



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IMPRESSÃO 3D

Trabalho submetido por
Ana Filipa Segurado Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IMPRESSÃO 3D

Trabalho submetido por
Ana Filipa Segurado Costa
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

novembro de 2020

Dedicatória

“Effort won’t betray you.”

-Anónimo

À minha família, por me ensinar que com esforço tudo é possível.

Agradecimentos

Quero começar por agradecer à minha orientadora, Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes, por me ter dado esta oportunidade. Obrigada por toda a ajuda, paciência, transmissão de conhecimentos e disponibilidade incondicional. Sem si isto não teria sido possível.

Aos meus pais, António e Dora, à minha avó Antónia e ao meu irmão Pedro por todo o apoio que me têm dado ao longo de todo o meu percurso. Foram e serão sempre um grande exemplo para mim. Obrigada por fazerem de mim uma pessoa melhor e por me ensinarem que desistir não é uma solução. Ainda agradecer à minha restante família por toda a alegria e positivismo que me transmitem.

Ao Philipp, por todo o carinho e apoio. Obrigada por sempre acreditares em mim.

À minha melhor amiga Maria e à minha cunhada Margarida por toda a disponibilidade e apoio durante a realização deste trabalho.

Não poderia deixar de agradecer a quem fez parte deste percurso desde o início, obrigada à Beatriz Meliço e à Daniela Paixão pela vossa amizade que levarei certamente comigo para a vida. Sem vocês, tudo teria sido mais difícil. À restante turma por também ter ajudado a tornar este caminho ainda mais enriquecedor.

Quero deixar também um agradecimento ao Instituto Universitário Egas Moniz, ao seu corpo docente e não docente, por terem tornado a faculdade a minha segunda casa. Agradeço também à equipa da Farmácia Portugal e do Hospital São Bernardo pela integração nas suas equipas e toda a transmissão de conhecimentos.

Por último e não menos importante, ao meu avô que tenho a certeza de que está a olhar por mim e orgulhoso de estar a terminar esta etapa.

Obrigada a todos por me ajudarem a crescer.

Resumo

A variabilidade genética representa um grande obstáculo para a indústria farmacêutica. Cada vez mais se reconhece a importância de substituir os fármacos convencionais, que são produzidos considerando a população como um todo, por medicamentos que sejam adaptados a cada indivíduo, *i.e.* personalizados. O uso da impressão 3D, ou fabrico aditivo, tem vindo a ser explorado, quer no contexto industrial, quer na farmácia comunitária e hospitalar, por permitir a dinamização e personalização de formas farmacêuticas, como forma de solucionar este problema. Embora o primeiro medicamento desta categoria aprovado pela FDA tenha sido fabricado pelo método aditivo por jato de aglutinante, é a modelagem por deposição de material fundido que apresenta mais estudos nesta área e uma maior potencialidade, devido aos seus baixos custos e a possibilidade de associação com a extrusão a quente.

Nesta monografia, são revistas várias técnicas de impressão 3D, bem como as suas vantagens e desvantagens, e os estudos sobre a sua aplicação na produção de formas farmacêuticas. Além das técnicas anteriormente referidas, são também apresentadas a pressão assistida por micro-seringas, a sinterização seletiva a laser, a estereolitografia, o processamento digital de luz e a impressão por jato de tinta. Todas as técnicas demonstraram a sua utilidade na área farmacêutica.

Apesar dos benefícios destas técnicas, são necessários ainda mais estudos que garantam a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos impressos. É também premente que as entidades reguladoras publiquem um guia acerca do controlo de qualidade, regras de produção e lista de matérias primas cuja utilização é segura. Futuramente, estas técnicas podem vir a ser utilizadas nas farmácias hospitalares e comunitárias, de forma a permitirem a produção de medicamentos no local de dispensa ou tratamento.

Palavras chave: Impressão 3D; Fabrico aditivo; Medicamentos personalizados; Modelagem por deposição de material fundido.

Abstract

Genetic variability is a major issue in the pharmaceutical industry. Instead of the conventional drugs that are produced by considering the population as a whole, it is essential to produce drug delivery systems that are adapted to each individual, *i.e.* personalized. The use of 3D printing, also known as additive manufacturing, has been exploited, both in industrial and the community or hospital pharmacy context, since it allows the dynamization and customization of pharmaceutical forms, as a mean to solve the problem. Although the first FDA approved 3D printed drug was produced using the binder jetting additive procedure, the fused deposition modeling technique has more studies in this area and a greater potential, due to its low costs and possibility of association with hot-melt extrusion.

This monograph reviews several 3D printing techniques, as well as their advantages and disadvantages, and the studies on their applicability to the production of pharmaceutical dosage forms. Besides the techniques already mentioned, are also presented: pressure assisted by micro-syringes, selective laser sintering, stereolithography, digital light processing and inkjet printing. All these techniques have studies that show their use in the pharmaceutical area.

Despite the strengths of these techniques, further studies are needed. It is also needed that regulatory authorities create a guide on quality control, production rules and a list of materials that can be used. In the future, these techniques may be used in hospital and community pharmacies in order to allow the production of drugs at the place of dispensation or treatment.

Keywords: 3D printing; Additive manufacturing; Personalized Medicines; Fused deposition modeling.

Índice geral

1. Introdução.....	11
2. Técnicas de impressão tridimensional.....	13
2.1 Sistemas baseados na extrusão (<i>extrusion-based systems</i>).....	13
2.1.1 Modelagem por deposição de material fundido e a extrusão a quente	13
2.1.2 Pressão assistida por micro-seringas.....	22
2.2 Sistemas baseados em pó	26
2.2.1 Fabrico aditivo por jato de aglutinante	26
2.2.2 Sinterização seletiva a laser.....	29
2.3 Sistemas tridimensionais baseados em resinas (<i>resin-based 3D systems</i>).....	32
2.3.1 Estereolitografia (<i>stereolithography</i>).....	33
2.3.2 Processamento digital de luz	35
2.4 Sistemas baseados em gotas (<i>droplet-based systems</i>)	37
2.4.1 Impressão por jato de tinta	37
3. Regulamentação da produção de medicamentos por impressão 3D	41
4. Impacto das técnicas de impressão 3D nas farmácias hospitalares e comunitárias	45
5. Conclusões e perspetivas futuras	49
6. Bibliografia	51

Índice de figuras

Figura 1: Evolução do número de artigos publicados por anualmente relativos à impressão tridimensional de medicamentos (www.sciencedirect.com, em maio de 2020)	12
Figura 2: Esquema da modelagem por deposição de material fundido (adaptado de Zhang et al., 2018)	14
Figura 3: Árvore de decisão na escolha de polímeros para HME acoplado a FDM (adaptado de Pereira et al., 2020)	16
Figura 4: Esquema da técnica HME (adaptado de Tan, Maniruzzaman, & Nokhodchi, 2018)	17
Figura 5: Cápsula Can (A) e cápsula Super H (B) (Matijašić et al., 2019)	20
Figura 6: Esquema da pressão assistida por micro-seringas (Q. Li et al., 2018).....	22
Figura 7: Sistemas gastro retentivos impressos (modelo 1, modelo 2 e modelo 3) (Wen et al., 2019).....	25
Figura 8: Esquema de binder jetting (adaptado de Trenfield et al., 2018).....	27
Figura 9: Esquema da sinterização a laser (adaptado de Goodridge & Ziegelmeier, 2017)	30
Figura 10: Comprimidos de paracetamol com estrutura giróide impressos com diferentes polímeros (Fina et al., 2018)	31
Figura 11: Esquema da estereolitografia efetuada de baixo para cima (adaptado de Robles Martinez et al., 2018)	34
Figura 12: Esquema da estereolitografia efetuada de cima para baixo (adaptado de Robles Martinez et al., 2018)	34
Figura 13: Esquema do processamento digital de luz (adaptado de Greguric, 2019) ...	36
Figura 14: Representação esquemática da técnica DOD (adaptado de Martin, Hoath, & Hutchings, 2008).....	38
Figura 15: Aplicabilidade das técnicas de impressão 3D numa farmácia hospitalar (adaptado de Zhu et al., 2020)	45
Figura 16: Filme orodispersível de haloperidol contendo um código bidimensional impresso (Oh et al., 2020)	47

Lista de abreviaturas

FDA: *Food and Drug Administration*

FDM: *Fused deposition modeling*

FFF: *Fused filament fabrication*

HME: *Hot-melt extrusion*

CAD: *Computer-aided design*

PLA: *Ácido polilático*

PVA: *Álcool polivinílico*

PAM: *Pressure-assisted microsyringes*

PVA-PEG: *Polietileno glicol - álcool polivinílico*

PVP-PVAc: *Poli-n-vinilpirrolidona-polivinil acetato*

HPMC: *Hidroximetilpropilcelulose*

BJ-AM: *Binder jetting additive manufacturing*

PEG: *Polietilenoglicol*

SLS: *Selective laser sintering*

SLA: *Estereolitografia*

DLP: *Digital light processing*

PEGDA: *Polietileno glicol diacrilato*

IJ: *Inkjet printing*

CIJ: *Continuous inkjet printing*

EET: *Emerging Technology Team*

CDER: *Center for Drug Evaluation and Research*

EMA: *Agência Europeia do Medicamento*

1. Introdução

A variabilidade genética é um dos obstáculos com que, cada vez mais, a indústria farmacêutica se depara. Tal facto, deve-se à multiplicidade de características farmacogenómicas e farmacocinéticas apresentadas por indivíduos de raças, idades e sexo diferentes. Surge, então, a necessidade de produzir medicamentos cada vez mais adequados a cada indivíduo (Zhang, Vo, Feng, Bandari, & Repka, 2018). Por outro lado, o fabrico de medicamentos com diversas dosagens é limitado pelo elevado custo associado às alterações das linhas de produção industrial. Além disto, o desenvolvimento de novos medicamentos é um processo complexo, dispendioso e demorado (Zhang et al., 2018). Assim, a impressão tridimensional (3D) surge como uma nova alternativa para a produção de medicamentos personalizados, com novas dosagens e perfis de libertação prolongada ou outros mais complexos (Zhang et al., 2018).

Através de modelos digitais, a impressão 3D, também conhecida por fabrico aditivo, recorre à produção camada por camada, o que permite produzir modelos tridimensionais (Norman, Madurawe, Moore, Khan, & Khairuzzaman, 2017). O fabrico aditivo é visto como um subgrupo da rápida prototipagem, que consiste num conjunto de técnicas usadas no fabrico rápido de modelos e protótipos (Prasad & Smyth, 2016).

A obtenção do modelo digital é feita através de programas informáticos, sendo denominado como ficheiro CAD (*computer-aided design*) (Goole & Amighi, 2016). Este ficheiro descreve o modelo tridimensional a ser impresso geometricamente e indica as respetivas medidas (Goole & Amighi, 2016).

Em agosto de 2015, foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) o primeiro medicamento produzido por impressão 3D – Spritam®, comprimidos orodispersíveis de levetiracetam – o que representou um marco importante na indústria farmacêutica, tendo a produção de formas farmacêuticas por impressão 3D vindo a crescer e a ser mais utilizada desde então (Norman et al., 2017; Prasad & Smyth, 2016). Este crescimento está bem patente no número de artigos publicados anualmente desde 2010, conforme pesquisa efetuada na base de dados *Science Direct* (em maio de 2020), utilizando as palavras-chave ‘*3D printing*’ e ‘*drug delivery*’, cujos resultados se apresentam na Fig.1. Relativamente a 2020 (não representado na figura), no início de novembro, foram já obtidos 1419 resultados, o que nos permite extrapolar que até ao final do ano, terá sido publicado um número bastante superior de artigos em relação ao ano passado. De salientar que a maioria dos estudos se referem a formulações orais, o que é

expectável uma vez que esta via continua a ser a preferida e a mais utilizada pelos doentes (Jamróz, Szafraniec, Kurek, & Jachowicz, 2018).

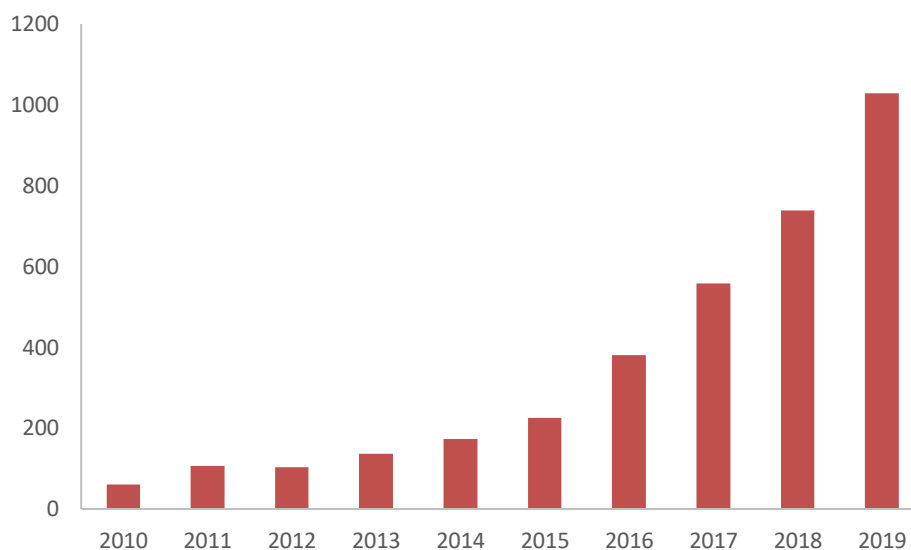


Figura 1: Evolução do número de artigos publicados por anualmente relativos à impressão tridimensional de medicamentos (www.sciencedirect.com, em maio de 2020)

A impressão 3D destaca-se pela possibilidade que oferece de produzir medicamentos imediatamente no local de tratamento ou dispensa, com a vantagem de serem personalizáveis de forma a corresponder o máximo possível às necessidades dos doentes (Melocchi, Uboldi, Maroni, et al., 2020). Para além disto, dispensam os ensaios de estabilidade (Melocchi, Uboldi, Maroni, et al., 2020).

Outros benefícios associados à utilização do fabrico aditivo incluem a possibilidade de criar e controlar o perfil de libertação e a distribuição espacial dos fármacos, produção de formas farmacêuticas com geometrias complexas, utilização de ínfimas quantidades de fármaco e redução dos desperdícios. São estes os fatores que permitem a individualização terapêutica e um maior aproveitamento dos recursos (Prasad & Smyth, 2016).

A presente monografia pretende abordar algumas das técnicas de impressão 3D de medicamentos e as formas farmacêuticas que se podem produzir, bem como as potencialidades e limitações das mesmas.

2. Técnicas de impressão tridimensional

2.1 Sistemas baseados na extrusão (*extrusion-based systems*)

A indústria farmacêutica tem vindo a recorrer às tecnologias baseadas nos métodos de extrusão com o intuito de ultrapassar os obstáculos que as formas farmacêuticas convencionais apresentam. Os métodos de extrusão podem ser subdivididos em diferentes técnicas, a maioria das quais se baseiam no uso de calor (Zhang et al., 2018).

2.1.1 Modelagem por deposição de material fundido e a extrusão a quente

A modelagem por deposição de material fundido, também conhecida por *fused deposition modelling* (FDM) ou *fused filament fabrication* (FFF), foi desenvolvida por Scott Grump em 1998 (Awad, Trenfield, Gaisford, & Basit, 2018). Este processo de impressão envolve a deposição sequencial de camadas de um polímero termoplástico contendo o fármaco, material que é extrudido a quente através de um bico (*nozzle*). Esta abordagem permite ao fabricante ter um controlo sobre a arquitetura interior e exterior da forma farmacêutica produzida (Kollamaram et al., 2018).

