

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Laura de Andrade Junqueira

Impressão 3D na área farmacêutica: novo método de incorporação de fármacos por modelagem por deposição fundida e a avaliação da percepção de mulheres e ginecologistas em relação a anéis vaginais impressos por 3D

Juiz de Fora
2023

Laura de Andrade Junqueira

Impressão 3D na área farmacêutica: novo método de incorporação de fármacos por modelagem por deposição fundida e a avaliação da percepção de mulheres e ginecologistas em relação a anéis vaginais impressos por 3D

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão

Coorientadora: Prof^a Dr^a Nádia Rezende Barbosa Raposo

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Junqueira , Laura de Andrade.

Impressão 3D na área farmacêutica : Novo método de incorporação de fármacos por modelagem por deposição fundida e a avaliação da percepção de mulheres e ginecologistas em relação a anéis vaginais impressos por 3D / Laura de Andrade Junqueira . -- 2023.

211 f. : il.

Orientador: Marcos Antônio Fernandes Brandão

Coorientadora: Nádia Rezende Barbosa Raposo

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2023.

1. Impressão 3D. 2. Medicamentos. 3. Modelagem por deposição fundida. 4. Personalização. 5. Anel vaginal. I. Brandão, Marcos Antônio Fernandes , orient. II. Raposo, Nádia Rezende Barbosa , coorient. III. Título.

Laura de Andrade Junqueira

Impressão 3D na área farmacêutica: novo método de incorporação de fármacos por modelagem por deposição fundida e a avaliação da percepção de mulheres e ginecologistas em relação a anéis vaginais impressos por 3D

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 19 de maio de 2023

BANCA EXAMINADORA

Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Guilherme Diniz Tavares
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Flávia de Souza Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Cristina Duarte Vianna Soares
Universidade Federal de Minas Gerais

Dr. Guilherme Martins Gelfuso
Universidade de Brasília

Juiz de Fora, 22 / 05 / 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Diniz Tavares, Professor(a)**, em 22/05/2023, às 09:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Antonio Fernandes Brandao, Professor(a)**, em 22/05/2023, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura de Andrade Junqueira, Usuário Externo**, em 22/05/2023, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Martins Gelfuso, Usuário Externo**, em 22/05/2023, às 11:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flavia de Souza Bastos, Professor(a)**, em 22/05/2023, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadia Rezende Barbosa Raposo, Professor(a)**, em 23/05/2023, às 10:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **CRISTINA DUARTE VIANNA SOARES, Usuário Externo**, em 23/05/2023, às 10:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1293891** e o código CRC **444B1977**.

AGRADECIMENTOS

Ao professor orientador Dr. Marcos Brandão e professora coorientadora Dr^a Nádia Raposo, que foram responsáveis por me guiar na carreira científica, desde a graduação, passando pelo mestrado e culminando nesta tese de doutorado. Agradeço imensamente o incentivo, apoio e as grandes oportunidades ao longo desta jornada.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, por todo o suporte necessário para a realização desta tese. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) pela concessão das bolsas de estudos que possibilitaram o desenvolvimento deste projeto.

Ao colega de doutorado Francisco Raposo, que foi essencial para a realização desta tese, auxiliando-me com os desenhos 3D, impressoras e extrusora. Ao professor Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral, que compartilhou o seu vasto conhecimento em ginecologia, o que resultou numa importante colaboração para o desenvolvimento do segundo capítulo deste estudo.

Ao professor Dr. Dennis Douroumis por me receber e me acolher em seu grupo de pesquisa na Universidade de Greenwich durante o período do doutorado sanduíche na Inglaterra. Ao Dr. Atabak Tabriz, também desta instituição, por compartilhar comigo seu conhecimento em impressão 3D e por todo o auxílio durante o período do doutorado sanduíche.

Aos integrantes do Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) pela amizade e companheirismo ao longo de toda a jornada do doutorado. Em especial, a Pollyana, Hanny, Marcela, Débora, Patryck, Luana, Priscila e Karla.

A minha família, sobretudo ao meu Pai e Irmão, que são minha base e deram-me todo o apoio, incentivo, amor e carinho, sem os quais eu não conseguiria terminar essa etapa. À minha mãe, meu anjo da guarda e maior exemplo de força e determinação.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho, meus profundos agradecimentos.

RESUMO

A aplicação da impressão tridimensional (3D) na área farmacêutica desperta o interesse tanto da comunidade científica quanto da indústria. Nesse contexto, a modelagem por deposição fundida (FDM) se destaca, sendo baseada na extrusão de um filamento termoplástico. Para a incorporação do fármaco no filamento existem os métodos de impregnação e extrusão a quente, os quais apresentam limitações. Sendo assim, o objetivo do capítulo primeiro foi desenvolver um novo método de incorporação de fármacos modelo por FDM. Para isso, foram realizadas três etapas: 1) desenvolvimento de um método manual utilizando a FDM para produzir comprimidos-base que serviram como um suporte para a aplicação de solução de minoxidil; 2) automatização do método através da junção da FDM e impressão por jato de tinta, além da avaliação da influência da concentração do etanol na dissolução dos comprimidos de minoxidil; 3) utilização do método para produção de comprimidos personalizados de rosuvastatina, através da investigação de diferentes tintas poliméricas. Os resultados geraram três artigos científicos, nos quais encontramos: 1) o método manual foi eficaz na produção de comprimidos de minoxidil, com liberação do fármaco em 5 minutos; 2) a automatização controlou a deposição do fármaco de forma precisa e reprodutível; a miscibilidade do solvente com o polímero teve influência no local de deposição do fármaco e na sua liberação; 3) o novo método produziu comprimidos de rosuvastatina com dose e perfil de liberação personalizados. No capítulo segundo, a impressão 3D foi empregada na área da saúde feminina, visando investigar a percepção de mulheres e ginecologistas sobre anéis vaginais impressos com formatos personalizados. Os dispositivos foram produzidos por FDM em quatro geometrias diferentes para uma pesquisa transversal e quantitativa com 155 participantes. A maioria das mulheres afirmou que se sentiria confortável usando alguma das geometrias impressas em 3D e demonstrou boa aceitabilidade para a geometria tradicional e duas inovadoras. No entanto, as mulheres apresentaram múltiplas preferências, sem ter uma única geometria preferida. Além disso, seu histórico pessoal foi associado à aceitação das geometrias. A maioria dos ginecologistas prescreveria a geometria tradicional e uma inovadora, as quais foram bem avaliadas pelos parâmetros técnicos. A preferência deles também foi clara por essas duas geometrias. No geral, embora houve diferença na percepção entre mulheres e ginecologistas, eles tiveram uma opinião

positiva sobre os anéis vaginais impressos em 3D, indicando a viabilidade desta tecnologia para produzir dispositivos aceitáveis. Por fim, os anéis vaginais personalizados poderiam levar ao aumento da adesão terapêutica, ao atender às variadas preferências das mulheres.

Palavras-chave: Impressão 3D. Manufatura aditiva. Medicamentos. Modelagem por deposição fundida. Impressão por jato de tinta. Personalização. Anel vaginal. Saúde da mulher.

