

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL NA PERSONALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Trabalho submetido por
Daniela Filipa Luciano Pereira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL NA PERSONALIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Trabalho submetido por
Daniela Filipa Luciano Pereira
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

Novembro de 2025

A quem sempre acreditou em mim, mesmo quando eu própria duvidava.

Agradecimentos

Este trabalho representa muito mais que a conclusão de uma etapa muito significativa da minha vida acadêmica e não teria sido possível sem o apoio e incentivo de diversas pessoas, a quem deixo aqui a minha sincera gratidão.

Em primeiro lugar, à minha família, que sempre foi o meu porto seguro. Aos meus pais, que me transmitiram valores fundamentais de perseverança, dedicação e honestidade, e que, com o seu amor incondicional e apoio constante, tornaram possível cada passo desta caminhada. A eles devo não apenas a conclusão deste percurso acadêmico, mas também a formação da pessoa que sou hoje. Este trabalho também é vosso!

À minha madrinha que sempre foi presença, apoio e porto seguro em tantos momentos da minha vida. Obrigada por me acompanhares de perto, por acreditares em mim mesmo quando eu tinha dúvidas, por me incentivares a seguir em frente e por celebrares cada pequena vitória ao meu lado.

Ao meu namorado, aos meus avós, aos meus amigos e aos restantes familiares que foram companhia nos momentos de alegria e refúgio nas fases de maior dificuldade, agradeço pelas conversas, pelos incentivos, pela paciência e por nunca me deixarem desistir. O apoio de cada um foi fundamental para manter o equilíbrio ao longo desta etapa.

Um obrigada especial às minhas amigas Margarida e Inês; sem vocês este percurso não teria sido o mesmo e é por isso que levo a nossa amizade para a vida!

Gostaria de expressar o meu mais sincero agradecimento à minha orientadora, Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes, pela orientação dedicada, paciência e conselhos valiosos ao longo de toda a elaboração desta dissertação. A sua experiência, rigor científico e atenção minuciosa aos detalhes foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho, permitindo-me desenvolver o pensamento crítico e superar os desafios que surgiram ao longo do percurso.

Estendo também a minha gratidão aos colegas e professores da Egas Moniz School of Health & Science, cujo conhecimento, partilha de ideias e incentivo contribuíram de forma significativa para o meu crescimento académico.

Resumo

A maioria dos medicamentos comerciais foi desenvolvida para adultos, não existindo formulações nem excipientes adequados às necessidades pediátricas em termos de peso, idade e facilidade de deglutição. Estas limitações obrigam à adaptação de doses, como o fracionamento de comprimidos ou a manipulação magistral, comprometendo a precisão e a estabilidade do medicamento. A palatabilidade e a aceitabilidade são igualmente determinantes para a adesão terapêutica. A impressão tridimensional surge como solução, permitindo criar formas farmacêuticas personalizadas, ajustadas ao peso e idade, com doses precisas, sabores agradáveis e libertação controlada.

Na presente monografia, faz-se uma caracterização da população pediátrica, abordando-se as características e preferências dessa mesma população assim como os problemas relativos à falta de medicação adequada. Abordam-se também as práticas de uso de medicamentos *off-label* e de manipulação como alternativas insuficientes. De seguida, revêem-se as principais técnicas de impressão tridimensional usadas no fabrico de medicamentos, realçando a sua importância nesse contexto, e as vantagens e desafios de cada uma. Por fim, exemplifica-se como a impressão tridimensional é importante no desenvolvimento de medicamentos personalizados, com diferentes doses, perfis de libertação do ativo, formatos, cores, tamanhos e sabores, específicos e adaptados às necessidades da população pediátrica.

A impressão tridimensional apresenta-se, assim, como uma ferramenta promissora tanto no presente como no futuro da medicina personalizada, com especial impacto na pediatria.

Palavras-chave: Impressão tridimensional, Pediatria, Medicamentos, Personalização.

Abstract

Most commercial medicines have been developed for adults, and there are no formulations or excipients suitable for paediatric needs in terms of weight, age and ease of swallowing. These limitations require dose adjustments, such as tablet splitting or compounding, compromising the accuracy and stability of the medicine. Palatability and acceptability are also decisive factors for therapeutic adherence. Three-dimensional printing emerges as a solution, allowing the creation of personalised pharmaceutical forms, adjusted to weight and age, with precise doses, pleasant flavours and controlled release.

This monograph characterises the paediatric population, addressing its characteristics and preferences as well as problems related to the lack of adequate medication. It also addresses the practices of off-label use and compounding of medicines as insufficient alternatives. Next, it reviews the main three-dimensional printing techniques used in the manufacture of medicines, highlighting their importance in this context and the advantages and challenges of each. Finally, it illustrates how three-dimensional printing is important in the development of personalised medicines, with different doses, active ingredient release profiles, formats, colours, sizes and flavours, specific and adapted to the needs of the paediatric population.

Three-dimensional printing thus presents itself as a promising tool both in the present and in the future of personalised medicine, with a particular impact on paediatrics.

Keywords: Three-dimensional printing, Paediatrics, Medicines, Tailoring.

Índice

Resumo.....	1
Abstract.....	4
Índice de figuras.....	9
Índice de tabelas.....	11
Lista de abreviaturas.....	13
1. Introdução.....	15
2. Características da população pediátrica e desafios farmacoterapêuticos.....	19
2.1. Caracterização da população pediátrica.....	19
2.2. Problemas na prática da farmacoterapia pediátrica.....	20
2.3. Medicação <i>off-label</i> em pediatria.....	21
2.4. Principais grupos em que é importante a terapia individualizada.....	23
2.5. Características, requisitos e preferências das formas farmacêuticas para uso pediátrico.....	24
3. A impressão tridimensional.....	27
4. Tipos de impressão tridimensional.....	33
4.1. Modelagem por deposição fundida.....	33
4.2. Extrusão semissólida.....	34
4.3. Sintetização seletiva a laser.....	34
4.4. Método de deposição de pó.....	35
5. Formas farmacêuticas sólidas produzidas por impressão tridimensional.....	37
6. Medicamentos pediátricos produzidos por impressão tridimensional.....	41
7. Conclusão e perspectivas futuras.....	54
8. Bibliografia.....	57

Índice de figuras

Figura 1 – Problemas da prática farmacêutica na pediatria.....	21
Figura 2 – Uso de medicamentos <i>off-label</i> e manipulados em pediatria.....	23
Figura 3 – Tipos de crianças que necessitam de terapêutica individualizada.....	24
Figura 4 – Número de publicações que utilizam a impressão tridimensional em pediatria nos últimos 25 anos.....	27
Figura 5 – Vantagens da impressão 3D para as formulações.....	29
Figura 6 – Benefícios, desafios, perspectivas e aplicações médicas da impressão tridimensional.....	30
Figura 7 – Dimensões das gomas em forma de urso em mm (A) e goma impressa vista de cima (B).....	42
Figura 8 – <i>Sprinklets</i> produzidos por impressão 3D.....	42
Figura 9 – Comprimidos dispersíveis de efavirenz impressos por SSL.....	43
Figura 10 – Comprimidos mastigáveis de cloridrato de ranitidina com formas variadas.....	44
Figura 11 – Comprimidos mastigáveis de praziquantel com forma de disco.....	45
Figura 12 – Comprimidos mastigáveis de camada única e dupla camada.....	46
Figura 13 – Comprimidos mastigáveis com as formas das guloseimas Starmix, feitas com indometacina.....	46
Figura 14 – Comprimidos mastigáveis com formas de Lego contendo paracetamol e ibuprofeno.....	47
Figura 15 – Formas farmacêuticas à base de chocolate, medicadas com paracetamol e ibuprofeno.....	48
Figura 16 – Gomas medicamentosas com várias cores e formas de lamotrigina.....	48
Figura 17 – Gomas impressas com diferentes sabores, cores e doses.....	49

Índice de tabelas

Tabela 1 – Formas farmacêuticas preferenciais em pediatria consoante a idade.....	25
Tabela 2 – Resumo de todas as técnicas de impressão 3D.....	36
Tabela 3 – Resumo de todos os estudos apresentados.....	51

Lista de abreviaturas

- 3DP** – *Three-dimensional printing* / Impressão tridimensional
- BJ** – *Bind Jetting* / Jato aglutinante
- CIJ** – *Continuos Inkjet Printing* / Jato de tinta contínuo
- DCV** – Doenças cardiovasculares
- DOD** – *Drop on Demand* / Jato de tinta gota-a-gota
- EMA** – *European Medicines Agency* / Agência Europeia de Medicamentos
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FDM** – *Fused Deposition Modelling* / Modelagem por deposição fundida
- HME** – *Holt Melt Extrusion* / Extrusão por fusão a quente
- HPMC** – Hidroxipropilmetilcelulose
- HPMCAS** – Succinato de acetato de hipromelose
- MSUD** – *Maple Syrup Urine Disease*
- ODF** – Orodispersible films / Filmes orodispersíveis
- ODT** – Orodispersible tablets / Comprimidos orodispersíveis
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- PAM** – Pressure-assisted micro syringe / Micro-seringa assistida por pressão
- PDM** – *Power Deposition Method* / Método de deposição de pó
- IJB** – *Ink Jet Binding* / Impressão por jato de tinta
- PLA** – Ácido polilático
- PVA** – Álcool polivinílico
- SSE** – *Semi-Solid Extrusion* / Extrusão semissólida
- SLS** – *Selective Laser Sintering* / Sintetização seletiva a laser
- UCIN** – Unidades de cuidados intensivos neonatais
- UTIP** – Unidades de cuidados intensivos pediátricos

1. Introdução

A veiculação de fármacos diz respeito ao conjunto de estratégias, métodos e tecnologias usado para facilitar a administração de substâncias terapêuticas ao organismo, com o objetivo de maximizar, de forma eficaz e segura, a ação farmacológica pretendida (1).

Nas últimas décadas, os avanços no desenvolvimento de medicamentos melhoraram significativamente a qualidade e a esperança de vida da população. Contudo, na população pediátrica, persistem lacunas terapêuticas devido à falta de formulações adequadas em termos de dose, via de administração e forma farmacêutica (2).

As necessidades globais de formulações seguras e eficazes adequadas à população pediátrica são amplamente reconhecidas. Neste contexto, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* – EMA) estabeleceram regulamentação específica com o objetivo de garantir a disponibilização de medicamentos pediátricos de elevada qualidade, investigados de forma ética e devidamente autorizados (3).

A via oral constitui o principal modo de administração de medicamentos, predominantemente na forma sólida. Os comprimidos destacam-se por proporcionarem exatidão na dosagem, estabilidade química e microbiológica, perfis de libertação controlada, bem como simplicidade na administração e no transporte (4).

Embora as formas farmacêuticas orais sólidas sejam amplamente aceites pela população em geral, podem apresentar limitações para crianças, idosos e alguns adultos, pela dificuldade de deglutição e de adaptação às suas necessidades específicas. Por outro lado, as formulações orais líquidas, embora adequadas a estes grupos populacionais, reconhece-se cada vez mais a sua associação a erros de dosagem, frequentemente resultantes da falta de precisão dos dispositivos de medição fornecidos, como colheres, copos doseadores e seringas (5).