Esta técnica é a mais utilizada na indústria farmacêutica e a que apresenta mais estudos, sendo que nos últimos 5 anos houve um aumento de 2000% no número de artigos em que esta é usada (Awad, Trenfield, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2018; Melocchi, Uboldi, Cerea, et al., 2020). Esta evolução pode atribuir-se ao facto de ser a que apresenta menores custos e uma maior facilidade na aquisição de impressoras (Awad, Trenfield, Goyanes, et al., 2018). Em 2014 foi utilizada pela primeira vez esta técnica para produzir formulações orais (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018). A técnica FDM tem vindo a ser reconhecida pela indústria farmacêutica por permitir a liberdade de trabalhar com concentrações de fármaco diferentes das convencionais e com formas farmacêuticas cuja dimensão é personalizada, permitindo assim otimizar as já existentes (Kollamaram et al., 2018).

À semelhança de outros processos de impressão tridimensional, a produção por FDM é constituída por 3 etapas: 1) criação de um modelo 3D recorrendo ao *software* CAD; este modelo é dividido em camadas horizontais e, ao ser aberto com o programa da impressora, é convertido para o tipo de ficheiro de estereolitografia (.stl) (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018); 2) introdução na impressora do filamento escolhido, ou seja, o material que vai dar origem ao modelo e 3) impressão do produto final.

Nesta técnica, o filamento introduzido sofre um processo térmico ao entrar em contacto com duas peças que se encontram aquecidas (Chia & Wu, 2015). O material é fundido e extrudido através de um pequeno bico, ocorrendo então a distribuição e deposição do material fundido, camada por camada, na superfície de construção, onde solidifica (Chia & Wu, 2015). De acordo com a maioria da literatura existente, a técnica FDM recorre a temperaturas de extrusão durante a impressão que vão desde os 150°C aos 230°C (Kollamaram et al., 2018). Apresenta-se, na Figura 2, um esquema desta técnica.

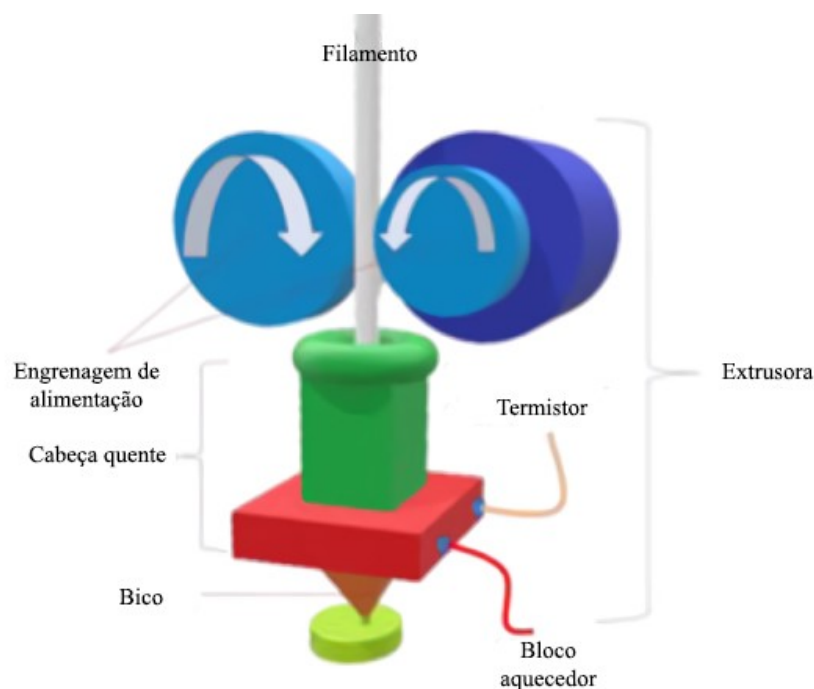


Figura 2: Esquema da modelagem por deposição de material fundido (adaptado de Zhang et al., 2018)

A modelagem por deposição de material fundido, por recorrer a um processo térmico, implica que os materiais possuam três características importantes: resistência à degradação pelo calor, boa difusão térmica e reologia adequada (Chia & Wu, 2015). Os materiais utilizados nesta tecnologia incluem termoplásticos, ceras, pastas e geles em forma de filamento (McMains, 2005). Porém, é de salientar que muitos destes materiais não são considerados seguros para administração humana (Miller, McConville, Robert O., & W. McGinity, 2006). Alguns termoplásticos já comercializados e utilizados pela indústria farmacêutica incluem o ácido polilático (PLA) e o álcool polivinílico (PVA). O

PLA é um polímero biodegradável e o PVA um polímero solúvel em água, normalmente utilizado em formulações orais como aglutinante, agente capaz de controlar a libertação do fármaco, ou como co-formador para dispersões amorfas sólidas (Prasad & Smyth, 2016). Uma das maneiras de introduzir o fármaco nos filamentos, é submergi-los numa solução de fármaco durante um determinado período de tempo (Goyanes, Buanz, Basit, & Gaisford, 2014). No entanto, este método revelou-se pouco vantajoso na percentagem de fármaco que é absorvida baseada em estudos realizados com filamentos de álcool polivinílico (Goyanes et al., 2014). Dadas estas limitações, a indústria farmacêutica recorre muitas vezes à extrusão a quente, também conhecida como *hot-melt extrusion* (HME), sendo esta associação recomendada pela FDA e considerada fundamental (McMains, 2005; Zhang et al., 2018). Com o auxílio da HME, é possível produzir filamentos com materiais que são seguros para ingestão humana e aumentar ainda a solubilidade dos fármacos ao produzir filamentos que já o possuem na sua constituição (Miller et al., 2006; Thakkar, Thakkar, Pillai, Ashour, & Repka, 2020). Foi recentemente publicada uma extensa revisão dos polímeros que podem ser processados por HME acoplado ao FDM, que ajuda o formulador na sua seleção tendo em consideração as características do fármaco e da forma farmacêutica que se pretende produzir (Pereira, Figueiredo, Fernandes, & Pinto, 2020).

Ao recorrer à extrusão a quente, é necessário escolher matérias-primas que sejam compatíveis com o princípio ativo escolhido, a forma farmacêutica e a forma de produção, visto que também este processo inclui elevadas temperaturas (Thakkar et al., 2020). Além disto, é preciso ter em conta que alguns dos materiais normalmente utilizados na HME podem não ser compatíveis com a FDM devido às temperaturas ainda mais elevadas. Uma árvore de decisão em relação às matérias-primas que devem ser selecionados consoante as necessidades é apresentada na Fig. 3 (Pereira et al, 2020). Atualmente existe também uma base de dados *online*, a M3DISEEN (<http://m3diseen.com/predictions/>), criada com recurso à inteligência artificial, que permite prever os melhores parâmetros para a extrusão e impressão que devem ser utilizados consoante os materiais escolhidos (Elbadawi et al., 2020).

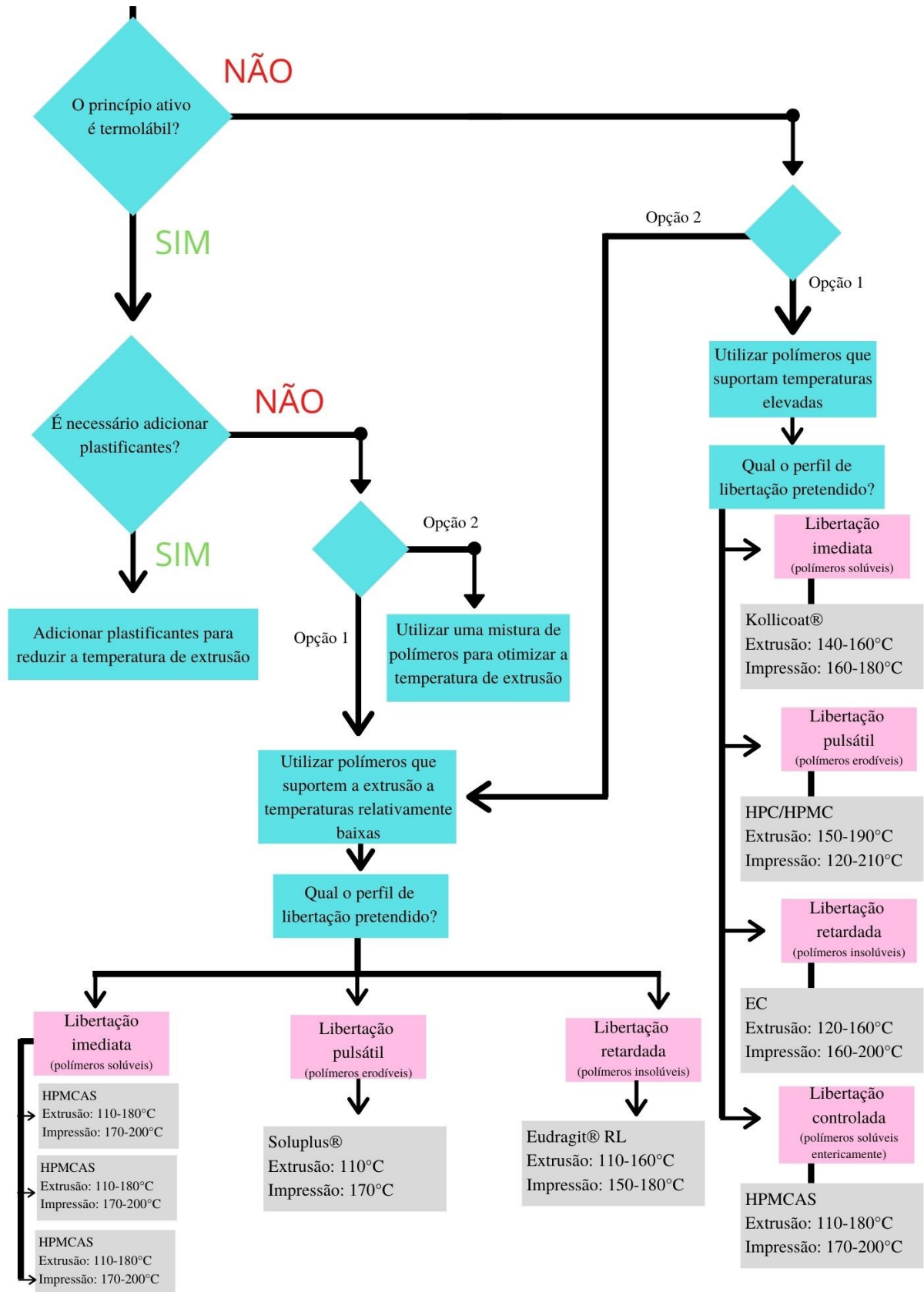


Figura 3: Árvore de decisão na escolha de polímeros para HME acoplado a FDM (adaptado de Pereira et al., 2020)

Ao contrário do que se verifica noutras indústrias, a utilização da extrusão a quente requer que a indústria farmacêutica garanta que o material do equipamento não irá alterar a composição dos filamentos produzidos por adsorção. A HME inicia-se com a introdução da mistura de pós numa tremonha acoplada ao extrusor, mistura que é depois puxada para o tambor rotativo, onde é misturada e aquecida (Thakkar et al., 2020). Dependendo do equipamento utilizado, o tambor pode ter sempre a mesma temperatura, ou temperaturas diferentes em zonas distintas (Thakkar et al., 2020). Este passo é considerado crucial, já que é nesta altura que a mistura é fundida e solubilizada a nível molecular. Por fim, a mistura sai do equipamento através de um orifício (bico) que a molda em forma de filamento (Patil, Tiwari, & Repka, 2016). Uma representação esquemática desta técnica pode ser observada na Figura 4.

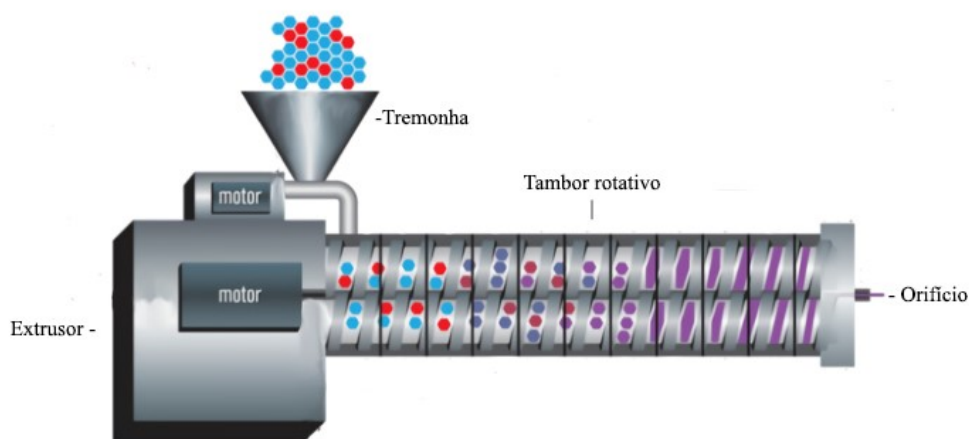


Figura 4: Esquema da técnica HME (adaptado de Tan, Maniruzzaman, & Nokhodchi, 2018)

Existem dois tipos de equipamentos de extrusão a quente: o extrusor de parafuso único e o extrusor de parafuso duplo (Tan et al., 2018). Tal como o nome indica, os equipamentos diferem no número de parafusos que se encontram no interior do tambor rotativo, responsáveis pela mistura. Apesar do extrusor de parafuso único ser mais vantajoso a nível económico e mais simples mecanicamente, apresenta uma maior tendência a sobreaquecer a mistura (Tan et al., 2018). Por sua vez, o extrusor de parafuso duplo apresenta uma maior eficácia na mistura dos pós e uma maior facilidade na sua alimentação (Patil et al., 2016).

Existem vários critérios que devem ser cumpridos pelos filamentos de forma a serem considerados aptos a serem utilizados para FDM: o diâmetro (1,75-3,00 mm), a uniformidade do diâmetro (consistente), a rigidez (~1000 N/m), a fragilidade (~0,15-

0,2% Pa 10⁴) e a ausência de rugosidades (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018). Caso estes parâmetros não sejam respeitados, vários problemas podem surgir, tais como a quebra do filamento durante a impressão ou a impossibilidade da sua introdução na impressora (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018). Outros parâmetros que devem ser tidos em conta no processamento por FDM incluem o diâmetro do bico, a temperatura a que a impressora é operada e a velocidade de impressão (Prasad & Smyth, 2016). Todos estes parâmetros devem ser otimizados e adequados dependendo dos materiais utilizados (Prasad & Smyth, 2016). É necessário também ter em conta as condições de armazenamento dos filamentos antes de serem utilizados para impressão. Macedo et al, (2020) recorreram à HME para produzir filamentos de PVA e paracetamol. Posteriormente, os filamentos foram impressos por FDM para produzir comprimidos de paracetamol. Apesar desta associação ter sido possível, o paracetamol quando presente em maiores quantidades, reagiu com o PVA. Os autores concluíram também que as condições de armazenamento influenciam diretamente os filamentos de PVA, sendo que quando armazenados num ambiente húmido, conseguiam aumentar a sua plasticidade tendo consequentemente um melhor desempenho na impressão (Macedo et al., 2020).