ABSTRACT

The application of three-dimensional printing (3D) in the pharmaceutical field has aroused interest in the scientific community and the industry. In this context, fused deposition modeling (FDM), which is based on the extrusion of a thermoplastic filament, stands out. For the incorporation of the drug in the filament, there are the methods of impregnation and hot melt extrusion, but they have limitations. Therefore, the objective of the first chapter was to develop a new method for the incorporation of model drugs by FDM. For this, the following steps were carried out: 1) development of a manual method of incorporation using FDM to produce plain tablets that were a scaffold to support the application of a minoxidil solution; 2) automating the method by coupling FDM and inkjet printing, in addition to evaluating the influence of ethanol concentration on the dissolution of minoxidil tablets; 3) evaluate the method to produce personalized rosuvastatin tablets, through the investigation of different polymeric inks. The results obtained generated three scientific articles, where we found that: 1) the manual method was effective to produce minoxidil tablets and the drug was released in 5 minutes; 2) the automation of the method provided precision and reproducibility, controlling drug deposition; moreover, the miscibility of the solvent with the polymer influenced the site of drug deposition and release profile; 3) the new method produced rosuvastatin tablets with personalized dose and release profile. In the second chapter, 3D printing was used in the women's health field, aiming to investigate the perceptions of women and gynecologists regarding 3D-printed vaginal rings with personalized shapes. The devices were produced in four different geometries by FDM for a cross-sectional and quantitative survey with 155 participants. The majority of women stated that they would feel comfortable using some of the 3D-printed vaginal ring geometries and demonstrated good acceptability for the traditional and two innovative geometries. However, women presented multiple preferences, with no single preferred geometry. In addition, their background was associated with the acceptance of geometries. Most gynecologists would prescribe the traditional and one innovative geometry, which were well evaluated in technical parameters. Their preference was also clear for these two geometries. Overall, although there was a difference in the perception between women and gynecologists, they had a positive opinion about the 3D-printed VRs, which indicates the feasibility of 3D printing to produce acceptable VRs. Finally, the personalized VRs

could lead to an increase in therapeutic adherence, by meeting women's varied preferences.

Keywords: 3D printing. Additive manufacturing. Medicines. Fused deposition Modeling
Inkjet printing. Personalization. Vaginal ring. Women's health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1

Figura 1	– Esquema ilustrando as etapas básicas da impressão 3D.....	25
Figura 2	– Ilustração demonstrando a impressão por SLA.....	29
Figura 3	– Ilustração demonstrando a impressão por SLS.....	31
Figura 4	– Ilustração demonstrando a impressão por FDM.....	33
Figura 5	– <i>Stents</i> com diferentes designs produzidos por impressão 3D.....	39
Figura 6	– Número de publicações sobre impressão 3D de medicamentos em função do tempo.....	42
Figura 7	– Spritam [®] , o primeiro medicamento produzido por impressão 3D....	44
Figura 8	– Comprimidos com variação no número de camadas.....	47
Figura 9	– Comprimidos mastigáveis com diferentes sabores, cores e doses, produzidos por impressão 3D.....	48
Figura 10	– Etapas da impressão 3D de máscara em formato de nariz.....	49
Figura 11	– Comprimidos mastigáveis impressos em 3D em formato semelhante à bala Starmix [®]	49
Figura 12	– Comprimidos com diferentes geometrias produzidos por FDM.....	51
Figura 13	– Cápsulas com a inclusão de canais de tamanho decrescente.....	52
Figura 14	– Comprimido com duas camadas produzido por impressão 3D para o tratamento da tuberculose.....	53
Figura 15	– Modelo hipotetizado de farmácias digitais.....	55
Figura 16	– Processo de incorporação de fármaco por impregnação.....	58
Figura 17	– Esquema ilustrando o processo de extrusão a quente.....	60
Figura 18	– Impressoras FDM utilizadas no estudo.....	65
Figura 19	– Sistemas automatizados de dispensação de gotas utilizados.....	66
Figura 20	– Design do comprimido-base utilizado no presente trabalho.....	67

CAPÍTULO 2

Figura 1	– Anatomia do sistema reprodutor feminino.....	132
Figura 2	– Representação esquemática da mucosa vaginal.....	134

Figura 3	–	Fotografia demonstrando a aparência de um filme vaginal.....	139
Figura 4	–	Galeria de fotos demonstrando diferentes anéis vaginais.....	141
Figura 5	–	Estrutura dos diferentes tipos de anéis vaginais.....	142
Figura 6	–	Anéis vaginais com formato personalizados produzidos por FDM..	144
Figura 7	–	Anéis vaginais com diferentes geometrias internas produzido por DLS.....	145
Figura 8	–	Desenho 3D dos diferentes anéis vaginais produzidos.....	148

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1	– Descrição das categorias de impressão 3D.....	28
----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

\bar{X}	Média
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
ABS	<i>Acrylonitrile butadiene styrene</i> (Acrilonitrila butadieno estireno)
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
BJ	<i>Binder jetting</i> (jato de aglutinante)
CAD	<i>Computer aided design</i> (desenho assistido por computador)
CIJ	<i>Continuous inkjet printing</i> (impressão a jato de tinta contínua)
CRITT	Centro Regional de Inovação e Transferência de Tecnologia
DEP	<i>Directed energy deposition</i> (deposição por energia direcionada)
DLS	<i>Digital light synthesis</i> (síntese de luz digital)
DOD	<i>Drop-on-demand printing</i> (impressão 'por demanda')
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i> (calorimetria exploratória diferencial)
EC-N7	Etilcelulose
EPO	Eudragit® EPO
EUA	Estados Unidos da América
EVA	<i>Ethylene vinyl acetate</i> (etileno acetato de vinila)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDM	<i>Fused deposition modeling</i> (modelagem por deposição fundida)
FFF	<i>Fused filament fabrication</i> (fabricação de filamento fundido)
FFSO	Formas farmacêuticas sólidas orais
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HME	<i>Hot melt extrusion</i> (extrusão por fusão a quente)
HPV	Papilomavírus Humano
HSV	Vírus da herpes simples
IFA	Insumo farmacêutico ativo
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
ISO	Organização Internacional para Padronização
ME	<i>Material extrusion</i> (extrusão de material)

MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MJ	<i>Material jetting</i> (jateamento de material)
MSUD	<i>Maple syrup urine disease</i> (doença da urina do xarope de bordo)
ONU	Organização das Nações Unidas
p/v	Peso/volume
P100	Comprimido de minoxidil fabricado com etanol P.A
P70	Comprimido de minoxidil fabricado com etanol 70% v/v
PBF	<i>Powder bed fusion</i> (fusão em leito de pó)
PCL	Policaprolactona
PLA	<i>Polylactic acid</i> (ácido polilático)
PNAD-C	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua
PNAISM	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher
POC	<i>Point of care</i> (ponto de atendimento)
PVA	<i>Polyvinyl alcohol</i> (álcool polivinílico)
SL	<i>Sheet lamination</i> (laminação em folha)
SLA	<i>Stereolithography</i> (estereolitografia)
SLS	<i>Selective laser sintering</i> (sinterização seletiva a laser)
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i> (análise termogravimétrica)
TPU	<i>Thermoplastic polyurethane</i> (poliuretano termoplástico)
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-visível
VA64	Kollidon® VA 64
VP	<i>Vat photopolymerization</i> (fotopolimerização em cuba)
XRPD	<i>X-ray powder diffraction</i> (difração de raios X em pó)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1	HISTÓRICO DA IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL.....	23
2.2	DEFINIÇÃO E TERMINOLOGIA.....	24
2.3	ETAPAS BÁSICAS DA IMPRESSÃO 3D.....	24
2.3.1	Desenvolvimento do desenho 3D digital do objeto.....	25
2.3.2	Conversão do modelo 3D digital em um formato de arquivo legível pela impressora.....	26
2.3.3	Fatiamento do objeto e seleção dos parâmetros de impressão....	26
2.3.4	Impressão 3D do objeto.....	26
2.3.5	Remoção do objeto e pós-processamento.....	27
2.4	TECNOLOGIAS DE IMPRESSÃO 3D.....	27
2.4.1	Estereolitografia (SLA).....	28
2.4.2	Sinterização seletiva a laser (SLS).....	30
2.4.3	Modelagem por deposição fundida (FDM).....	32
2.4.4	Impressão por jato de tinta.....	34
2.5	APLICAÇÕES DA IMPRESSÃO 3D NA ÁREA DA SAÚDE.....	36
2.5.1	Planejamento cirúrgico e educação.....	36
2.5.2	Próteses.....	37
2.5.3	Dispositivos médicos.....	38
2.5.4	Bioimpressão 3D.....	39
2.6	EVOLUÇÃO DA IMPRESSÃO 3D: IMPRESSÕES 4D, 5D E 6D.....	40
2.7	IMPRESSÃO 3D NA ÁREA FARMACÊUTICA.....	42
2.7.1	Spritam®: primeiro medicamento aprovado produzido por impressão 3D.....	43
2.8	MOTIVAÇÕES PARA A IMPRESSÃO 3D DE MEDICAMENTOS.....	44
2.8.1	Personalização.....	44
2.8.1.1	<i>Personalização da dose.....</i>	46
2.8.1.2	<i>Personalização de atributos físicos do medicamento.....</i>	47
2.8.1.3	<i>Personalização para subgrupos específicos da população.....</i>	49

2.8.2	Produção de medicamentos com características únicas e a influência da estrutura do medicamento no perfil de liberação.....	50
2.8.3	Produção de medicamentos contendo múltiplos IFAs.....	52
2.8.4	Fabricação descentralizada de medicamentos sob demanda.....	54
2.9	IMPRESSÃO 3D DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE USO ORAL.....	55
2.10	FORMAS DE INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO AO UTILIZAR A FDM.....	57
2.10.1	Impregnação.....	57
2.10.2	Extrusão por fusão a quente.....	58
2.10.2.1	<i>Printabilidade dos filamentos.....</i>	61
3	JUSTIFICATIVA.....	62
4	OBJETIVOS.....	64
4.1	GERAL.....	64
4.2	ESPECÍFICOS.....	64
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	65
5.1	MATERIAIS E REAGENTES.....	65
5.2	IMPRESSORAS 3D E DOSADOR DE JATO.....	65
5.3	DESENHO DO COMPRIMIDO-BASE.....	66
5.4	SELEÇÃO DOS MATERIAIS: POLÍMEROS E FÁRMACOS.....	67
5.5	PRIMEIRA ETAPA: DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO MANUAL DE INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS E A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE BAIXA DOSE DE MINOXIDIL.....	70
5.5.1	Impressão 3D dos comprimidos-base.....	70
5.5.2	Avaliação da reprodutibilidade da impressão.....	71
5.5.3	Aplicação da solução etanólica de minoxidil.....	71
5.5.4	Doseamento do minoxidil.....	71
5.5.5	Estudo de dissolução.....	71
5.5.6	Análise de espectroscopia UV-VIS.....	72
5.5.7	Friabilidade.....	72
5.6	SEGUNDA ETAPA: AUTOMATIZAÇÃO DO MÉTODO E A INFLUENCIA DA CONCENTRAÇÃO DE ETANOL NA DISSOLUÇÃO.....	72

5.6.1	Impressão 3D dos comprimidos-base.....	72
5.6.2	Análise Termogravimétrica.....	73
5.6.3	Calorimetria Exploratória Diferencial.....	73
5.6.4	Difração de Raios X em Pó.....	73
5.6.5	Avaliação da reprodutibilidade da impressão.....	74
5.6.6	Deposição das tintas de minoxidil por impressão a jato de tinta..	74
5.6.7	Estudo de dissolução e análise de espectroscopia UV-VIS.....	75
5.6.8	Doseamento do minoxidil.....	75
5.6.9	Determinação de peso.....	75
5.6.10	Friabilidade.....	76
5.6.11	Análise da superfície dos comprimidos por microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	76
5.7	TERCEIRA ETAPA: UTILIZAÇÃO DO MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS PERSONALIZADOS DE ROSUVASTATINA.....	76
5.7.1	Impressão 3D dos comprimidos-base.....	76
5.7.2	Deposição de tintas poliméricas de rosuvastatina por dosador de jato.....	77
5.7.3	Análise de TGA.....	77
5.7.4	Análise de DSC.....	78
5.7.5	Análise de XRPD.....	78
5.7.6	Análise da superfície dos filmes e comprimidos por MEV.....	78
5.7.7	Estudo de dissolução e análise de espectroscopia UV-VIS.....	79
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	80
6.1	PRIMEIRA ETAPA.....	80
6.2	SEGUNDA ETAPA.....	85
6.3	TERCEIRA ETAPA.....	98
7	CONCLUSÃO.....	109
	REFERÊNCIAS.....	110

CAPÍTULO 2

1	INTRODUÇÃO.....	129
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	131
2.1	SAÚDE DA MULHER.....	131
2.2	VIA DE ADMINISTRAÇÃO VAGINAL DE FÁRMACOS.....	132
2.2.1	Características anatômicas, histológicas e fisiológicas da vagina e seus impactos na administração de fármacos.....	133
2.2.2	Vantagens e desvantagens da via de administração vaginal de fármacos.....	136
2.3	FORMAS FARMACÊUTICAS UTILIZADAS NA VIA VAGINAL.....	136
2.3.1	Sistemas sólidos: óvulos e comprimido.....	137
2.3.2	Sistemas semissólidos: pomada, creme e gel.....	138
2.3.3	Filme vaginal.....	138
2.4	ANEL VAGINAL.....	140
2.5	UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 3D PARA A PRODUÇÃO DE ANÉIS VAGINAIS.....	143
3	OBJETIVOS.....	147
3.1	GERAL.....	147
3.2	ESPECÍFICOS.....	147
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	148
4.1	MATERIAIS.....	148
4.2	DESENHO E IMPRESSÃO 3D DOS ANÉIS VAGINAIS.....	148
4.3	DESENHO DO ESTUDO.....	149
4.4	PARTICIPANTES.....	150
4.5	INTERVENÇÃO.....	150
4.5.1	Questionário.....	151
4.5.1.1	<i>Dados sociodemográficos.....</i>	151
4.5.1.2	<i>Percepção de conforto ao usar os dispositivos impressos.....</i>	151
4.5.1.3	<i>Aceitabilidade e preferência.....</i>	151
4.5.1.4	<i>Flexibilidade.....</i>	152
4.5.1.5	<i>Parecer técnico dos ginecologistas.....</i>	152
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	153