Os pacientes pediátricos, em particular os oncológicos, exigem frequentemente medicamentos formulados com doses ajustadas e

características organolépticas adequadas, de modo a promover a adesão terapêutica e a otimizar os resultados clínicos (6).

A impressão tridimensional (3DP), também designada de fabrico aditivo, tem vindo a afirmar-se como estratégia de produção personalizada de medicamentos em termos de dose, forma, cor, sabor, perfil de libertação do ativo, entre outras, permitindo ultrapassar os desafios da falta de medicamentos adequados às crianças (7).

Neste contexto, a presente monografia tem como principal objetivo explorar a aplicação da impressão 3D na produção de medicamentos pediátricos personalizados, permitindo um fabrico rápido, económico e altamente adaptável às características fisiológicas e preferências das diversas subpopulações pediátricas. Serão avaliadas quais as formas farmacêuticas mais habituais, as técnicas de impressão tridimensional mais usadas e respetivas vantagens e limitações, os fármacos e as patologias mais prevalentes, para além de se tentar perceber a que problema concreto a tecnologia permite dar resposta e a evolução temporal da investigação relacionada.

Este trabalho corresponde assim a uma revisão bibliográfica, sustentada em publicações disponibilizadas em bases de dados, como PubMed, Science Direct e Web of Science, efetuada entre junho e setembro de 2025, com recurso às palavras-chave e operadores booleanos: "3D printing" AND Pediatrics" AND "Drug". A seleção dos artigos obedeceu a um critério temporal de referência aos últimos dez anos, complementado com trabalhos anteriores, sempre que considerado relevante.

2. Características da população pediátrica e desafios farmacoterapêuticos

2.1. Caracterização da população pediátrica

A população pediátrica é heterógena compreendendo diversas subpopulações que, de acordo com a *American Academy of Pediatrics*, são: neonatos, entre o nascimento e os 28 dias de vida; bebês, entre os 29 dias e os 2 anos de idade; crianças, dos 2 aos 12 anos de idade; e adolescentes, dos 12 aos 21 anos de idade (8).

No entanto, esta divisão não é consensual e, segundo a EMA, a população pediátrica divide-se em: recém-nascido: pré-termo (<37 semanas de gestação) e termo (dos 0 aos 27 dias), lactentes e bebês: dos 28 dias aos 23 meses, crianças: 2-11 anos e adolescentes: 12-16 ou 18 anos (dependendo da região) (9).

A escassez de medicamentos destinados à população pediátrica tem-se agravado de forma progressiva nos últimos anos, constituindo um desafio significativo para a prática clínica. Este fenómeno repercute-se de maneira direta no tratamento de múltiplas patologias pediátricas, comprometendo a eficácia e a continuidade dos cuidados de saúde. A sua origem é multifatorial, abrangendo constrangimentos relacionados com a capacidade de produção, exigências regulatórias de elevada complexidade, instabilidade das condições de mercado, perturbações na cadeia de abastecimento, limitações de natureza financeira e fragilidades estruturais do próprio sistema de saúde. Neste contexto o uso de medicamentos *off-label* e o recurso à manipulação, são comuns em pediatria, mas as crianças apresentam respostas distintas dos adultos, devido a diferenças anatómicas, fisiológicas e de desenvolvimento, que afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos (10,11).

De acordo com a Comissão Europeia, entre 50% e 90% dos medicamentos utilizados em crianças não foram especificamente testados nem aprovados para uso pediátrico (12). As crianças não devem ser encaradas como “adultos em miniatura”, pelo que a determinação das doses e da posologia em farmacoterapia pediátrica não pode basear-se unicamente numa proporção do peso corporal em relação aos adultos. Os processos fisiológicos sofrem

alterações significativas ao longo da maturação biológica, o que implica que as necessidades terapêuticas variam substancialmente entre as diferentes subpopulações pediátricas.

Adicionalmente, os medicamentos avaliados em ensaios clínicos devem ser especificamente desenvolvidos para administração em crianças, o que requer especial atenção a características sensoriais como o aroma, o sabor, a textura e a cor, de forma a assegurar a aceitação e adesão ao tratamento (12).

2.2 Problemas práticos da farmacoterapia pediátrica

Nos recém-nascidos, a imaturidade dos sistemas fisiológicos evolui de forma dinâmica e não linear, com alterações significativas na função gastrointestinal, composição corporal, atividade enzimática e função renal, originando uma elevada variabilidade interindividual da farmacocinética pediátrica (10).

Neste grande grupo, a acidez gástrica é reduzida devido ao ambiente relativamente aclorídrico do estômago, o que favorece a absorção de fármacos sensíveis ao meio ácido, como a penicilina, e compromete a absorção de ácidos fracos, como o fenobarbital. Adicionalmente, considerando que o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal influenciam significativamente a taxa de absorção no intestino delgado (principal local de absorção de fármacos), estima-se que, no período neonatal, o esvaziamento gástrico seja mais lento do que em adultos, podendo assim comprometer a absorção intestinal de certos medicamentos (13,14).

Outros desafios da farmacoterapia pediátrica são o número reduzido de substâncias ativas com licença para uso em pediatria e a indisponibilidade de formas farmacêuticas e dosagens adequadas que limitam as opções terapêuticas (Figura 1), conduzindo frequentemente ao uso *off-label* ou à manipulação de medicamentos produzidos para adultos, conforme discutido adiante. A via de administração nem sempre ajustada à idade e a baixa palatabilidade das formulações dificultam a adesão terapêutica. Além disso, o número limitado de ensaios clínicos e a falta de dados de segurança sobre

excipientes utilizados nesta população resultam em lacunas significativas de conhecimento, exigindo uma maior adaptação e investigação direcionada à população pediátrica (15).

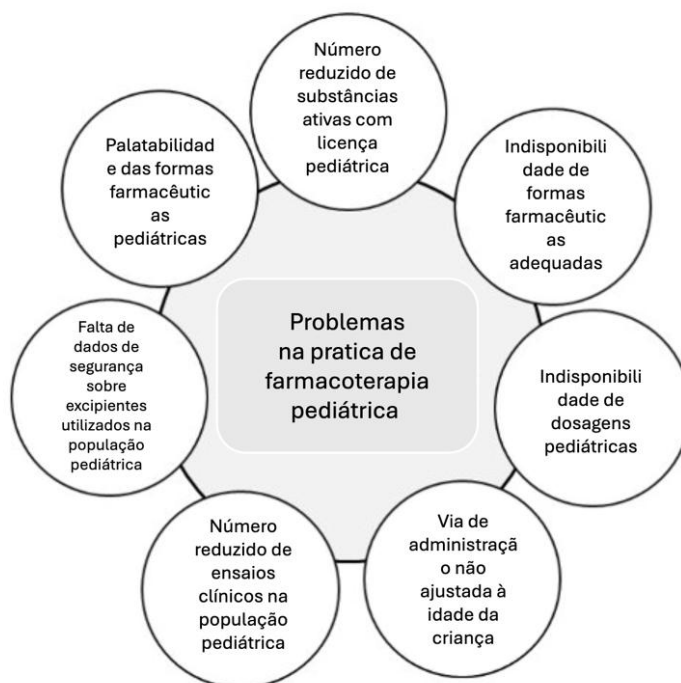


Figura 1. Problemas da prática farmacêutica na pediatria (15).

2.3 Manipulação e medicação *off-label* em pediatria

No conjunto de medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica, que se encontram necessariamente limitados a determinadas dosagens e formas de apresentação, é frequente a ausência de produtos com doses ajustadas às necessidades específicas da população pediátrica ou de formas farmacêuticas adequadas à sua administração (16).

A conceção de uma formulação adaptada a uma faixa etária específica constitui um processo particularmente exigente, dada a diversidade de fatores clínicos e farmacotécnicos que devem ser cuidadosamente avaliados para assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. No caso das formulações pediátricas, esta complexidade é acrescida, uma vez que as exigências terapêuticas desta população diferem substancialmente das dos adultos (17).

A manipulação farmacêutica constitui a arte e a ciência de preparar formulações individualizadas, com o objetivo de responder às necessidades específicas de determinados doentes ou de suprir a ausência de preparações comercialmente disponíveis. Trata-se de uma atividade de elevada relevância no exercício profissional do farmacêutico, permitindo a disponibilização de formas farmacêuticas ou de dosagens não contempladas entre os medicamentos autorizados para comercialização. A prescrição de preparações manipuladas inclui também o *off-label* que constitui uma prática frequente na pediatria. Contudo, algumas destas preparações têm sido associadas à ocorrência de eventos adversos em doentes pediátricos uma vez que determinados excipientes presentes nas formulações comerciais não são adequados para crianças, mesmo quando administrados em quantidades reduzidas, o que pode implicar potenciais problemas relacionados com a estabilidade, o perfil farmacocinético e a eficácia terapêutica do medicamento (18).

Um relatório recente sobre a realidade da União Europeia revela que a utilização de medicamentos em regime *off-label* em idade pediátrica permanece amplamente disseminada. A frequência deste tipo de prescrição apresenta variações significativas entre os diferentes países europeus, oscilando entre 13% e 69% em contexto hospitalar e entre 2% e 100% nos cuidados de saúde primários (19).

A utilização *off-label* de medicamentos é particularmente prevalente em doentes internados em unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), unidades de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) e em crianças com patologias oncológicas. (19).

Apesar dos avanços regulatórios, a utilização *off-label* permanece frequente em pediatria, abrangendo aproximadamente 40% dos medicamentos administrados em cuidados intensivos pediátricos e podendo atingir 80% no contexto da neonatologia (19).

Como já mencionado, as crianças não devem ser tratadas segundo os mesmos critérios terapêuticos aplicados aos adultos. A população pediátrica requer formas farmacêuticas orais específicas, principalmente devido a limitações na deglutição, preferências organolépticas e necessidades posológicas diferenciadas. Todavia, a maioria dos medicamentos é desenvolvida para

adultos, maioritariamente sob a forma de comprimidos e cápsulas, os quais se revelam frequentemente desadequados para uso pediátrico, quer pelo seu tamanho incompatível com idades mais jovens, quer pela fraca palatabilidade e inadequação da dose, comprometendo assim a adesão ao tratamento e a eficácia terapêutica (20).

Assim, como se esquematiza na figura 2, o uso de medicamentos manipulados e ou *off-label* são alternativas práticas para personalização de medicamentos também para uso pediátrico (21).

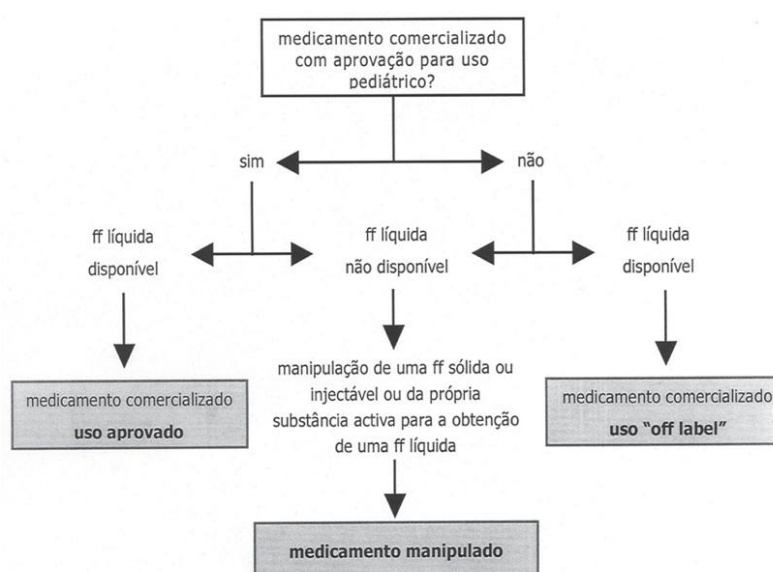


Figura 2. Uso de medicamentos *off-label* e manipulados em pediatria (12).

