciclofosfamida impressos por FDM (Yang et al., 2018).

5.4. Microagulhas

As microagulhas são sistemas transdérmicos de liberação de fármacos que consistem em matrizes compostas por pequenas agulhas que têm como objetivo aumentar a permeabilidade dos fármacos através da criação de pequenos poros subcutâneos. Estes microporos podem permanecer abertos até 40h após a retirada do sistema (Waghule et al., 2019). Existem quatro tipos de microagulhas: sólidos, revestidos, ocos e biodegradáveis (Figura 12). A aplicação destes sistemas é indolor, uma vez que não atingem as terminações nervosas da pele, assumindo assim um baixo risco de dano ou infecção dos tecidos. Para além da ausência de dor e capacidade de autoaplicação, estes sistemas apresentam um risco muito reduzido de irritação ou sensibilização da pele, sendo assim facilmente adotados pelos doentes (Kjar & Huang, 2019).

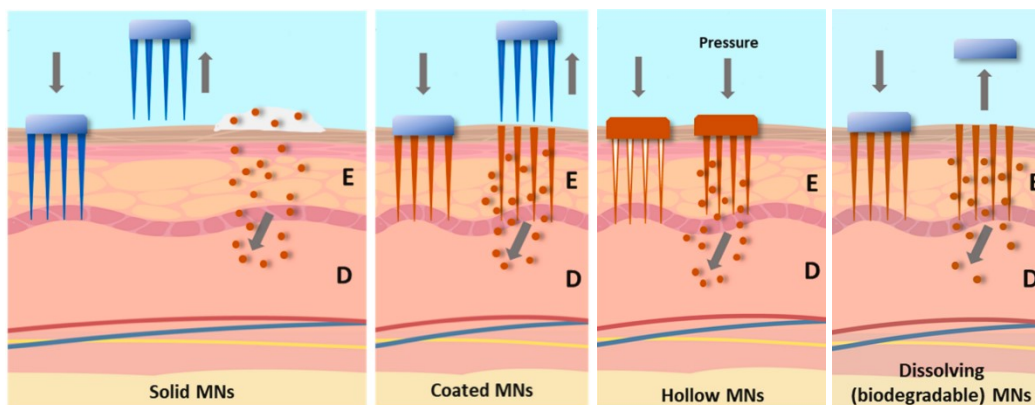


Figura 12 – Diferentes tipos de microagulhas transdérmicas (Bom, Martins, Ribeiro, & Marto, 2021).

As microagulhas sólidas são conhecidas como sistemas *poke-and-patch*, uma vez que são meramente utilizados como preparação para a veiculação de um fármaco tópico por difusão passiva. Ou seja, são aplicados com o objetivo de formarem microporos, aumentando assim a permeabilidade e facilidade com que o fármaco, que será posteriormente aplicado na superfície cutânea, atinge a derme (Economidou, Lamprou, & Douroumis, 2018; Guillot et al., 2020).

As microagulhas revestidas são iguais às microagulhas sólidas; no entanto, possuem as pontas revestidas com uma solução ou dispersão de fármaco. Após inserção e retirada do sistema da pele, o revestimento permanece no interior da superfície cutânea. Desta forma, o fármaco é rapidamente libertado nos tecidos tornando esta abordagem muito atrativa no que diz respeito à administração de macromoléculas por via cutânea (Economidou et al., 2018; Waghule et al., 2019).

As microagulhas ocas são compostas por uma ou mais agulhas hipodérmicas regulares e permitem a administração de fármacos por difusão passiva ou por difusão ativa. Para que a administração seja efetuada por difusão passiva é necessária a aplicação de uma força motora como a pressão no local de aplicação ou por acoplamento de uma fonte de calor (Rzhevskiy, Singh, Donnelly, & Anissimov, 2018; Tucak et al., 2020).

As microagulhas biodegradáveis são muitas vezes conhecidas como sistemas *poke-and-release*, uma vez que se dissolvem após inserção na superfície cutânea. Após a aplicação única, o fármaco vai sendo libertado de forma contínua por um longo período de tempo fazendo com que este sistema tenha uma elevada aceitação por parte dos doentes. No entanto, para que este tipo de microagulhas se dissolvam de uma forma

adequada e controlada, é necessário que sejam compostos por materiais solúveis em água (Waghule et al., 2019).

Dada a forte adesão dos doentes a este tipo de sistema, realizou-se um estudo com o intuito de identificar um novo método de fabrico de microagulhas biodegradáveis. O novo método consistiu na impressão tridimensional por FDM do sistema seguida de moldagem química para obtenção de agulhas hipodérmicas com tamanho e forma adequados. As matrizes obtidas apresentaram uma difusão de cerca de 80% ao fim de 12 horas, demonstrando assim que o método permite a obtenção de microagulhas capazes de penetrar e difundir o fármaco em profundidade através da via subcutânea (Luzuriaga et al., 2018).

5.5. Filmes orais

A via oral tem inúmeras vantagens para a administração de formas farmacêuticas sólidas por ser conveniente, económica e de fácil administração, conforme discutido anteriormente. No entanto, esta via pode ter limitações, como a dificuldade de deglutição que muitas vezes está presente em doentes pediátricos e geriátricos. Os filmes orais foram desenvolvidos para ultrapassar estas limitações, dado que a sua absorção é feita ao nível da mucosa bucal e têm rápida desintegração e dissolução, possibilidade de autoadministração e não é necessária mastigação, nem ingestão de água. Recentemente, a tecnologia de impressão tridimensional por FDM tem sido utilizada para produção de filmes orais monocamada e multicamada. Existem dois tipos de formulações que se incluem neste grupo: filmes bucais mucoadesivos (*Mucoadhesive Buccal Films* – MBF) e filmes orodispersíveis (*Orodispersible Films* – ODF) (Tian et al., 2019).