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	154
6	CONCLUSÃO.....	170
	REFERÊNCIAS.....	171
	APÊNDICE A – Questionário mulheres.....	180
	APÊNDICE B – Questionário médicos.....	183
	ANEXO A – Depósito de patente de invenção.....	188
	ANEXO B – Depósito desenho industrial.....	193
	ANEXO C – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa humana da UFJF.....	197

CAPÍTULO 3

1	CONCLUSÃO GERAL.....	199
2	DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA.....	201
3	PRÊMIOS.....	202
4	OUTROS ARTIGOS PUBLICADOS.....	202

CAPÍTULO 1

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO MÉTODO DE INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS POR MODELAGEM POR DEPOSIÇÃO FUNDIDA

1 INTRODUÇÃO

A impressão tridimensional (3D) ou manufatura aditiva é uma tecnologia disruptiva em que os objetos são fabricados camada por camada, a partir de um desenho 3D digital (ALZAHIRANI *et al.*, 2022). Charles Hull é considerado o pioneiro nesta área, e foi quem desenvolveu e patenteou a impressão 3D de estereolitografia (SLA, do inglês *stereolithography*) em 1986 (SU; AL'AREF, 2018). Ao longo dos anos, muitas outras tecnologias de impressão 3D foram sendo desenvolvidas. No contexto farmacêutico, as tecnologias de SLA, sinterização seletiva a laser, modelagem por deposição fundida (FDM, do inglês *fused deposition modeling*) e impressão por jato de tinta são as mais comumente utilizadas. Apesar de empregarem processos e matérias-primas diferentes, as técnicas de impressão 3D compartilham as mesmas etapas básicas. Inicialmente, ocorre o desenvolvimento do desenho 3D digital do objeto, o qual é convertido em formato de arquivo legível pela impressora. Esse arquivo é então carregado no *software* de fatiamento, no qual são definidos os parâmetros de impressão. Em seguida, essas informações são transferidas para a impressora, que realiza a fabricação do objeto camada por camada. Por fim, o objeto final é removido da plataforma e pode passar por etapa de pós-processamento (DUMPA *et al.*, 2021).

Na área da saúde, a impressão 3D vem se tornando revolucionária e está sendo empregada para produzir protótipos anatômicos para planejamento cirúrgico (MALLON; FARNAN, 2021) e educação médica (YOUUMAN *et al.*, 2021); próteses (STELT *et al.*, 2021) e dispositivos médicos (BARCZEWSKI, 2021), os quais podem ser customizados, conforme as individualidades de cada paciente e na bioimpressão (ALONZO *et al.*, 2022), em que ocorre a impressão de estruturas utilizando células viáveis, biomateriais e moléculas biológicas. Além disso, a aplicação da impressão 3D na área farmacêutica, para a produção de medicamentos, é especialmente promissora. Em 2015, foi aprovado o primeiro medicamento impresso em 3D (Spritam® - *Aprecia Pharmaceuticals*), pela agência americana *Food and Drug Administration*. A partir desse momento, houve um aumento crescente do interesse da comunidade acadêmica e indústria farmacêutica pela impressão 3D de medicamentos (PEREIRA *et al.*, 2020; GRAND VIEW RESEARCH INC., 2022).

Existem várias motivações que levam a utilização da impressão 3D para a produção de medicamentos, incluindo: i) personalização da terapêutica em relação à

dose (ELEFTHERIADIS *et al.*, 2021), atributos físicos (GOYANES *et al.*, 2019), perfil de liberação (quantidade de fármaco liberado a partir de uma formulação ao longo do tempo) e para grupos populacionais específicos, como idosos e crianças (AWAD *et al.*, 2020); ii) produção de medicamentos com características únicas (por exemplo, elevada porosidade e geometria interna ou externa complexa) (GOYANES *et al.*, 2015); iii) desenvolvimento de medicamentos contendo múltiplos fármacos (TABRIZ *et al.*, 2021) e iv) fabricação sob demanda e de maneira descentralizada de medicamentos (ARAÚJO *et al.*, 2019).

No âmbito farmacêutico, a FDM é uma das tecnologias de impressão 3D mais utilizadas devido ao seu baixo custo, versatilidade, simplicidade e facilidade no manuseio (WASTI; ADHIKARI, 2020; SHAQOUR *et al.*, 2020; MELOCCHI *et al.*, 2020). O processo é baseado na extrusão de um polímero termoplástico na forma de filamento. Este material é empurrado através de um bocal aquecido, ocasionando o seu derretimento ou amolecimento com a subsequente deposição camada por camada na plataforma (GOVENDER *et al.*, 2019). Para a produção de um medicamento empregando a FDM, é crucial a seleção de filamentos de polímeros que demonstrem adequado perfil de segurança para uso humano. Ainda, é necessária a incorporação do fármaco no filamento. Para isso, existem dois métodos disponíveis atualmente, a impregnação e a extrusão a quente. O primeiro consiste em submergir um filamento comercial em uma solução altamente concentrada do fármaco, o qual será absorvido na superfície do filamento através da difusão passiva (CAILLEAUX *et al.*, 2021). Na extrusão a quente, uma mistura contendo o fármaco e os excipientes é transformada pelo calor e estresse mecânico em um filamento medicamentoso (BANDARI *et al.*, 2021).

Ambos os métodos de incorporação de fármacos apresentam algumas limitações. A impregnação é um processo demorado, em que soluções altamente concentradas são necessárias para a incorporação de baixas quantidades de fármacos (o que também leva ao desperdício do mesmo). Além disso, o fármaco deve ter estabilidade térmica e existe a possibilidade de alteração da superfície do filamento, tornando-o impróprio para impressão (GOOLE; AMIGHI, 2016). Na extrusão a quente, é necessário equipamento específico, o qual possui um preço elevado. Neste processo também existe a possibilidade de degradação do fármaco. Por fim, a *printabilidade* dos filamentos produzidos por extrusão a quente e a

disponibilidade de materiais com características adequadas, são os fatores mais críticos para este método (IBRAHIM *et al.*, 2019; NASHED *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver um novo método de incorporação de fármacos utilizando a FDM. Para atingir esta finalidade, foram empregados dois fármacos-modelo (minoxidil e rosuvastatina) e os objetivos específicos foram divididos em três etapas: 1) desenvolver um método manual de incorporação de fármacos; 2) automatizar o método desenvolvido através da junção das tecnologias de FDM e impressão por jato de tinta e 3) utilizar o método para a produção de comprimidos com dose e perfis de liberação personalizados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA IMPRESSÃO TRIDIMENSIONAL

Nos anos 80, uma nova forma de fabricação industrial foi desenvolvida, a qual contrastava com a fabricação subtrativa (tradicional à época) e foi denominada de manufatura aditiva. Nela, objetos tridimensionais (3D) são produzidos através da adição de camadas de materiais, ao invés de remover material de um bloco sólido, como ocorre na manufatura subtrativa. Desde então, milhares de patentes sobre impressão 3D foram publicadas; várias tecnologias de manufatura aditiva têm sido propostas, e muitos programas de computador de código aberto que auxiliam no processo de fabricação foram disponibilizados on-line (SAVINI e SAVINI, 2015). Levantamento realizado pela empresa Iplytics na base de dados INPADOC (*International Patent Documentation Center*) demonstrou que entre os anos de 2007 e 2019 foram identificadas 95302 patentes sobre impressão 3D mundialmente. Os Estados Unidos foi o país com maior número de patentes neste período (44177) (IPLYTICS, 2019). No Brasil, 38 documentos de patente foram publicados entre 2014 e 2018 sobre impressão 3D (INPI, 2021).