2.4 Principais grupos em que é importante a terapia individualizada

A Figura 3 evidencia a heterogeneidade da população pediátrica e a complexidade envolvida na terapêutica farmacológica nesta faixa etária. Destacam-se diferentes categorias que refletem necessidades específicas relacionadas à farmacoterapia: crianças que requerem múltiplas doses; crianças em uso prolongado de medicamentos; aquelas que sofrem de disfagia; crianças que necessitam de doses elevadas ou, em contrapartida, doses reduzidas; pacientes pediátricos que exigem doses precisas; além daquelas com histórico de alergias ou com maior risco de reações alérgicas.

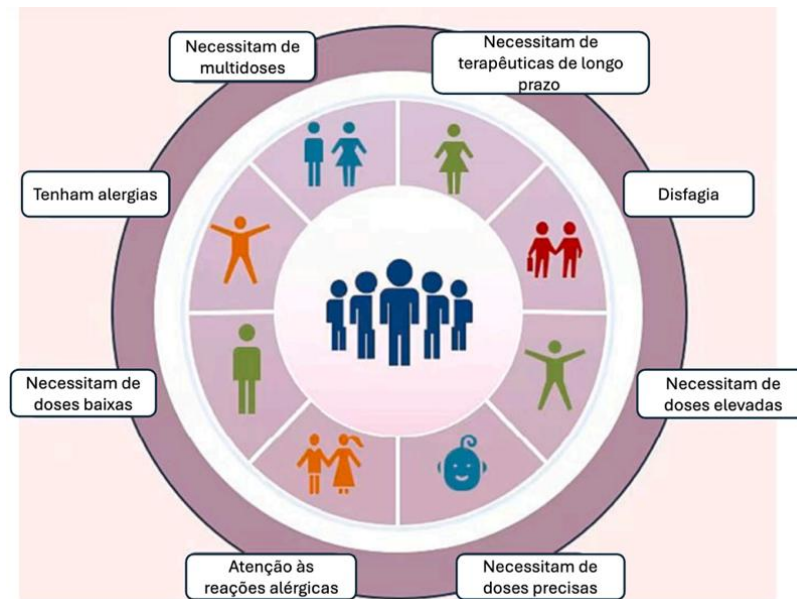


Figura 3. Circunstâncias em que as crianças necessitam de terapêutica individualizada (22).

Essas particularidades reforçam que as crianças não constituem um grupo homogêneo em termos farmacoterapêuticos. Pelo contrário, trata-se de indivíduos com necessidades clínicas diversificadas, que frequentemente necessitam formulações personalizadas para garantir a segurança, a adesão e a eficácia do tratamento. Assim, a individualização da medicação pediátrica não é apenas desejável, mas constitui uma estratégia fundamental em farmacoterapia, visando reduzir riscos e otimizar os resultados clínicos (23).

2.5 Características, requisitos e preferências das formas farmacêuticas para uso pediátrico

De acordo com a Tabela 1, a seleção da forma farmacêutica em pediatria deve atender à idade e ao estágio de desenvolvimento da criança, uma vez que a aceitabilidade apresenta variações significativas entre diferentes grupos etários. As orientações da EMA indicam que formas líquidas, como soluções, gotas, emulsões e suspensões, são mais adequadas nos primeiros anos de vida, em particular para recém-nascidos e lactentes. Em contrapartida, as formas sólidas, como comprimidos e cápsulas, apenas se tornam apropriadas a partir

da idade escolar, revelando-se ideais durante a adolescência. Paralelamente, formas efervescentes, orodispersíveis e pastilhas demonstram aplicabilidade crescente com o avançar da idade (9). Estes dados reforçam a necessidade de adaptar as formulações às características específicas de cada faixa etária pediátrica.

O desenvolvimento de medicamentos destinados a esta população exige, contudo, o cumprimento de requisitos rigorosos de segurança, eficácia e aceitabilidade. A formulação deve assegurar uma administração segura, prática e ajustada à idade, recorrendo apenas a excipientes compatíveis com o uso pediátrico. A palatabilidade, incluindo parâmetros como aroma, sabor e textura, constitui um aspeto crítico, a par de uma elevada biodisponibilidade e estabilidade do produto. Adicionalmente, é desejável que a formulação seja de preparação simples e com mínimo impacto na rotina da criança. A possibilidade de abranger várias faixas etárias com uma única apresentação, associada à redução da frequência de administração e à viabilidade económica, representa um fator determinante para o sucesso terapêutico e comercial (9).

Tabela 1. Formas farmacêuticas preferenciais em pediatria consoante a idade (adaptado de (9)).

Forma farmacêutica	Recém-nascido (Pré-termo)	Recém-nascido (Termo 0-28 d)	Lactentes e bebés (1m-2a)	Crianças (Pré-escolar 2-5a)	Crianças (Escolar 6-11a)	Adolescentes (12a-16/18a)
Soluções/Gotas	2	4	5	5	4	4
Emulsões/Suspensões	2	3	4	5	4	4
Efervescentes	2	4	5	5	4	4
Pós / Multiparticulares	1	2	2	4	4	5
Comprimidos	1	1	1	3	4	5
Cápsulas	1	1	1	2	4	5
Orodispersíveis	1	2	3	4	5	5
Pastilhas	1	1	1	3	5	5

1-não aplicável; 2-aplicável com problemas; 3-provavelmente aplicável, mas não é o mais adequado; 4-boa aplicabilidade; 5-a melhor; F.F-Formas Farmacêuticas, d-dias; m-mês; a-anos

3. Impressão tridimensional de medicamentos

A impressão tridimensional (3DP) é uma tecnologia de fabrico aditivo que permite a produção de objetos físicos por deposição sucessiva de camadas, com recurso a software de desenho assistido por computador. Desde a aprovação, em 2016, pela FDA nos Estados Unidos, do primeiro comprimido impresso em 3D – Spritam®, destinado ao tratamento da epilepsia em crianças a partir dos quatro anos – a 3DP tem vindo a afirmar-se como uma abordagem inovadora na produção de medicamentos. Esta tecnologia possibilita o fabrico descentralizado, em pequenos lotes, de forma rápida e flexível, diretamente no ponto de distribuição. Neste momento já está a revolucionar o fabrico farmacêutico, permitindo a transição de um modelo padronizado para uma terapêutica personalizada (24).

A Figura 4 ilustra precisamente o interesse e atualidade deste tema, ao representar a evolução do número de publicações nos últimos 25 anos, conforme pesquisa no ScienceDirect (setembro de 2025), usando os termos "3D Printing" AND Pediatrics". De salientar que os dados não incluem todo o ano de 2025, sendo, portanto, expectável um maior número efetivo de publicações neste ano. Nota-se um aumento exponencial coincidente com a aprovação pelas autoridades reguladoras, do primeiro medicamento impresso.

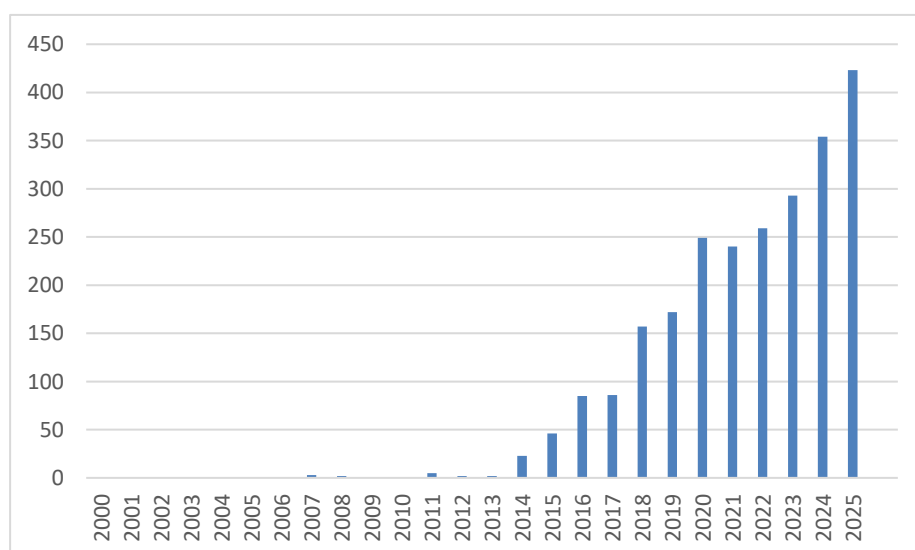


Figura 4. Número de publicações que utilizam a impressão tridimensional em pediatria nos últimos 25 anos (dados referentes a setembro de 2025).

Ao longo da última década, o desenvolvimento de produtos com base numa abordagem centrada no doente tem emergido como uma abordagem promissora, impulsionada pelos avanços da medicina personalizada. A 3DP permite a produção de medicamentos com dosagens individualizadas, ajustadas às necessidades específicas de cada paciente. No contexto da medicina pediátrica, tal tecnologia reveste-se de particular relevância, ao possibilitar a adaptação de medicamentos às características próprias das diferentes faixas pediátricas (25).

Efetivamente, a utilização de tecnologias de impressão na produção de medicamentos apresenta diversas vantagens face aos métodos tradicionais de fabrico. Esta abordagem permite a personalização das formas farmacêuticas em função da idade, peso, perfil genético e até do estilo de vida e gosto do doente. Além disso, a impressão de medicamentos é especialmente adequada para o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais sólidas com propriedades específicas, como perfis controlados de dissolução e desintegração (25).

O início da utilização da impressão tridimensional remonta à década de 1980, com o desenvolvimento e aperfeiçoamento das tecnologias pioneiras, como a sinterização seletiva a laser (*Selective laser sintering* – SLS) e a modelagem por deposição fundida (*Fused Deposition Modelling* – FDM) (26).

Os medicamentos produzidos por impressão 3D podem ser fabricados tanto em ambiente industrial como hospitalar ou comunitário, uma vez que os equipamentos utilizados apresentam dimensões compatíveis com ambos os contextos (27).

A flexibilidade da tecnologia de impressão 3D pode ser aproveitada para criar formulações contendo diferentes fármacos. Um exemplo disso são os blocos Lego™ feitos de um material macio e mastigável que incorpora paracetamol e ibuprofeno, produzidos utilizando a técnica de Extrusão Semissólida (*Semi-Solid Extrusion* – SSE) (26).

A Figura 5 mostra como a impressão 3D permite a produção de doses e combinações personalizadas graças a designs flexíveis. Estudos recentes descreveram a impressão de polipílulas que combinam vários fármacos com perfis de libertação imediata e sustentada. A adesão à terapia em crianças pode

ser difícil, mas a personalização da dose, cor e forma do medicamento pode aumentar a aceitação, aproximando o medicamento do paciente. Tanto formas farmacêuticas orodispersíveis, como mini-comprimidos, adequadas para crianças, podem ser produzidas por impressão 3D ajustando parâmetros como área, espessura e densidade de preenchimento.