5.5.1. Filmes bucais mucoadesivos

A utilização dos MBF permite um rápido início da ação terapêutica e não está sujeita a efeito de primeira passagem, nem à inativação do fármaco pelo ácido do estômago. No entanto, a dose que veiculam é inferior à das formulações para administração oral, o que pode constituir uma desvantagem (Lam, Xu, Worsley, & Wong, 2014). Os MBF diferenciam-se dos ODF devido à possibilidade de incorporação de agentes mucoadesivos (como o quitosano) e de potenciadores da permeação (como o xilitol), permitindo a permanência de fármaco nos locais de ação específicos. Um dos fatores críticos para o desenvolvimento de MBF tem sido a modulação dos

mucoadesivos, uma vez que esta estratégia tem sido eficaz em garantir uma maior retenção do filme, bem como uma melhor permeação do fármaco através da mucosa (Morales & McConville, 2011; Salamat-Miller, Chittchang, & Johnston, 2005). De modo a perceber o impacto dos agentes mucoadesivos no aumento das propriedades adesivas das formulações, foram impressos MBF com e sem agente mucoadesivo. Foi possível constatar que a utilização do agente mucoadesivo aumentou as propriedades adesivas das formulações em 50% e, juntamente com a ação do quitosano, proporcionaram um aumento de 300% da permeação do fármaco, em comparação com a formulação sem quitosano (Eleftheriadis et al., 2019).

5.5.2. Filmes orodispersíveis

Os ODF são pequenos filmes finos e flexíveis, especificamente concebidos para obtenção de uma ação terapêutica rápida. Uma vez inseridos na cavidade bucal dá-se o contacto com a saliva e ocorre desintegração e consequente libertação do fármaco. Este é depois absorvido na cavidade bucal e entra na corrente sanguínea, escapando à barreira hepática, ou é parcialmente deglutido, sendo posteriormente metabolizado no trato gastrointestinal (Slavkova & Breitreutz, 2015).

Uma das primeiras tentativas de impressão de um ODF por FDM teve como objetivo a obtenção de uma matriz à base de ácido polivinílico carregado com aripiprazol. Os ODF impressos demonstraram um tempo de desintegração de 43 segundos, ficando relativamente aquém do esperado (Jamróz et al., 2017). No entanto, visando diminuir o tempo de desintegração, foram impressos ODF de ibuprofeno e paracetamol juntamente com estruturas compactas de croscarmelose e gliconato de sódio. Foi então reportada uma melhoria significativa na morfologia estrutural e no desempenho da desintegração dos ODF, atingindo tempos de desintegração inferiores a 42 segundos. No entanto, a variação da disposição das malhas impressas nos ODF também representaram um papel importante na diminuição do tempo de desintegração, uma vez que se aumentou a superfície de contacto com o meio aquoso (Ehtezazi et al., 2017).

Recentemente, alguns autores têm investigado a possibilidade de impressão de ODF personalizados para um determinado doente em ambiente hospitalar. Nesse sentido, foi desenvolvido um sistema informático capaz de determinar qual a dimensão ideal do ODF e quantidade de fármaco que este deverá possuir para um determinado doente, com base nos seus dados anatómicos. Posteriormente ao desenvolvimento do sistema

informático, foram impressos ODF carregados com canabidiol que demonstraram o quão benéfica a técnica de FDM pode ser na abordagem terapêutica individualizada a doentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet (Eleftheriadis et al., 2021).

5.6. Dispositivos vaginais ou intra-uterinos

Os dispositivos vaginais são comumente utilizados como contraceptivos de longa duração, permitindo à mulher iniciar e descontinuar a contraceção quando desejado (Brache, Payán, & Faundes, 2013). Este tipo de método contraceptivo não previne contra a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. Porém, no decorrer do ano 2020, a European Medicines Agency (EMA), aprovou a utilização de um anel vaginal com dapivirina, reduzindo o risco de infeção por HIV-1 (Liu et al., 2021).

Os principais dispositivos vaginais produzidos por FDM são os anéis vaginais. Estes podem ser utilizados como contraceptivo ou podem possuir fármacos para o tratamento de patologias específicas como as infeções urinárias, vaginites, o prolapso dos órgãos pélvicos ou a incontinência urinária (Domínguez-Robles et al., 2020).

A utilização de impressão tridimensional por FDM neste tipo de patologias permite, para além do ajuste de dose, a adaptação do anel ao formato da vagina e do útero. Assim sendo, recentemente, foram produzidos anéis vaginais de metronidazol com recurso à impressão tridimensional por FDM (Figura 13). Os anéis foram impressos e posteriormente carregados com gel vaginal contendo metronidazol, permitindo a dissolução do anel aquando do contacto com a mucosa e conseqüente libertação do fármaco, aumentando o tempo de contacto com a mucosa, a biodisponibilidade, o efeito terapêutico, a adesão da doente e diminuindo a probabilidade de efeitos adversos (Badawi, Elkafrawy, Yehia, & Attia, 2021).



Figura 13 – Anéis vaginais contendo metronidazol (Badawi et al., 2021).