Em 1984, Charles Hull, considerado pioneiro na impressão 3D, inventou a SLA, processo em que polímeros líquidos eram solidificados sob luz ultravioleta (UV) para formar seções transversais de um modelo 3D. Logo em seguida, no ano de 1986, ele teve a patente concedida sobre esta tecnologia (SU; AL'AREF, 2018). Ainda, Hull criou a empresa '3D Systems', que produziu e comercializou maquinário de SLA, sendo responsável pela produção da primeira impressora comercial do mundo, em 1988 (VENTOLA, 2014).

Carl Deckard, um estudante de graduação da Universidade do Texas, desenvolveu o conceito de Sinterização Seletiva a Laser (SLS, do inglês *Selective Laser Sintering*) e a patente americana foi concedida em 1989. Ele fundou a *startup* Desktop Manufacturing Corporation (DTM Corp) que produziu impressoras SLS e foi adquirida pela 3D Systems em 2001 (SAVINI; SAVINI, 2015).

Steven Scott Crump e Lisa Crump fundaram a empresa Stratasys e em 1989 patentearam a tecnologia de FDM, em que um filamento termoplástico é aquecido em um bocal e, em seguida, é depositado na plataforma (VAZ e KUMAR, 2021). Em 2005, após a patente da Stratasys expirar, várias iniciativas foram realizadas para

que as pessoas tivessem acesso a impressoras de baixo custo e de acesso aberto, incluindo os projetos RepRap e Fab@Home (SU; AL'AREF, 2018).

2.2 DEFINIÇÃO E TERMINOLOGIA

Os termos 'manufatura aditiva', 'prototipagem rápida' e 'impressão 3D' vêm sendo utilizados de formas distintas, ora como sinônimos ou não, dependendo do contexto e área em que são aplicados. A norma 52900:2021 da Organização Internacional para Padronização (ISO) e *American Society for Testing and Materials* (ASTM) define a terminologia padrão, a qual será descrita a seguir. Manufatura aditiva é o termo que se refere a um processo em que ocorre a 'união de materiais para fazer peças a partir de dados de modelos 3D, geralmente camada sobre camada, em oposição às metodologias de fabricação subtrativa e de fabricação formativa'. Prototipagem rápida está dentro de manufatura aditiva e é definida como 'a aplicação da manufatura aditiva destinada a reduzir o tempo necessário para a produção de protótipos'. Tradicionalmente, a prototipagem rápida foi a primeira aplicação comercialmente significativa para manufatura aditiva e, por isso, tem sido comumente usada como um termo geral para esse tipo de tecnologia. Finalmente, impressão 3D é definida como a 'fabricação de objetos através da deposição de um material usando um cabeçote de impressão, bocal ou outra tecnologia de impressão', sendo frequentemente empregada como sinônimo de manufatura aditiva em um contexto não técnico (ISO/ASTM, 2021).

Na área farmacêutica, os termos 'manufatura aditiva' e 'impressão 3D' são comumente utilizados como sinônimos (KARALIA *et al.*, 2021; DOMSTA; SEIDLITZ, 2021; ZAMBOULIS *et al.*, 2022); além disso, existe uma preferência pela palavra impressão 3D, razão pela qual este termo foi escolhido como padrão no presente trabalho.

2.3 ETAPAS BÁSICAS DA IMPRESSÃO 3D

Existem vários métodos diferentes de impressão 3D (como FDM, SLA, SLS), os quais utilizam matérias-primas e princípios operacionais distintos. Entretanto, a maioria dos processos de impressão 3D segue o mesmo procedimento básico para

a fabricação de produtos sólidos, a partir de projetos digitais (NORMAN *et al.*, 2017). A seguir, são descritas (Figura 1) as etapas básicas da impressão 3D.

Figura 1 – Esquema ilustrando as etapas básicas da impressão 3D.



Fonte: Adaptado de Azlin *et al.* (2022).

2.3.1 Desenvolvimento do desenho 3D digital do objeto

A primeira etapa da impressão 3D é o desenvolvimento do desenho 3D digital do objeto utilizando *software* de desenho assistido por computador (DAC) ou CAD (do inglês, *computer aided design*) (DUMPA *et al.*, 2021). O desenho técnico possui um papel relevante no desenvolvimento científico e tecnológico da humanidade. Ao decorrer dos anos, os desenhos foram sendo aprimorados, com o surgimento de novas técnicas de representação, conforme a complexidade das peças e produtos foram se desenvolvendo. Na década de 1960, apareceram os primeiros sistemas de CAD, o que possibilitou trabalhar em um espaço bidimensional (2D). Na década de 1990, os sistemas CAD passaram a englobar a modelação 3D paramétrica com capacidade de resolver a representação de problemas espaciais diretamente no ambiente 3D e documentar projetos/desenhos técnicos. *Softwares* de desenho em 3D são sistemas de desenho automatizados, a partir dos quais se pode desenhar rascunhos ou ideias, substituindo o rascunho manual por um processo automatizado, utilizando dimensões e, conseqüentemente, produzindo modelos e desenhos detalhados com conceitos e terminologias usadas no desenho em 3D, facilitando o trabalho de criação (RAPOSO, 2016).

O modelo 3D digital também pode ser obtido utilizando a técnica de engenharia reversa, empregando *scanners* 3D para digitalizar um objeto. O *scanner* 3D irá converter um objeto existente em um formato digital, coletando informações sobre a forma e o tamanho do objeto e registrando esses dados. A imagem do objeto é capturada usando o conceito de luz branca ou azul (a qual apresenta risco muito baixo a saúde) sem fazer contato ou desfigurar a superfície do objeto (HALEEM *et al.*, 2021).

2.3.2 Conversão do modelo 3D digital em um formato de arquivo legível pela impressora

As impressoras comerciais não conseguem ler diretamente os arquivos de *software* CAD. Por isso, após a criação do modelo 3D, é preciso convertê-lo em um formato de arquivo legível pela impressora, que geralmente é o formato STL, o qual descreve a superfície externa do modelo 3D (JAMRÓZ *et al.*, 2018).

2.3.3 Fatiamento do objeto e seleção dos parâmetros de impressão

O próximo passo é o carregamento do arquivo STL no *software* que controla a impressora, este será o responsável pelo fatiamento do objeto e a geração das camadas que serão impressas. As instruções para a impressão de cada camada serão transferidas digitalmente para a impressora (formato de arquivo G-code, é a linguagem de programação padrão para a maioria das impressoras 3D) (NORMAN *et al.*, 2017). Durante este processo, parâmetros como densidade e geometria de preenchimento, temperatura do bocal e da plataforma, velocidade de impressão e altura da camada podem ser alterados e otimizados com base no objeto a ser impresso e nas características pretendidas (DUMPA *et al.*, 2021).