Figura 5. Vantagens da impressão 3D para as formulações pediátricas (22).

Assim, combinar múltiplos fármacos numa única forma facilita a adesão, reduzindo o número de administrações. A possibilidade de associar liberação imediata e controlada permite administrações menos frequentes, representando uma vantagem face aos métodos convencionais, com personalização limitada (23).

Na figura 6 vemos que a segurança da medicação é um dos aspetos centrais, uma vez que a impressão 3D possibilita maior controle sobre a composição e a qualidade do produto final, reduzindo riscos de erros de fabrico. Além disso, essa tecnologia permite a obtenção de doses personalizadas, ajustadas de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, o que representa um avanço significativo em relação às formulações padronizadas disponíveis atualmente.

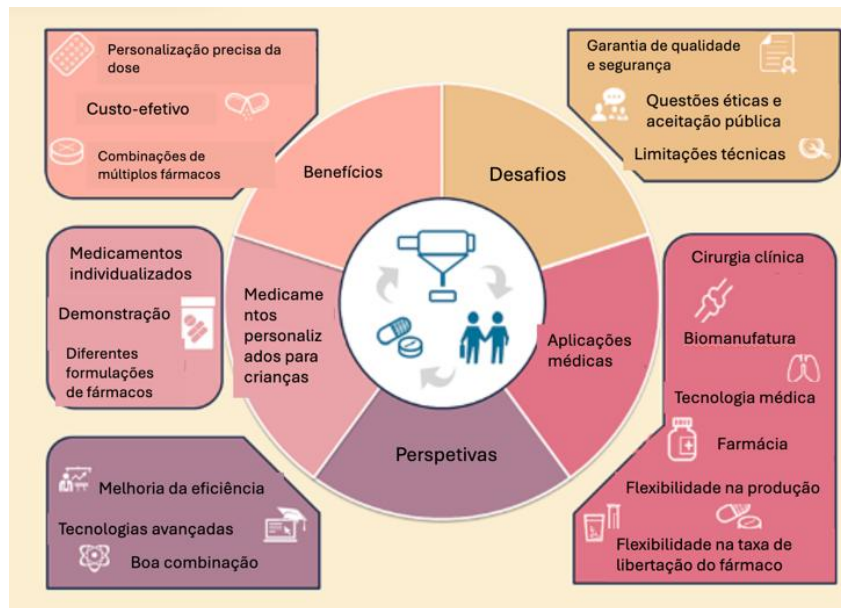


Figura 6. Benefícios, desafios, perspectivas, aplicações médicas da impressão tridimensional (22).

Outro ponto importante é a personalização da forma farmacêutica, ou seja, a possibilidade de criar comprimidos, cápsulas ou outras formas adaptadas para facilitar a adesão ao tratamento, considerando aspetos como idade, dificuldades de deglutição ou preferências do paciente. Também se destaca a administração de medicamentos de forma otimizada, já que a impressão 3D pode permitir a libertação controlada de fármacos, melhorando a eficácia terapêutica.

Em síntese, os medicamentos obtidos por impressão 3D representam uma inovação promissora, capaz de transformar a prática farmacêutica por meio da personalização, segurança e eficiência dos tratamentos (23).

A tecnologia de impressão 3D aplicada ao setor farmacêutico caracteriza-se pela produção em pequena escala e pelo controlo rigoroso da dosagem, apresentando ainda vantagens como a elevada velocidade de impressão, a segurança do ambiente operacional e o baixo custo relativo. Entre as diversas técnicas, a moldagem por deposição fundida (FDM) destaca-se por ser a menos dispendiosa.

De modo análogo, no contexto clínico-farmacêutico, esta tecnologia possibilita uma utilização otimizada dos recursos e matérias-primas, assegurando um processo de fabricação rápido, seguro e economicamente vantajoso. Esta vantagem é particularmente relevante em pediatria, onde os doentes frequentemente necessitam de fracionar comprimidos para obter doses adequadas, prática que pode conduzir à perda de princípio ativo e à necessidade de administração de quantidades adicionais para alcançar o efeito terapêutico. Em contraste, os medicamentos produzidos por impressão 3D permitem a personalização precisa da dose, evitando desperdícios de matéria-prima e reduzindo os custos associados.

Outro benefício significativo reside na produção a pedido, que contribui para a minimização de excedentes ou do desperdício decorrente da expiração de medicamentos adquiridos em quantidades fixas. Esta característica não só aumenta a eficiência do sistema de saúde, como também favorece a integração entre investigação, desenvolvimento e aplicação clínica, promovendo um ciclo virtuoso de inovação e competitividade no mercado farmacêutico.

A tecnologia de impressão 3D flexível permite a incorporação rigorosa de dosagens específicas e a combinação de múltiplos fármacos, simultaneamente possibilitando a personalização de cores, formas e apresentações conforme as preferências individuais das crianças, favorecendo, assim, a adesão terapêutica. Evidências indicam que fatores sensoriais, como aroma, sabor e formato do medicamento, exercem influência direta sobre a aceitação pediátrica. Nesse contexto, a impressão 3D não apenas contorna as limitações inerentes aos medicamentos convencionais que dificultam a sua administração em crianças, como também otimiza a sua atratividade, promovendo uma abordagem centrada no utilizador para a terapia farmacológica pediátrica (22).

Contudo, estes avanços ainda enfrentam desafios, como a falta de filamentos medicados comerciais e a necessidade de garantir estabilidade, qualidade e perfis de libertação consistentes. A geometria e porosidade do produto impresso influenciam significativamente a libertação, pelo que o design deve ser cuidadosamente validado para assegurar eficácia terapêutica (25).

Persistem diversos fatores a considerar na aplicação da impressão 3D em produtos farmacêuticos, nomeadamente a seleção do método de impressão

mais adequado, de modo a evitar alterações estruturais ou degradação do fármaco. Determinadas técnicas podem não ser compatíveis com determinados ativos ou polímeros específicos. Por exemplo, a tecnologia modelagem por deposição fundida (FDM), por recorrer a elevadas temperaturas, pode comprometer a integridade de substâncias termossensíveis, como é o caso dos fármacos de natureza proteica, inviabilizando a sua utilização. Acrescem ainda limitações de ordem técnica, como o bloqueio dos bicos de impressão, a migração ou fuga do adesivo e as inconsistências na alimentação do pó, fatores que reduzem significativamente a taxa de sucesso do processo.

O estado atual da investigação revela limitações significativas no desenvolvimento e aplicação da impressão 3D em farmácia, sobretudo devido à escassez de impressoras especializadas para a produção de medicamentos com dosagens precisas e garantidas. A personalização farmacêutica, exige equipamentos que assegurem elevados padrões de qualidade, precisão e estabilidade térmica. A impressora ideal deve ser acessível, capaz de responder às exigências clínicas de diferentes formas farmacêuticas e garantir simultaneamente segurança, fiabilidade e baixo consumo de consumíveis.

A operacionalização desta tecnologia exige, igualmente, formação rigorosa não apenas para operadores de equipamentos, mas também para médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. A ausência de experiência prévia contribui para uma ainda fraca aceitação da tecnologia nos contextos clínicos (22).

4. Tipos de impressão tridimensional usados no fabrico de medicamentos

4.1. Modelagem por deposição fundida

A modelagem por deposição fundida ou FDM representa atualmente a tecnologia de impressão 3D mais amplamente aplicada na produção de formas farmacêuticas. Este processo baseia-se na utilização de um filamento termoplástico incorporando o princípio ativo, que, ao ser fundido e extrudido, permite a construção de unidades farmacêuticas com geometrias variadas e perfis de libertação ajustáveis. A cabeça da impressora desloca-se ao longo do eixo x-y para permitir a extrusão sob aquecimento; o espécime solidifica, então, ao entrar em contato com uma base de construção, à temperatura ambiente. Esta técnica pode aumentar a solubilidade de medicamentos pouco solúveis e permite o fabrico de formas farmacêuticas de libertação rápida e controlada.

Nos últimos anos, tem se associado muito a FDM á extrusão por fusão a quente (*Hot-Melt Extrusion – HME*) e tem assumido um papel de destaque no domínio da manufatura aditiva farmacêutica, uma vez que a sua integração viabiliza a produção de formas farmacêuticas personalizadas e de elevada precisão estrutural. A maioria dos filamentos comerciais atualmente disponíveis não satisfaz os critérios de pureza, segurança e desempenho exigidos pelas normas regulamentares do setor farmacêutico, tornando-se necessária a produção prévia desses filamentos com recurso a HME. Esta associação tecnológica tem sido amplamente investigada, dada a capacidade da HME em gerar filamentos homogêneos, estáveis e reprodutíveis, que apresentam propriedades físico-químicas adequadas às exigências do processo de 3DP (28).

A popularidade da FDM em Farmácia deve-se à sua relação custo-benefício favorável, simplicidade operacional e elevada aceitação por parte dos doentes. Adicionalmente, esta tecnologia permite a incorporação de uma ampla gama de excipientes e polímeros com propriedades distintas, o que facilita a conceção de formulações com características de libertação modificada ou personalizadas. Entre os materiais habitualmente utilizados na produção dos filamentos termoplásticos destacam-se o álcool polivinílico (PVA), o ácido polilático (PLA) e os copolímeros Eudragit® (28). O PVA, em particular, é

amplamente empregue na formulação farmacêutica devido à sua estabilidade química, segurança, inércia fisiológica e adequadas propriedades mecânicas, sendo, por isso, uma escolha recorrente em sistemas de liberação desenvolvidos por impressão 3D (25,26,29,30).

4.2. Extrusão semissólida

A extrusão semissólida (SSE), também designada por extrusão em gel ou micro-seringa assistida por pressão (PAM), consiste na deposição controlada de um material semissólido geralmente um gel ou uma pasta com capacidade de solidificação rápida, o que confere estabilidade às camadas subsequentes. Esta técnica é amplamente utilizada na produção de formas farmacêuticas mastigáveis, sendo o material de partida forçado através de um dispositivo semelhante a uma seringa aquecida. Para a sua formulação, recorre-se frequentemente a excipientes como sacarose, pectina, maltodextrina, água, agentes aromatizantes e corantes. A incorporação de aditivos visuais e sensoriais torna o produto final mais apelativo para a população pediátrica, favorecendo a aceitação e a adesão ao tratamento (26,29).

4.3. Sinterização seletiva a laser

A sinterização seletiva por laser (SLS) constitui uma tecnologia alternativa no contexto da impressão 3D, na qual um feixe de laser é utilizado para fundir, de forma localizada, partículas de pó através do aquecimento da sua superfície. A regulação da intensidade do laser permite o controlo da porosidade da formulação, possibilitando a produção de diversas formas farmacêuticas, como comprimidos orodispersíveis (*OroDispersible Tablets* – ODT) e sistemas de liberação modificada. Na impressão de formas farmacêuticas orais por SLS, recorre-se a misturas do princípio ativo com polímeros termoplásticos, como o Kollicoat® IR ou o Eudragit® L100-55, sendo comum a adição de Candurin® Gold Sheen (Merck KGaA, Alemanha), que atua como agente absorvente, otimizando a captação da energia do laser e garantindo a eficácia do processo. Entre as principais vantagens desta tecnologia destacam-se a ausência de necessidade de solventes durante a produção e a capacidade de gerar

estruturas com elevado grau de complexidade, graças à precisão conferida pelo laser (29,31,32).