As vantagens da técnica FDM incluem a possibilidade de produzir medicamentos com diferentes propriedades estruturais recorrendo a filamentos produzidos pela extrusão a quente. A uma escala laboratorial a FDM pode ser preferível às técnicas convencionais devido às vantagens económicas que apresenta (Zhang et al., 2018). Esta tecnologia tem o potencial de veicular fármacos a alvos específicos no organismo humano devido à grande quantidade de matrizes poliméricas disponíveis, permitindo produzir dosagens diferentes das já existentes, com perfis de libertação prolongada ou imediata sem recorrer à necessidade de processos adicionais, como a utilização de um revestimento (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018). Para além disso, permite modificar as propriedades dos fármacos durante a impressão ou mediante a produção de filamentos pela técnica HME.

As formas farmacêuticas que podem ser produzidas pela técnica FDM incluem comprimidos, cápsulas, anéis vaginais e sistemas transdérmicos (Awad, Trenfield, Gaisford, et al., 2018).

Os anéis vaginais comercializados atualmente possuem sempre a mesma forma, tamanho e doses, o que pode não ser adequado para todas as mulheres (Fu, Yu, & Jin, 2018). Recorrendo a FDM, foi possível produzir anéis vaginais de progesterona com diversas formas: “O”, “Y” e “M”, tendo sido utilizados excipientes como o polietileno glicol e o polissorbatato na produção dos filamentos (Fu et al., 2018). Apesar das elevadas

temperaturas usadas não ocorreu degradação da formulação e os sistemas vaginais apresentaram liberação sustentada do princípio ativo durante 7 dias (Fu et al., 2018). O anel com forma de “O” revelou ser o que apresentava melhores valores de dissolução (Fu et al., 2018).

O aripripazol é um fármaco com ação antipsicótica sendo as formulações orais orodispersíveis consideradas de grande interesse pela indústria farmacêutica (Jamróz et al., 2017). No entanto, estas apresentam como principal desvantagem uma baixa solubilidade do fármaco (Jamróz et al., 2017). A técnica FDM foi considerada para solucionar este problema sendo que, utilizando filamentos produzidos por HME com polímeros de PVA, foi possível aumentar significativamente a solubilidade dos comprimidos orodispersíveis de aripripazol (Jamróz et al., 2017). Ao fim de 15 minutos nos ensaios de dissolução, os comprimidos produzidos por FDM já tinham libertado 95% do princípio ativo o que representou um acréscimo de 20% relativamente aos comprimidos produzidos por métodos convencionais (Jamróz et al., 2017). É também nos princípios ativos degradados por baixos valores de pH ou nos que irritam a mucosa gástrica que estas técnicas podem vir desempenhar um papel importante (Nober et al., 2019). O processo de produzir revestimentos entéricos é demorado podendo a FDM torná-lo mais rápido e simples (Nober et al., 2019).

Manter sempre a mesma concentração plasmática de fármaco pode não ser vantajoso em todo o tipo de patologias (Dumpa, Bandari, & Repka, 2020). Doenças como a angina de peito, a artrite reumatoide e a asma brônquica são reguladas pelo ciclo circadiano, requerendo assim a administração de medicamentos a horas específicas do dia. Para estas patologias, os sistemas cronotrópicos são os mais indicados por aumentarem a adesão à terapêutica por parte destes doentes e diminuírem as reações com outros medicamentos (Dumpa et al., 2020). Neste estudo foram produzidos filamentos de etilcelulose e hidroxipropilcelulose através da HME que, por sua vez, foram utilizados em FDM na produção de revestimentos gastro retentivos flutuantes com várias espessuras, aplicados a comprimidos de teofilina (Dumpa et al., 2020). Através de ensaios de dissolução observou-se a liberação do fármaco sempre dentro de 30 minutos a 6 horas após o início dos mesmos, verificando-se que a proporção de etilcelulose nos revestimentos é um dos fatores que influencia significativamente o período de liberação do fármaco (Dumpa et al., 2020). À semelhança do estudo anterior, foram produzidos dois sistemas para veiculação de fármacos: 1) a cápsula Can (Fig. 5A) de parede dupla constituída por dois compartimentos com o mesmo volume; 2) a cápsula Super H (Fig.

5B), constituída por uma estrutura central cilíndrica e mais duas cápsulas de diferentes espessuras (0,2; 0,3; 0,4; e 0,5 mm). Na produção de ambas as cápsulas, bem como das estruturas internas, foram utilizados filamentos de PVA. Foram escolhidos dois princípios ativos, em forma de pó: o ácido ascórbico e a dronedarona, de forma a testar a utilização de ambos concomitantemente (Matijašić et al., 2019).

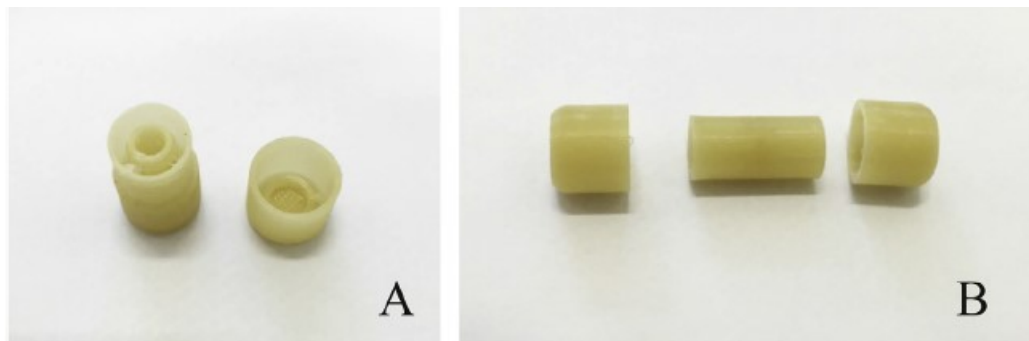


Figura 5: Cápsula Can (A) e cápsula Super H (B) (Matijašić et al., 2019)

Quando testados separadamente, a cápsula Can libertou o princípio ativo mais tardiamente (10% após 92 minutos) comparativamente com as cápsulas Super H de diferentes espessuras. Ao serem testados juntos, o ácido ascórbico foi introduzido na estrutura central cilíndrica da cápsula Super H e no compartimento mais externo da cápsula Can. Nos restantes compartimentos foi introduzida a dronedarona; desta forma, o ácido ascórbico foi libertado primeiro (Matijašić et al., 2019). O estudo conseguiu demonstrar a possibilidade de recorrer a FDM na produção destas estruturas, tendo sido ainda possível prever o tempo de libertação de ambas através da espessura das membranas. A cápsula Can revelou maior potencial na veiculação de dois fármacos por apresentar uma diferença de 1 hora na libertação dos dois princípios ativos diferentes (Matijašić et al., 2019).

Foi também através destas técnicas que foi produzido o primeiro sistema transdérmico de montelukaste (Azizoğlu & Özer, 2020). A relevância desta forma farmacêutica para este princípio ativo passa pelo facto de este ser muito metabolizado no fígado por efeito de primeira passagem. Foram produzidos filamentos com diferentes misturas de *Kolliphor P188*, PEG e *Kollidon 12PF* que foram posteriormente impressos por FDM, para produzir sistemas transdérmicos (20 x 20 x 0,4 mm). Os sistemas produzidos com os filamentos com maior percentagem de PEG apresentaram perfis de libertação mais rápido (Azizoğlu & Özer, 2020).

Outro estudo recorreu também a estas técnicas para produzir comprimidos com dois princípios ativos diferentes – metformina e glimepirida – dois antidiabéticos frequentemente prescritos em conjunto (Gioumouxouzis et al., 2018). No entanto, por possuírem posologias diferentes, a adesão à terapêutica por vezes é reduzida. Assim, ambos os princípios ativos fazem parte destes comprimidos possuindo apenas perfis de libertação diferentes – a metformina por libertação prolongada recorrendo ao polímero Eudragit e a glimepirida por libertação imediata com PVA (Gioumouxouzis et al., 2018).

Além da associação da FDM com a HME, estas duas podem ainda ser associadas a outras técnicas de impressão 3D como foi o caso de um estudo no qual foram produzidos sistemas muco adesivos de dimensões de 20 x 20 mm com absorção bucal de lidocaína e cetoprofeno (Eleftheriadis et al., 2020). Foram fabricados filamentos contendo cetoprofeno por extrusão a quente, que foram depois utilizados na produção por FDM dos sistemas mucoadesivos. Os sistemas foram revestidos num dos lados por uma camada de etilcelulose de forma a garantir a libertação dos princípios ativos apenas do lado da mucosa. Posteriormente, com auxílio da impressão por jato de tinta (descrita adiante neste trabalho), foi adicionada ao sistema a lidocaína por ser um princípio ativo termolábil (Eleftheriadis et al., 2020).

Apesar das vantagens anteriormente nomeadas, a FDM apresenta algumas limitações. O principal problema associado a esta técnica advém das elevadas temperaturas a que o fármaco é exposto durante a impressão, possibilitando a sua degradação (Kollamaram et al., 2018). Além disto, o envelhecimento dos filamentos pode levar a interações entre os seus constituintes e a modificação do teor de humidade pode levar a alterações na estabilidade, como recristalização do princípio ativo (Jamróz et al., 2018). Isto pode influenciar as propriedades mecânicas dos filamentos, resultando num aumento da sua fragilidade (Jamróz et al., 2018) e impossibilidade de impressão. Outra desvantagem é a impressão lenta (Norman et al., 2017).

Perante a principal desvantagem, existem atualmente alguns estudos que testam a hipótese de utilizar a técnica FDM recorrendo a temperaturas mais reduzidas (Kollamaram et al., 2018). Alguns fármacos, podem vir a beneficiar desta mudança, como é o caso do ramipril que foi utilizado para produzir comprimidos através da técnica FDM a 90°C com os excipientes poliméricos *Kollidon V64* e *Kollidon 12PF* (Kollamaram et al., 2018). Não ocorreu degradação do princípio ativo e inclusivamente os comprimidos apresentaram um perfil de libertação mais rápido do que comprimidos produzidos por forma convencional (Kollamaram et al., 2018). Apesar disto, para se proceder à FDM

com temperaturas reduzidas é necessário encontrar e testar mais excipientes que tenham também pontos de fusão mais baixos de forma a se adequarem às temperaturas reduzidas (Kollamaram et al., 2018).

2.1.2 Pressão assistida por micro-seringas

A pressão assistida por micro-seringas, também conhecida por *pressure-assisted microsyringes* (PAM), é uma técnica de impressão 3D que, embora pertença aos sistemas baseados na extrusão, não recorre a elevadas temperaturas durante o processo de impressão (Goole & Amighi, 2016). Possui também o nome de *pressure-assisted bioprinting* por ser primariamente utilizada pela biotecnologia, na produção de tecidos moles e alimentos (Zhang et al., 2018).

O método da pressão assistida por micro-seringas baseia-se na extrusão de material viscoso semilíquido por meio de uma micro-seringa, como ilustrado na Figura 6. O material é extraído da micro-seringa com ar comprimido, sendo depositado camada por camada (Park et al., 2019).

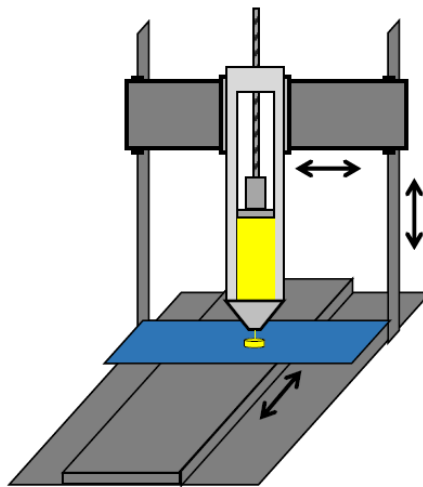


Figura 6: Esquema da pressão assistida por micro-seringas (Q. Li et al., 2018)

Esta técnica é um processo contínuo e que pode ser realizado à temperatura ambiente, sendo estas consideradas as suas principais vantagens (Goole & Amighi, 2016). Os materiais utilizados abrangem soluções, pastas e suspensões (J. Li, Chen, Fan, & Zhou, 2016).

Para serem utilizados na PAM, os materiais devem possuir propriedades como a reticulação polimérica, comportamento pseudoplástico e propriedades reológicas adequadas de modo a não colapsarem durante a impressão (Park et al., 2019). A

viscosidade é o parâmetro mais importante, visto que se for demasiado elevada pode obstruir o bico da impressora e se for excessivamente baixa, não se consegue suportar a estrutura tridimensional (El Aita, Breitzkreutz, & Quodbach, 2019). A hidroximetilpropilcelulose (HPMC) e o poliacrilato são alguns dos polímeros utilizados (Konta, García-Piña, & Serrano, 2017). Os princípios ativos escolhidos devem estar dissolvidos ou dispersos uniformemente no material de impressão (Park et al., 2019).

Em 2014, foi publicado um dos primeiros artigos sobre a impressão de comprimidos com recurso à PAM (Khaled, Burley, Alexander, & Roberts, 2014). Neste estudo, o objetivo era provar que esta técnica pode ser útil na produção de formas farmacêuticas orais de libertação prolongada, tendo sido utilizada a guaifenesina como princípio ativo (Khaled et al., 2014). Como excipientes foi utilizada a HPMC 2910 como aglutinante e o glicolato de amido de sódio do tipo A e a celulose microcristalina 102 como desagregantes. Embora os resultados não tenham sido os esperados, este estudo teve um impacto significativo na demonstração das potencialidades desta técnica (Khaled et al., 2014). Dos mesmos autores, foi publicado outro estudo em 2018, onde foram produzidos comprimidos de libertação imediata de paracetamol (Khaled et al., 2018). A intenção deste estudo foi produzir comprimidos de forma oval e mais pequenos de forma a serem mais facilmente deglutidos. Foi escolhido este princípio ativo devido a algumas barreiras na produção do paracetamol, nomeadamente a compressão direta, quando é necessário ser produzido em altas dosagens. Os comprimidos de paracetamol demonstraram estar conforme os ensaios realizados, tendo os autores novamente demonstrado a potencialidade desta técnica (Khaled et al., 2018).

Também com o intuito de provar que esta técnica pode ser útil na produção de formulações orais, foram produzidos comprimidos de libertação imediata de levetiracetam, escolhido como o princípio ativo modelo (El Aita et al., 2019). Foram utilizados polímeros solúveis em água como o polietilenoglicol-álcool polivinílico (PVA-PEG) e o poli-n-vinilpirrolidona-polivinil acetato (PVP-PVAc). Os comprimidos foram avaliados consoante a sua friabilidade, dissolução e uniformidade de teor (El Aita et al., 2019). Os comprimidos produzidos apenas com PVA-PEG libertaram o princípio ativo após 10 minutos sendo que com a adição do PVP-PVAc este período se alterou para 20 minutos. Concluiu-se que a PAM é uma técnica adequada para a produção de comprimidos (El Aita et al., 2019).