2.3.4 Impressão 3D do objeto

O objeto será impresso camada a camada. O processo varia conforme a tecnologia de impressão 3D que está sendo utilizada (ULLAH *et al.*, 2020), tais como SLA, SLS e FDM.

2.3.5 Remoção do objeto e pós-processamento

Esta penúltima etapa envolve a remoção das peças impressas. A sua complexidade depende do processo de impressão que está sendo utilizado, podendo ser bastante simples e sem nenhum problema. Porém, em modelos de impressoras mais industrializados, esse processo pode ser mais técnico e preciso. A etapa final é o pós-processamento, que também varia em diferentes tecnologias, podendo incluir, remoção de material de suporte, secagem, sinterização, polimento e cura UV (ESHKALAK *et al.*, 2020).

2.4 TECNOLOGIAS DE IMPRESSÃO 3D

A ISO/ASTM 52900 define sete categorias para os processos de impressão 3D, as quais são: jato de aglutinante (BJ, do inglês, *binder jetting*), deposição por energia direcionada (DEP, do inglês, *directed energy deposition*), extrusão de material (ME, do inglês, *material extrusion*), jateamento de material (MJ, do inglês, *material jetting*), fusão em leito de pó (PBF, do inglês, *powder bed fusion*), laminação em folha (SL, do inglês, *sheet lamination*) e fotopolimerização em cuba (VP, *vat photopolymerization*). A Tabela 1 fornece uma breve descrição de cada categoria. Em seguida, serão detalhados os processos de impressão 3D mais comumente utilizados na área farmacêutica.

Tabela 1 – Descrição das categorias de impressão 3D.

Categoria	Princípio de operação	Exemplos de tecnologias	Materiais
Fotopolimerização em cuba	Um fotopolímero líquido é curado seletivamente em uma cuba por polimerização ativada por luz	SLA, processamento de luz digital	Polímeros, cerâmicas
Jateamento de material	Gotículas de material de construção são depositadas seletivamente	PolyJet, Multi-Jet	Polímeros, cerâmicas, compósitos, híbridos, biológico
Jato de aglutinante	Um aglutinante líquido é depositado seletivamente sobre material em pó	Impressão a jato de cores	Polímeros, cerâmicas, compósitos, metais híbridos, biológico
Extrusão de material	O material é distribuído seletivamente por meio de um bico ou orifício	FDM	Polímeros, compósitos
Fusão em leito de pó	Energia térmica é aplicada para fundir seletivamente áreas do leito de pó	SLS, fusão seletiva a laser	Polímeros, cerâmicas, metais compósitos, híbridos
Laminação em folha	Folhas do material de construção são unidas umas às outras para formar o objeto	Fabricação de objeto laminado	Polímeros, cerâmicas, metais, híbridos
Deposição por energia direcionada	Energia térmica focada é usada para unir materiais por fusão à medida que são depositados	Modelagem de rede projetada a laser	Metais, híbridos

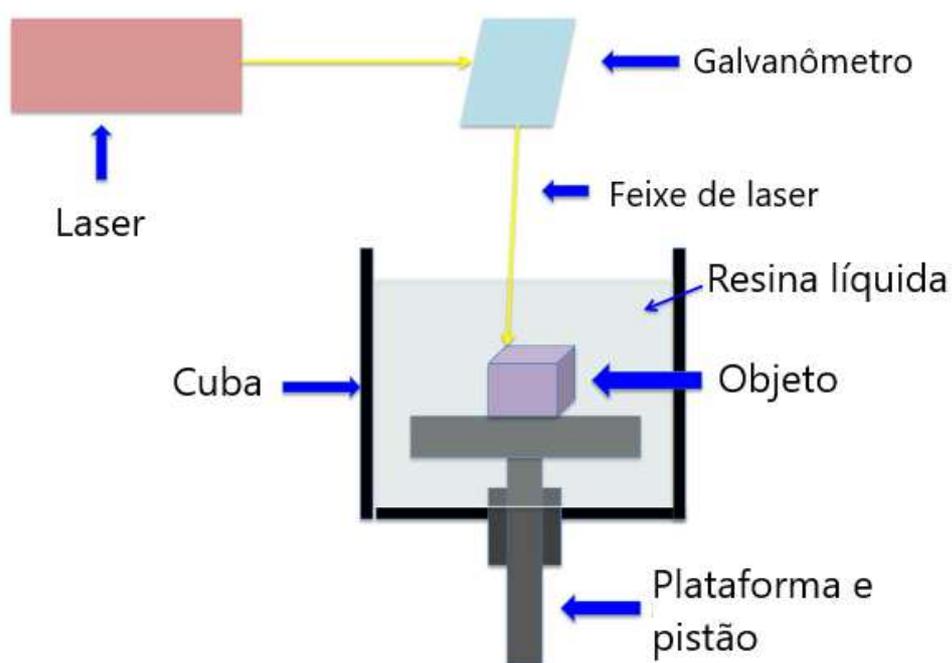
Fonte: Adaptado de Bogdan e Michorczyk (2020) e Alexander *et al.* (2021).

2.4.1 Estereolitografia (SLA)

Na estereolitografia, regiões específicas da superfície de uma resina líquida fotocurável sofrem fotopolimerização devido à exposição a um laser UV. O objeto 3D

é fabricado pela fotopolimerização de cada camada em uma plataforma. Um feixe de laser UV varre a superfície da resina e endurece seletivamente o material, correspondente a uma seção transversal do objeto 3D (SHARMA *et al.*, 2022; MENDES-FELIPE *et al.*, 2019; BAGHERI; JIN, 2019). De maneira simplificada, a impressora SLA (Figura 2) consiste em uma cuba que contém o polímero líquido; uma plataforma sobre a qual o objeto é construído; uma fonte de laser e um sistema de espelhos dinâmicos para guiar o feixe de laser. Em algumas configurações recentes, o espelho está em uma posição fixa, e os chamados galvanômetros atuam como dispositivos de orientação do laser, nas coordenadas X e Y (MUKHTARKHANOV *et al.*, 2020).

Figura 2 – Ilustração demonstrando a impressão por SLA.



Fonte: Adaptado de Konta *et al.* (2017).

Os principais parâmetros do processo que influenciam na qualidade das peças impressas em SLA são a profundidade de cura, a espessura da camada e a pós-cura. A profundidade de cura depende da energia da luz que está sendo exposta à resina. A energia é controlada pela potência do laser e pelo tempo que a resina está sendo exposta à luz. Outro fator importante é comprimento de onda da

luz do laser que está sendo usado (usualmente varia entre 300-400 nm) (KAFLE *et al.*, 2021).

Comparada a outras tecnologias de impressão 3D, a SLA apresenta vantagens, tais como: i) elevadas precisão e resolução, o que permite a fabricação de estruturas internas complexas com detalhes intrincados; ii) acabamento liso da superfície (TRIACCA *et al.*, 2022; VALENCIA *et al.*, 2022); iii) maior velocidade na produção de objetos (XU *et al.*, 2021a); iv) fabricação à temperatura ambiente (característica importante para produção de medicamentos e dispositivos médicos); e v) os insumos farmacêuticos ativos (IFA) podem ser incorporados na resina antes da impressão, tanto na forma de solução ou como suspensão (XU *et al.*, 2021b).