A tecnologia SLS pode não ser apropriada para medicamentos sensíveis à luz ou ao calor e requer um controlo rigoroso das propriedades do fluxo do pó (26).

4.4. Método de deposição de pó

A tecnologia de jato de tinta (*Binder Jetting* – BJ ou *Inkjet Binding* – IJB), também conhecida por método de deposição de pós (*Powder Deposition Method* – PDM), amplamente utilizada em diversos setores da sociedade moderna, tem sido recentemente adaptada como uma plataforma de fabrico aditivo de medicamentos. Neste caso, o processo consiste na deposição seletiva de agentes de ligação (aglutinantes) líquidos sobre um leito de pó, através de cabeças de impressão semelhantes às utilizadas em impressoras convencionais.

As tecnologias de jato de tinta de última geração dividem-se, essencialmente, em categorias principais: jato de tinta gota-a-gota (*Drop-on-Demand* – DOD) e jato de tinta contínuo (*Continuous Inkjet* – CIJ). No sistema DOD, a ejeção das gotas é desencadeada por alterações rápidas de volume no reservatório de tinta, induzidas por um transdutor piezoelétrico ou por aquecimento localizado, permitindo a libertação precisa de pequenas quantidades de fluido em pontos específicos. Já no método CIJ, o fluido é expelido de forma contínua através de um bico sob pressão. Este jato é então segmentado em gotas individuais por uma vibração mecânica induzida por um elemento piezoelétrico. À medida que as gotas se deslocam, são carregadas eletricamente por indução e desviadas por placas defletoras, de modo a atingirem as coordenadas predefinidas no substrato. (33)

Na Tabela 2 resumem-se as características, vantagens e limitações das diversas técnicas de impressão 3D usadas no fabrico de medicamentos.

Tabela 2. Resumo das principais técnicas de impressão 3D consideradas na produção de medicamentos

	Estado do material	Processo de impressão	Parâmetro	Material	Vantagens	Limitações	Sistema de veiculação de fármacos	Re f.
FDM	Semissólido (após aquecimento)	Material termoplástico, com deposição por extrusão a quente	<ul style="list-style-type: none"> • Diâmetro do bico • Temperatura do bico • Temperatura da plataforma • Velocidade de alimentação • Velocidade de extrusão • Ponto fusão dos filamentos 	PVA, PLA, PLGA, PCL, TCP, HPC, Eudragit, HPMCAS, Soluplus®	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo de equipamento • Grande diversidade de excipientes • Alta uniformidade de medicamentos • Excelentes propriedades mecânicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta temperatura (degradação térmica) • Difícil de escalar • Baixa carga de fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos de liberação imediata • Filmes orais dispersíveis 	(22,34)
SSE	Semissólido	Material semissólido, curado por deposição por extrusão	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de alimentação • Velocidade de extrusão • Diâmetro do bico • Camadas de impressão • Ângulos de impressão • Número de camadas • Altura da camada • Fluidez e consistência da pasta 	Maioria dos excipientes farmacêuticos como HPMC, HPC, PVP, MCC.	<ul style="list-style-type: none"> • Ambiente operacional leve • Alta carga de fármaco • Grande escolha de materiais de partida • Capacidade de fabricar comprimidos com modos de liberação múltipla 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa resolução • Pós-processamento • Baixa eficiência • Propriedades da pasta com requisitos exigentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Formas farmacêuticas compostas • Comprimidas bicamadas • Sistemas de nanocápsulas poliméricas 	(22,35-37)
PDM	Sólido	Pulverização de adesivos líquidos para aglomerar seletivamente pós	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade da cabeça de impressão • Volume de tinta da cabeça de impressão • Tempo de cura • Velocidade de pulverização • Escoamento do pó • Coesão da tinta de impressão 	Maioria dos excipientes farmacêuticos como HPMC, PVP, Amido.	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de escalar • Ampla gama de materiais aplicáveis • Processo à temperatura ambiente • Alta porosidade • Não requer suporte • Matérias-primas recicladas • Baixo custo de produção 	<ul style="list-style-type: none"> • Propriedades mecânicas insuficientes • Propriedades do fluido de impressão • Pós-processamento • Baixa utilização de materiais • Requer aglutinante em pó especializado 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos orodispersíveis (ODT) • Comprimidos de liberação prolongada ou imediata • Comprimidos frágeis que quebram com facilidade 	(22,38-40)
SLS	Sólido	Cura e moldagem por fusão ou sinterização de pó com laser ou outra forma de calor	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade da sinterização a laser • Temperatura da sinterização a laser 	PVA, PEG, PCL, PE	<ul style="list-style-type: none"> • Microestruturas altamente controláveis • Não precisa de suporte • Matérias-primas recicladas 	<ul style="list-style-type: none"> • Processo de pós-tratamento requerido • Profundidade de sinterização limitada • Entrada de energia elevada (possível degradação do material) 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos orodispersíveis • Estruturas porosas de fármacos 	(22,31)
<p>PVA: Álcool Polivinílico; PLA: Ácido Polilático; PLGA: Copolímero de Ácido Polilático e Ácido Poliglicólico; PCL: Policaprolactona TCP: Fosfato Tricálcico; HPC: Hidroxipropilcelulose; HPMCAS: Hidroxipropilmetilcelulose Acetato Succinato; HPMC: Hidroxipropilmetilcelulose; PVP: Polivinilpirrolidona; PEG: Polietilenoglicol; MCC: Celulose Microcristalina; PE: Polietileno;</p>								

5. Formas farmacêuticas sólidas produzidas por impressão tridimensional

As formas farmacêuticas sólidas englobam diferentes apresentações que visam otimizar a administração e a adesão ao tratamento em diversos grupos populacionais. Os comprimidos dispersíveis, revestidos ou não, caracterizam-se pela sua rápida desagregação em meio aquoso, como água ou leite materno, originando uma dispersão homogênea num período máximo de três minutos antes da administração. Apesar de apresentarem limitações no que respeita à flexibilidade posológica, permitem assegurar uma dosagem precisa e facilitam a administração em doentes com dificuldades de deglutição, sendo fundamental recorrer ao mínimo volume de líquido e garantir a ingestão integral para assegurar a dose completa. Já os comprimidos orodispersíveis, também designados por comprimidos de dissolução rápida, distinguem-se pela capacidade de se desintegrarem na cavidade oral em contacto com a saliva, dispensando o uso de água ou outra bebida, ao contrário dos comprimidos dispersíveis (41).

Outras formas sólidas relevantes correspondem às gomas e pastilhas mastigáveis, que, de acordo com a sua composição, se classificam em duras e moles, ambas contendo geralmente excipientes aromatizados e açucarados, destinados a uma desagregação lenta com ação predominantemente local na cavidade oral ou na garganta. As pastilhas duras podem integrar um aplicador bucal, enquanto as pastilhas moles, ou gomas, apresentam frequentemente formatos adaptados à população pediátrica (9).

Finalmente, os mini-comprimidos consistem em unidades de pequenas dimensões, com diâmetro entre 1 e 3 mm podendo, em alguns casos, atingir os 4 mm sendo, por vezes, considerados como granulados. Estes podem ser administrados isoladamente ou acondicionados em cápsulas e saquetas, oferecendo maior flexibilidade posológica e permitindo uma adaptação eficaz às necessidades de diferentes grupos etários, nomeadamente pediátricos e geriátricos (41).

Os comprimidos orodispersíveis (ODT) são tradicionalmente obtidos por métodos como a compressão direta, a granulação húmida seguida de compressão, a liofilização ou a extrusão por fusão a quente.

No entanto, a porosidade dos comprimidos obtidos pelos métodos convencionais de fabrico revela-se frequentemente insuficiente, o que compromete a taxa de desintegração. Para contornar esta limitação, é necessária a incorporação de maiores proporções de excipientes funcionais, de forma a promover uma desintegração rápida e assegurar a compressibilidade adequada durante o processo de fabrico. Esta abordagem torna-se especialmente indicada para formulações com doses reduzidas de fármaco. Em contraste, a tecnologia de impressão 3D baseia-se na deposição sucessiva de camadas, em vez da compressão mecânica, o que permite obter estruturas com maior porosidade e, conseqüentemente, com uma desintegração mais célere. Além disso, mediante a otimização da formulação e a aplicação de software de desenho assistido por computador, os produtos obtidos por impressão 3D podem apresentar propriedades mecânicas superiores, evidenciando as vantagens desta tecnologia na produção de ODT (42).

Com a progressão de determinadas patologias, os medicamentos tradicionais têm-se revelado, por vezes, insuficientes para assegurar uma prevenção e um tratamento eficazes. Em 2001, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs, pela primeira vez, a utilização de combinações de dose fixa como estratégia para o controlo das doenças cardiovasculares (DCV). No seguimento dessa proposta, Nicholas e Malcolm (2003) introduziram o conceito de polipílula, como abordagem farmacoterapêutica otimizada para doenças crónicas.

Contudo, as tecnologias convencionais de fabrico de polipílulas enfrentam desafios significativos, nomeadamente a complexidade dos processos de produção, os elevados custos associados e o tempo de fabrico prolongado.

A introdução da impressão 3D no fabrico de formas farmacêuticas constituiu, assim, um avanço significativo ao permitir a produção de comprimidos com diversos ativos, elevada concentração de fármaco, reduzindo o volume da unidade de dose e melhorando o conforto e a aceitação pelo doente (42).

Tradicionalmente, a adaptação da dose é realizada através de práticas como a divisão de comprimidos ou a abertura de cápsulas. No entanto, estas abordagens são imprecisas, carecem de rigor no controlo da dose administrada e exigem frequentemente a intervenção de profissionais farmacêuticos, o que acarreta custos adicionais e maior complexidade operacional.

Neste contexto, a impressão 3D surge como uma tecnologia inovadora com elevado potencial para transformar o paradigma da produção de medicamentos personalizados. A sua elevada flexibilidade permite ajustar, de forma precisa, o tamanho e o conteúdo das formas farmacêuticas em função das necessidades específicas de cada paciente, através da simples manipulação de parâmetros digitais no software de desenho. Esta capacidade de adaptação é particularmente vantajosa no desenvolvimento de formulações pediátricas, que frequentemente requerem uma ampla gama de dosagens. Vários estudos têm demonstrado a viabilidade da utilização de diferentes tipos de impressoras 3D na produção de sistemas de dosagem individualizados, contribuindo para uma terapêutica mais segura, eficaz e centrada no doente (42).

6. Medicamentos pediátricos produzidos por impressão tridimensional

A aprovação em 2016, pela FDA, do Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals) o primeiro medicamento obtido por impressão 3D recorrendo a PDM, constituiu um grande marco (43). Neste exemplo em concreto, a impressão 3D é usada não para personalização, mas como meio de obter comprimidos orodispersíveis e, portanto, mais fáceis de administrar em pediatria. Contudo, esta aprovação abriu caminho para a produção de outros medicamentos usando as mais diversas abordagens e técnicas de impressão, conforme se resume em seguida, especificamente para as aplicações pediátricas.

