UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

THAIENE AVILA REIS

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A UTILIZAÇÃO DE IMPRESSORA 3D NO DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS E NOVAS TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS

BRASÍLIA, 2024

THAIENE AVILA REIS

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A UTILIZAÇÃO DE IMPRESSORA 3D NO DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS E NOVAS TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Prof. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Co-orientadora: Prof. Maiane Silva de Souza

BRASÍLIA, 2024

THAIENE AVILA REIS

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A UTILIZAÇÃO DE IMPRESSORA 3D NO DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS E NOVAS TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS

BANCA EXAMINADORA

_____

Orientadora: Prof. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto
(Universidade de Brasília)

_____

Ana Luiza Lima do Nascimento
(Aluna de doutorado na Universidade de Brasília)

_____

Marcela Oliveira Braga
(Aluna de mestrado na Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2024

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por sempre guiar meus caminhos, me concedendo saúde e força para conquistar meus objetivos.

À **Universidade de Brasília** pela oportunidade de aperfeiçoamento e continuidade nos estudos.

Aos **professores** que ministraram as disciplinas essenciais para meu crescimento como profissional. Especialmente a professora **Profª. Dra. Lívia e Profª. Maiane** pelo apoio e orientação.

Aos **meus pais, Ricardo Luiz de Figueiredo Reis e Maria da Gloria Avila Reis,** por toda dedicação durante toda minha vida. Vocês sempre priorizaram minha educação, abdicando suas próprias vontades. Muito obrigada pela compreensão nos momentos de estresse, por me ensinarem a ser ética, a ter responsabilidades, a lutar pelos meus objetivos, por me apoiar em todas as minhas decisões e por me amar incondicionalmente. Este trabalho é, sem dúvidas, um reconhecimento que todo esforço de vocês não foi em vão.

Ao **Kim Mileski** por todo companheirismo, apoio, amor, carinho, conversas e incentivo. Muito obrigado por cuidar de mim e da nossa família, se preocupar com o meu bem estar e fazer com que eu seja, acima de tudo, feliz. Com o seu caráter e sua ética, você tem o dom de iluminar todos que estão ao seu redor. Você foi fundamental neste processo de crescimento e amadurecimento e agradeço muito a Deus por você fazer parte da minha vida.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”
(Albert Einstein)

RESUMO

A impressão 3D na área da saúde tem sido cada vez mais estudada para produção de dispositivos com liberação modulada de fármacos e comprimidos que possam ser personalizados para cada paciente. O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão da literatura com os principais tópicos abordados sobre o assunto e estudos recentes que trazem inovações com a utilização dessa técnica. Para isso, foi realizada uma busca na literatura nos últimos anos, nos principais buscadores científicos, procurando trabalhos na língua inglesa e portuguesa que contemplassem a impressão 3D de comprimidos e de outras tecnologias utilizadas na área da saúde. As técnicas mais difundidas e utilizadas na área da saúde são a modelagem de deposição fundida, estereolitografia, sinterização seletiva a laser e jateamento de aglutinante. Os comprimidos impressos costumam estar misturados a um polímero e deverão ser previamente programados quanto a sua espessura, quantidade de camadas, padrão interna de impressão, entre outros. E cada variável irá influenciar no tempo de dissolução e desintegração do princípio ativo, bem como no tempo e custo para a impressão. Outras formas farmacêuticas como cápsulas, supositórios, anéis vaginais, microagulhas, implantes, dentre outros, também vem sendo estudados para melhora da qualidade e individualização da necessidade do paciente. Mesmo com o grande avanço na última década, ainda é necessário que uma regulamentação específica seja implementada para a produção de comprimidos por impressão 3D. A impressão 3D já é uma realidade que ajudará na manipulação e individualização do tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: impressão 3D, impressão 3D de comprimidos, impressora 3D

ABSTRACT

3D printing in the healthcare field has been increasingly studied for the production of devices with modulated release of drugs and tablets that can be customized for each patient. The objective of this work was to review the literature with the main topics covered on the subject and recent studies that bring innovations with the use of this technique. To this end, a search of the literature in recent years was carried out in the main scientific search engines, looking for works in English and Portuguese that covered the 3D printing of tablets and other technologies used in the healthcare field. The most widespread and used techniques in the healthcare field are fused deposition modeling, stereolithography, selective laser sintering and binder jetting. Printed tablets are usually mixed with a polymer and must be previously programmed in terms of their thickness, number of layers, internal printing pattern, among others. And each variable will influence the dissolution and disintegration time of the active ingredient, as well as the time and cost of printing. Other pharmaceutical forms such as capsules, suppositories, vaginal rings, microneedles, implants, among others, are also being studied to improve quality and individualize the patient's needs. Even with the great advances in the last decade, it is still necessary to implement specific regulations for the production of tablets by 3D printing. 3D printing is already a reality that will help in the manipulation and individualization of patient treatment.

Keywords: 3D printing, 3D tablet printing, 3D printer

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da técnica de impressão 3D pela técnica de jateamento de aglutinante (Adaptado de Aita et al., 2018 e Chen, 2021) 4

Figura 2 – Comprimido Spritam® produzido por impressão 3D pela técnica de jeteamento de aglutinante nas doses de 250, 500, 750 e 1000 mg (adaptado de West e Bradbury, 2019) 5

Figura 3 – Esquema da técnica de sinterização seletiva a laser (Adaptado de Elkasabgy et al., 2020) 6

Figura 4 – Esquema da técnica de estereolitografia (Adaptado de Elkasabgy et al., 2020) 7

Figura 5 – Desenho de uma impressora 3D de modelagem por deposição fundida com as estruturas do (a) carretel, (b) gabinete da impressora, (c) cabeçote da extrusora, (d) bico, (e) plataforma de construção, (f) motor, (g) aquecedor, (h) software de design 3D (Adaptado de Araújo et al., 2019) 8

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modelos de comprimidos 3D impressos em diversos formatos e formas farmacêuticas orais 9

LISTA DE ABREVIATURASE SIGLAS

FDA *Food and Drug Administration*

FDM *Fused Deposition Modeling* ou Modelagem de deposição fundida

PLA Ácido polilático

PVA Acetato de polivinila

SUMÁRIO

1. Introdução 1
2. Justificativa 2
3. Objetivos 2
4. Metodologia 3
5. Resultados e discussão – Revisão da literatura 3
5.1 Impressão 3D de medicamentos – funcionamento e técnicas 3
5.1.1. Jateamento de aglutinante ou binder-jetting 4
5.1.2. Sinterização seletiva a laser 5
5.1.3. Estereolitografia 6
5.1.4. Modelagem de deposição fundida 7
5.2.Vantagens e desvantagens 8
5.3 Utilizações na área da saúde 11
5.3.1. Cápsulas 111
5.3.2. Supositórios e anéis vaginais 11
5.3.3. Microagulhas 122
5.3.4. Implantes 12
5.3.5. Protetores bucais 133
5.3.6. Scaffolds 133
5.3.7. Outras tecnologias 13
5.3. Indústria 14
5.4 Regulamentação 15
6. Conclusão 16
Referências Bibliográficas 16