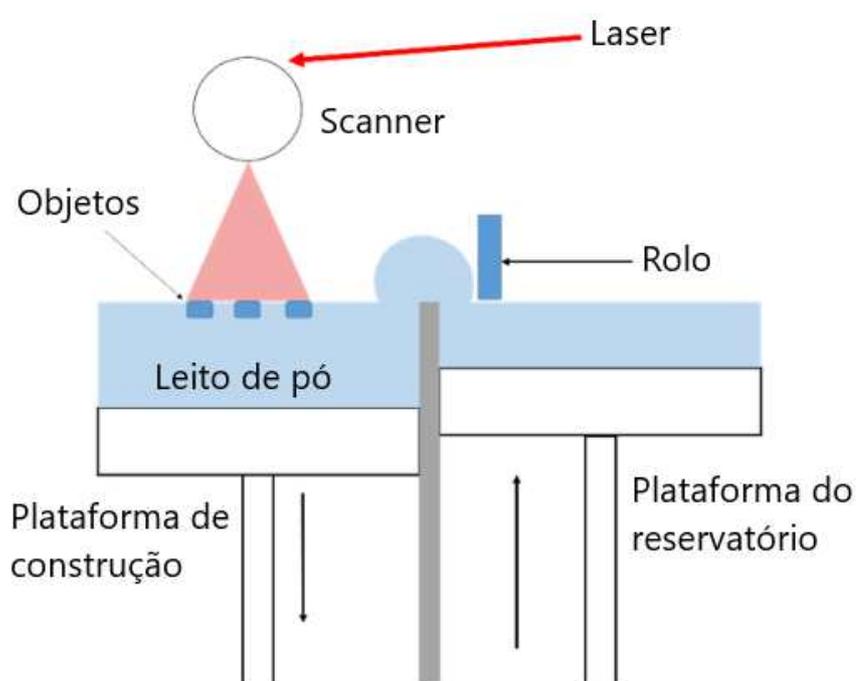
Embora a impressão SLA apresente características favoráveis em comparação a outros métodos de impressão, a principal desvantagem dessa técnica é o número limitado de resinas fotocuráveis. As resinas são geralmente compostas por monômeros multifuncionais baseados em metacrilatos ou ésteres acrílicos. Além disso, a toxicidade das resinas bem como a dos fotoiniciadores ainda é uma grande preocupação, principalmente para os sistemas de liberação de fármacos desenvolvidos com resinas fotocuráveis (XU *et al.*, 2021a; KARAKURT *et al.*, 2020).

2.4.2 Sinterização seletiva a laser (SLS)

Sinterização seletiva a laser (SLS) é um processo de fabricação que envolve apenas uma etapa, na qual um laser sinteriza seletivamente as partículas de um pó (na forma granular), construindo o objeto camada por camada, para formar estruturas 3D (ALLAHHAM *et al.*, 2020). O processo de impressão por SLS (Figura 3) se inicia elevando a plataforma de construção até sua posição mais alta, onde uma camada de pó é espalhada e achatada pelo rolo. Em seguida, ocorre a ativação do feixe de laser, que varre o pó e o sinteriza, seguindo o modelo do arquivo 3D digital. O processo denominado sinterização ocorre quando o feixe de laser derrete a superfície das partículas de pó, fundindo-as. A plataforma de construção é então abaixada, criando espaço suficiente para a deposição de uma nova camada de pó. Posteriormente, a plataforma do reservatório sobe e o rolo espalha uma nova camada de material. O processo se repete até a finalização da impressão do objeto, quando a impressora é resfriada. Ao final, o excesso do pó não sinterizado é escovado ou limpo com ar comprimido e o objeto impresso é recuperado (AWAD *et*

al., 2020; CHAROO *et al.*, 2020). Durante a impressão, o leito de pó passa por uma fase de pré-aquecimento a uma temperatura predefinida (temperatura do leito de pó), a qual é mantida durante todo o processo de impressão. Quando o laser é acionado, ocorre a adição localizada de energia para fundir seletivamente o material na superfície do leito de pó. Após a exposição ao laser, os pó fundidos coalescem em temperaturas superiores ao ponto de fusão e, em seguida, solidificam lentamente após o resfriamento até a temperatura do leito de pó, garantindo assim a ligação entre as partículas adjacentes (LUPONE *et al.*, 2022).

Figura 3 – Ilustração demonstrando a impressão por SLS.



Fonte: Adaptado de Gueche *et al.* (2021a).

A SLS consegue produzir peças complexas com elevada precisão e sem a utilização de suportes, pois o pó não sinterizado permanece no local exercendo esta função. Tal característica diferencia a SLS de outras tecnologias (como FDM) que geralmente precisam da fabricação de estruturas adicionais de apoio (AWAD *et al.*, 2020). Além disso, durante o processo somente uma parte do pó é sinterizada para formar o objeto, assim, a fim de evitar desperdícios, o restante do pó pode ser reciclado e reutilizado em outras impressões. Entretanto, esta estratégia deve ser utilizada com cautela, pois o aquecimento repetido do pó pode causar problemas -

como degradação térmica, alteração no formato e tamanho das partículas - que poderão influenciar nas propriedades mecânicas do objeto impresso. Uma alternativa para contornar esta questão é a utilização de misturas de pós reciclados e novos e a adição de agentes estabilizadores (GUECHE *et al.*, 2021a).

Diferentes tipos de matérias-primas em pó podem ser utilizados no processo de SLS, incluindo cerâmicas, metais, polímeros, policarbonatos e compósitos (IDRISS *et al.*, 2021), sendo que os materiais poliméricos são os mais utilizados. Para ser empregado na SLS, o material sinterizável deve apresentar boa fluidez e alta densidade de empacotamento (compacidade), as quais são influenciadas principalmente pelas características granulométricas e morfológicas das partículas do pó. O ideal é que as partículas sejam esféricas, apresentem tamanho entre 45-90 μm e distribuição estreita. Além disso, o material deve absorver luz no comprimento de onda do laser, o que depende principalmente de sua estrutura química (GUECHE *et al.*, 2021b; LUPONE *et al.*, 2022).