Por outro lado, a impressão tridimensional de anéis vaginais e dispositivos intra-uterinos por FDM também está ligada ao uso mais convencional dos mesmos, a contraceção, permitindo adaptar a quantidade de hormona existente em cada anel de acordo com as necessidades da mulher. Foram produzidos sistemas com três formas diferentes (O, Y e M) contendo progesterona (hormona anticoncepcional) com o objetivo de investigar a influência da forma do sistema na sua velocidade de dissolução e consequente libertação da progesterona (Figura 14). Verificou-se que a forma em “O” teve uma taxa de libertação da progesterona maior devido à existência de uma maior zona de contacto com a mucosa do que as formas “Y” e “M”. Constatou-se ainda que a progesterona foi libertada a uma taxa controlada e constante durante 7 dias (Fu et al., 2018).

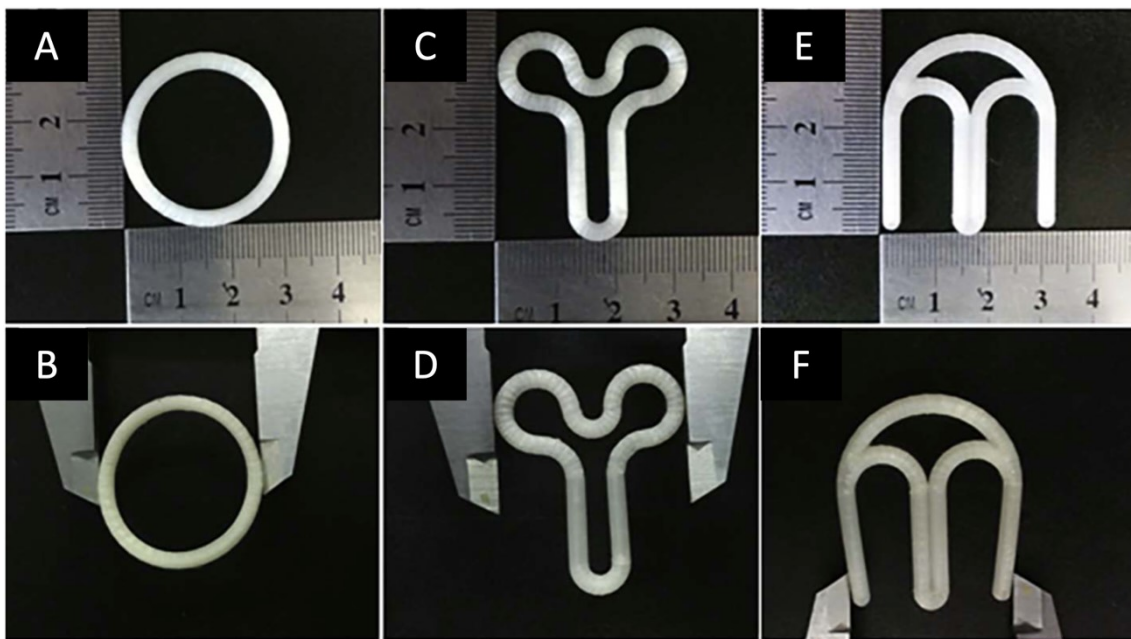


Figura 14 – (A – B) Anel vaginal em forma de “O” e (C – F) dispositivos intra-uterinos em forma de “Y” e “M”, carregados com levofloxacina (Fu et al., 2018).

5.7. Populações especiais

Como referido anteriormente, a impressão tridimensional de medicamentos por FDM tem como premissa a personalização da medicação adaptada a cada doente. Deste modo, apresenta-se como a tecnologia ideal para a preparação de medicamentos para grupos populacionais especiais, como é o caso da população pediátria, da população

geriátrica e a população geral com doenças genéticas que impossibilitem a toma e metabolização de medicamentos pelos vias convencionais (van Kampen, Willemsteijn, & Ruijgrok, 2021). Apresenta-se ainda como uma tecnologia adaptada ao doente que permite a redução progressiva da dose de medicamentos com elevado grau de dependência (benzodiazepinas e antipsicóticos) (Henry et al., 2021).

5.7.1. População pediátrica

A população pediátrica, ao contrário da geriátrica, constitui uma minoria dentro da população mundial de doentes, sendo necessária a adoção de medidas de personalização e ajuste da medicação ao doente. Atualmente, a medicação pediátrica é maioritariamente preparada através do fracionamento de medicamentos com indicação para o tratamento de doenças em adultos. No entanto, a impressão tridimensional de medicamentos por FDM representa uma alternativa através do desenvolvimento de formas farmacêuticas de fácil administração e com doses ajustadas em função do aumento do peso corporal, altura, idade ou doença genética (van Kampen et al., 2021).

A maioria dos medicamentos preparados para administração na população pediátrica é preparado sob a forma de formulações líquidas, associadas a um erro de dosagem aquando da administração superior a 50%. Deste modo, para evitar erros de dosagem, foram impressas gomas mastigáveis carregadas com doses fixas de indometacina com um design apelativo à população pediátrica. Verificou-se que através da aproximação da forma farmacêutica ao aspecto de gomas convencionais, foi possível aumentar a adesão por parte da população pediátrica e, ao mesmo tempo, reduzir erros de dosagem aquando da toma. Este tipo de abordagem pode posteriormente ser aplicada à veiculação de outros fármacos que necessitam de ser doseados (antibióticos e anticonvulsivantes) ou até mesmo a hormonas (Scoutaris, Ross, & Douroumis, 2018).