Ainda neste âmbito, os mesmos autores produziram uma formulação semissólida que fosse capaz de aguentar vários dias armazenada e originasse comprimidos de

libertação prolongada. Foi utilizado como princípio ativo novamente o levetiracetam (Aita, Breitzkreutz, & Quodbach, 2020). Como excipientes, à semelhança de alguns dos estudos anteriores, foi utilizada a HPMC como modificador da libertação do princípio ativo e o PVP-PVAc como agente da matriz disperso em dióxido de silício. Na preparação da formulação para impressão, foi inicialmente dissolvido o levetiracetam em água e posteriormente misturado com os restantes excipientes. Posteriormente, parte da formulação foi armazenada a $21,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e 45% de humidade relativa por 5 dias e outra foi utilizada para impressão. Foram impressos 20 comprimidos de cada vez, sendo que cada comprimido demorou cerca de 4 minutos a ser produzido (Aita et al., 2020). Diferiam entre si na quantidade de HPMC. Após o seu fabrico, os comprimidos foram submetidos a um processo de secagem num secador a vácuo, durante 4 horas a 40°C . Nos ensaios de dissolução, os comprimidos com 5% de HPMC libertaram metade do princípio ativo após 4 horas enquanto que os que continham 15% demoraram o dobro do tempo. Através da difração de raios X, foi possível observar que o processo de secagem levou à recristalização do princípio ativo. Apesar deste percalço, foi possível a produção dos comprimidos recorrendo a esta técnica mesmo com o material que ficou armazenado que não perdeu as suas propriedades (Aita et al., 2020).

Noutro estudo recorreu-se à PAM para produzir sistemas flutuantes gastro retentivos (Wen et al., 2019). Esta técnica permite a produção destes sistemas sem a necessidade de utilizar compostos efervescentes e de baixa densidade. Os ginkgolídeos A e B foram o princípio ativo escolhido, sendo compostos naturais que têm vindo a demonstrar a sua eficácia como fator ativador plaquetário e na doença de Alzheimer (Wen et al., 2019). Apesar das suas potencialidades, possuem desvantagens como tempos de semivida reduzidos e o facto de serem facilmente hidrolisados, podendo estas questões ser resolvidas com recurso à PAM. Foi feita uma pasta utilizada para impressão constituída por ginkgolídeos, HPMC, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona e lactose (Wen et al., 2019). Os comprimidos foram impressos de acordo com 3 modelos diferentes (Figura 7), que diferiam entre si na estrutura interna – ângulos de interseção entre os 90° e 120° , preenchimento das camadas e alinhamento.



Figura 7: Sistemas gastro retentivos impressos (modelo 1, modelo 2 e modelo 3) (Wen et al., 2019)

A avaliação da flutuabilidade *in vivo* foi realizada com um grupo de 4 voluntários recorrendo a cintigrafia (Wen et al., 2019). Os comprimidos revelaram possuir resultados satisfatórios ao apresentar uma retenção de 10-12 horas *in vitro* e 8-10 horas *in vivo* e uma libertação controlada de 10-12 horas. O estudo conseguiu demonstrar a potencialidade desta técnica face às convencionais na veiculação complexa de fármacos.

Recentemente, foram também produzidos comprimidos orodispersíveis de levetiracetam com diferentes números de camadas e com dosagens adaptadas para a população pediátrica (El Aita, Rahman, Breitzkreutz, & Quodbach, 2020). Foram utilizados materiais como o PVA-PEG como matriz hidrofílica e o dihidrogenofosfato de sódio dihidratado e o dihidrogenofosfato de potássio como soluções de dissolução (El Aita et al., 2020). Os comprimidos mostraram estar conforme os vários ensaios realizados, tais como a friabilidade, a uniformidade de teor e massa e a desagregação tendo conseguido estes autores novamente demonstrar a potencialidade da PAM (El Aita et al., 2020).

Nesta técnica, após o processo de impressão, é necessário proceder à secagem do material, processo durante o qual é possível que os medicamentos impressos diminuam de tamanho ou sofram degradação (Azad et al., 2020). Para além desta desvantagem, a PAM apresenta ainda uma impressão lenta devido à necessária viscosidade dos materiais e a resolução da impressão depende do tamanho do bico da impressora (J. Li et al., 2016).

Existe ainda uma técnica muito semelhante à PAM, sendo considerada a sua segunda versão – PAM2. A micro-seringa assistida por pistão, é muito semelhante tendo

apenas como diferença a expulsão do material feita por um motor de passo, em vez de por ar comprimido (Park et al., 2019).

2.2 Sistemas baseados em pó

Os sistemas baseados em pó, tal como o nome indica, utilizam como material de construção misturas de pós (Shirazi et al., 2015).

2.2.1 Fabrico aditivo por jato de aglutinante

O fabrico aditivo por jato de aglutinante (*binder jetting additive manufacturing - BJ-AM*) é considerada uma das técnicas mais promissoras na indústria farmacêutica (Trenfield, Madla, Basit, & Gaisford, 2018). Wu et al. (1996) foram os primeiros autores a publicar um estudo sobre esta técnica aplicada à farmácia, onde tentaram produzir um sistema de libertação prolongada. Conforme referido anteriormente, na impressão por BJ-AM o material é utilizado em forma de pó. A impressora, para além da superfície de construção, possui acoplada uma plataforma onde é colocado o material a utilizar para a produção do modelo escolhido (Trenfield et al., 2018). O processo de impressão por BJ-AM é baseado nas impressoras convencionais, podendo ser dividido em 5 etapas (Trenfield et al., 2018). Primeiramente, o bico da impressora que por norma contém aglutinante líquido é programado para se mover de acordo com os eixos X e Y e pulverizar, gota a gota, a superfície de construção que contém uma camada de pó solto. De seguida, as partículas de pó são humedecidas resultando na solidificação desta camada. O controlo da deposição das gotas de aglutinante vai depender da cabeça da impressora utilizada, sendo que existem duas preferencialmente usadas: a piezoelétrica e a térmica (Trenfield et al., 2018). Ao utilizar a térmica, é gerado um pulso de aquecimento até 300°C que ao evaporar o aglutinante faz com que este forme gotas (Rahman, Charoo, Kuttolamadom, Asadi, & Khan, 2020). O vapor causa a expansão do reservatório de aglutinante, que por sua vez aumenta a pressão, resultando na expulsão do aglutinante pelo bico (Rahman et al., 2020). O aquecimento dura alguns segundos e atinge apenas cerca de 0,5% do volume de aglutinante. Na cabeça piezoelétrica, é gerada uma força mecânica que expelle o aglutinante em forma de gotas. Apesar de ser uma técnica mais cara que a térmica, tem como vantagens a possibilidade de utilização de matérias-primas que são degradadas pelo calor e de controlar o tamanho das gotas de aglutinante (Rahman et al., 2020).

Na terceira etapa, a plataforma que contém o pó sobe ao mesmo tempo que a superfície de construção desce. Posteriormente, é distribuída uma fina camada de pó sobre a superfície de construção com a ajuda de um rolo (Trenfield et al., 2018). Estas etapas são repetidas sucessivamente até o modelo tridimensional estar construído. Por fim, é removido o excesso de pó do modelo podendo recorrer-se a processos térmicos para extrair resíduos voláteis. O princípio ativo pode estar incluído na mistura de pós ou misturado com o aglutinante na forma líquida (Trenfield et al., 2018). Uma representação esquemática desta técnica de impressão encontra-se na Figura 8.

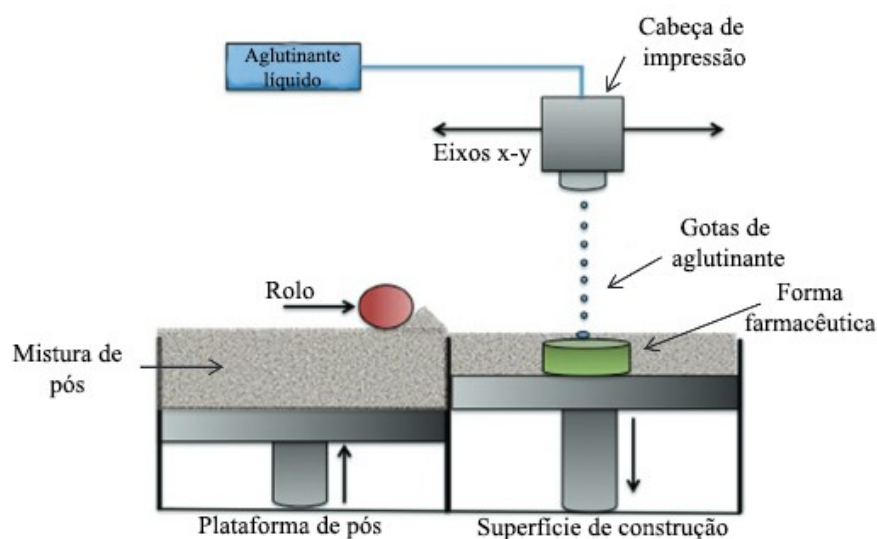


Figura 8: Esquema de *binder jetting* (adaptado de Trenfield et al., 2018)

Relativamente às matérias primas utilizadas, a mistura de pós deve possuir características como tamanho que proporcione um bom fluxo e uma boa absorção do aglutinante (Rahman et al., 2020). O aglutinante pode ser uma mistura de vários aglutinantes desde que exista um equilíbrio entre a viscosidade e a tensão superficial – para permitir a formação de gotas e impedir a obstrução do bico da impressora (Rahman et al., 2020). Ao contrário das técnicas discutidas anteriormente, quase todos os excipientes aprovados pela FDA e EMA, para formulações orais sólidas, podem ser utilizados na BJ-AM, um ponto forte desta técnica (Rahman et al., 2020).

BJ-AM tem vindo a demonstrar o seu potencial na produção de comprimidos e implantes, com diversas geometrias e perfis de libertação controlada (Mohammed, Elshaer, Sareh, Elsayed, & Hassanin, 2020).

Foi através da readaptação desta técnica para produzir formulações orodispersíveis, que em 2015 se produziu o primeiro medicamento por impressão 3D aprovado pela FDA. Como referido na introdução, este medicamento tem o nome de Spritam® tendo sido produzido pela empresa *Aprecia Pharmaceuticals* (Trenfield et al., 2018). A empresa deu o nome de ZipDose® à técnica utilizada (West & Bradbury, 2019). Esta técnica permite produzir formulações orodispersíveis que apresentam a vantagem de poder conter altas dosagens do princípio ativo escolhido e ainda assim desagregarem na boca em segundos (West & Bradbury, 2019). Esta característica facilita a sua administração em crianças ou em indivíduos com disfagia. Tal também se aplica ao Spritam®, que se apresenta sob a forma de comprimidos de levetiracetam, um antiepilético, disponíveis em doses até 1000 mg (Aprecia Pharmaceuticals, n.d.). Na técnica ZipDose®, a superfície de construção é um tapete rolante que se move ao longo da cadeia de produção onde inicialmente é depositada uma camada de pó que contém o princípio ativo e os excipientes. Posteriormente, são adicionadas gotas de aglutinante, repetindo-se o processo até se obter o comprimido orodispersível (Trenfield et al., 2018).

Com o objetivo de explorar a potencialidade desta técnica e quais as propriedades das matérias-primas a ter em conta, foram produzidos comprimidos com e sem indometacina recorrendo a diferentes materiais (Chang et al., 2020). Como base da formulação, foram utilizados o sulfato de cálcio hemi-hidratado e a lactose monohidratada. Nos comprimidos com sulfato de cálcio hemi-hidratado foi adicionada a croscarmelose sódica como desagregante. Foram testados seis aglutinantes diferentes: quatro tipos de HPC, PVP-PVAc e PEG sendo que todos foram dissolvidos em água desionizada. Os comprimidos foram impressos em sucessivas camadas de 100 µm e foram necessários 30 minutos para produzir 12 comprimidos de forma redonda ou oval. Após a impressão, as fórmulas farmacêuticas foram submetidas a um processo de secagem a 40°C durante uma hora e meia e posteriormente deixados em repouso durante a noite, à temperatura ambiente. Foi possível a produção de comprimidos de indometacina com várias combinações das matérias-primas anteriormente mencionadas. Concluiu-se que o PVP-PVAc foi o aglutinante que originou comprimidos com melhor resistência mecânica (Chang et al., 2020).

Apesar das inúmeras vantagens, a técnica BJ-AM apresenta alguns obstáculos. Os medicamentos produzidos por esta técnica apresentam estruturas frágeis devido à sua elevada porosidade e podem necessitar de longos períodos de secagem do aglutinante após a sua produção (Dumitrescu et al., 2018). Além disto, esta técnica apresenta uma

baixa resolução e um alto risco de aglomeração de pó no centro das formulações produzidas, sendo ainda um processo lento (Dumitrescu et al., 2018). É, no entanto, na escolha do líquido que é pulverizado que assenta a maior dificuldade desta técnica sendo que pode conter o aglutinante e o princípio ativo na sua constituição ou apenas um solvente (Kolakovic et al., 2013). A presença de aglutinante ou de princípio ativo neste líquido é uma das principais causas da obstrução do bico da impressora (Kolakovic et al., 2013). Com o intuito de solucionar este problema, foi estudada a viabilidade da utilização de vários tipos de HPC como aglutinante sólido na produção de comprimidos, estando presente na mistura de pós (Infanger et al., 2019). Neste estudo, foi escolhida a HPC por possuir várias formas com diferentes graus de viscosidade e a cafeína como princípio ativo modelo. Uma mistura hidroalcoólica foi utilizada para pulverização, não sendo possível recorrer apenas ao etanol uma vez que não seria suficiente para hidratar a mistura de pós. Também não foi praticável recorrer a misturas com percentagens de etanol inferiores a 70% devido ao aumento da tensão superficial dadas as elevadas quantidades de água. Foram produzidos 12 comprimidos de cada vez, em 20 minutos. Através da microtomografia de raios-X não foram observadas diferenças entre a aparência dos comprimidos impressos, mesmo com diferentes tipos de HPC. Os comprimidos que continham a HPC com menor viscosidade (HPC SSL-SFP) demonstraram libertar o fármaco mais rapidamente, tendo libertado 80% deste após 47 minutos. Do estudo concluiu-se que, embora deva estar presente em quantidades superiores comparativamente aos métodos convencionais, a HPC é viável como aglutinante sólido na BJ-AM. Apesar de tudo, os autores depararam-se com alguns obstáculos como a dificuldade de decidir se a mistura de pós pode ou não ser reutilizável, o que é atualmente alvo de muita controvérsia e discussão (Infanger et al., 2019).

2.2.2 Sinterização seletiva a laser

A sinterização seletiva a laser, também conhecida por *selective laser sintering* (SLS), é a técnica de impressão 3D do grupo de fusão da camada de pó (*powder bed fusion systems*) mais utilizada na área farmacêutica (Zhang et al., 2018). A forma de produção por SLS é semelhante à técnica BJ-AM apresentada anteriormente (Zhang et al., 2018). A principal diferença entre estas duas técnicas assenta no facto de na sinterização seletiva a laser não se recorrer a aglutinantes para se agregar as diversas camadas de material (Goodridge & Ziegelmeier, 2017). Em vez disso, é utilizado um laser normalmente de dióxido de carbono, que permite a agregação das partículas e das diversas

camadas (Goodridge & Ziegelmeier, 2017). Uma representação esquemática desta técnica pode ser observada na Figura 9.