1. Introdução

A utilização da tecnologia de impressão 3D na produção de medicamentos está em ampla ascensão e pode melhorar a qualidade na dispensação, principalmente da farmácia de manipulação (Alhnan et al., 2016). A impressão 3D apresenta como vantagens a personalização da dose, a produção de diferentes formatos de comprimidos, a combinação de princípios ativos ainda que inicialmente incompatíveis, a possibilidade de mudar a cinética de liberação e, ainda, a produção de dispositivos para administração de medicamentos por outras vias de administração (Alhnan et al., 2016; Ani Jose et al., 2018).

Dentre as técnicas de impressão 3D como jateamento de aglutinante, sinterização seletiva a laser, estereolitografia, uma das principais técnicas de produção de medicamentos impresso é a modelagem por deposição fundida (FDM) (Pires et al., 2020; Lima et al., 2022; Silva et al., 2022). Nessa técnica que foi patenteada em 1989 (Crump, 1992), filamentos extrudados com os polímeros e princípios ativos desejados são derretidos para modelagem do medicamento, e camadas são impressas e sobrepostas de acordo com uma programação pré-estabelecida na impressora 3D. A escala de tamanho, o formato do *printlet* (produto final impresso), a temperatura de derretimento do filamento, a velocidade de impressão são algumas das variáveis que podem interferir na qualidade do produto final. Portanto, é necessário padronizar as variáveis que podem influenciar na qualidade e que podem interferir na liberação e absorção do princípio ativo para produção de cada um dos comprimidos que serão produzidos (Pires et al., 2020).

Nas indústrias, as máquinas compressoras de comprimidos possuem alta eficiência. A quantidade de comprimidos produzidos varia de acordo com a quantidade de máquinas disponíveis, de punções por máquinas, no tamanho e formato do comprimido. No entanto, a produção pode chegar ao número de 1,6 milhões de comprimidos/hora (Fette Compacting, 20024). Enquanto as impressoras 3D atuais não conseguem atingir tal capacidade devido a má qualidade da impressão em altas velocidades (Feuerbach et al., 2018; Lima et al., 2022), é provável que a indústria não fará tal substituições. Além disso, as impressoras precisariam de diversas adaptações para se adequarem a produção industrial (Araújo et al., 2019). Por essas caraterísticas, a maior e melhor utilização dessa

tecnologia é para as farmácias de manipulação conseguirem personalizar e individualizar com mais eficiência o tratamento para os pacientes.

Ainda existem dificuldades burocráticas e regulatórias para a impressão de medicamentos, pois nem todo os parâmetros de controle de qualidade estão bem estabelecidos (Jose et al., 2018). Essa é uma área ainda a ser explorada. No entanto, em 2015, foi aprovado pelo FDA o primeiro medicamento produzido por impressão 3D. Seu nome é Spritam® e ele é utilizado para o tratamento de epilepsia (Alhnan et al., 2016). Em 2017, o FDA emitiu orientações sobre Considerações Técnicas para Dispositivos Médicos Fabricados com Aditivos, que descreve Projeto e Processos de Fabricação (FDA, 2017). Apesar dos avanços regulatórios serem lentos, estes passos representam uma grande evolução para o setor farmacêutico.

A utilização de impressão 3D na área farmacêutica pode revolucionar o modo como se produz ou manipula os medicamentos. Nos últimos 10 anos diversos grupos ao redor do mundo estão explorando, estudando e desenvolvendo essa técnica que está em ampla ascensão.

2. Justificativa

A impressão 3D é uma técnica muito disseminada nas áreas da engenharia e, nos últimos 10 anos, a área da saúde vem explorando muito os avanços tecnológicos proporcionados. Na área farmacêutica, a produção de comprimidos e o estudo de outras formas farmacêuticas para liberação de fármacos tem sido amplamente estudada para tentar individualizar e adequar as necessidades de cada paciente. Portanto, uma revisão de literatura acerca do tema torna-se interessante para sintetizar esse tópico atual e promissor.

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é fazer uma revisão da literatura narrativa sobre o tema de impressão 3D na área farmacêutica, com a impressão de medicamentos e outras utilidades.

3.2 Objetivos específicos

Este trabalho tem como objetivos específicos:

- identificar as principais utilizações da impressão 3D na área farmacêutica;
- exemplificar algumas das técnicas utilizadas para fabricação de medicamentos utilizando essa tecnologia;
- relatar as variáveis e dificuldades na produção dos medicamentos impressos, visto que pequenas mudanças na formatação do equipamento pode impactar no resultado final do medicamento e
- apontar os avanços e dificuldades referentes a regulamentação e controle de qualidade na produção desses novos medicamentos.

4. Metodologia

Uma revisão narrativa foi realizada buscando referências encontradas desde o ano de 2014, quando a impressão 3D começou a ser utilizada mais enfaticamente na área da saúde e na área farmacêutica. As buscas foram realizadas de março a outubro do ano de 2024.

Foram utilizadas plataformas de busca científica como Google Acadêmico, Elsevier, Pubmed, bem como base de dados de universidades a cerca do tema para falar sobre os medicamentos impressos, diferentes técnicas, bem como as variáveis de produção utilizando impressão 3D.

As palavras chaves utilizadas foram baseadas em “impressão 3D” e “impressão 3D de comprimidos”, com publicações em inglês e português.

5. Resultados e discussão – Revisão da literatura

5.1 Impressão 3D de medicamentos – funcionamento e técnicas

A impressão 3D é uma técnica muito utilizada em diversos setores como engenharia e física que começou a ser explorada na década de 80 (Prasad e Smyth, 2015). Na área da saúde, ela tem ganhado mais espaço para produção de aparatos como moldes, suportes e protótipos. No entanto, o uso na área

farmacêutica, mais especificamente para a produção de medicamentos, é recente e os estudos sobre a utilização da técnica vem aumentando com o passar dos anos.