A maioria das doenças metabólicas podem ser diagnosticadas em idade pediátrica através do comportamento, sinais e sintomas da criança, devendo ser acompanhadas e tratadas de modo a que permitam a realização de uma vida futura normal por parte do doente. O tratamento destas doenças passa pela administração de doses exatas do composto não metabolizado através de preparações extemporâneas. Deste modo, para avaliar a aceitação por parte dos doentes pediátricos e para reduzir o risco de erro de dosagem, foram impressos comprimidos mastigáveis carregados com aminoácidos para o tratamento de crianças com leucínose (Figura 15). Esta patologia hereditária é rara e caracteriza-se pela incapacidade de metabolização de determinados aminoácidos,

devendo o tratamento passar por uma adequada suplementação dos mesmos. Os comprimidos mastigáveis foram impressos com diversas dosagens (adaptadas ao doente), cores e sabores (amarelo/limão, preto/coco, verde-claro/banana, cor de laranja/laranja, azul/framboesa e vermelho/morango) e dadas a escolher aos doentes. A aceitação foi alta na maioria dos casos e os níveis séricos normais do aminoácido foram atingidos. Adicionalmente, os comprimidos mastigáveis demonstraram ainda uma menor variabilidade dos níveis séricos do que as cápsulas preparadas manualmente, ficando assim visível que a impressão tridimensional por FDM é um método de fabrico adequado à preparação de medicamentos ajustados a doentes em idade pediátrica (Goyanes et al., 2019).



Figura 15 – Comprimidos mastigáveis impressos com diversas cores e sabores (amarelo/limão, preto/coco, verde-claro/banana, cor de laranja/laranja, azul/framboesa e vermelho/morango) (Goyanes et al., 2019).

5.7.2. População geriátrica

Simultaneamente ao aumento da esperança média de vida, verificou-se também um aumento do número de doentes em idade geriátrica e, conseqüentemente, um aumento do número de doentes com doenças crónicas. Uma das principais características associadas ao controlo de doenças crónicas é a administração diária de vários fármacos, levando por vezes ao aparecimento de efeitos adversos fruto de interações medicamentosas ou falta de adesão à terapêutica por parte do doente. A introdução da tecnologia de impressão tridimensional de medicamentos providencia a possibilidade de imprimir uma forma farmacêutica com vários fármacos, reduzindo assim o número de comprimidos a cada administração (Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014). Deste modo, foi

conduzido um estudo com o objetivo de imprimir comprimidos antihipertensivos com quatro fármacos diferentes (lisinopril, amlodipina, indapamida e rosuvastatina), facilitando a toma por parte dos doentes. Os comprimidos impressos apresentaram uma velocidade de dissolução semelhante aos comprimidos convencionais, demonstrando assim a sua utilidade na redução da polimedicação e, conseqüente aumento da adesão (Pereira et al., 2019).

Por outro lado, os doentes com idade geriátrica possuem alterações a nível das mucosas orais e gastrointestinais, podendo afetar a biodisponibilidade de determinados fármacos. Adicionalmente, possuem também dificuldades de mastigação e, por vezes, deglutição, necessitando de regimes terapêuticos simples e de fácil adaptação. Deste modo, deve-se preveligiar as formas farmacêuticas de dissolução rápida, desintegração oral ou, caso o doente aceite, de filmes orais (Boateng, 2017).

6. Desafios atuais e futuros

Dado o recente e promissor impacto da impressão tridimensional por FDM começam a surgir cada vez mais opções de polímeros e moléculas passivas de serem adaptadas a esta tecnologia. No entanto, o número de excipientes e processos passíveis de adaptação ainda se revela escasso quando comparado com os utilizados para a produção de medicamentos de forma convencional. Acresce ainda o facto de muitos dos fármaco comercializados não poderem ser utilizados, uma vez que não suportam as temperaturas elevadas a que são sujeitos durante o proceso de FDM (Devicharan & Garg, 2018).

Outro ponto mencionado ao longo dos vários estudos é a dificuldade de abastecimento contínuo da impressora após pequenas interrupções durante a impressão. Do mesmo modo, descrevem-se inúmeros desafios para impedir o bloqueio dos bocais de impressão, quebra dos filamentos ou abastecimento incorreto da impressora. Por outro lado, os medicamentos tridimensionais obtidos através de FDM possuem muitas vezes uma superfície rugosa e pouco apelativa, levando à não adesão do doente. Assim, verifica-se a necessidade de melhorar os processos de impressão com vista à melhoria do aspecto das formas farmacêuticas finais (Warsi et al., 2018).

Quando comparado o tempo de impressão de uma forma farmacêutica por FDM com uma fabricada de modo convencional, constatamos que a primeira possui um tempo de fabrico superior. Ao diminuir o tempo de fabrico, a FDM tornar-se-à uma técnica mais apelativa aos grandes centros de fabrico, mas também a hospitais, centros de saúde e farmácias comunitárias (Outtersson, 2012).

Por fim, um dos principais desafios que a impressão tridimensional por FDM irá enfrentar é a obtenção de aprovação regulamentar, uma vez que é um requisito para a produção e comercialização de medicamentos. Do mesmo modo, esta técnica carece de diretrizes de controlo de qualidade que devem ser implementadas para todas as formas farmacêuticas. Apesar de não existir regulamentação sobre este tipo de fabrico, recentemente a FDA criou um documento orientador relativamente a esta temática, deixando assim espaço para uma eventual abertura e consequente transferência desta tecnologia para hospitais e farmácias (Di Prima et al., 2016).