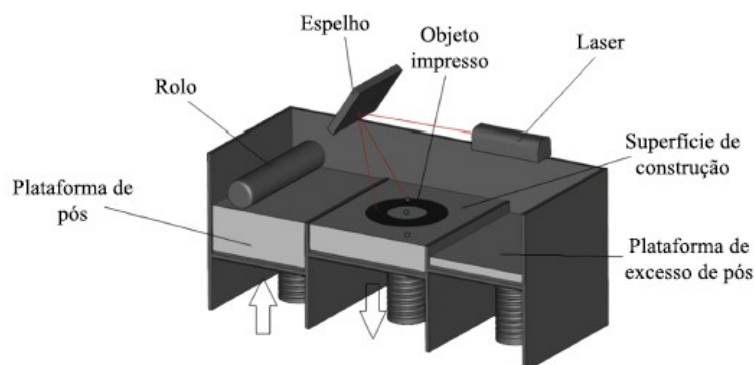


Figura 9: Esquema da sinterização a laser (adaptado de Goodridge & Ziegelmeier, 2017)

A intensidade deste laser pode ser alterada consoante os materiais utilizados (Goodridge & Ziegelmeier, 2017). A alta precisão do laser permite a impressão de estruturas muito detalhadas e com um controlo da arquitetura interna que não seria possível utilizando técnicas de produção convencionais, sendo esta a principal vantagem desta técnica (Awad et al., 2019). O laser permite a agregação das partículas de polímeros com as de princípio ativo de maneira a que este não se liberte da estrutura (Awad et al., 2019).

Outra diferença entre esta técnica e a anteriormente referida, é o aquecimento da plataforma onde se encontra a mistura de pó antes de se iniciar o processo de produção perto da temperatura do ponto de fusão da mistura (Goodridge & Ziegelmeier, 2017). O processo de aquecimento pode durar até uma ou duas horas, prolongando-se durante toda a fase de produção (Goodridge & Ziegelmeier, 2017). É também um processo mais rápido e que não necessita de tempo de espera após a produção (Fina, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2017).

Neste método, parâmetros como a intensidade, a velocidade e o tempo de exposição do laser influenciam diretamente os resultados podendo, por exemplo, alterar a porosidade da forma farmacêutica pretendida (Wang, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2016). As partículas de pequenas dimensões (45 a 90 μm) e que possuam elevada densidade são consideradas vantajosas desde que possuam forma esférica para não afetar o seu fluxo (Tahara, 2020). Alguns estudos têm vindo a demonstrar que a velocidade do

laser, quando baixa, origina formulações mais pesadas devido à maior exposição das partículas ao laser que, conseqüentemente, leva a uma maior absorção deste (Barakh Ali et al., 2019).

Fina et al. (2018) testaram a principal vantagem desta técnica ao produzirem comprimidos de paracetamol com estrutura giróide (Fig. 10).

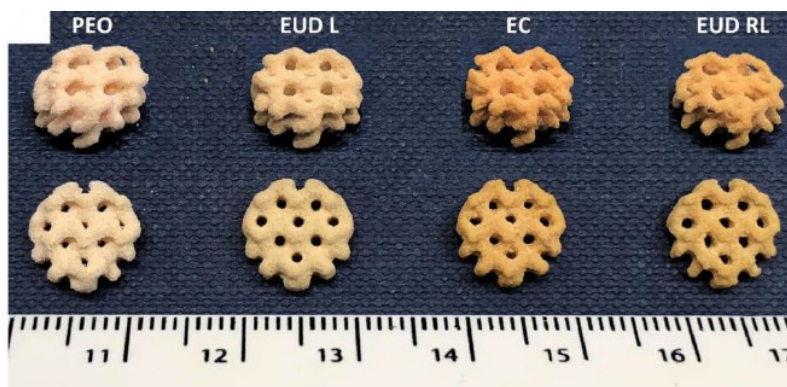


Figura 10: Comprimidos de paracetamol com estrutura giróide impressos com diferentes polímeros (Fina et al., 2018)

Recorreram a quatro polímeros diferentes: 1) Eudragit L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo); 2) Eudragit RL (copolímero de acrilato de etilo, metil metacrilato e uma baixa percentagem de ácido metacrílico com compostos de amónio quaternário); 3) Etil celulose N7; 4) polioxietileno (Fina et al., 2018). As mesmas matérias-primas foram igualmente utilizadas na produção de comprimidos de forma cilíndrica. A intensidade do laser utilizada foi de 445 nm e as temperaturas de 50°C a 120°C (Fina et al., 2018). Foi possível produzir os comprimidos com as distintas formas sem haver degradação do princípio ativo, sendo que foram impressos 10 comprimidos de cada vez. Nos ensaios de dissolução, ao fim de 2 horas os comprimidos com forma cilíndrica produzidos com polioxietileno já tinham libertado 60% do princípio ativo enquanto que os que continham Eudragit L, devido às suas propriedades entéricas, apenas libertaram 17% (Fina et al., 2018). Comparativamente, os comprimidos de estrutura giróide revelaram todos uma redução no tempo de dissolução possivelmente devido à maior porosidade e elevada área de contacto (Fina et al., 2018). Ao fim de apenas 10 minutos, os comprimidos de polioxietileno dissolveram-se completamente. Os autores conseguiram provar o impacto que esta técnica pode ter em alterar os perfis de libertação do fármaco de diferentes polímeros (Fina et al., 2018).

Apesar dos seus pontos fortes, a SLS representa ainda um grande desafio para a indústria farmacêutica, devido não só ao número limitado de polímeros fotorreticuláveis mas também ao facto dos mesmos não serem considerados seguros para administração humana (Wang et al., 2016). Aliado a isto, existe a possibilidade de a elevada energia do laser poder degradar os excipientes e os princípios ativos utilizados nas formas convencionais (Alhnan et al., 2016). Esta desvantagem, porém, pode vir a ser eliminada, uma vez que alguns estudos recentes têm vindo a demonstrar o contrário. Os autores de um estudo cujo objetivo foi verificar se a SLS é adequada para a produção de formulações orais conseguiram demonstrar a sua eficácia (Fina et al., 2017). Neste estudo, foram produzidos comprimidos também de paracetamol utilizando excipientes como álcool polivinílico, polietilenoglicol, ácido metacrílico e acrilato de etilo (Fina et al., 2017). A plataforma que continha a mistura de pós encontrava-se aquecida até 110°C e a intensidade do laser utilizada foi de 445nm, tendo este valor sido alterado algumas vezes inicialmente até se obter o pretendido por falta de interação do laser com as partículas de pó. Após vários ensaios realizados aos comprimidos de paracetamol não se verificou nenhum produto de degradação (Fina et al., 2017). Outro estudo, desenvolveu um sistema intrauterino produzido com excipientes como o polietileno (Salmoria et al., 2018). A intenção dos autores foi produzir um sistema que contivesse fluorouracilo e progesterona para o tratamento do cancro dos ovários e endométrio. Através da SLS foi possível produzir sistemas intrauterinos capazes de libertar rapidamente o fluorouracilo e de forma prolongada a progesterona, o que é vantajoso nestas doenças. Neste estudo também não se produziram produtos de degradação (Salmoria et al., 2018).

A sinterização seletiva a laser é então vista como promissora para a produção de fórmulas de libertação prolongada ou rápida, por não ser necessário recorrer-se a um agente aglutinante (Jamróz et al., 2018).

2.3 Sistemas tridimensionais baseados em resinas (*resin-based 3D systems*)

Os sistemas 3D baseados em resinas são conhecidos por permitirem impressões de elevada precisão e, tal como o nome indica, são baseados na solidificação de resinas (Park et al., 2019).

2.3.1 Estereolitografia (*stereolithography*)

A estereolitografia (SLA) é uma técnica de impressão 3D que se baseia na solidificação de resinas líquidas por fotopolimerização, sendo a mais utilizada dentro deste grupo (Xu, Awad, et al., 2020). A fotopolimerização é um processo no qual um polímero é sintetizado através de uma reação em cadeia que pode ser desencadeada por vários fatores (Lamichhane et al., 2019). No caso desta técnica, é causada por uma luz monocromática ultravioleta em forma de laser (Lamichhane et al., 2019). Para iniciar esta reação é necessário que a resina contenha moléculas fotoiniciadoras, que produzem espécies reativas por absorção da luz (Baroli, 2006). As espécies reativas interagem com as duplas ligações carbônicas dos monómeros insaturados que originam um aumento das ligações poliméricas. Por sua vez, estas ligações provocam um aumento do peso molecular e do comprimento, formando uma rede, o que conduz à solidificação da resina (J. Wu et al., 2018).

Em termos de precisão e resolução, esta técnica considera-se superior às anteriores por apresentar uma precisão até 20 μ m (Lamichhane et al., 2019). Durante o processo de impressão, a primeira camada é traçada pelo laser direcionado pelos espelhos, que se deslocam ao longo dos eixos x e y. Dá-se assim a fotopolimerização da primeira camada e, neste processo, a camada solidificada ganha aderência à superfície de construção (Robles Martinez et al., 2018). Posteriormente, a superfície de construção move-se de acordo com o eixo z e a distância definida, o que vai determinar a espessura da camada seguinte; a resina líquida que se encontra no recipiente é então exposta para ser solidificada (Robles Martinez et al., 2018). O recipiente que contém esta resina é transparente, de forma a permitir a passagem do laser UV (Lamichhane et al., 2019). Estes passos repetem-se até o modelo pretendido estar terminado. No final, é necessário remover a superfície de construção e o modelo é lavado e exposto a luz UV, caso seja necessário (Robles Martinez et al., 2018).

A impressão por estereolitografia pode ser efetuada de baixo para cima (Fig. 11) ou de cima para baixo (Fig. 12). Se for de baixo para cima, o laser situa-se na parte inferior da impressora e a superfície de construção em cima; caso seja de cima para baixo, o processo é semelhante, mas a plataforma móvel onde se encontra a superfície de construção é submergida no recipiente que contém as resinas (Robles Martinez et al., 2018).

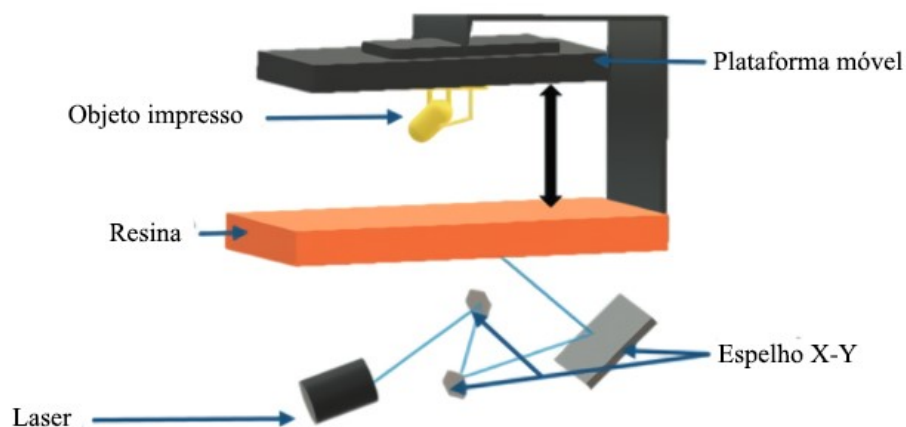


Figura 11: Esquema da estereolitografia efetuada de baixo para cima (adaptado de Robles Martinez et al., 2018)

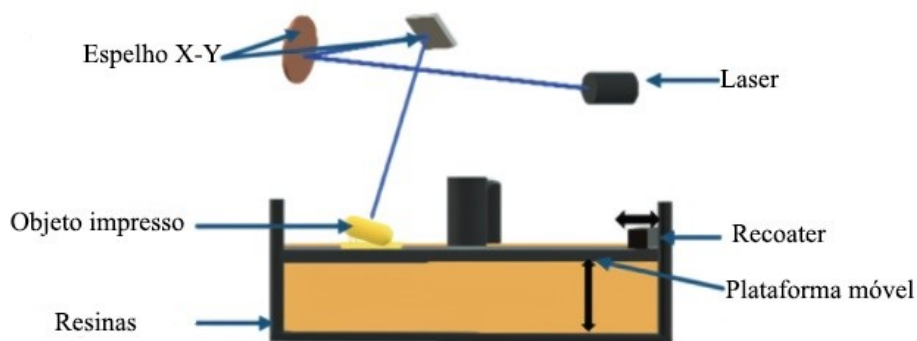


Figura 12: Esquema da estereolitografia efetuada de cima para baixo (adaptado de Robles Martinez et al., 2018)

Como exemplo de polímeros utilizados nesta técnica, temos trietanolamina, o 1-hidroxi-ciclo-hexil-fenil-cetona e a 2,2-dimetoxi-2-fenil-acetofenona como foto iniciantes e o PEG e o PVA como fotopolímeros (Baroli, 2006).

Uma das desvantagens da SLA é o facto de ser um processo demorado devido à solidificação das resinas. Tendo por base este problema, foram desenvolvidas algumas readaptações desta técnica, como por exemplo, o processamento digital de luz, adiante apresentado (Zhang et al., 2018).

Existem vários estudos que demonstram que esta técnica pode ser útil na área farmacêutica. Num estudo, foram produzidos comprimidos de hidrogéis contendo ibuprofeno, recorrendo à SLA (Martinez, Goyanes, Basit, & Gaisford, 2017). Foram utilizadas matérias-primas como o polietilenoglicol, a riboflavina e a trietanolamina. Os

autores demonstraram que os comprimidos apresentavam as propriedades pretendidas e concluíram ainda que a taxa de libertação de ibuprofeno dependia da quantidade de água do hidrogel (Martinez et al., 2017). Foram também produzidos comprimidos de hidrogel de libertação controlada de diferentes formas, contendo como princípio ativo modelo o ácido ascórbico (Karakurt, Aydoğdu, Çikrıkçı, Orozco, & Lin, 2020). Neste estudo foi produzida uma resina hidrossolúvel de dimetacrilato de polietilenoglicol à qual foi posteriormente adicionado o ácido ascórbico, a riboflavina como foto iniciadora e a triatonolamina como co-iniciadora. A quantidade de ácido ascórbico em cada hidrogel foi determinada por espectroscopia de UV e a determinação das características de libertação dos mesmos foi feita através de uma simulação de fluídos gástricos e intestinais. Foram produzidos hidrogéis de forma circular, circular com um orifício no meio, circular com vários orifícios e em forma de favo de mel (Karakurt et al., 2020). A forma que permitiu uma libertação do ácido ascórbico mais rápida foi a forma de favo de mel sendo possível demonstrar a potencialidade desta técnica na produção de formas farmacêuticas (Karakurt et al., 2020).

Noutro estudo foi possível a produção de matrizes constituídas por micro-agulhas capazes de libertar insulina por via transdérmica. Neste caso, além da SLA, foi ainda utilizada a impressão por jacto de tinta, a apresentar adiante (Economidou et al., 2019).

Atualmente, a principal desvantagem desta técnica é a falta de resinas biocompatíveis e biodegradáveis (Lamichhane et al., 2019). Existe ainda a possibilidade de as resinas foto poliméricas interagirem com os fármacos (Xu, Robles-Martinez, et al., 2020). Esta ocorrência foi demonstrada por um dos estudos consultados, no qual se produziram comprimidos com quatro princípios ativos: irbersatan, hidroclorotiazida, amlodipina e atenolol. Os princípios ativos foram dissolvidos em soluções foto poliméricas que continham óxido de difenil (2 4 6-trimetilbenzoilo) fosfina, polietilenoglicol 300 e polietilenoglicol diacrilato (PEGDA). Apesar de ter sido possível imprimir este medicamento anti-hipertensor por SLA, verificou-se interação entre a amlodipina e o PEGDA, o que comprometeu a libertação do fármaco (Xu, Robles-Martinez, et al., 2020).