A impressão 3D de medicamentos é recente e, a cada dia que passa, surgem mais grupos desenvolvendo especificações para produção de medicamentos e de novas tecnologias com essa técnica. Na área farmacêutica, nos últimos 10 anos essa técnica tem sido amplamente explorada (Mathew et al., 2020).

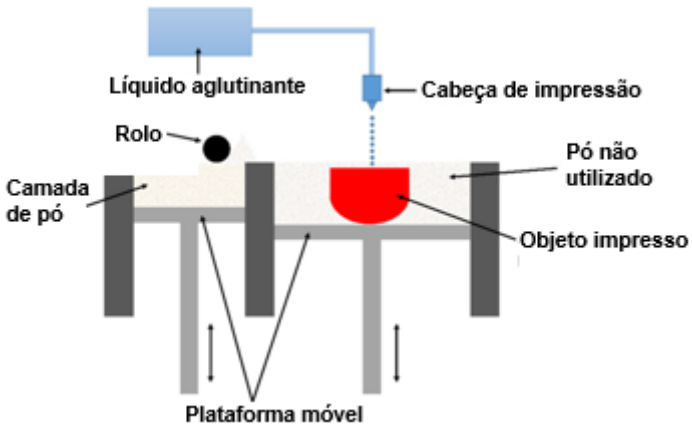
Existem várias técnicas para a produção de medicamentos por impressão 3D, dentre elas, jateamento de aglutinante, sinterização seletiva a laser, estereolitográfica, e, a mais utilizada que é a modelagem de deposição fundida (FDM) (Alhnan et al., 2016; Jose et al, 2018).

5.1.1. Jateamento de aglutinante ou *binder-jetting*

Na técnica de jateamento de aglutinante, uma camada fina de pó é depositada em uma plataforma. Em seguida, um agente ligante é jateado sobre este pó, que será o responsável por fundir as camadas. Este processo de deposição de pó e fusão pelo agente ligante é repetido até atingir a estrutura desejada do comprimido (Figura 1). Por fim, o impresso passa por um processo de secagem (Aita et al., 2018).

Para obtenção do comprimido, o princípio ativo pode ser incorporado no agente ligante ou no pó que será disperso. Como características, o comprimido obtido pela técnica de jateamento de aglutinante apresenta alta friabilidade (Aita et al., 2018).

Figura 1 – Esquema da técnica de impressão 3D pela técnica de jateamento de aglutinante (Adaptado de Aita et al., 2018 e Chen, 2021).



Em 2015, foi lançado o Spritam®, o primeiro medicamento produzido através de impressão 3D (Alhan et al., 2016). Ele é um medicamento orodispersível composto pelo princípio ativo levetiracetam, utilizado para tratar epilepsia e permitido na dosagem de até 1 g/dia (Figura 2). O comprimido foi impresso pela técnica explicitada acima e melhorou o processo de desintegração quando comparado ao comprimido convencional (Lim et al., 2018; Zema et al., 2017). No entanto, devido sua friabilidade, ele deve ser manuseado de forma mais cuidadosa e a embalagem primária precisa ser mais resistente para proteger a integridade do comprimido (Aprecia Pharmaceuticals, 2018).

Figura 2 – Comprimido Spritam® produzido por impressão 3D pela técnica de jeteamento de aglutinante nas doses de 250, 500, 750 e 1000 mg (adaptado de West e Bradbury, 2019).

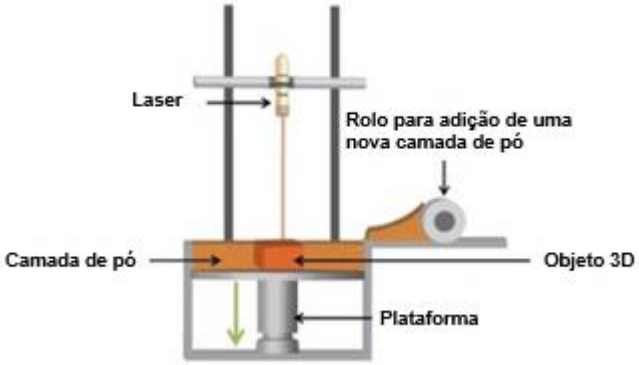
, 

5.1.2. Sinterização seletiva a laser

A técnica de sinterização seletiva a laser é similar a técnica já descrita por jateamento de aglutinante. Novamente, a mistura de princípio ativo e excipientes em forma de pó é espalhado por um rolo em cima de uma plataforma. Em seguida, essa mistura é fundida com a utilização de laser. O processo é repetido de acordo com o tamanho e formato já pré-estabelecidos do comprimido desejado (Figura 3). O tamanho da partícula do pó, bem como a intensidade e precisão do laser são variáveis importantes para a qualidade do produto final (Aita et al., 2018).

Como vantagem, essa técnica não precisa utilizar solventes e não tem o processo de extrusão. No entanto, o laser emite muita energia para fundir as camadas, o que pode ser um fator de degradação para o princípio ativo (Elkasabgy et al., 2020).

Figura 3 – Esquema da técnica de sinterização seletiva a laser (Adaptado de Elkasabgy et al., 2020).



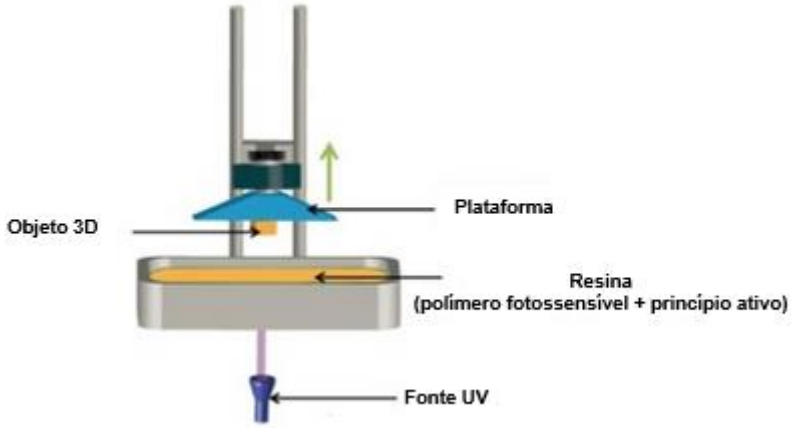
5.1.3. Estereolitografia

Na técnica de estereolitografia uma resina líquida com o princípio ativo é solidificada através do processo de fotopolimerização. Neste processo, a reação de polimerização é iniciada através de uma fonte de luz. Os monômeros que formam a resina líquida reagem formando um polímero sólido na superfície da resina. Após a solidificação, ocorrerá uma aderência na plataforma, que se afastará e uma nova camada de resina será adicionada. Essa camada é novamente curada com profundidade definida e maior do que a primeira, garantindo a solidificação de toda a estrutura (Figura 4) (Melchels et al., 2010).