7. Referências Bibliográficas

- Abdel-Salam, F. S., Elkheshen, S. A., Mahmoud, A. A., Basalious, E. B., Amer, M. S., Mostafa, A. A., & Elkasabgy, N. A. (2020). In-situ forming chitosan implant-loaded with raloxifene hydrochloride and bioactive glass nanoparticles for treatment of bone injuries: Formulation and biological evaluation in animal model. *International Journal of Pharmaceutics*, 580(November 2019), 119213. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119213>
- Afsana, Jain, V., Haider, N., & Jain, K. (2019). 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 24(42), 5062–5071. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215122208>
- Alhnan, M. A., Okwuosa, T. C., Sadia, M., Wan, K. W., Ahmed, W., & Arafat, B. (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 33(8), 1817–1832. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>
- Almeida, A., Linares, V., Mora-Castaño, G., Casas, M., Caraballo, I., & Sarmiento, B. (2021). 3D printed systems for colon-specific delivery of camptothecin-loaded chitosan micelles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 167(May), 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.07.005>
- Alomari, M., Mohamed, F. H., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2015). Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 568–577. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.006>
- An, J., Derington, C. G., Luong, T., Olson, K. L., King, J. B., Bress, A. P., & Jackevicius, C. A. (2020). Fixed-Dose Combination Medications for Treating Hypertension: A Review of Effectiveness, Safety, and Challenges. *Current Hypertension Reports*, 22(11). <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01109-2>
- Arafat, B., Qinna, N., Cieszyńska, M., Forbes, R. T., & Alhnan, M. A. (2018). Tailored on demand anti-coagulant dosing: An in vitro and in vivo evaluation of 3D printed purpose-designed oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 128, 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.04.010>
- Araújo, M. R. P. P., Sa-Barreto, L. L., Gratieri, T., Gelfuso, G. M., & Cunha-Filho, M.

- (2019). The Digital Pharmacies Era: How {3D} Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. *Pharmaceutics*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030128>
- Awad, A., Trenfield, S. J., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018). 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 586–596. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.024>
- Awad, A., Trenfield, S. J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018). Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today*, 23(8), 1547–1555. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.025>
- Badawi, N. M., Elkafrawy, M. A., Yehia, R. M., & Attia, D. A. (2021). Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Delivery*, 28(1), 814–825. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1912211>
- Boateng, J. (2017). Drug Delivery Innovations to Address Global Health Challenges for Pediatric and Geriatric Populations (Through Improvements in Patient Compliance). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(11), 3188–3198. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.07.009>
- Bom, S., Martins, A. M., Ribeiro, H. M., & Marto, J. (2021). Diving into {3D} (bio)printing: A revolutionary tool to customize the production of drug and cell-based systems for skin delivery. *Int. J. Pharm.*, 605, 120794.
- Brache, V., Payán, L. J., & Faundes, A. (2013). Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*, 87(3), 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.037>
- Cailleaux, S., Sanchez-Ballester, N. M., Gueche, Y. A., Bataille, B., & Soulairol, I. (2021). Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. *Journal of Controlled Release*, 330(October 2020), 821–841. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.056>
- Censi, R., Gigliobianco, M. R., Casadidio, C., & Di Martino, P. (2018). Hot melt extrusion: Highlighting physicochemical factors to be investigated while designing and optimizing a hot melt extrusion process. *Pharmaceutics*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030089>

- Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). A New Initiative on Precision Medicine. *The New England Journal of Medicine*, 793–795.
- Cui, M., Pan, H., Li, L., Fang, D., Sun, H., Qiao, S., ... Pan, W. (2021). Exploration and Preparation of Patient-specific Ciprofloxacin Implants Drug Delivery System Via {3D} Printing Technologies. *J. Pharm. Sci.*, 110(11), 3678–3689. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.004>
- Cunha-Filho, M., Araújo, M. R., Gelfuso, G. M., & Gratieri, T. (2017). FDM 3D printing of modified drug-delivery systems using hot melt extrusion: A new approach for individualized therapy. *Therapeutic Delivery*, 8(11), 957–966. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0067>
- Devicharan, R., & Garg, R. (2018). Optimization of the print quality by controlling the process parameters on 3D printing machine. *3D Printing and Additive Manufacturing Technologies*, 187–194. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0305-0_16
- Di Prima, M., Coburn, J., Hwang, D., Kelly, J., Khairuzzaman, A., & Ricles, L. (2016). Additively manufactured medical products – the FDA perspective. *3D Printing in Medicine*, 2(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s41205-016-0005-9>
- Domínguez-Robles, J., Mancinelli, C., Mancuso, E., García-Romero, I., Gilmore, B. F., Casettari, L., ... Lamprou, D. A. (2020). 3D printing of drug-loaded thermoplastic polyurethane meshes: A potential material for soft tissue reinforcement in vaginal surgery. *Pharmaceutics*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010063>
- Du, L. P., Cheng, Z. W., Zhang, Y. X., Li, Y., & Mei, D. (2018). The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: A meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(5), 902–907. <https://doi.org/10.1111/jch.13272>
- Economidou, S. N., Lamprou, D. A., & Douroumis, D. (2018). 3D printing applications for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(2), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.031>
- Ehtezazi, T., Algellay, M., Islam, Y., Roberts, M., Dempster, N. M., & Sarker, S. D. (2017). The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(4), 1076–1085.