2.3.2 Processamento digital de luz

O processamento digital de luz ou, do inglês, *digital light processing* (DLP), é uma técnica muito semelhante à anterior. Enquanto que a SLA recorre a um laser UV, a DLP utiliza a luz UV proveniente de um projetor para fotopolimerizar as camadas ao

longo do processo de impressão (Mathew, Pitzanti, Larrañeta, & Lamprou, 2020). A luz UV ao ser emitida pelo projetor, é refletida por um dispositivo digital de microespelhos em direção ao tanque que contém a resina (Mathew et al., 2020). Conseqüentemente, a utilização desta técnica permite uma impressão mais rápida, pois a luz proveniente deste projetor abrange toda a camada de material ao mesmo tempo (Stansbury & Idacavage, 2016). Uma representação esquemática desta técnica pode ser observada na Fig. 13.

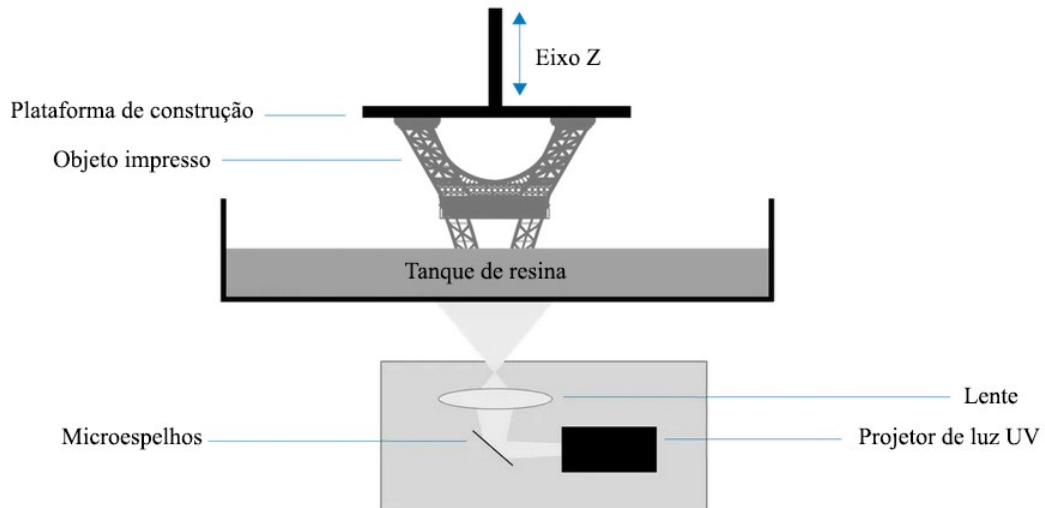


Figura 13: Esquema do processamento digital de luz (adaptado de Greguric, 2019)

Esta técnica, foi testada na produção de comprimidos de paracetamol de liberação prolongada, constituídos pelos seguintes excipientes hidrofílicos: PEG, PEGDA, cloreto de sódio e manitol (Krkobabić, Medarević, Cvijić, Grujić, & Ibrić, 2019). Foram feitas várias misturas fotorreativas com as matérias-primas anteriormente selecionadas e o difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)-óxido de fosfina foi o fotoiniciador escolhido. Foi possível imprimir 21 comprimidos de cada vez em períodos de 90 minutos e em nenhum se verificou degradação do princípio ativo. A maioria das formulações libertaram grande parte do paracetamol ao fim de 8 horas, tendo-se concluído que, quanto maior fosse o aumento da proporção de PEG e diminuição de PEGDA, maior era a percentagem de princípio ativo libertada (Krkobabić et al., 2019). O manitol, apesar de interferir com o processo de impressão devido às partículas dispersas, aumentou também a percentagem libertada (Krkobabić et al., 2019).

Comparativamente à SLA, a precisão desta técnica é inferior. Isto deve-se ao facto de a luz UV ser proveniente de um projetor digital, constituído por pixéis. Apresenta também limitação na produção de grandes superfícies detalhadas, visto que a elevada velocidade do laser afeta significativamente a qualidade do produto impresso (Robles Martinez et al., 2018).

Existe ainda uma técnica muito semelhante à DLP, desenvolvida apenas em 2015, a produção contínua de interface líquida (*continuous liquid interface production – CLIP*). Esta técnica recorre também a um projetor para fotopolimerizar as camadas, mas é 100 vezes mais rápida. Este aumento de velocidade deve-se à presença de uma membrana permeável de oxigénio que fica debaixo da resina (Xu, Awad, et al., 2020). Num dos estudos mais recentes sobre a aplicabilidade desta técnica na área farmacêutica, foram produzidas matrizes de micro-agulhas de polietilenoglicol e revestimentos para as mesmas que continham proteínas na sua constituição. Verificou-se que houve uma libertação prolongada das proteínas até 72 horas após a sua aplicação (Caudill, Perry, Tian, Luft, & DeSimone, 2018).

2.4 Sistemas baseados em gotas (*droplet-based systems*)

Os sistemas baseados em gotas têm vindo a ganhar cada vez mais relevância dentro das técnicas de impressão 3D pela sua simplicidade e agilidade de impressão. As gotas formadas por estes sistemas dão posteriormente origem ao modelo tridimensional, cujos volumes podem variar entre os picolitros e os nanolitros (Zhang et al., 2018).

2.4.1 Impressão por jato de tinta

A impressão por jato de tinta, também conhecida por *inkjet printing* (IJ), é uma técnica de fabricação aditiva que manipula as propriedades físicas de soluções, permitindo o processamento de 1-100 pl de líquido, em modelos tridimensionais (Boehm, Miller, Daniels, Stafslie, & Narayan, 2014). A IJ pode ser dividida em 3 etapas: 1) a formação da gota; 2) impacto e espalhamento da gota; 3) secagem ou solidificação da gota (Prasad & Smyth, 2016). Nesta técnica, os materiais utilizados para a produção de medicamentos são dissolvidos ou dispersos num líquido, de forma a originar uma solução de tinta (Boehm et al., 2014). Esta solução é então utilizada para o fabrico dos modelos pretendidos (Boehm et al., 2014).

A IJ pode ser dividida em três sub-técnicas: jato de tinta contínuo (*continuous inkjet printing* – CIJ), jato eletrodinâmico (*electrodynamic inkjet*) e impressão *drop-on-demand* (DOD) (Park et al., 2019). Na CIJ, a solução é expulsa pelo bico da impressora através de pressão, de forma a criar um jato contínuo de gotas. No caso do jato eletrodinâmico, é utilizado um campo elétrico que puxa a solução e faz com que esta seja expulsa pelo bico da impressora em forma de gotas (Zhang et al., 2018). Por sua vez, a impressão DOD permite um maior controlo da deposição das gotas e possui ainda mais duas categorias: a *binder jetting*, que já foi referida anteriormente nesta monografia e a *drop-on-drop deposition* (Park et al., 2019). Na *drop-on-drop deposition*, as gotas ao serem expelidas pelo bico da impressora, depositam-se umas por cima das outras, criando uma camada sólida da qual resulta um modelo tridimensional de alta resolução (Park et al., 2019). Uma representação esquemática desta técnica pode ser observada na Fig. 14.

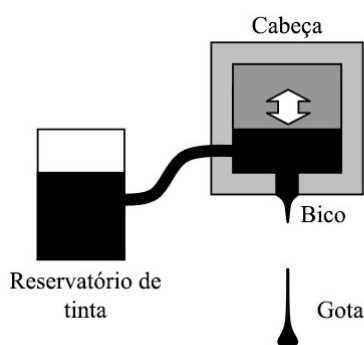


Figura 14: Representação esquemática da técnica DOD (adaptado de Martin, Hoath, & Hutchings, 2008)

Em algumas destas técnicas, tal como anteriormente explicado, a deposição das gotas é controlada de acordo com a cabeça da impressora utilizada, podendo esta ser piezoelétrica ou térmica (Zhang et al., 2018).

O interesse na IJ assenta no facto de esta ser uma técnica de alta velocidade totalmente automatizada e que, ao possibilitar o controlo do tamanho das gotas, permitir um baixo desperdício de materiais (Scoutaris, Ross, & Douroumis, 2016). Devido à sua elevada flexibilidade, é possível o processamento de vários materiais diferentes como nanopartículas, suspensões ou proteínas. Por permitir um controlo preciso na veiculação da quantidade de fármaco, tem-se revelado útil na produção de formas farmacêuticas que possuam princípios ativos que necessitem de baixas dosagens ou vários princípios ativos diferentes (Scoutaris et al., 2016).

A viscosidade da solução utilizada para impressão deve estar entre 2 a 20 mPa, sendo o valor mais utilizado pelas impressoras à volta dos 10mPa (Daly, Harrington, Martin, & Hutchings, 2015). Para chegar a estes valores são muitas vezes utilizados modificadores de viscosidade ou de tensão superficial, como o glicol e o glicerol (Daly et al., 2015). Além da viscosidade, parâmetros como a densidade e a tensão superficial da solução são também altamente influenciáveis nesta técnica (Prasad & Smyth, 2016).

A técnica de IJ é normalmente associada a outras, sendo habitualmente utilizada na adição do princípio ativo numa determinada fórmula farmacêutica. Num dos estudos consultados, foram produzidos filmes orodispersíveis de enalapril através da CIJ (Thabet, Lunter, & Breitreutz, 2018). O enalapril foi associado à hidroclorotiazida, por existirem poucos estudos acerca desta técnica de impressão que contenham dois princípios ativos diferentes e porque o enalapril pode ser administrado em todas as faixas etárias. Os filmes orodispersíveis foram produzidos com uma máquina de revestimento contínua – uns com hidroclorotiazida e outros sem princípio ativo, ambos de 500µm de espessura (Thabet et al., 2018). Depois, os filmes orodispersíveis passaram pela CIJ onde foi impressa uma solução de enalapril. Foram feitas duas soluções de enalapril, ambas contendo água e polietilenoglicol em diferentes proporções. Foi possível a impressão de ambas as soluções e verificou-se que o enalapril não migrou para a camada de hidroclorotiazida e que não recristalizou (Thabet et al., 2018).

Apesar das suas potencialidades, a IJ representa um grande desafio para a indústria farmacêutica devido à sua baixa resolução e à necessidade de dissolução dos princípios ativos numa solução de forma a prosseguir com a impressão (Zhang et al., 2018). Muitas vezes é necessária a utilização de solventes tóxicos para a produção de uma solução que possa ser impressa, sendo necessário posteriormente um processo que os remova (Cader et al., 2019). Com o intuito de apresentar uma solução para este problema, foram produzidos comprimidos de forma quadrada utilizando uma solução aquosa; utilizou-se o cloridrato de tiamina e a polivinilpirrolidona, como princípio ativo e excipiente modelo, ambos solúveis em água (Cader et al., 2019). Uma vez que a água possui tensão superficial elevada, teve que ser adicionado à solução o polissorbato 20 para a reduzir e o glicerol como plastificante de forma a impedir que os comprimidos quebrassem no processo de secagem. Apesar de ter havido recristalização do cloridrato de tiamina, foi possível produzir comprimidos tendo a solução apresentado boas propriedades de impressão (impressibilidade) e podendo ser utilizada como uma solução universal para princípios ativos solúveis em água (Cader et al., 2019).

3. Regulamentação da produção de medicamentos por impressão 3D

Desde a aprovação do Spritam® que várias empresas como a FabRx Ltd. e a GlaxoSmithKline começaram a investigar a possibilidade de produzir medicamentos inovadores através das técnicas de impressão 3D (Madla, Trenfield, Goyanes, Gaisford, & Basit, 2018). Como consequência, surgiu a necessidade das entidades reguladoras fornecerem orientações relativamente à regulamentação destas novas técnicas (Madla et al., 2018).

Nos Estados Unidos da América, foi criado um departamento dentro da FDA, a *Emerging Technology Team* (EET), responsável por incentivar as empresas a recorrerem a tecnologias inovadoras, que surgiu após o reconhecimento da utilidade da impressão 3D. De facto, a FDA apoia a produção de formas farmacêuticas complexas (Yu et al., 2016).

Em 2017, a FDA lançou um guia sobre o fabrico aditivo de dispositivos médicos e implantes e o centro de avaliação e pesquisa de medicamentos (*Center for Drug Evaluation and Research - CDER*) estabeleceu ainda um programa de investigação para a utilização de tecnologias inovadoras na produção (Madla et al., 2018). A CDER tem tido em conta vários fatores como o controlo do processo de impressão, o tipo de impressora 3D, os materiais utilizados e os produtos intermediários (Food & Drug Administration, 2017). No entanto, não existe atualmente um guia próprio para a produção de medicamentos. A maioria dos dispositivos médicos e implantes produzidos por estas técnicas foram aceites pela FDA para uma utilização de emergência ou através do capítulo 510(k) (Lim, Kathuria, Tan, & Kang, 2018). Para que um medicamento possa ser aceite para utilização de emergência, estes deverão ser de administração intravenosa, o que impede a utilização desde tipo de aceitação nos medicamentos produzidos por impressão 3D (Lim et al., 2018). No entanto, o capítulo 510(k) poderia ser adaptado e utilizado para obter uma autorização, uma vez que neste caso é apenas necessário demonstrar que o novo dispositivo em causa é tão seguro e eficaz como um que já esteja comercializado (Food & Drug Administration, 2020b).

A nível europeu, é a Agência Europeia do Medicamento (EMA) que se responsabiliza pela regularização desta área. As recomendações emanadas por este organismo fornecem instruções detalhadas sobre os princípios ativos, controlo analítico e validação, excipientes, manuseamento, embalagem e estabilidade para todas as formas

farmacêuticas. Possivelmente, estas regras poderão ser aplicadas a medicamentos produzidos por impressão 3D com algumas adaptações (Khairuzzaman, 2018).

A regulamentação de formas farmacêuticas produzidas através de técnicas de impressão 3D é um tema complexo pois está dependente de vários fatores, tais como do contexto em que os medicamentos são produzidos (se na indústria, a nível comunitário ou hospitalar), do controlo de qualidade, da formação do operador e dos materiais utilizados (Madla et al., 2018). É também preciso ter em conta que algumas das técnicas anteriormente referidas possuem etapas que não são bem aceites dentro da indústria farmacêutica, como por exemplo: a) a reutilização dos materiais que não ficaram agregados nas técnicas BJ-AM, SLS e SLA pois estes já foram processados e podem ter-se degradado; b) na BJ-AM, o aquecimento final pode levar à degradação dos componentes (Rahman et al., 2018). Existem atualmente alguns estudos que tentam identificar as características que os materiais devem ter e o que deve ser avaliado no controlo de qualidade nas formas farmacêuticas produzidas por técnicas de impressão 3D. Por exemplo, nas misturas em forma de pasta semissólida, para produção de comprimidos de libertação prolongada, deve-se ter em conta a percentagem de princípio ativo e devem ser avaliadas as características viscoelásticas (Zidan et al., 2019).