Em seguida, é feito um processo de pós-cura com luz ultravioleta, para garantir a reação completa da resina. No entanto, a reação de fotopolimerização no final do processo ainda pode ser incompleta, sendo necessário remover o excesso de resina com solventes, o que pode ocasionar também a perda de quantidade de princípio ativo.

O processo de pós-cura desta técnica confere como vantagens maior resistência mecânica do comprimido. Além do produto final ter alta resolução, superfície lisa e a possibilidade de usar princípios termolábeis. Como desvantagens, existe a necessidade de usar solventes em etapas do processo, as restrições na utilização de resinas para uso farmacêutico e problemas de estabilidade (Aita et al., 2018).

Figura 4 – Esquema da técnica de estereolitografia (Adaptado de Elkasabgy et al., 2020).

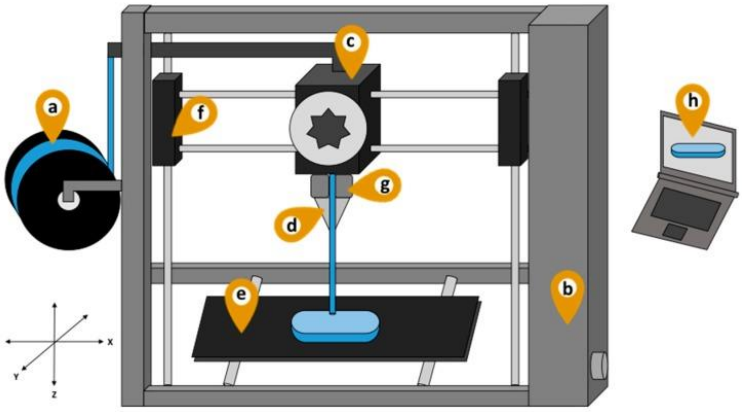


5.1.4. Modelagem de deposição fundida

A FDM é uma técnica patenteada nos anos 80 (Crump, 1992) onde os polímeros e princípios ativos com pureza compatíveis a produção de medicamento, são misturados, transformados em filamentos extrudados e derretidos para modelagem do medicamento do tamanho e formato desejado. Os filamentos são produzidos pela técnica de extrusão *hotmelt*, processo já utilizado na área farmacêutica há muitos anos (Cunha-Filho et al., 2017; TAN et al., 2018). O filamento derretido é sobreposto em camadas – utilizando os eixos *x, y* e *z* – uma a uma para formar o medicamento com formato e tamanho pré-estabelecidos do produto final desejado (Pires et al., 2020). A solidificação ocorre rapidamente após a deposição em camadas (Jose et al., 2018).

Uma das vantagens da FDM é a precisão da impressão, que é essencial para a qualidade do medicamento final. A impressora 3D utilizada para esta técnica (Figura 5) possui um carretel com o filamento extrudado, um gabinete no qual ocorre a impressão, cabeçote da extrusora, um bico extrusor, uma plataforma para deposição do extrusado, um motor para regular a velocidade, um aquecedor para derreter o filamento e o computador com software acoplado para programar todos os parâmetros da impressora 3D (Araújo et al., 2019).

Figura 5 – Desenho de uma impressora 3D de modelagem por deposição fundida com as estruturas do (a) carretel, (b) gabinete da impressora, (c) cabeçote da extrusora, (d) bico, (e) plataforma de construção, (f) motor, (g) aquecedor, (h) software de design 3D (Adaptado de Araújo et al., 2019).



Assim como em outras técnicas, diversas variáveis na programação da impressora 3D podem influenciar na qualidade do medicamento final. A escala de tamanho, o formato do *printlet* (material impresso), a temperatura e velocidade de impressão influenciam diretamente na massa e qualidade do produto final (Pires et al., 2020; Pinho et al., 2021). Aumentar a velocidade de impressão visando melhorar a produtividade do laboratório, gera medicamentos mais porosos pois o filamento extrudado não tem tempo hábil de derreter e depois sobrepor a camada de forma precisa (Pires et al., 2020). A técnica a ser escolhida para produção, bem como as variáveis que serão programadas, irão depender das características e finalidades desejados do produto final.

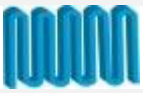
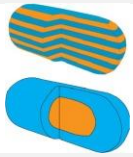
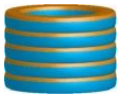
5.2. Vantagens e desvantagens

A impressão 3D de medicamentos apresenta muitas vantagens, sendo uma das principais a individualização da terapia para os pacientes, melhorando a dificuldade em obter dosagens específicas e diferentes das comercializadas (Alhnan et al., 2016). Outras vantagens são a redução de custos de produção devido ao menor desperdício de material, a adaptabilidade da medicação em relação a tamanho, formato e desenho considerando crianças. Quando o produto não é utilizado por via oral, dispositivos e protótipos são confeccionados de acordo com o encaixe anatômico do paciente, de acordo com as suas particularidades

como idade, peso e altura (Chia e Wu, 2015). Tecnicamente as impressoras 3D ocupam um espaço pequeno dentro do laboratório de manipulação, as fabricações podem ser programadas para pequenos lotes e evita-se a variação entre lotes quando utilizadas materiais a granel. Farmacologicamente é possível implementar terapia com dose múltipla, modular a liberação do fármaco e formular ativos que tenham baixa solubilidade em água ou que sejam de difícil compactação (Jose et al., 2018).

A Tabela 1 (adaptada de Elkasabgy et al, 2020) sintetiza algumas das formas farmacêuticas sólidas orais estudadas. Cada um dos estudos citados utilizou um princípio ativo e uma técnica diferente de impressão 3D. Dependendo do objetivo final desejado com cada comprimido formulado, eles terão mais ou menos princípio ativo, as camadas serão mais compactadas ou espaçadas e terão maior ou menor friabilidade.

Tabela 1 – Modelos de comprimidos 3D impressos em diversos formatos e formas farmacêuticas orais

Forma farmacêutica oral	Formato da impressão	Referência
Comprimidos de liberação imediata		Khaled et al. (2018)
Tabletes de arquitetura em favo de mel		Kyobula et al. (2017)
Forma semelhante a um radiador		Isreb et al. (2019)
Comprimidos mastigáveis projetados pela Starmix®		Scoutaris et al. (2018)
Caplet multicamadas e DuoCaplet seccionado		Goyanes et al. (2015)
Microdispositivos de reservatório para administração oral de medicamentos		Vaut et al. (2020)
Comprimidos de coextrusão de filamentos		Jamroz et al. (2018)

Comprimido flutuante intragástrico		Lamichhane et al. (2019)
Sistema de administração gastrorretentiva		Shin et al. (2019)
Comprimidos osmóticos		Gioumouxouzis et al. (2020)

Fonte: Adaptado de Elkasabgy et al., 2020.