Um estudo liderado por Aita et al (44) avaliou a produção de comprimidos de levetiracetam de libertação imediata por impressão tridimensional com micro-seringa assistida por pressão (PAM), utilizando apenas água como solvente. O PVA-PEG foi usado como matriz hidrófila e investigou-se o efeito do PVP-PVAc nas propriedades mecânicas e de libertação. Os comprimidos apresentaram baixa friabilidade (<0,5%), uniformidade de massa e teor conforme a Farmacopeia Europeia, desintegração em cerca de 95 segundos e libertação completa do fármaco em 10 minutos. A adição de PVP-PVAc aumentou a robustez estrutural, mas prolongou a desintegração (~130 s) e atrasou a libertação total para 20 minutos. O processo de secagem foi otimizado para três horas em vácuo e o fármaco manteve-se em estado amorfo estável por pelo menos três meses. Demonstrou-se que a impressão 3D por PAM é uma abordagem viável para a produção a pedido de comprimidos personalizados com libertação imediata (44).

Num outro estudo conduzido por Imbriano e colaboradores (45) foram desenvolvidos e impressos através da SSE, comprimidos mastigáveis (gomas em forma de urso; Figura 7), como alternativa às formulações convencionais de amoxicilina em pediatria. A formulação proposta recorreu a excipientes naturais e seguros, nomeadamente amido de milho e mel de acácia, resultando em unidades de 200 mg de amoxicilina com apresentação apelativa para crianças. Os ensaios realizados demonstraram uniformidade de massa e de teor em fármaco, distribuição homogénea da substância ativa e manutenção da sua

forma cristalina. As gomas revelaram propriedades mecânicas adequadas e libertaram cerca de 90 % do fármaco em duas horas em meio gástrico simulado, apresentando ainda perfil de permeação satisfatório (45).

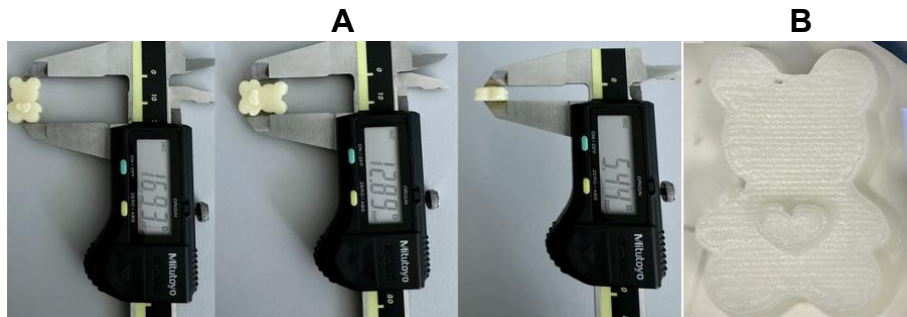


Figura 7. Dimensões das gomas em forma de urso em mm (A) e goma impressa vista de cima (B) (44).

Noutra perspetiva de estudo, Patel et al (46) descreve o desenvolvimento de *sprinklets*¹ de celecoxib (Figura 8), produzidos com a combinação da HME e da FDM, com o objetivo de superar limitações das formulações convencionais em populações pediátrica e geriátrica, como dificuldades de deglutição e necessidade de ajuste de dose. Utilizando poli(2-etil-2-oxazolona), obteve-se uma dispersão sólida amorfa com melhor solubilidade e estabilidade (formadas por HME). Os *sprinklets* apresentaram uniformidade, propriedades mecânicas adequadas e perfis de dissolução superiores: a formulação com soforolipidos libertou cerca de 75% do fármaco em 30 minutos em meio gástrico simulado e alcançou libertação completa em duas horas (46).



Figura 8. *Sprinklets* produzidos por 3DP (46).

¹ Esferoides ou grânulos contendo fármaco, destinados a serem misturados na comida e produzidos por impressão 3D

Adicionalmente, outro estudo liderado por Funk et al (47) apresenta o desenvolvimento de comprimidos dispersíveis de efavirenz (200 mg) obtidos por impressão 3D por SLS (Figura 9), visando a administração pediátrica por sonda nasogástrica em crianças infetadas com o vírus da imunodeficiência humana. Foram testados dois polímeros hidrossolúveis (Parteck® MXP e Kollidon® VA64) em comprimidos de 500 mg e 1000 mg. As formulações K500, K1000 e P500 desintegraram-se em menos de 230 segundos, enquanto P1000 apresentou apenas desintegração parcial. A impressão 3D permitiu obter formas porosas, com elevada incorporação do fármaco e conversão amorfa, assegurando rápida dispersão (47).

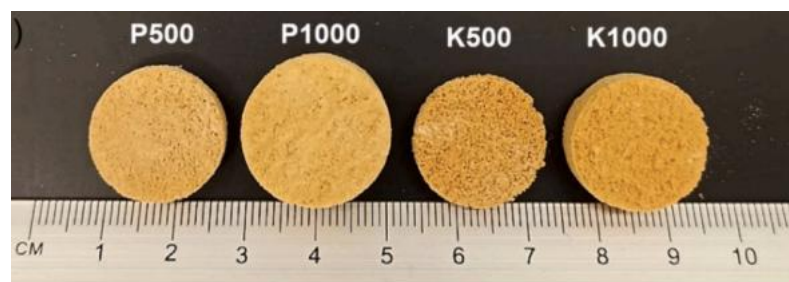


Figura 9. Comprimidos dispersíveis de efavirenz impressos por SSL (47).

De igual modo este estudo conduzido por Herrada-Manchón et al (48) descreve o desenvolvimento de gomas medicinais impressas em 3D com a técnica de SSE (Figura 10) como alternativa inovadora às formas farmacêuticas sólidas tradicionais, visando sobretudo populações pediátricas com dificuldades de deglutição e baixa adesão terapêutica. Foram formuladas quatro tintas semissólidas, duas contendo cloridrato de ranitidina, caracterizadas por propriedades reológicas adequadas ao processo de extrusão. As gomas obtidas apresentaram aparência apelativa, cor e aroma homogêneos, além de fácil manipulação, assegurando atratividade e aceitação. Ensaio demonstraram uniformidade de massa e de teor conforme a Farmacopeia Europeia, garantindo doses precisas e reprodutibilidade do processo. Os testes de dissolução evidenciaram que a presença de amido modulou a liberação do fármaco, permitindo perfis de liberação imediatos ou prolongados (48).

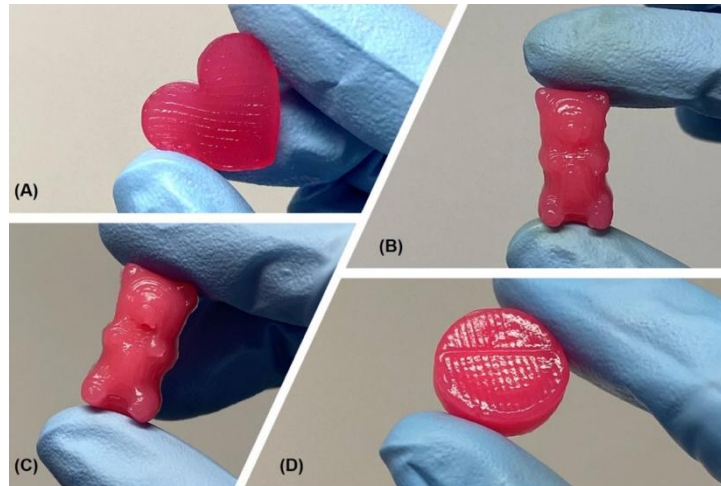


Figura 10. (A) coração, (B) ursinho de goma com densidade de preenchimento de 80%, (C) ursinho de goma com densidade de preenchimento de 65%, (D) disco. As figuras (B) e (C) têm uma aparência idêntica, mas diferem em massa e resistência mecânica (48).

Outra perspectiva de estudo conduzido por Boniatti et al (49) explora a impressão 3D por extrusão direta de pó utilizando a técnica SLS para desenvolver comprimidos pediátricos de praziquantel (PZQ) (Figura 11), fármaco essencial contra a esquistossomose (doença urinária e ou intestinal). Foram produzidas dispersões sólidas amorfas de PZQ com Kollidon® VA64 e tensoativos, impressas diretamente a partir de extrudidos ou *pellets*. Os *printlets* apresentaram aumento superior a quatro vezes na dissolução, eficácia no mascaramento do sabor e estabilidade durante o armazenamento. A tecnologia demonstrou potencial para conseguir formulações pediátricas personalizadas, superando limitações de solubilidade, palatabilidade e ajuste posológico das formulações disponíveis (49).

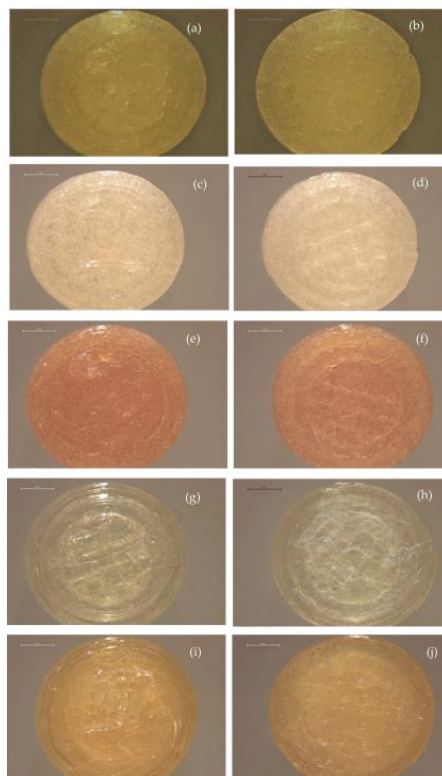


Figura 11. Impressões obtidas com: (a,b) M 50, (c,d) M 35 Span, (e,f) M 35 SLS, (g,h) M Placebo Span e (i,j) M Placebo SLS (49).

Do mesmo modo o estudo conduzido por Stoops et al (50) avaliou a implementação hospitalar da impressão 3D com o método SSE para produzir comprimidos mastigáveis de sulfametoxazol (SMX) e trimetoprim (TMP) destinados a doentes pediátricos oncológicos (Figura 12). Utilizando SSE, desenvolveram-se tintas farmacêuticas estáveis por mais de três meses, permitindo fabrico a pedido. Os comprimidos mostraram estabilidade adequada, perfis de dissolução comparáveis ao BACTRIM® e melhor palatabilidade face à suspensão oral. A produção em hospital foi reprodutível e escalável, com baixa variabilidade entre lotes. Assim, a impressão 3D surge como uma alternativa promissora para formulações pediátricas personalizadas, potenciando adesão e eficácia terapêutica (50).