Além disto, a maioria das impressoras 3D não foram construídas respeitando as boas práticas de fabrico, não estando conforme o capítulo 21 do código de regulamentos federais americano, sendo ainda precisas algumas alterações para que futuramente, se possa vir a integrar mais esta tecnologia na área farmacêutica (Rahman et al., 2018). A parte 211 desse mesmo capítulo é uma das principais razões para a indústria farmacêutica hesitar na implementação de impressoras 3D ao deixar explícito que o equipamento utilizado na produção, processamento e embalamento de medicamentos deve ter um *design* apropriado, um tamanho adequado e ter sido ainda produzido de forma a não contaminar ou reagir com as formas farmacêuticas e garantir a sua qualidade e pureza (Code of Federal Regulations, 2019; Rahman et al., 2018). Tendo este capítulo em conta, a empresa FabRX lançou recentemente a primeira impressora 3D farmacêutica, a M3DIMAKER, adaptada para a produção de medicamentos e que utiliza a modelagem por deposição de material fundido (FabRx, 2020). Esta permite a produção de medicamentos com doses específicas e possui ainda uma câmara que controla todo o processo de forma a detetar falhas na produção (FabRx, 2020). Surgiu também a primeira impressora 3D híbrida, que embora tenha sido construída especificamente para a biotecnologia, também permite a produção de formas farmacêuticas (iMakr, 2019). A

impressora Rokit Invivo, da empresa Rokit, combina as técnicas FDM e PAM (iMakr, 2019).

Por outro lado, a secção 503A deste código pode ser incentivadora na utilização desta técnica por exemplo a nível hospitalar, uma vez que esta corresponde à produção de medicamentos, por farmacêuticos, numa farmácia licenciada pelo estado, que não esteja registada na FDA como uma instalação de produção (Food&Drug Administration, 2020a). Possivelmente, no futuro, será necessário criar uma lista dos princípios ativos e excipientes que possam ser utilizados na impressão 3D de medicamentos, à semelhança das listas existentes nas secções 503(b)(3)(A) e 503B(b)(a)(6) (Food&Drug Administration, 2020a).

Todos os anos são retiradas do desenvolvimento de novos medicamentos moléculas com efeitos terapêuticos promissores devido à sua falta de estabilidade por longos períodos de tempo (Khairuzzaman, 2018). Os medicamentos produzidos em massa pelos métodos tradicionais baseiam-se no pressuposto de que estes são apropriados para todas os indivíduos, não sendo necessárias alterações consoante a pessoa (Khairuzzaman, 2018). Devem assegurar que estes são quimicamente estáveis e que estão conforme o controlo de qualidade. As moléculas com efeitos promissores, apesar da sua baixa estabilidade, podem vir a demonstrar o seu potencial ao serem produzidas através das técnicas de impressão 3D e ao serem administradas imediatamente após a sua produção (Khairuzzaman, 2018).

Ainda não foi possível demonstrar que a produção de medicamentos por impressão 3D é mais vantajosa do que as formas de produção convencionais na produção em massa, sendo maioritariamente aceite na produção de formas farmacêuticas personalizadas (Rahman et al., 2018).

4. Impacto das técnicas de impressão 3D nas farmácias hospitalares e comunitárias

Ao longo desta monografia, foram abordados vários estudos onde se produziram formas farmacêuticas personalizadas. Estes medicamentos possuíam características tais como apresentarem mais do que um princípio ativo na sua constituição, perfis de libertação controlada ou formas diferentes das convencionais. Esta tecnologia, devido à sua versatilidade, pode vir a ser implementada fora da indústria, em farmácias hospitalares ou comunitárias, de forma a permitir o acesso a medicamentos adaptados a cada doente (Afsana, Jain, Haider, & Jain, 2019). Como dito anteriormente, estas técnicas permitem a produção de medicamentos adaptados a cada doente e no local de tratamento ou dispensa, conforme exemplificado na Fig. 15.

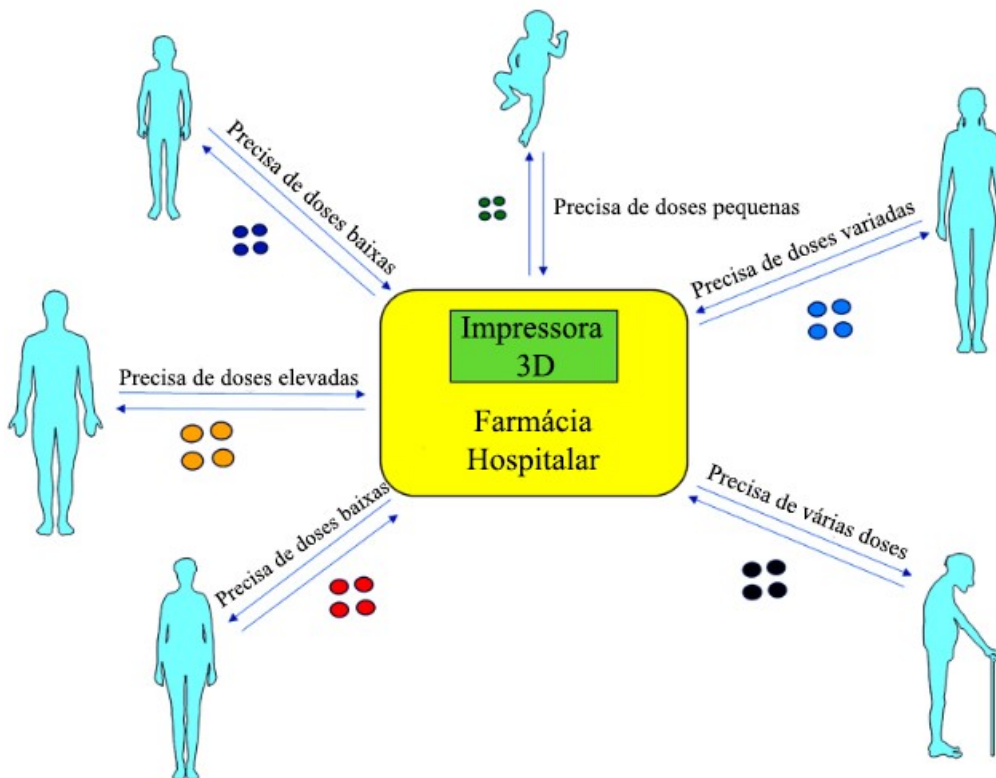


Figura 15: Aplicabilidade das técnicas de impressão 3D numa farmácia hospitalar (adaptado de Zhu et al., 2020)

Existem atualmente vários estudos que tentam demonstrar a aplicabilidade das técnicas de impressão 3D no âmbito da farmácia hospitalar e comunitária. Num hospital em Espanha, foram produzidos e avaliada a eficácia de comprimidos mastigáveis de

isoleucina (Goyanes et al., 2019). Estes comprimidos foram produzidos através de técnica PAM e administrados a doentes com leucínose (Goyanes et al., 2019). A eficácia destes foi comparada a cápsulas produzidas também no hospital por métodos convencionais sendo que os comprimidos produzidos por impressão 3D demonstraram concentrações sanguíneas mais próximas do nível terapêutico pretendido e com menores oscilações (Goyanes et al., 2019). Foi também avaliada a recetibilidade dos doentes perante estas formulações que foi considerada positiva (Goyanes et al., 2019). Noutro estudo, foram produzidos comprimidos de espirolactona (2 e 4mg) e de hidrocloroiazida (5 mg) recorrendo também à PAM (Zheng et al., 2020). Os autores escolheram estes dois princípios ativos por fazerem ambos parte de formulações farmacêuticas que são regularmente fraccionadas em âmbito hospitalar. Os comprimidos produzidos foram comparados aos comprimidos por métodos convencionais e fraccionados por farmacêuticos hospitalares. Segundo os ensaios realizados, os comprimidos produzidos por impressão 3D estavam conforme os requisitos da Farmacopeia Europeia, enquanto os que foram fraccionados não. Este método passou então a ser utilizado num hospital na China por ser considerado mais seguro (Zheng et al., 2020).

Através da modelagem por deposição de material fundido foi possível a produção de cápsulas de riboflavina com revestimento entérico e, à semelhança dos estudos anteriores, também foi comparada a eficácia destas com cápsulas produzidas na forma convencional (Aquino, Barile, Grasso, & Saviano, 2018). A intenção deste estudo foi também demonstrar a aplicabilidade e extrapolar esta técnica para a farmácia comunitária e hospitalar onde o processo de produção de revestimentos entéricos é demorado (Aquino et al., 2018).

Com uma abordagem diferente, temos também o primeiro *quick response* (QR) *code* impresso num medicamento que fornece informações acerca do mesmo (Edinger, Bar-Shalom, Sandler, Rantanen, & Genina, 2018). Neste estudo, foram produzidas formas farmacêuticas comestíveis de haloperidol, cujo princípio ativo se encontra na impressão do QR code. Foi possível a impressão de códigos legíveis com uma impressora 3D de jato de tinta. A ideia dos autores seria o código fornecer informações aos doentes de forma a auxiliar a correta administração e adesão à terapêutica. Conteria também informação codificada relevante apenas para o farmacêutico, como o equipamento utilizado na produção e os materiais (Edinger et al., 2018). À semelhança deste estudo, foram produzidos filmes orodispersíveis de haloperidol, cujo princípio ativo originava

também um QR code (Fig. 16) (Oh, Jin, Park, Park, & Lee, 2020). Neste caso, foi utilizada a impressora 3D Rokit Invivo, anteriormente referida (Oh et al., 2020).

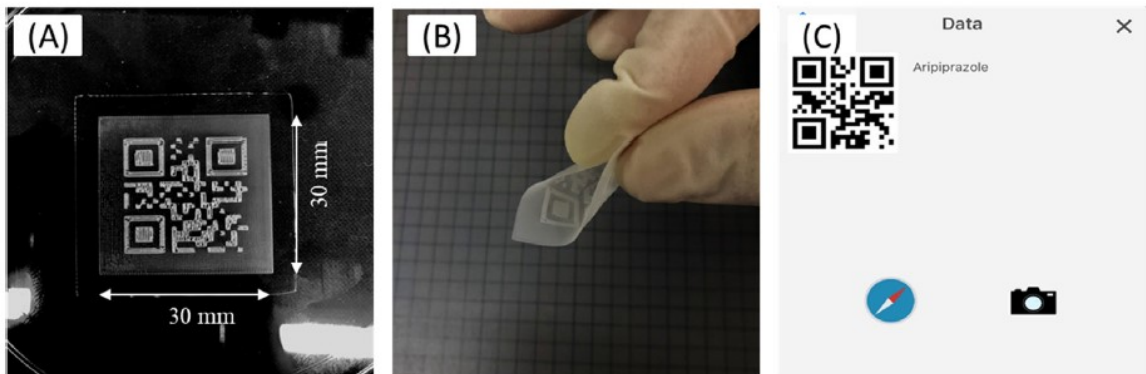


Figura 16: Filme orodispersível de haloperidol contendo um código bidimensional impresso (Oh et al., 2020)

Ambos as abordagens apresentam ainda alguns problemas, tais como a necessidade de possuir um *smart phone* para a leitura dos códigos e a possibilidade do código se tornar ilegível caso a forma farmacêutica seja danificada (Edinger et al., 2018).

A integração desta técnica nas farmácias apresenta diversas potencialidades. As impressoras 3D poderiam vir a baixar os custos económicos ao permitir a produção de medicamentos personalizados em vez de se recorrer às formas convencionais que podem nem sempre ser adequadas a toda a população, levando assim a uma redução dos desperdícios (Afsana et al., 2019). As doenças raras beneficiariam também, visto que a impressão 3D facilita a produção de medicamentos órfãos (Afsana et al., 2019). O farmacêutico passaria a ter um papel mais importante no bem estar do doente, estabelecendo também uma maior ligação com este, visto que estaria responsável por esta área (Figueiredo et al., 2020). Por serem medicamentos adaptados às necessidades de cada doente e que este passaria a estar envolvido neste processo, a adesão à terapêutica pode vir a ser melhor (Figueiredo et al., 2020).

As técnicas de impressão 3D, por produzirem os medicamentos numa só etapa, tornam difícil fazer um controlo de qualidade ao longo da impressão podendo as ferramentas como a tecnologia analítica de processo ser úteis nestes casos (Rahman et al., 2018). No entanto, isto é algo que deve ser bem estudado e estabelecido no âmbito da investigação laboratorial e só mais tarde transferido para as farmácias, representando este ainda um dos obstáculos da implementação destas técnicas (Rahman et al., 2018). A

necessidade de investimento nas impressoras e materiais, existência de profissionais qualificados e farmácias que se especializem neste tipo de produção são também desafios que atualmente se colocam (Figueiredo et al., 2020).

5. Conclusões e perspectivas futuras

A relevância das técnicas de impressão 3D tem vindo a aumentar durante os anos recentes, sendo que têm sido publicados cada vez mais estudos nesta área que pretendem demonstrar o potencial destes métodos na indústria farmacêutica. Ao longo desta monografia, foram revistas várias técnicas, das quais se destaca a FDM enquanto mais estudada. Esta técnica, também se salienta por apresentar os menores custos de aquisição das impressoras e pela sua associação com a HME, uma tecnologia já bem estabelecida. No entanto, todos os métodos mencionados têm aplicabilidade demonstrada em farmácia, em estudos recentes. Na SLS e nos sistemas baseados em gotas e em resinas são necessários mais estudos para determinar quais materiais que são seguros para administração humana. A BJ-AM destaca-se positivamente neste ramo, uma vez que possibilita a utilização da maioria das matérias-primas já aprovadas para uso farmacêutico.

A impressão 3D não apresenta vantagens no que diz respeito aos custos e tempo de produção, quando comparada com as técnicas convencionais utilizadas a nível industrial. É no entanto, uma tecnologia que permite a produção de medicamentos personalizados, *i.e.*, que correspondem às necessidades de cada indivíduo, possibilitando a produção de diversas dosagens (ajustadas amiúde se tal for necessário), com diferentes formas e perfis de libertação. É neste domínio que estas técnicas demonstram o seu potencial, substituindo os medicamentos produzidos por métodos convencionais quando estes não são indicados ou apropriados para a população em causa. Por este motivo, estes métodos poderão vir a ser implementados em farmácias hospitalares e comunitárias, possibilitando a produção do medicamento no local de tratamento ou dispensa. Para que tal aconteça e estas técnicas possam continuar a evoluir no sentido de serem utilizadas no dia-a-dia, é necessário que seja criado um guia pelas entidades reguladoras do medicamento que estabeleça regras claras, nomeadamente, acerca da produção e controlo de qualidade das formas farmacêuticas produzidas por estas técnicas. Há um longo caminho a percorrer até à sua utilização rotineira em farmácia.