Uma das principais desvantagens da utilização da técnica de FDM para impressão de medicamentos é a restrição com os princípios ativos que são termolábeis. A temperatura necessária para derreter o filamento é de aproximadamente 220°C, o que pode ser suficiente para degradar alguns excipientes ou princípios ativos, causando limitação ao uso da técnica (Jose et a., 2018).

Outro ponto negativo, é a menor produtividade do equipamento – independente da técnica utilizada – quando comparado as compressoras de comprimidos que podem chegar a produzir até 1,6 milhões de comprimidos/hora (Fette Compacting, 2024). As impressoras 3D ainda precisam imprimir em velocidade mais baixa para garantir a qualidade do medicamento final, visto que impressões muito rápidas deixam os comprimidos porosos e com mau acabamento (Feuerbach et al., 2018; Lima et al., 2022).

Estas características indicam que as impressoras 3D na área farmacêutica, provavelmente serão melhor utilizadas em laboratórios de manipulação, para dispensas específicas e individualizadas. E não com o objetivo de produzir medicamentos em ampla escala. Independente do local que serão utilizadas, é importante ressaltar que cada medicamento a ser produzido precisa da sua própria programação no software, para definição dos parâmetros que podem variar, como exemplificado na Figura 5.

No entanto, a impressão 3D pode ter outras aplicações na área da saúde que não seja somente na produção de comprimidos, podendo construir e produzir formas farmacêuticas diversas ou dispositivos que melhorem a qualidade de vida do paciente (Chia e Wu, 2015; Tagami et al., 2019; Yang et al., 2020; Gobbi et al., 2024).

5.3. Utilizações na área da saúde

5.3.1. Cápsulas

As cápsulas são compostas por um invólucro gelatinoso composta por duas partes que precisa se desfazer para liberar o conteúdo medicamentoso. Maroni et al., 2017, produziu cápsulas com espessuras diferentes em 3D utilizando a técnica de FDM e usando filamentos de PLA/PVA. Quanto mais fina a espessura da parede da cápsula, mais rápido ela abria e liberava o princípio ativo encapsulado, podendo modular a liberação a depender do invólucro.

Já o estudo conduzido por Nober et al. (2019), produziu cápsulas entéricas que permaneceram intactas por 2h em pH 1,2 simulando o fluido gástrico e dissolveram em pH 6,8 (compatível com o intestinal), após 45 min.

5.3.2. Supositórios e anéis vaginais

Na área da ginecologia, hormônios e antifúngicos são utilizados de forma tópica ou sistêmica proporcionando e o uso de anéis vaginais trazem comodidade para a mulher devido a aplicação única (Moroni et al., 2023). Anéis vaginais de progesterona foram impressos usando a técnica de FDM com diferentes formatos (“O”, “Y” e “M”). O anel tradicional em formato de “O” teve o maior padrão de liberação do hormônio, enquanto os outros formatos tiveram menor liberação devido a relação da área de superfície. Ainda sim, os anéis liberaram progesterona por mais de 7 dias (Fu et al., 2018).

Tagami et al. (2019) produziu óvulos vaginais com furos em diferentes posições. Pequenas conchas nos óvulos foram preenchidas com progesterona dispersa em polímero. Foi observado que o perfil de dissolução do hormônio variou de acordo com o tamanho e número de furos nas conchas. E a liberação do fármaco variou de acordo com a concentração, bem como pelo volume preenchido ou não nas conchas dos supositórios. Estudos adicionais precisam ser realizados para definir a proporção de polímero, hormônio e tamanho das conchas e furos que precisam ser estabelecidos para cada caso.

5.3.3. Microagulhas

As microagulhas são um sistema utilizado, principalmente, para a liberação transdérmica de fármacos. Elas fazem perfurações no estrato córneo, abrindo sulcos que permitem que o medicamento de interesse chegue mais rapidamente até a camada vascularizada da derme ou ainda podem conter o princípio ativo de interesse na penetração da pele. O tamanho das agulhas pode variar para respeitar as diferentes espessuras da camada mais superficial da pele nas diferentes regiões do corpo. Mas não deve ser superior a 75 µm, para não atingir a derme e, consequentemente, terminações nervosas o que pode deixar o procedimento doloroso. As microagulhas podem ser classificadas como sólidas, ocas, revestidas ou dissolvíveis e a escolha de utilização irá depender do objetivo final de cada tratamento (Reis et al., 2014).

No estudo de Luzuriaga et al., 2018, microagulhas de fluoresceína com até 55 µm foram impressas usando a técnica de FDM. Elas foram preparadas com PLA e os resultados mostraram penetração satisfatória da substância no estrato córneo com liberação de até 12 h.

Sabendo que as microagulhas são descartáveis e de uso individual, a utilização da tecnologia de impressão 3D pode ser uma importante aliada para a disseminação da técnica. Pois os pacientes poderão obter a quantidade necessária e individualizada para os seus tratamentos.

5.3.4. Implantes

Implantes posicionados em locais estratégicos podem liberar o fármaco em altas concentrações durante dias, melhorando a qualidade de tratamento de diversas doenças. Um implante oco carregado com o agente quimioterápico citoxano foi posicionado intratumor, o que pode fazer com que o princípio ativo atuasse mais especificamente no alvo desejado (Yang et al., 2018a e 2020).

Já para caso crônico de osteomielite, um estudo *ex vivo* foi realizado com implante impresso em 3D com a técnica baseada em jato de tinta contendo camadas alternadas de levofloxacino e tobramicina. O implante teve sucesso promovendo a formação de células da medula óssea e diminuindo a inflamação (Wu et al., 2016).

5.3.5. Protetores bucais

Protetores bucais foram impressos usando PLA/PVA com a técnica de FDM. Os dispositivos personalizados e individualizados foram preparados com propionato de clobetasol para os sintomas de inflamação da cavidade oral. Os dispositivos impressos sustentaram a liberação por 14 dias (Liang et al., 2018).