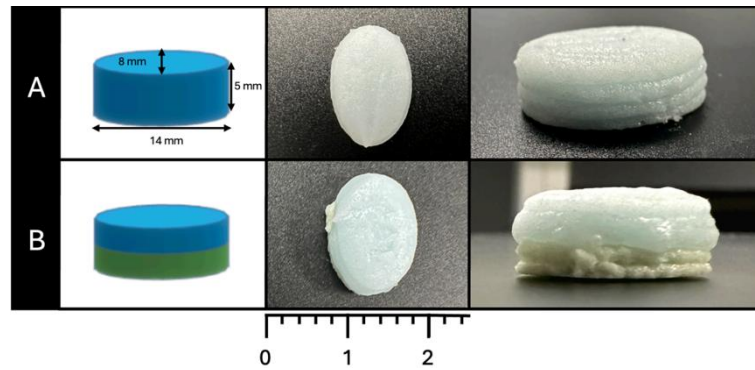


Figura 12. Representação de comprimidos mastigáveis de camada única e dupla camada através de simulação, vista superior (com a escala associada em cm) e vista lateral. (A): Representações de gomas de camada única SMX/TMP (100/20 mg). (B): Representações de gomas de camada dupla SMX (azul)/TMP (verde) (200/40 mg) (50).

Num estudo conduzido por Scoutaris et al. (51), a técnica de FDM foi empregue com êxito na produção de comprimidos mastigáveis com formato inspirado nas guloseimas Starmix® (Figura 13), utilizando a indometacina como fármaco modelo. A investigação demonstrou o potencial desta tecnologia no fabrico de formas farmacêuticas pediátricas com maior aceitação organolética, adequadas para crianças entre 2 e 11 anos. Para tal, recorreu-se à HME, a fim de obter filamentos compostos por indometacina, succinato de acetato de hipromelose (HPMCAS) e PEG 6000. Estes filamentos foram posteriormente utilizados na impressora FDM, possibilitando a obtenção de formas sólidas com elevada reprodutibilidade, precisão geométrica e uniformidade de conteúdo (51).



Figura 13. Comprimidos mastigáveis de indometacina em forma das guloseimas Starmix (51).

Num outro estudo conduzido por Rycerz et al. (52), foi usada a tecnologia de SSE aplicada à produção de comprimidos mastigáveis com design semelhante a peças de Lego™ (Figura 14), contendo paracetamol e ibuprofeno como princípios ativos. Estas formulações, consideradas promissoras para uso em pediatria, foram obtidas por meio da deposição direta de padrões de tinta farmacêutica (fase incorporada) numa matriz de gelatina líquida (fase de incorporação), processada a 70°C e posteriormente solidificada à temperatura ambiente (52).

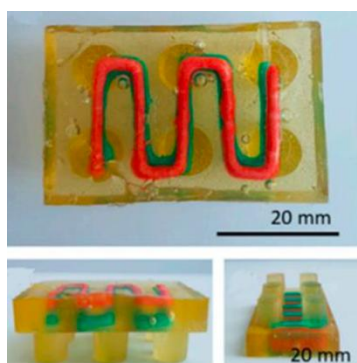


Figura 14. Comprimidos mastigáveis em forma de Lego contendo paracetamol e ibuprofeno (52).

De forma análoga, Karavasili et al. (53) exploraram a técnica SSE para o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais à base de chocolate e xarope de milho, produzidas em diferentes formatos (Figura 15). O xarope de milho desempenhou um duplo papel: além de facilitar a incorporação de fármacos com diferentes perfis de solubilidade, como o ibuprofeno (lipofílico) e o paracetamol (hidrofílico), possibilitou a própria impressão das formulações. Os resultados evidenciaram que esta abordagem constitui uma estratégia promissora para a produção de formas mastigáveis à base de chocolate, assegurando elevada e rápida libertação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos em fluido salivar simulado. (27,53).



Figura 15. Formas farmacêuticas à base de chocolate, medicadas com paracetamol e ibuprofeno (53).

Tagami et al. (27) demonstrou que a SSE é uma abordagem eficaz para a produção de gomas medicamentosas com múltiplas cores e formatos atrativos para a população pediátrica (figura 16). Este trabalho evidenciou o elevado potencial da técnica para melhorar a adesão das crianças ao tratamento farmacológico. As formulações foram constituídas por gelatina, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), xarope reduzido e o fármaco antiepilético lamotrigina. A incorporação de HPMC contribuiu para uma impressão estável à temperatura ambiente, enquanto a combinação de gelatina e HPMC foi determinante para o ajuste da viscosidade da matriz e para a sua adequação ao processo de extrusão (27).

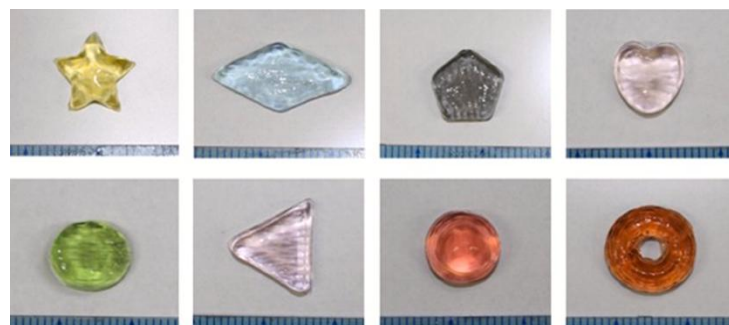


Figura 16. Gomas medicamentosas com várias cores e formas contendo lamotrigina (27).

Por fim, Goyanes et al. (54) utilizou a SSE para a produção de formas farmacêuticas mastigáveis de isoleucina, destinadas ao tratamento de uma doença metabólica rara (*maple syrup urine disease* – MSUD), em ambiente clínico (Figura 17). Este estudo avaliou a viabilidade do uso de tecnologia e software de impressão 3D em contexto hospitalar para a produção de medicamentos personalizados. A SSE permitiu a obtenção de formas farmacêuticas de isoleucina em diferentes doses, cores e sabores atrativos para crianças. Os medicamentos produzidos foram administrados a quatro pacientes pediátricos (3 a 16 anos), sendo avaliada tanto a eficácia no controlo dos níveis sanguíneos de isoleucina quanto a aceitabilidade por parte dos pacientes. Este estudo constitui, até o momento, o primeiro relato bem-sucedido de utilização de impressão 3D em ambiente hospitalar para a preparação de medicamentos personalizados no ponto de dispensa (54).



Figura 17. Gomas impressas com diferentes sabores, cores e doses. Da esquerda para a direita: limão- amarelo, côco- preto, banana- verde claro, laranja- cor de laranja, framboesa- azul claro, morango- vermelho. De cima para baixo: 50mg, 100mg 150mg e 200mg (54).

Na Tabela 3 resume-se todos os estudos abordados anteriormente.

Tabela 3: Tabela resumo dos estudos apresentados

Substância ativa	Técnica de impressão 3D	Forma farmacêutica	Problema / situação resolvida	Resumo dos benefícios	Ref.
Levetiracetam	SSE	Comprimido orodispersível	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dose • Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Friabilidade • Variação de massa • Espessura satisfatórias 	(43,44)
Amoxicilina	SSE	Comprimidos mastigáveis (gomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste da dose • Adesão ao tratamento • Sabor 	<ul style="list-style-type: none"> • Macios e flexíveis; • Fáceis de mastigar, apelativos e possuem boas propriedades organolépticas (sabor, cheiro); • Não requerem água para administração 	(45)
Celocoxib	HME / FDM	<i>Sprinklets</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dose • Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhor solubilidade e estabilidade • Ajuste flexível da dose 	(46)
Efavirenz	SLS	Comprimidos dispersíveis	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dose • Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior dispersão 	(47)
Cloridrato de ranitidina	SSE	Comprimidos mastigáveis (gomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dose • Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Uniformidade de massa • Boas propriedades organolépticas (sabor e cheiro) 	(5)
Praziquantel	SLS	Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dose • Adesão ao tratamento • Sabor • Solubilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Boas propriedades organolépticas (sabor) • Melhor dissolução • Estabilidade durante o armazenamento 	(49)
Sulfametoxazol e Trimetoprim	SSE	Comprimidos mastigáveis (gomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste da dose • Adesão ao tratamento • Sabor 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabilidade • Maior palatabilidade • Ajuste flexível da dose 	(50)
Indometacina	FDM	Comprimidos mastigáveis (gomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Adesão ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Reprodutibilidade • Precisão organoléptica 	(51)
Paracetamol e ibuprofeno	SSE	Comprimidos mastigáveis (gomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Adesão ao tratamento • Facilitar a incorporação de fármacos com diferentes perfis de solubilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Fáceis de mastigar, apelativos e com boas propriedades organolépticas (sabor, cheiro) • Rápida libertação de fármacos quer hidrofílicos, quer hidrofóbicos 	(52)
Lamotrigina				<ul style="list-style-type: none"> • Reprodutibilidade 	(54)
Isoleucina				<ul style="list-style-type: none"> • Estabilidade à temperatura 	(55)

7. Conclusões e perspectivas futuras

Nos últimos anos, a impressão 3D tem sido amplamente aplicada em múltiplos setores industriais, incluindo o farmacêutico, acompanhada por um intenso desenvolvimento científico e tecnológico. Muitas das técnicas atualmente utilizadas encontram-se já consolidadas no domínio da manufatura avançada, refletindo um elevado grau de maturidade (22).

A impressão 3D farmacêutica apresenta o potencial de ultrapassar as limitações impostas pelas tecnologias convencionais, estabelecendo as bases para uma nova geração de formas farmacêuticas personalizadas. Atualmente, diversos estudos estão em curso, centrados na aplicação desta tecnologia na produção de formulações compostas, com vista à sua futura implementação clínica (42). Apesar de ainda se encontrar numa fase inicial e de enfrentar limitações relacionadas com materiais e segurança, esta abordagem evidencia vantagens significativas e constitui uma área promissora para o futuro da investigação e da prática farmacêutica (22).

As formas farmacêuticas sólidas inovadoras para administração oral, como os comprimidos orodispersíveis (ODT), os filmes orodispersíveis (ODF) e os mini-comprimidos, representam alternativas promissoras para o enriquecimento do arsenal terapêutico em pediatria. No entanto, os dados disponíveis sobre a sua aceitabilidade e aplicabilidade nos diferentes subgrupos etários continuam escassos, sendo fundamental aprofundar a investigação nesta área, a fim de orientar de forma fundamentada o processo de seleção terapêutica (55).

O futuro da impressão 3D em farmácia dependerá da superação de desafios técnicos e produtivos, incluindo a disponibilidade de materiais adequados, o tempo necessário ao desenvolvimento de formulações e as limitações associadas à produção em larga escala. A sua integração na indústria poderá aumentar a eficiência da investigação e acelerar o desenvolvimento de novos fármacos. Tecnologias emergentes, como a inteligência artificial, terão um papel determinante, ao possibilitar sistemas de gestão inteligentes, otimização de recursos e conceção de regimes posológicos personalizados, especialmente em pediatria.

Neste contexto, uma colaboração mais estreita entre a indústria farmacêutica, as agências regulatórias, os profissionais de saúde e os pacientes incluindo as crianças e os seus cuidadores revela-se essencial para superar os desafios ainda existentes. Esta abordagem colaborativa poderá contribuir significativamente para o desenvolvimento de novas especialidades farmacêuticas pediátricas, promovendo a translação do conhecimento científico “from bench to bedside” (17,56).

Nos últimos anos, diversas iniciativas regulamentares contribuíram para avanços significativos na disponibilização de medicamentos pediátricos, com destaque para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas mais adaptadas às crianças. Contudo, persistem barreiras relevantes, que exigem o desenvolvimento de ferramentas e estratégias inovadoras para serem superadas. Neste contexto, a Indústria Farmacêutica tem vindo a investir em novas tecnologias e abordagens que conciliam eficácia terapêutica com maior aceitabilidade por parte das crianças e justifica o incremento de investigação científica e investimento neste domínio.