<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.11.019>

- Eleftheriadis, G. K., Kantarelis, E., Monou, P. K., Andriotis, E. G., Bouropoulos, N., Tzimtzimis, E. K., ... Fatouros, D. G. (2021). Automated digital design for 3D-printed individualized therapies. *Int. J. Pharm.*, 599(November 2020), 120437. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120437>
- Eleftheriadis, G. K., Ritzoulis, C., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., Andreadis, D. A., Boetker, J., ... Fatouros, D. G. (2019). Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 144(September), 180–192. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.09.018>
- Elkasabgy, N. A., Mahmoud, A. A., & Maged, A. (2020). 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 588(June), 119732. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>
- European Medicines Agency. (2020). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population, 31(October 2020). Retrieved from www.ema.europa.eu/contact
- Food and Drug Administration. (2017a). Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization, (September). Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Food and Drug Administration. (2017b). *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices*. Center for Devices and Radiological Health.
- Food and Drug Administration. (2021). Facts About the Current Good Manufacturing Practices. Retrieved November 11, 2021, from <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>
- Freire, A. C., Basit, A. W., Choudhary, R., Piong, C. W., & Merchant, H. A. (2011). Does sex matter? the influence of gender on gastrointestinal physiology and drug

- delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.069>
- Fu, J., Yu, X., & Jin, Y. (2018). 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1–2), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.036>
- Genina, N., Boetker, J. P., Colombo, S., Harmankaya, N., Rantanen, J., & Bohr, A. (2017). Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: From drug product design to in vivo testing. *Journal of Controlled Release*, 268(August), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.10.003>
- Genina, N., Holländer, J., Jukarainen, H., Mäkilä, E., Salonen, J., & Sandler, N. (2016). Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.005>
- Ghanizadeh Tabriz, A., Nandi, U., Hurt, A. P., Hui, H. W., Karki, S., Gong, Y., ... Douroumis, D. (2021). 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 593(November 2020), 120147. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120147>
- Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2014). Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 476(1), 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044>
- Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G. B., Wang, J., Buanz, A., ... Basit, A. W. (2015). Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.039>
- Goyanes, A., Det-Amornrat, U., Wang, J., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2016). 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 234, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>
- Goyanes, A., Fina, F., Martorana, A., Sedough, D., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2017). Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical

- excipients using additive manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 527(1–2), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.021>
- Goyanes, A., Madla, C. M., Umerji, A., Duran Piñeiro, G., Giraldez Montero, J. M., Lamas Diaz, M. J., ... Basit, A. W. (2019). Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *International Journal of Pharmaceutics*, 567(July), 118497. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>
- Goyanes, A., Scarpa, M., Kamlow, M., Gaisford, S., Basit, A. W., & Orlu, M. (2017). Patient acceptability of 3D printed medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, 530(1–2), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.064>
- Guideline, I. (2000). Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. In *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.
- Guillot, A. J., Cordeiro, A. S., Donnelly, R. F., Montesinos, M. C., Garrigues, T. M., & Melero, A. (2020). Microneedle-based delivery: An overview of current applications and trends. *Pharmaceutics*, 12(6), 1–28. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060569>
- Henry, S., De Vadder, L., Decorte, M., Francia, S., Van Steenkiste, M., Saevels, J., ... Vervaet, C. (2021). Development of a {3D-Printed} Dosing Platform to Aid in Zolpidem Withdrawal Therapy. *Pharmaceutics*, 13(10).
- Holländer, J., Genina, N., Jukarainen, H., Khajeheian, M., Rosling, A., Mäkilä, E., & Sandler, N. (2016). Three-Dimensional Printed PCL-Based Implantable Prototypes of Medical Devices for Controlled Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2665–2676. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.012>
- Hsiao, W. K., Lorber, B., Reitsamer, H., & Khinast, J. (2018). 3D printing of oral drugs: a new reality or hype? *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(1), 1–4. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1371698>
- Ibrahim, M., Barnes, M., McMillin, R., Cook, D. W., Smith, S., Halquist, M., ... Roper, T. D. (2019). 3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: Drug Loading, Tablet Design, and Dissolution Studies. *AAPS PharmSciTech*, 20(5), 1–11. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1400-5>

- Jamei, M., Turner, D., Yang, J., Neuhoff, S., Polak, S., Rostami-Hodjegan, A., & Tucker, G. (2009). Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. *AAPS Journal*, *11*(2), 225–237. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9099-y>
- Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafranec, J., Knapik-Kowalczyk, J., Syrek, K., ... Jachowicz, R. (2017). 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, *533*(2), 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.052>
- Janssen, R., Blankers, I., Moolenburgh, E., & Bineke, P. (2014). TNO: The impact of 3-D printing on supply chain management. *Nederlandse Organisatie Voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek*. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000137>
- Jassim, Z. E. (2021). Application of 3d printing in innovated drug delivery: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *13*(4), 77–86. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i4.41741>
- Kaae, S., Lind, J. L. M., Genina, N., & Sporrang, S. K. (2018). Unintended consequences for patients of future personalized pharmacoprinting. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *40*(2), 321–324. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0596-x>
- Kempin, W., Domsta, V., Grathoff, G., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., ... Seidlitz, A. (2018). Immediate Release 3D-Printed Tablets Produced Via Fused Deposition Modeling of a Thermo-Sensitive Drug. *Pharmaceutical Research*, *35*(6). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2405-6>
- Kempin, W., Franz, C., Koster, L. C., Schneider, F., Bogdahn, M., Weitschies, W., & Seidlitz, A. (2017). Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *115*, 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.014>
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., & Roberts, C. J. (2015). 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release*, *217*, 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>