5.3.6. Scaffolds

Os *scaffolds* ou suportes biológicos são espécies de tecidos ou órgãos artificiais que servirão como base para o crescimento e proliferação celular com o objetivo para ajudar na recuperação ou reconstrução de tecidos do corpo que tenham sido comprometidos (Matos, 2017). Também conhecidos como andaimes, essas peças confeccionadas com impressão 3D podem estar carregadas com antimicrobianos ou outros fármacos. A maior vantagem dos *scaffolds* impressos em 3D é personalizar as próteses de acordo com cada tipo lesão, considerando a anatomia do paciente, idade e especificidade do tratamento (Chia e Wu, 2015).

A medicina regenerativa tenta criar substitutos ósseos biocompatíveis que promovam a regeneração óssea, imitando a matriz extracelular dos ossos. Essa matriz precisa ser biodegradável e porosa para que as células que irão proliferar se liguem facilmente e promovam a regeneração celular (Matos, 2017).

5.3.7. Outras tecnologias

O Brasil é um dos países referências quando o assunto é transplante de órgãos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. Apesar do número expressivo de transplantes realizados, a quantidade de pessoas nas filas que seguem aguardando pela compatibilidade não para de crescer (Brasil, 2022). A área da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa tem estudado a bioimpressão 3D para construir tecidos miméticos ao necessário e capazes de remodelar células com funções variadas. Apesar do grande avanço nesta área, ainda faltam aprimoramento para o desenvolvimento de órgãos completos de sistemas tão específicos e que exijam muita vascularização (Gobbi et al., 2024).

Em relação a dispositivos menores, os *stents* são pequenos tubos capazes de se expandir dentro do vaso sanguíneo que esteja obstruído auxiliando a manter o fluxo ideal de sangue. Esses *stents* podem ter fabricação personalizada de acordo

com o paciente. Misra et al (2017) desenvolveu um *stent* que foi inserido na artéria coronária do coração de suíno permitindo a desobstrução desse vaso. Esse estudo *ex vivo* foi realizado imprimindo o dispositivo utilizando a técnica de FDM. Além disso, o *stent* impresso em 3D estava carregado com niclosamida, e foi eficiente na anticoagulação sanguínea no porco.

Em estudo recente, Pinho et al (2024) conseguiram desenvolver uma tarraxa de brinco utilizando impressão 3D, carregada com anti-inflamatório, com o objetivo de tratar infecções originadas por perfurações estéticas ou outras inflamações locais. Filamentos de polímero e da naringenina foram produzidos com a técnica de FDM e o produto final foi capaz de aumentar a permeação cutânea *in vitro* do princípio ativo, o que seria ideal para o tratamento cutâneo local.

5.4. Indústria

Como explicitado anteriormente, as impressoras 3D não devem substituir as máquinas já existentes nas indústrias. Devido a menor produtividade e a uma série de adaptações que precisariam ser feitas nas máquinas para adaptação ao processo industrial mantendo o controle de qualidade do produto final, essas substituições não parecem ser muito favoráveis (Melocchi et al., 2018; Araujo et al.,2019). No entanto, a indústria pode ser uma grande aliada das farmácias de manipulação produzindo o filamento extrudado como matéria intermediária para a técnica de FDM (Feuerbach et al., 2018).

O processo de produção do filamento acontece em três etapas utilizando a extrusão por *hot melt.* Na primeira etapa, as matérias-primas que irão formar o filamento são homogeneizadas em um misturador industrial (Araujo et al., 2018). De acordo com o medicamento que será produzido, a indústria deverá realizar a pesquisa e desenvolvimento da produção específica do filamento. Um planejamento deve contemplar e definir a composição da formulação e o perfil de liberação desejado para o medicamento, que atenda as necessidades do produto final (Do Carmo et al., 2017).

Na segunda etapa, essa mistura alimenta a extrusora *hot melt* que, através de aquecimento e cisalhamento, produz os filamentos. Como essa técnica utiliza aquecimento, faz-se necessário estudos térmicos e de reologia para verificar a compatibilidade entre os polímeros e os princípios ativos e se eles não sofrem

degradação com temperaturas elevadas. Outro ponto a ser observado é o diâmetro no qual o filamento será extrusado, pois ele precisa ser compatível com o tamanho da impressora 3D (Verstraete et al., 2018).

Por fim, na última etapa, o filamento produzido é armazenado em carretéis menores que irão abastecer as impressoras 3D. Importante ressaltar que este produto intermediário deve ser armazenado em embalagem hermética para não ter interferência de umidade, o que poderia degradar e desestabilizar o extrusado produzido (Araujo et al., 2019). Devem ser realizados ainda testes de controle de qualidade que irão depender do produto final, mas podem incluir características organolépticas, reologia, resistência mecânica. Os testes de controle de qualidade devem seguir os mesmos padrões de outros medicamentos, mas devido a peculiaridade da impressão 3D, ainda precisam de regulamentação mais específica (Verstraete et al., 2018).

5.4 Regulamentação

A impressão 3D na área da saúde vem crescendo cada vez mais sendo utilizados para produção de protótipos e ainda em produtos como próteses para joelho e coluna, implantes, dentre outros. Esses produtos seguem a regulamentação atual da FDA de 2017, assim como os mesmos dispositivos já existentes produzidos pelos métodos tradicionais (Di Prima et al., 2016). Porém, não existe diretriz do FDA ou de qualquer outro órgão sobre a regulamentação de produtos a partir da impressão 3D (Madla et al, 2018; Economidou et a., 2018).

O primeiro medicamento produzido por impressão 3D foi o Spritam® em 2015. Apesar da aprovação do FDA para sua comercialização em larga escala, aspectos relacionados à legislação e regulamentação ainda precisam ser melhor estabelecidos para que outros princípios ativos e comprimidos possam ser viabilizados com segurança e mantendo a qualidade (Jose, 2018).

Diretrizes e normas referentes ao controle de qualidade de medicamentos produzidos por impressão 3D ainda precisam ser estabelecidas. Dessa forma, possibilitará que outros comprimidos sejam produzidos dentro dos padrões mínimos de controle de qualidade.

6. Conclusão

O tema de impressão 3D na área farmacêutica está em ampla ascensão. As técnicas utilizadas proporcionam a confecção de uma série de comprimidos, formas farmacêuticas e dispositivos capazes de modular e liberar os princípios ativos de maneira individualizada, respeitando cada paciente. A maior vantagem dos comprimidos em 3D é a possibilidade de individualizar e personalizar a dose para os pacientes. Portanto, sua maior aplicabilidade será com as farmácias de manipulação que poderão se especializar e aprimorar em atender as reais necessidade de cada paciente. Apesar de ainda necessitar de muitos avanços na área de regulamentação na fabricação dos comprimidos e outras formas com essa tecnologia, a impressão 3D já é uma realidade na área da saúde que só crescerá e ajudará no tratamento dos pacientes.