Em Portugal, ao contrário do que se observa noutros países, a adoção destas inovações tem ocorrido de forma lenta, persistindo uma escassez significativa de alternativas orais pediátricas. A superação deste atraso requer maior articulação entre Indústria Farmacêutica, Academia, Entidades Reguladoras e Profissionais de Saúde, a fim de fomentar o estudo e o desenvolvimento de formulações adequadas à população pediátrica.

Os progressos verificados na última década indicam um caminho promissor, tanto no que respeita à criação de novas formas farmacêuticas como à incorporação de sistemas avançados de acondicionamento e administração. Neste cenário, a medicina personalizada, com crescente relevância na farmacoterapia contemporânea, encontra na impressão 3D uma tecnologia particularmente útil. Esta permite a produção de medicamentos com doses individualizadas e características organolépticas específicas, garantindo flexibilidade terapêutica e maior adaptação às preferências das crianças, fatores que potenciam o sucesso clínico.

Logo, torna-se fundamental que Entidades Reguladoras e Governos promovam incentivos adicionais à investigação sobre a aplicação da impressão

3D no desenvolvimento de medicamentos pediátricos, de modo a colmatar as lacunas ainda existentes e a garantir uma terapêutica mais eficaz e centrada na criança.

8. Bibliografia

1. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm* [Internet]. 2016 Feb 29;499:376–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315304622>
2. Eduardo DT, Ana SE, José B. F. A micro-extrusion 3D printing platform for fabrication of orodispersible printlets for pediatric use. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Aug 10;605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321006591>
3. Harris D, Hermans E, Klein S, Wagner-Hattler L, Walsh J. Age-appropriate solid oral formulations for pediatric applications with a focus on multiparticulates and minitablets: Summary of September 2019 EuPFI workshop. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2020 Aug 1;153:222–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641120301831>
4. Abaci A, Gedeon C, Kuna A, Guvendiren M. Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Jan 25;13(2). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/2/156>
5. Herrada-Manchón H, Rodríguez-González D, Alejandro Fernández M, Suñé-Pou M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E, et al. 3D printed gummies: Personalized drug dosage in a safe and appealing way. *Int J Pharm* [Internet]. 2020 Sep 25;587. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320306712>
6. Stoops M, Do B, Ramos S, Tan BX, Sheng Chua NY, Mazet R, et al. Clinical implementation of a paediatric 3D-printed combination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim. *Int J Pharm* [Internet]. 2025 May 15;676:125581. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517325004181>

7. Kreft K, Fanous M, Möckel V. The potential of three-dimensional printing for pediatric oral solid dosage forms. *Acta Pharmaceutica* [Internet]. 2024 Jun 1;74:229–48. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/acph-2024-0012>
8. Hardin AP, Hackell JM, Simon GR, Boudreau ADA, Baker CN, Barden GA, et al. Age Limit of Pediatrics. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Sep 1;140(3). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/3/e20172151/38333/Age-Limit-of-Pediatrics>
9. Marto J, Mestre AS, Avançada F, Almeida AJ. Formas sólidas alternativas para administração oral em pediatria. Vol. 3, *Rev Port Farmacoter* |. 2011.
10. Intini A, Bonifazi D, Migliaccio G. Challenges and New Frontiers in the Paediatric Drug Discovery and Development. In: *Drug Discovery and Development - New Advances* [Internet]. IntechOpen; 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/books/drug-discovery-and-development-new-advances/challenges-and-new-frontiers-in-the-paediatric-drug-discovery-and-development>
11. Rosário A, Hankó B, Zelkó R. Managing drug shortages in pediatric care. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 Jun 25;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1416029/full>
12. Pinto S, Maurício Barbosa C. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Arquivos de medicina*. 2008;22(2/3):75–84.
13. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Mar 20;79(3):395–404. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12267>
14. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2018 Oct 24;58(S10):S10–25. Available from: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1284>

15. Trofimiuk M, Wasilewska K, Winnicka K. How to Modify Drug Release in Paediatric Dosage Forms? Novel Technologies and Modern Approaches with Regard to Children's Population. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Jun 29;20. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3200>
16. Maurício Barbosa C, Pinto S. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. *Artigos de medicina* [Internet]. 2008;22(2/3):75–84. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/237204889>
17. Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2015 Nov 2;12(11):1727–40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2015.1060218>
18. Hartati Yuliani sri, Christin Ayuning Putri D, Maria Virginia D, Raharja Gani M, Dika Octa Riswanto F. Prevalence, Risk, and Challenges of Extemporaneous Preparation for Pediatric Patients in Developing Nations: A Review. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030840>
19. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 May 3;179:839–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-019-03556-9>
20. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. *AAPS J* [Internet]. 2013 Oct 2;15(4):1072–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-013-9511-5>
21. Rodrigues M, Rodrigues I, Conceição J. Importância dos Medicamentos Manipulados na Terapêutica: Revisão histórica e estado atual. *Acta Farmacêutica portuguesa*. 2023;12(1):51–70.

22. Tong H, Zhang J, Ma J, Zhang J. Perspectives on 3D printed personalized medicines for pediatrics. *Int J Pharm* [Internet]. 2024 Mar 25;653. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517324001017>
23. Rautamo M, Kvarnström K, Sivén M, Airaksinen M, Lahdenne P, Sandler N. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Mar 5;12(3). Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/229>
24. Preis M, Öblom H. 3D-Printed Drugs for Children—Are We Ready Yet? *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2017 Feb 11;18(2):303–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-016-0704-y>
25. Moreira M, Sarraguça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm* [Internet]. 2020 Nov 30;590. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320308905>
26. Ianno V, Vurpillot S, Prillieux S, Espeau P. Pediatric Formulations Developed by Extrusion-Based 3D Printing: From Past Discoveries to Future Prospects. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024 Mar 22;(16):441. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/4/441>
27. Tagami T, Ito E, Kida R, Hirose K, Noda T, Ozeki T. 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Feb 1;594. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320311030>
28. Pereira GG, Figueiredo S, Fernandes AI, Pinto JF. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Aug 22;12. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/9/795>
29. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, et al. I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Nov 17;12. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/11/1100>

30. Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm* [Internet]. 2016 Jul 25;509:255–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316304161>
31. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm* [Internet]. 2017 Aug 30;529:285–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517317305902>
32. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int J Pharm* [Internet]. 2020 Aug 30;586. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517320305780>
33. Shen X, Naguib HE. A robust ink deposition system for binder jetting and material jetting. *Addit Manuf* [Internet]. 2019 Oct 1;29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214860419301691>
34. Cailleaux S, Sanchez-Ballester NM, Gueche YA, Bataille B, Soulairol I. Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2021 Feb 10;330:821–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365920306374>
35. Yu I, Chen RK. A Feasibility Study of an Extrusion-Based Fabrication Process for Personalized Drugs. *J Pers Med* [Internet]. 2020 Mar 4;10. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/1/16>
36. Cheng Y, Qin H, Acevedo NC, Shi X. Development of methylcellulose-based sustained-release dosage by semisolid extrusion additive manufacturing in drug delivery system. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* [Internet]. 2021 Feb 9;109:257–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.34697>
37. Yan TT, Lv ZF, Tian P, Lin MM, Lin W, Huang SY, et al. Semi-solid extrusion 3D printing ODFs: an individual drug delivery system for small scale pharmacy. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2020 Apr 2;46(4):531–8.

- Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2020.1734018>
38. Shi K, Tan DK, Nokhodchi A, Maniruzzaman M. Drop-On-Powder 3D Printing of Tablets with an Anti-Cancer Drug, 5-Fluorouracil. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 Apr 1;11. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/4/150>
 39. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing. *Int J Pharm* [Internet]. 2015 Oct 30;494:554–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315002331>
 40. Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, Baier A, Stoyanov E, Quodbach J. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *Int J Pharm* [Internet]. 2018 Jan 30;555:198–206. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851731830872X>
 41. Innovative Delivery Systems for Paediatric Medicines : Technology Landscape. World Health Organization; 2021.
 42. Cui M, Pan H, Su Y, Fang D, Qiao S, Ding P, et al. Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2021 Aug 1;11(8):2488–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383521000873>
 43. Konta A, García-Piña M, Serrano D. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* [Internet]. 2017 Sep 22;4. Available from: <https://www.mdpi.com/2306-5354/4/4/79>
 44. El Aita I, Breitzkreutz J, Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2019 Jan 1;134:29–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641118309044>

45. Imbriano A, Fratini C, Bondi G, D'Abbrunzo I, Bertoni S, Tiboni M, et al. 3D-printed chewable gummy tablets: A new tool for oral amoxicillin administration in paediatric population. *Int J Pharm* [Internet]. 2025 May 30;677. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851732500482X>
46. Patel H, Raje V, Maczko P, Patel K. Application of 3D printing technology for the development of dose adjustable geriatric and pediatric formulation of celecoxib. *Int J Pharm* [Internet]. 2024 Feb 23;655. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517324001753>
47. Funk NL, Januskaite P, Beck RCR, Basit AW, Goyanes A. 3D printed dispersible efavirenz tablets: A strategy for nasogastric administration in children. *Int J Pharm* [Internet]. 2024 Jun 2;660. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517324005337>
48. Herrada-Manchón H, Rodríguez-González D, Alejandro Fernández M, Suñé-Pou M, Pérez-Lozano P, García-Montoya E, et al. 3D printed gummies: Personalized drug dosage in a safe and appealing way. *Int J Pharm*. 2020 Sep 25;587.
49. Boniatti J, Januskaite P, Fonseca LB da, Viçosa AL, Amendoeira FC, Tuleu C, et al. Direct Powder Extrusion 3D Printing of Praziquantel to Overcome Neglected Disease Formulation Challenges in Paediatric Populations. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Jul 21;13. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/8/1114>
50. Stoops M, Do B, Ramos S, Tan BX, Sheng Chua NY, Mazet R, et al. Clinical implementation of a paediatric 3D-printed combination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim. *Int J Pharm*. 2025 May 15;676.
51. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharm Res* [Internet]. 2018 Feb 16;35(2):34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-017-2284-2>
52. Rycerz K, Stepien KA, Czapiewska M, Arafat BT, Habashy R, Isreb A, et al. Embedded 3D Printing of Novel Bespoke Soft Dosage Form Concept

- for Pediatrics. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 Nov 26;11. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/12/630>
53. Karavasili C, Gkaragkounis A, Moschakis T, Ritzoulis C, Fatouros DG. Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2020 Apr 30;147. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098720300804>
54. Basit WA, Trenfield JS. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy [pharmaceutical-journal.com/article/research/3d-printing-of-pharmaceuticals-and-the-role-of-pharmacy](https://www.pharmaceutical-journal.com/article/research/3d-printing-of-pharmaceuticals-and-the-role-of-pharmacy). *Pharm J*. 2022 Mar 30;1–30.
55. Mfoafo KA, Omidian M, Bertol CD, Omid Y, Omidian H. Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Mar 15;597. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321001009>
56. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TCG, Rademaker CMA, et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2017 Feb 7;18(2):241–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-016-0558-3>