- Kjar, A., & Huang, Y. (2019). Application of micro-scale 3D printing in pharmaceuticals. *Pharmaceutics*, *11*(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080390>
- Kollamaram, G., Croker, D. M., Walker, G. M., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, *545*(1–2), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055>
- Koo, O. (2010). Manufacturing Process Considerations for Fixed-Dose Combination Drug Products. Retrieved November 1, 2021, from <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117118-Manufacturing-Process-Considerations-for-Fixed-Dose-Combination-Drug-Products/>
- Kumar, A. E., Chinna Devi, G., & Sharada, N. (2019). A review on novel approach to pharmaceutical drug delivery: 3D Printing. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *10*(4), 1575. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(4\).1575-81](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1575-81)
- Lam, J. K. W., Xu, Y., Worsley, A., & Wong, I. C. K. (2014). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *73*, 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.011>
- Lancet, T. (2015). Reducing the cost of rare disease drugs. *The Lancet*, *385*(9970), 746. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60420-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60420-2)
- Lee Ventola, C. (2014). Medical applications for 3D printing: Current and projected uses. *P&T*, *39*(10), 704–711.
- Li, Y., Abolmaali, F., Limberopoulos, N. I., Urbas, A. M., & Astratov, V. N. (2015). Coupling properties and sensing applications of photonic molecules. *Proceedings of the IEEE National Aerospace Electronics Conference, NAECON*, 102–105. <https://doi.org/10.1109/NAECON.2015.7443046>
- Liang, K., Carmone, S., Brambilla, D., & Leroux, J. C. (2018). 3D printing of a wearable personalized oral delivery device: A first-in-human study. *Science Advances*, *4*(5), 1–11. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat2544>
- Linares, V., Casas, M., & Caraballo, I. (2019). Printfills: 3D printed systems combining fused deposition modeling and injection volume filling. Application to colon-

- specific drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 134(August 2018), 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.021>
- Liu, A. Y., Dominguez Islas, C., Gundacker, H., Neradilek, B., Hoesley, C., van der Straten, A., ... Marzinke, M. A. (2021). Phase 1 pharmacokinetics and safety study of extended duration dapivirine vaginal rings in the United States. *Journal of the International AIDS Society*, 24(6), 1–10. <https://doi.org/10.1002/jia2.25747>
- Logrippo, S., Ricci, G., Sestili, M., Cespi, M., Ferrara, L., Palmieri, G. F., ... Blasi, P. (2017). Oral drug therapy in elderly with dysphagia: Between a rock and a hard place! *Clinical Interventions in Aging*, 12, 241–251. <https://doi.org/10.2147/CIA.S121905>
- Long, J., Gholizadeh, H., Lu, J., & Seyfoddin, A. (2017). Application of Fused Deposition Modelling (FDM) Method of 3D Printing in Drug Delivery. <https://doi.org/10.2174/13816128226661610261>
- Luzuriaga, M. A., Berry, D. R., Reagan, J. C., Smaldone, R. A., & Gassensmith, J. J. (2018). Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab on a Chip*, 18(8), 1223–1230. <https://doi.org/10.1039/c8lc00098k>
- Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 57–65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Markarian, J. (2016). FDA and the emerging technology of 3D printing. *Pharmaceutical Technology*, 40(8). Retrieved from <https://www.pharmtech.com/view/califf-named-to-head-fda>
- Maroni, A., Melocchi, A., Parietti, F., Foppoli, A., Zema, L., & Gazzaniga, A. (2017). 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 268(October), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.10.008>
- Melocchi, A., Parietti, F., Maccagnan, S., Ortenzi, M. A., Antenucci, S., Briatico-Vangosa, F., ... Zema, L. (2018). Industrial Development of a 3D-Printed Nutraceutical Delivery Platform in the Form of a Multicompartment HPC Capsule. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3343–3354. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1029-9>

- Melocchi, A., Parietti, F., Maroni, A., Foppoli, A., Gazzaniga, A., & Zema, L. (2016). Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, 509(1–2), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.036>
- Merchant, H. A., Liu, F., Orlu Gul, M., & Basit, A. W. (2016). Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *International Journal of Pharmaceutics*, 512(2), 382–395. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.024>
- Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>
- Moulton, S. E., & Wallace, G. G. (2014). 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 193, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.07.005>
- Murdande, S. B., Pikal, M. J., Shanker, R. M., & Bogner, R. H. (2011). Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: Challenges in measurement. *Pharmaceutical Development and Technology*, 16(3), 187–200. <https://doi.org/10.3109/10837451003774377>
- Nicolas, J. M., Espie, P., & Molimard, M. (2009). Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metabolism Reviews*, 41(3), 408–421. <https://doi.org/10.1080/10837450902891485>
- Nober, C., Manini, G., Carlier, E., Raquez, J. M., Benali, S., Dubois, P., ... Goole, J. (2019). Feasibility study into the potential use of fused-deposition modeling to manufacture 3D-printed enteric capsules in compounding pharmacies. *International Journal of Pharmaceutics*, 569(April), 118581. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118581>
- Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>
- Outterson, K. (2012). Regulating Compounding Pharmacies after NECC. *New England Journal*, 1969–1972.

- Pan, F., Chernew, M. E., & Fendrick, A. M. (2008). Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *Journal of General Internal Medicine*, 23(5), 611–614. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0544-x>
- Pereira, B. C., Isreb, A., Forbes, R. T., Dores, F., Habashy, R., Petit, J.-B. B., ... Oga, E. F. (2019). “Temporary Plasticiser”: A novel solution to fabricate {3D} printed patient-centred cardiovascular “Polypill” architectures. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 135(October 2018), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.009>
- Pereira, G. G., Figueiredo, S., Fernandes, A. I., & Pinto, J. F. (2020). Polymer selection for hot-melt extrusion coupled to fused deposition modelling in pharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 12(9), 1–63. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090795>
- Pietrzak, K., Isreb, A., & Alhnan, M. A. (2015). A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027>
- Prasad, L. K., & Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(7), 1019–1031. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1120743>
- Preis, M., Breitzkreutz, J., & Sandler, N. (2015). Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.032>
- Rzhevskiy, A. S., Singh, T. R. R., Donnelly, R. F., & Anissimov, Y. G. (2018). Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *Journal of Controlled Release*, 270(November 2017), 184–202. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.048>
- Sadée, W., & Dai, Z. (2005). Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Human Molecular Genetics*, 14(SUPPL. 2), 207–214. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi261>
- Sadia, M., Arafat, B., Ahmed, W., Forbes, R. T., & Alhnan, M. A. (2018). Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *Journal of Controlled Release*, 269(November 2017), 355–363. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022>