6. Bibliografia

- 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>
- Aita, I. El, Breitzkreutz, J., & Quodbach, J. (2020). Investigation of semi-solid formulations for 3D printing of drugs after prolonged storage to mimic real-life applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 146, 105266.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105266>
- 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>
- Apricia Pharmaceuticals. (n.d.). Why choose SPRITAM? Retrieved April 25, 2020, from <https://www.spritam.com/#/hcp/about-spritam/why-choose-spritam>
- Aquino, R. P., Barile, S., Grasso, A., & Saviano, M. (2018). Envisioning smart and sustainable healthcare: 3D Printing technologies for personalized medication. *Futures*, 103, 35–50. <https://doi.org/10.1016/j.futures.2018.03.002>
- Awad, A., Fina, F., Trenfield, S. J., Patel, P., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2019). 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics*, 11(4).
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040148>
- 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>
- Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M. S., & Sultana, T. (2020). *Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials–process perspective*. *Pharmaceutics* (Vol. 12).
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>
- Azizoğlu, E., & Özer, Ö. (2020). Fabrication of Montelukast sodium loaded filaments and 3D printing transdermal patches onto packaging material. *International Journal of Pharmaceutics*, 587(April), 119588.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119588>
- Barakh Ali, S. F., Mohamed, E. M., Ozkan, T., Kuttolamadom, M. A., Khan, M. A., Asadi, A., & Rahman, Z. (2019). Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118651. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118651>
- Baroli, B. (2006). Photopolymerization of biomaterials: Issues and potentialities in drug delivery, tissue engineering, and cell encapsulation applications. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 81(4), 491–499. <https://doi.org/10.1002/jctb.1468>
- Boehm, R. D., Miller, P. R., Daniels, J., Stafslie, S., & Narayan, R. J. (2014). Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Materials Today*, 17(5), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2014.04.027>
- Cader, H. K., Rance, G. A., Alexander, M. R., Gonçalves, A. D., Roberts, C. J., Tuck, C. J., & Wildman, R. D. (2019). Water-based 3D inkjet printing of an oral pharmaceutical dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.026>
- Caudill, C. L., Perry, J. L., Tian, S., Luft, J. C., & DeSimone, J. M. (2018). Spatially controlled coating of continuous liquid interface production microneedles for transdermal protein delivery. *Journal of Controlled Release*, 284, 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.042>
- Chang, S., Li, S. W., Kowsari, K., Shetty, A., Sorrells, L., Sen, K., ... Ma, A. W. K. (2020). Binder-Jet 3D Printing of Indomethacin-laden Pharmaceutical Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.06.027>
- Chia, H. N., & Wu, B. M. (2015). Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of Biological Engineering*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13036-015-0001-4>
- Code of Federal Regulations. (2019). CFR - Code of Federal Regulations Title 21.63. Retrieved June 14, 2020, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.63>
- Daly, R., Harrington, T. S., Martin, G. D., & Hutchings, I. M. (2015). Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *International Journal of*

- Pharmaceutics*, 494(2), 554–567. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017>
- Dumitrescu, I. B., Lupuliasa, D., Drăgoi, C. M., Nicolae, A. C., Pop, A., Șaramet, G., & Drăgănescu, D. (2018). The age of pharmaceutical 3D printing. Technological and therapeutical implications of additive manufacturing. *Farmacia*, 66(3), 365–389. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2018.3.1>
- Dumpa, N. R., Bandari, S., & Repka, M. A. (2020). Novel gastroretentive floating pulsatile drug delivery system produced via hot-melt extrusion and fused deposition modeling 3D printing. *Pharmaceutics*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010052>
- Economidou, S. N., Pere, C. P. P., Reid, A., Uddin, M. J., Windmill, J. F. C., Lamprou, D. A., & Douroumis, D. (2019). 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. *Materials Science and Engineering C*, 102, 743–755. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.063>
- Edinger, M., Bar-Shalom, D., Sandler, N., Rantanen, J., & Genina, N. (2018). QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 536(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.052>
- El Aita, I., Breitzkreutz, J., & Quodbach, J. (2019). On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 134, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008>
- El Aita, I., Rahman, J., Breitzkreutz, J., & Quodbach, J. (2020). 3D-Printing with precise layer-wise dose adjustments for paediatric use via pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 157(September), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.09.012>
- Elbadawi, M., Muñoz Castro, B., Gavins, F. K. H., Ong, J. J., Gaisford, S., Pérez, G., ... Goyanes, A. (2020). M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, 590, 119837. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119837>
- Eleftheriadis, G. K., Monou, P. K., Bouropoulos, N., Boetker, J., Rantanen, J., Jacobsen, J., ... Fatouros, D. G. (2020). Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.022>
- FabRx. (2020). FabRx's pharmaceutical 3D printer for personalised medicines,

- M3DIMAKER™, is now available! Retrieved September 15, 2020, from <https://www.fabrx.co.uk/2020/04/06/fabrxs-pharmaceutical-3d-printer-for-personalised-medicines-m3dimaker-is-now-available/>
- Figueiredo, S., Duarte, P. C., Brízio, A., Carvalho, F. G., Fernandes, A. I., & Pinto, J. F. (2020). Three-Dimensional Printing: A new approach for the manufacture of individualized medicines. Comunicação apresentada no *FIP VIRTUAL EVENT*.
- Fina, F., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2017). Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>
- Fina, F., Goyanes, A., Madla, C. M., Awad, A., Trenfield, S. J., Kuek, J. M., ... Basit, A. W. (2018). 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1–2), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.044>
- Food&Drug Administration. (2020a). FD&C Act Provisions that Apply to Human Drug Compounding. Retrieved September 21, 2020, from <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fdc-act-provisions-apply-human-drug-compounding>
- Food & Drug Administration. (2017). CDER Researchers Explore the Promise and Potential of 3D Printed Pharmaceuticals. Retrieved August 30, 2020, from <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-researchers-explore-promise-and-potential-3d-printed-pharmaceuticals>
- Food & Drug Administration. (2020b). Premarket Notification 510(k). Retrieved October 21, 2020, from <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-notification-510k#preamend>
- 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>
- Gioumouxouzis, C. I., Baklavaridis, A., Katsamenis, O. L., Markopoulou, C. K., Bouropoulos, N., Tzetzis, D., & Fatouros, D. G. (2018). A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 120(2017), 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.020>
- Goodridge, R., & Ziegelmeier, S. (2017). *Powder bed fusion of polymers. Laser Additive Manufacturing: Materials, Design, Technologies, and Applications*.

- Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100433-3.00007-5>
- Goole, J., & Amighi, K. (2016). 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 499(1–2), 376–394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>
- 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., 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, 118497. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>
- Greguric, L. (2019). Digital Light Processing 3D Printing Explained. Retrieved October 4, 2020, from <https://www.wevolver.com/article/digital.light.processing.3d.printing.explained>
- iMakr. (2019). Rokit Invivo Hybrid Bio 3D Printer. Retrieved October 23, 2020, from <https://www.imakr.com/eu/3d-printers-by-brand/rokit-invivo-916>
- Infanger, S., Haemmerli, A., Iliev, S., Baier, A., Stoyanov, E., & Quodbach, J. (2019). Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *International Journal of Pharmaceutics*, 555(November 2018), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.048>
- Jamróz, W., Kurek, M., Łyszczarz, E., Szafraniec, 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>
- Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., & Jachowicz, R. (2018). 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*, 35(9). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
- Karakurt, I., Aydoğdu, A., Çikrikci, S., Orozco, J., & Lin, L. (2020). Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 584(February), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>
- Khairuzzaman, A. (2018). Regulatory perspectives on 3D printing in pharmaceuticals. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*, 31, 215–236.

- https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_11
- Khaled, S. A., Alexander, M. R., Wildman, R. D., Wallace, M. J., Sharpe, S., Yoo, J., & Roberts, C. J. (2018). 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 538(1–2), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.024>
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., & Roberts, C. J. (2014). Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1–2), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021>
- Kolakovic, R., Viitala, T., Ihalainen, P., Genina, N., Peltonen, J., & Sandler, N. (2013). Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(12), 1711–1723. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.859134>
- 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>
- Konta, A. A., García-Piña, M., & Serrano, D. R. (2017). Personalised 3D printed medicines: Which techniques and polymers are more successful? *Bioengineering*, 4(4). <https://doi.org/10.3390/bioengineering4040079>
- Krkobabić, M., Medarević, D., Cvijić, S., Grujić, B., & Ibrić, S. (2019). Hydrophilic excipients in digital light processing (DLP) printing of sustained release tablets: Impact on internal structure and drug dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118790. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118790>
- Lamichhane, S., Bashyal, S., Keum, T., Noh, G., Seo, J. E., Bastola, R., ... Lee, S. (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(5), 465–479. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.008>
- Li, J., Chen, M., Fan, X., & Zhou, H. (2016). Recent advances in bioprinting techniques: Approaches, applications and future prospects. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1028-0>
- Li, Q., Guan, X., Cui, M., Zhu, Z., Chen, K., Wen, H., ... Pan, W. (2018). Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1–2), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.037>

- Lim, S. H., Kathuria, H., Tan, J. J. Y., & Kang, L. (2018). 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 132, 139–168. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.05.006>
- Macedo, J., Samaro, A., Vanhoorne, V., Vervaet, C., & Pinto, J. F. (2020). Processability of poly(vinyl alcohol) Based Filaments With Paracetamol Prepared by Hot-Melt Extrusion for Additive Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.09.016>
- Madla, C. M., Trenfield, S. J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018). 3D Printing Technologies, Implementation and Regulation: An Overview. In A. W. Basit & S. Gaisford (Eds.) (Vol. 31, pp. 21–40). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_2
- Martin, G. D., Hoath, S. D., & Hutchings, I. M. (2008). Inkjet printing - The physics of manipulating liquid jets and drops. *Journal of Physics: Conference Series*, 105(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/105/1/012001>
- Martinez, P. R., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2017). Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 313–317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>
- Mathew, E., Pitzanti, G., Larrañeta, E., & Lamprou, D. A. (2020). Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices. *Pharmaceutics*, 12(3), 1–9. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030266>
- Matijašić, G., Gretić, M., Vinčić, J., Poropat, A., Cuculić, L., & Rahelić, T. (2019). Design and 3D printing of multi-compartmental PVA capsules for drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52(January), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.037>
- McMains, S. (2005). Layered Manufacture Technologies. *Communications of the Acm*, 48(6), 50–56.
- Melocchi, A., Uboldi, M., Cerea, M., Foppoli, A., Maroni, A., Moutaharrik, S., ... Gazzaniga, A. (2020). A graphical review on the escalation of fused deposition modeling (FDM) 3D printing in the pharmaceutical field. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.011>
- Melocchi, A., Uboldi, M., Maroni, A., Foppoli, A., Palugan, L., Zema, L., & Gazzaniga, A. (2020). 3D printing by fused deposition modeling of single- and multi-compartment hollow systems for oral delivery – A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119155. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119155>

- Miller, D. A., McConville, J. T., Robert O., W. I., & W. McGinity, J. (2006). Hot-Melt Extrusion for Enhanced Delivery of Drug Particles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(7), 2271–2280. <https://doi.org/10.1002/jps>
- Mohammed, A., Elshaer, A., Sareh, P., Elsayed, M., & Hassanin, H. (2020). Additive Manufacturing Technologies for Drug Delivery Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 580, 119245. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119245>
- 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>
- Oh, B. C., Jin, G., Park, C., Park, J. B., & Lee, B. J. (2020). Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle. *International Journal of Pharmaceutics*, 584(April), 119405. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119405>
- Park, B. J., Choi, H. J., Moon, S. J., Kim, S. J., Bajracharya, R., Min, J. Y., & Han, H. K. (2019). Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 49(6), 575–585. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>
- Patil, H., Tiwari, R. V., & Repka, M. A. (2016). Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 17(1), 20–42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>
- Pereira, G. G., Figueiredo, S., Fernandes, A. I., & Pinto, J. F. (2020). Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics*, 12(9), 795. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090795>
- 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>
- Rahman, Z., Barakh Ali, S. F., Ozkan, T., Charoo, N. A., Reddy, I. K., & Khan, M. A.

- (2018). Additive Manufacturing with 3D Printing: Progress from Bench to Bedside. *AAPS Journal*, 20(6). <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0225-6>
- Rahman, Z., Charoo, N. A., Kuttolamadom, M., Asadi, A., & Khan, M. A. (2020). Printing of personalized medication using binder jetting 3D printer. In *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers* (pp. 473–481). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00046-0>
- Robles Martinez, P., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). The history, developments and opportunities of stereolithography. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*, 31, 55–79. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_4
- Salmoria, G. V., Vieira, F. E., Muenz, E. A., Gindri, I. M., Marques, M. S., & Kanis, L. A. (2018). Additive Manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments. *Polymer Testing*, 71(September), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.09.023>
- Scoutaris, N., Ross, S., & Douroumis, D. (2016). Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharmaceutical Research*, 33(8), 1799–1816. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1931-3>
- Shirazi, S. F. S., Gharekhani, S., Mehrali, M., Yarmand, H., Metselaar, H. S. C., Adib Kadri, N., & Osman, N. A. A. (2015). A review on powder-based additive manufacturing for tissue engineering: Selective laser sintering and inkjet 3D printing. *Science and Technology of Advanced Materials*, 16(3), 1–20. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/3/033502>
- Stansbury, J. W., & Idacavage, M. J. (2016). 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. *Dental Materials*, 32(1), 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.09.018>
- Tahara, K. (2020). Pharmaceutical formulation and manufacturing using particle/powder technology for personalized medicines. *Advanced Powder Technology*, 31(1), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.10.031>
- 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>
- Thabet, Y., Lunter, D., & Breitzkreutz, J. (2018). Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 546(1–2), 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.064>

- Thakkar, R., Thakkar, R., Pillai, A., Ashour, E. A., & Repka, M. A. (2020). Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutics*, 576, 118989. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118989>
- Trenfield, S. J., Madla, C. M., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). Binder Jet Printing in Pharmaceutical Manufacturing. In *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series* (Vol. 31, pp. 41–54). https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_3
- Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1–2), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>
- Wen, H., He, B., Wang, H., Chen, F., Li, P., Cui, M., ... Yang, X. (2019). Structure-Based Gastro-Retentive and Controlled-Release Drug Delivery with Novel 3D Printing. *AAPS PharmSciTech*, 20(2). <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3>
- West, T. G., & Bradbury, T. J. (2019). 3D Printing : A Case of ZipDose Technology – World ’ s First Pharmaceutical Product. *3D and 4D Printing in Biomedical Applications: Process Engineering and Additive Manufacturing*, 53–79.
- Wu, B. M., Borland, S. W., Giordano, R. A., Cima, L. G., Sachs, E. M., & Cima, M. J. (1996). Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*, 40(1–2), 77–87. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00173-5](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00173-5)
- Wu, J., Zhao, Z., Hamel, C. M., Mu, X., Kuang, X., Guo, Z., & Qi, H. J. (2018). Evolution of material properties during free radical photopolymerization. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 112, 25–49. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2017.11.018>
- Xu, X., Awad, A., Martinez, P. R., Gaisford, S., Goyanes, A., & Basit, A. W. (2020). Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>
- Xu, X., Robles-Martinez, P., Madla, C. M., Joubert, F., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2020). Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Additive Manufacturing*, 33(August 2019), 101071. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101071>
- Yu, L. X., Akseli, I., Allen, B., Amidon, G., Bizjak, T. G., Boam, A., ... Zezza, D. (2016). Advancing Product Quality: a Summary of the Second FDA/PQRI

- Conference. *AAPS Journal*, 18(2), 528–543. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9874-5>
- Zhang, J., Vo, A. Q., Feng, X., Bandari, S., & Repka, M. A. (2018). Pharmaceutical Additive Manufacturing: a Novel Tool for Complex and Personalized Drug Delivery Systems. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3388–3402. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1097-x>
- Zheng, Z., Lv, J., Yang, W., Pi, X., Lin, W., Lin, Z., ... Yang, F. (2020). Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 149, 105293. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105293>
- Zhu, X., Li, H., Huang, L., Zhang, M., Fan, W., & Cui, L. (2020). 3D printing promotes the development of drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131(August), 110644. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110644>
- Zidan, A., Alayoubi, A., Asfari, S., Coburn, J., Ghamraoui, B., Cruz, C. N., & Ashraf, M. (2019). Development of mechanistic models to identify critical formulation and process variables of pastes for 3D printing of modified release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 555, 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.044>