Referências Bibliográficas

AITA, I.; PONSAR, H., QUODBACH, J. A Critical Review on 3D-printed Dosage Forms. Current Pharmaceutical Design. Duesseldorf, v.24, n.42, p.4957-4978, 2018.

ALHNAN. M.A.; OKWUOSA, M.S; WAN, K.W.; AHMED, W.; ARAFAT, B. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges. Pharm Res., v. 33, p. 1817-1832, 2016.

ARAÚJO, M.R.P.; SA-BARRETO, L.L.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; CUNHA-FILHO, M. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. Pharmaceutics, v. 19, n. 3, p. 128, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: 20 out. 2024.

CHEONG CHEN, H. Medicina de precisão: avanços e desafios da impressão 3D de medicamentos. 2021. no. 1. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

CHIA, H.N.; WU, B.M. Recent advances in 3D printing of biomaterials. Journal of biological engineering, v. 9, n. 1, p. 1, 2015.

CRUMP, SS. Apparatus and method for creating three-dimensional objects. US5121329;1992

CUNHA-FILHO, M.; ARAÚJO, M.R.P.; GELFUSO, G.M.; GRATIERI, T. FDM 3D printing of modified drug-delivery systems using hot melt extrusion: A new approach for individualized therapy. Ther Deliv, v. 8, p. 957-966, 2017.

DI PRIMA, M.; COBURN, J.; HWANG, D.; KELLY, J.; KHAIRUZZAMAN, A.; RICLES, L. Additively manufactured medical products—The FDA perspective. *3D Print Med,* v. 2, n. 1, 2016.

DO CARMO, A.C.M.; CUNHA-FILHO, M.; GELFUSO, G.M.; GRATIERI, T. Evolution of quality on pharmaceutical design: Regulatory requirement? Accred. Qual. Assur, v.22, p. 199-205, 2017.

ECONOMIDOU, S.N.; LAMPROU, D.A.; DOUROUMIS, D. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm,* v.*544*, p. 415–424, 2018.

ELKASABGY, N.; MAHMOUD, A.; MAGED, A. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems. International Journal of Pharmaceutics. Cairo, v.588, n.15, p. 1-15, 2020.

FETTE COMPACTING, 2024. Eficiência na produção de sólidos. Disponível em: https://www.fette.com.br/wp-content/uploads/2021/10/ProducaoSolidos_pt.pdf. Acesso em 07 de junho de 2024.

FEUERBACH, T.; KOCK, S.; THOMMES, M. Characterisation of Fused Deposition Modeling 3D Printers for Pharmaceutical and Medical Applications. Pharmaceutical Development and Technology, 2018.

FU, J.; YU, X.; JIN, Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. Int. J. Pharm., v. 539, p. 75-82, 2018.

GIOUMOUXOUZIS, C.I.; TZIMTZIMIS, E.; KATSAMENIS, O.L.; DOUROU, A.; MARKOPOULOU, C.; BOUROPOULOS, N.; TZETZIS, D.; FATOUROS, D.G. Fabrication of an osmotic 3D printed solid dosage form for controlled release of active pharmaceutical ingredients Eur. J. Pharm. Sci., v. 143, p. 105176, 2020.

GOYANES, A.; BUANZ, A.B.; HATTON, G.B.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets Eur. J. Pharmac. Biopharmac.: Offic. J. Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, v. 89, p. 157-162, 2015.

Food and Drug Administration, 2017. Guidance for Industry: Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Center for Devices and Radiological Health Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services. Available online:

https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM499809.pdf

GOBBI, L.; FERREIRA, I.Z.; MAISONNETT, L.H. Bioimpressão 3d como solução para a redução das filas de espera de transplante de órgãos. Ciência, Cuidado e Saúde: contextualizando saberes. v. 2, 2024.

ISREB, A.; BAJ, K.; WOJSZ, M.; ISREB, M.; PEAK, M.; ALHNAN, M.A. 3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight Int. J. Pharm., v.564, p. 98-105, 2019.

JAMROZ, W.; KUREK, M.; CZECH, A.; SZAFRANIEC, J.; GAWLAK, K.; JACHOWICZ, R. 3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion Eur. J. Pharm. Biopharm., v. 131, p. 44-47, 2018.

JOSE, P.A.; CHRISTOPER, P.G.V. 3D printing of pharmaceuticals – a potential technology in developing personalized medicine. Asian Journal of Pharmaceutical and Development, v. 6, n. 3 p. 46-54, 2018.

KHALED, S.A.; ALEXANDER, M.R.; WILDMAN, R.D.; WALLACE, M.J.; SHARPE, S.; YOO, J.; ROBERTS, C.J. 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets Int. J. Pharm., v. 538, p. 223-230, 2018.

KYOBULA, N.; ADEDEJI, A.; ALEXANDER, M.R.; SALEH, E.; WILDMAN, R.; ASHCROFT, I.; GELLERT, P.R.; ROBERTS, C.J. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release J. Control. Release, v. 261, p. 207-215, 2017.

LAMICHHANE, S.; PARK, J.-B.; SOHN, D.H.; LEE, S. Customized novel design of 3D printed pregabalin tablets for intra-gastric floating and controlled release using fused deposition modeling Pharmaceutics, v. 11, p. 564, 2019.

LIANG, K.; CARMONE, S.; BRAMBILLA, D.; LEROUX, J.C. 3D printing of a wearable personalized oral delivery device: a first-in-human study. Sci. Adv., v. 4, p. eaat2544, 2018.

LIM, S.H.; KATHURIA, H.; TAN, J.J.Y.; KANG, L. 3D printed drug delivery and testing systems—A passing fad or the future? Adv. Drug Deliv. Rev, v. 132, p. 139–168, 2018.

LIMA, A.L.; PIRES, F.Q; HILGERT, L.A.; SA-BARRETO; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; CUNHA-FILHO, M. Oscillatory shear rheology as an in-process control tool for 3D printing medicines production by fused deposition modeling. Journal of Manufacturing Processes, v. 76, 2022.

LUZURIAGA, M.A.; BERRY, D.R.; REAGAN, J.C.; SMALDONE, R.A.; GASSENSMITH, J.J. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery Lab. Chip., v. 18, p. 1223-1230, 2018.

MADLA, C.M.; TRENFIELD, S.J.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. 3D printing technologies, implementation and regulation: An overview. In 3D Printing of Pharmaceuticals, 1st ed.; Basit, A., Gaisford, S., Eds.; Springer: London, UK, v. 31, p. 21–40, 2018.