- Sadia, M., Isreb, A., Abbadi, I., Isreb, M., Aziz, D., Selo, A., ... Alhnan, M. A. (2018). From 'fixed dose combinations' to 'a dynamic dose combiner': 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123(September 2017), 484–494. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.045>
- Sahlgren, C., Meinander, A., Zhang, H., Cheng, F., Preis, M., Xu, C., ... Sandler, N. (2017). Tailored Approaches in Drug Development and Diagnostics: From Molecular Design to Biological Model Systems. *Advanced Healthcare Materials*, 6(21), 1–34. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700258>
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., & Johnston, T. P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), 1666–1691. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.003>
- Sandler, N., & Preis, M. (2016). Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(12), 1070–1080. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.002>
- Schlosser, R. (2019). Fixed-Dose and Fixed-Ratio Combination Therapies in Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(6), 440–444. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.05.005>
- Scoutaris, N., Ross, S. A., & Douroumis, D. (2018). 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharmaceutical Research*, 35(2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>
- Skowyra, J., Pietrzak, K., & Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>
- Slavkova, M., & Breitzkreutz, J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>
- Smith, D. M., Kapoor, Y., Klinzing, G. R., & Procopio, A. T. (2018). Pharmaceutical 3D printing: Design and qualification of a single step print and fill capsule. *International Journal of Pharmaceutics*, 544(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.056>

- Solanki, N. G., Tahsin, M., Shah, A. V., & Serajuddin, A. T. M. (2018). Formulation of 3D Printed Tablet for Rapid Drug Release by Fused Deposition Modeling: Screening Polymers for Drug Release, Drug-Polymer Miscibility and Printability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(1), 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.021>
- Tabriz, A. G., Fullbrook, D. H. G., Vilain, L., Derrar, Y., Nandi, U., Grau, C., ... Douroumis, D. (2021). Personalised tasted masked chewable 3d printed fruit-chews for paediatric patients. *Pharmaceutics*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081301>
- Tan, D. K., Maniruzzaman, M., & Nokhodchi, A. (2018). Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>
- Than, Y. M., & Titapiwatanakun, V. (2021). Tailoring immediate release FDM 3D printed tablets using a quality by design (QbD) approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 599(November 2020), 120402. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120402>
- Thiry, J., Krier, F., & Evrard, B. (2015). A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *International Journal of Pharmaceutics*, 479(1), 227–240. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.036>
- Tian, Y., Orlu, M., Woerdenbag, H. J., Scarpa, M., Kiefer, O., Kottke, D., ... Visser, J. C. (2019). Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(9), 981–993. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1652595>
- Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018). 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(5), 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>
- Tucak, A., Sirbubalo, M., Hindija, L., Rahić, O., Hadžiabdić, J., Muhamedagić, K., ... Vranić, E. (2020). Microneedles: Characteristics, materials, production methods and commercial development. *Micromachines*, 11(11), 1–30. <https://doi.org/10.3390/mi11110961>

- van Kampen, E. E. M., Willemsteijn, L., & Ruijgrok, E. J. (2021). {3D} printing of drugs: expanding the options for child-tailored pharmacotherapy. *Arch. Dis. Child.*, *12*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040316>
- Venâncio, N., Pereira, G., Pinto, J., & Fernandes, A. (2021). Influence of the Infill Geometry of 3D-Printed Tablets on Drug Dissolution. *Medical Sciences Forum*, *5*(1), 15. <https://doi.org/10.3390/msf2021005015>
- Verstraete, G., Samaro, A., Grymonpré, W., Vanhoorne, V., Van Snick, B., Boone, M. N., ... Vervaet, C. (2018). 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. *International Journal of Pharmaceutics*, *536*(1), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.002>
- Vijayavenkataraman, S., Fuh, J. Y. H., & Lu, W. F. (2017). 3D printing and 3D bioprinting in pediatrics. *Bioengineering*, *4*(3), 1–11. <https://doi.org/10.3390/bioengineering4030063>
- Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S. K., Pandey, M. M., Gupta, G., Singh, M., & Dua, K. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *109*(July 2018), 1249–1258. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.078>
- Warsi, M. H., Yusuf, M., Al Robaian, M., Khan, M., Muheem, A., & Khan, S. (2018). 3D Printing Methods for Pharmaceutical Manufacturing: Opportunity and Challenges. *Current Pharmaceutical Design*, *24*(42), 4949–4956. <https://doi.org/10.2174/1381612825666181206121701>
- Whyman, S., Arif, K. M., & Potgieter, J. (2018). Design and development of an extrusion system for 3D printing biopolymer pellets. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, *96*(9–12), 3417–3428. <https://doi.org/10.1007/s00170-018-1843-y>
- Yang, N., Chen, H., Han, H., Shen, Y., Gu, S., He, Y., & Guo, S. (2018). 3D printing and coating to fabricate a hollow bullet-shaped implant with porous surface for controlled cytoxan release. *International Journal of Pharmaceutics*, *552*(1–2), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.042>
- Zhang, J., Feng, X., Patil, H., Tiwari, R. V., & Repka, M. A. (2017). Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International*

Journal of Pharmaceutics, 519(1–2), 186–197.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>

Zhao, J., Xu, X., Wang, M., & Wang, L. (2018). A new model of a 3D-printed shell with convex drug release profile. *Dissolution Technologies*, 25(1), 24–28.
<https://doi.org/10.14227/DT250118P24>