MARONI, A.; MELOCCHI, A.; PARIETTI, F.; FOPPOLI, A.; ZEMA, L.; GAZZANIGA, A. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery J. Control. Release: Offic. J. Control. Release Soc., v. 268, p. 10-18, 2017.

MATOS, B.D.M. Scaffolds de pla (poli (ácido lático)) modificados com nanopartículas de quitosana/polifosfato de sódio para aplicação na engenharia de tecidos. Dissertação de Mestrado. Universidade de Araraquara, 2017.

MELCHELS, F.; FEIJEN, J.; GRIJPMA, D. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. Biomaterials. Groningen, v. 31, n. 24, p. 6121-6130, 2010.

MELOCCHI, A.; PAREITTI, F.; MACCAGNAN, S.; ORTENZI, M.A.; ANTENUCCI, S.; BRIATICO-VANGOSA, F.; MARONI, A.; GAZZANIGA, A.; ZEMA, L. Industrial Development of a 3D-Printed Nutraceutical Delivery Platform in the Form of a Multicompartment HPC Capsule. *AAPS. PharmSciTech,* v. 19, p. 3343–3354, 2018.

MISRA, S.K.; OSTADHOSSEIN, F.; BABU, R.; KUS, J.; TANKASALA, D.; SUTRIS NO, A.; WALSH, K.A.; BROMFIELD, C.R.; PAN,D. 3D-printed multidrug-eluting stent from graphene-nanoplatelet-doped biodegradable polymer composite. Adv. Healthc. Mater., v. 6, 2017.

MORONI, S.; BISCHI, F.; ALUIGI, A.; CAMPANA, R.; TIBONI, M.; CASETTARI, L. 3D printing fabrication of Ethylene-Vinyl Acetate (EVA) based intravaginal rings for antifungal therapy. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 84, 2023.

NOBER, C.; MANINI, G.; CARLIER, E.; RAQUEZ, J.M.; BENALI, S.; DUBOIS, P.; AMIGHI, K.; GOOLE, J. Feasibility study into the potential use of fused-deposition modeling to manufacture 3D-printed enteric capsules in compounding pharmacies. Int. J. Pharm., v. 569, p. 118581, 2019.

PINHO, L.A.G.; LIMA, A.L.; SA-BARRETO, L.L.; CUNHA-FILHO, M. Preformulation Studies to Guide the Production of Medicines by Fused Deposition Modeling 3D Printing. AAPS PharmaSciTech, v. 22, n. 8, 2021.

PINHO, L.A.G.; LIMA, A.L.; CHEN, Y.; SA-BARRETO, L.L.; MARRETO, R.N.; GELFUSO, G.M.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M. Customizable Three-Dimensional Printed Earring Tap for Treating Affections Caused by Aesthetic Perforations. Pharmaceutics, v. 16, n. 1, p. 77, 2024.

PIRES, F.Q.; ALVES-SILVA, I.; PINHO, L.A.G.; CHAKER, J.A.; SA-BARRETO, L.L.; GELFUSO, G.M.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M. Predictive models of FDM 3D printing using experimental design based on pharmaceutical requirements for tablet production. International Journal of Pharmaceutics, v. 588, 2020.

PPRASAD, L.; SMYTH, H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy. Austin, v.42, n.7, p.1019-1031, 2015.

REIS, T.A.; BARRETO, L.C.L.S.; CUNHA-FILHO, M.S.S; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M. Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas. Brasília Médica, v. 51, n.2, 2014.

SCOUTARIS, N.; ROSS, S.A.; DOUROUMIS, D. 3D printed “Starmix” drug loaded dosage forms for paediatric applications Pharm. Res., 35 (2018), p. 34

SHIN, S.; KIM, T.H.; JEONG, S.W.; CHUNG, S.E.; LEE, D.Y.; KIM, D.H.; SHIN, B.S. Development of a gastroretentive delivery system for acyclovir by 3D printing technology and its in vivo pharmacokinetic evaluation in Beagle dogs PLoS ONE, v.14, p.e0216875, 2019.

SILVA, I.A.; LIMA, A.L.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; SA-BARRETO, L.L.; CUNHA-FILHO, M. Compatibility and stability studies involving polymers used in fused deposition modeling 3D printing of medicines. Journal of Pharmaceutical Analysis, v. 12, n. 3, 2022.

TAN, D.K.; MANIRUZZAMAN M.; NOKHODCHI A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics,* v. 10, n. 203, 2018.

TAGAMI, T.; HAYASHI, N.; SAKAI, N.; OZEKI, T. 3D printing of unique water-soluble polymer-based suppository shell for controlled drug release. Int. J. Pharm., v. 568, p. 118494, 2019.

VAUT, L.; JUSZCZYK, J.J.; KAMGUYAN, K.; JENSEN, K.E.; TOSELLO, G.; BOISEN, A. 3D printing of reservoir devices for oral drug delivery: from concept to functionality through design improvement for enhanced mucoadhesion ACS Biomate Sci. Eng., 2020.

VERSTRAETE, G.; SAMARO, A.; GRYMONPRÉ, W.; VANHOORNE, V.; VAN SNICK, B.; BOONE, M.N.; HELLEMANS, T.; VAN HOOREBEKE, L.; REMON, J.P.; VERVAET, C. 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. Int. J. Pharm, v. 536, p. 318–325, 2018.

WEST, T; BRADBURY, T. 3D and 4D Printing in Biomedical Applications: Process Engineering and Additive Manufacturing. Weinheim: Wiley-Vch Gmbh, 2019.

WU, W.; YE, C.; ZHENG, Q.; WU, G.; CHENG, Z. A therapeutic delivery system for chronic osteomyelitis via a multi-drug implant based on three-dimensional printing technology. J. Biomater. Appl., v. 31, p. 250-260, 2016.

YANG, N.; CHEN, H.; HAN, H.; SHEN, Y.; GU, S.; HE, Y.; GUO, S. 3D printing and coating to fabricate a hollow bullet-shaped implant with porous surface for controlled cytoxan release. Int. J. Pharm., v. 552, p. 91-98, 2018.

YANG, Y.; QIAO, X.; HUANG, R.; CHEN, H.; SHI, X.; WANG, J.; TAN, W.; TAN, Z. E-jet 3D printed drug delivery implants to inhibit growth and metastasis of orthotopic breast câncer. Biomaterials, v.230, p. 119618, 2020.

ZEMA, L.; MELOCCHI, A.; MARONI, A.; GAZZANIGA, A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci,* v. 106, p. 1697–1705, 2017.