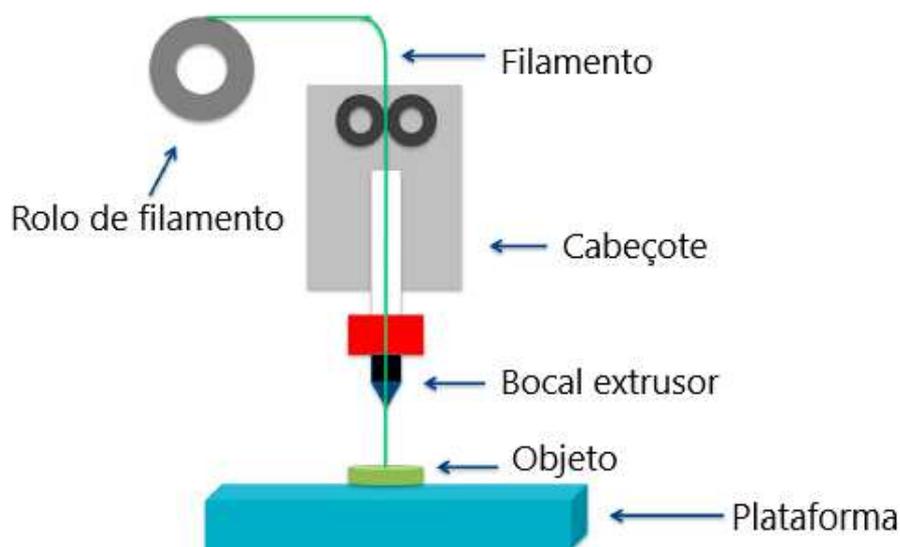
Na SLS podem ser utilizados diferentes tipos de lasers, os quais possuem potências distintas. Os lasers mais comumente empregados incluem: diodo azul, CO₂ e Nd-YAG (GUECHE *et al.*, 2021a). A potência do laser e a velocidade da varredura são parâmetros importantes que afetam o processo de sinterização. Esses fatores em conjunto determinam a energia total aplicada no material em pó, a qual influencia na qualidade e precisão do objeto final. Níveis elevados de densidade de energia produzem peças sólidas e mais fortes, enquanto níveis mais baixos de densidade de energia produzem peças porosas e mais fracas (WANG *et al.*, 2020).

2.4.3 Modelagem por deposição fundida (FDM)

A FDM ou Fabricação de Filamento Fundido (FFF, do inglês, *Fused Filament Fabrication*) é uma tecnologia de impressão 3D baseada na extrusão de polímero termoplástico na forma de filamento (Figura 4). O cabeçote de impressão se desloca nos eixos X e Y, se movimentando e extrusando material conforme o desenho 3D digital. Na FDM, o filamento é empurrado através de um bocal aquecido onde ele derrete ou amolece, sendo depositado camada por camada na plataforma (GOVENDER *et al.*, 2019). Após esta etapa, ocorre a sua imediata ligação com a camada abaixo, seguido do resfriamento e conseqüente endurecimento do polímero. Uma vez que a camada é concluída, a plataforma (movimentação na direção z) é

abaixada para dar espaço para a próxima camada ser depositada. Dependendo do design que está sendo impresso, pode ser necessária a impressão conjunta de suporte para apoiar a impressão do objeto (PEREIRA *et al.*, 2020).

Figura 4 – Ilustração demonstrando a impressão por FDM.



Fonte: Adaptado de Konta *et al.* (2017).

Entre as tecnologias de impressão 3D, a FDM é a mais amplamente empregada, devido ao seu baixo custo, versatilidade e simplicidade. Além disso, é um processo mais amigável ao usuário (pouco conhecimento técnico para operar a máquina), com mínimo pós-processamento e que não utiliza solventes (WASTI; ADHIKARI, 2020; SHAQOUR *et al.*, 2020; MELOCCHI *et al.*, 2020). Apesar dessas vantagens, esse método apresenta desvantagens, como: utilização de temperaturas elevadas, velocidade de impressão mais baixa e a exigência de o filamento possuir características mecânicas adequadas para ser utilizado na impressão (DUMPA *et al.*, 2021).

A impressão por FDM é um processo complexo que possui muitos parâmetros que desempenham diferentes papéis na fabricação do objeto. Os parâmetros do processo incluem temperatura de extrusão, densidade de preenchimento, padrão de preenchimento, espessura da camada, velocidade de impressão, dentre outras características presentes em cada modelo de impressora. Eles têm efeitos substanciais na união do filamento (inter-camada e intra-camada) e, assim,

influenciam o desempenho mecânico dos componentes impressos por FDM. Também existem os parâmetros ambientais, como temperatura da plataforma, umidade, oxigênio; além de outros parâmetros de impressão, incluindo diâmetro do bico, cor do material e diâmetro do filamento. Todos esses parâmetros, embora de formas diferentes, afetam a qualidade dos objetos impressos por FDM (GAO *et al.*, 2022).

Diferentes polímeros podem ser utilizados (na forma de filamento) para a impressão FDM, incluindo: acrilonitrila butadieno estireno (ABS, do inglês, *acrylonitrile butadiene styrene*), ácido polilático (PLA, do inglês, *polylactic acid*), álcool polivinílico (PVA, do inglês, *polyvinyl alcohol*) e poliuretano termoplástico (TPU, do inglês, *thermoplastic polyurethane*). Esses polímeros apresentam propriedades distintas e vão produzir objetos com características únicas (BARDOT *et al.*, 2020; NATH; NILUFAR, 2020; AREFIN *et al.*, 2021).

2.4.4 Impressão por jato de tinta

Impressão por jato de tinta (do inglês, *inkjet printing*) é um termo amplo, que engloba diferentes tecnologias que se baseiam na formação e ejeção (controladas digitalmente) de gotas de um material líquido sob um substrato. As gotas são transferidas, sem contato direto, para o substrato a partir do cabeçote de impressão, usando diferentes mecanismos, como gravidade, pressão e fluidos (MACHEKPOSHTI *et al.*, 2021; CADER *et al.*, 2019). As vantagens da impressão a jato de tinta em relação a outras técnicas convencionais incluem: ser um processo totalmente automatizado de alta velocidade; fornecer controle preciso sobre o tamanho da gota, o que por sua vez minimiza as perdas de material; permitir o desenho de vários padrões de deposição; reduzir a contaminação do material depositado. Além disso, é uma tecnologia flexível, que permite o processamento de uma ampla gama de materiais como polímeros funcionais, nanopartículas, suspensões, ácido desoxirribonucleico e proteínas (SCOUTARIS *et al.*, 2016).

A impressão por jato de tinta é geralmente classificada de acordo com o processo físico de geração das gotas em duas categorias principais: impressão a jato de tinta contínua (CIJ, do inglês, *continuous inkjet printing*) e impressão 'por demanda' (DOD, do inglês, *drop-on-demand*) (DALY *et al.*, 2015).

A impressão CIJ se baseia na ejeção de um fluxo contínuo de líquido através de um orifício (bocal), que se rompe sob as forças de tensão superficial em um fluxo de gotas. Para que um fluxo contínuo de gotas de tinta seja usado para impressão, gotas individuais devem ser orientadas para um local específico para produzir o padrão de impressão. Isso geralmente é conseguido induzindo uma carga elétrica em algumas das gotas, as quais são desviadas do eixo principal do fluxo à medida que passam por um campo eletrostático. As gotas indesejadas ficam presas em uma “calha” e o líquido é recirculado pelo sistema. Como na CIJ, a impressora é operada em modo de fluxo contínuo em velocidades muito altas, pode resultar em baixa qualidade de impressão (DALY *et al.*, 2015).

As impressoras DOD lançam uma única gota de tinta somente quando necessário e em resposta a um sinal de disparo, a gota é perfeitamente localizada na posição predeterminada (EVANS *et al.*, 2021). A impressão DOD também pode ser subdividida, em função da forma de geração da gota, nas categorias: térmica, piezoelétrica, eletrostática ou acústica. A impressão por jato de tinta térmico e jato de tinta piezoelétrico são as tecnologias predominantes, enquanto o jato de tinta acústico e eletrostático, ainda estão em fase de desenvolvimento. Na impressão a jato de tinta térmica, a tinta é aquecida por meio de um resistor de filme fino, o qual é ativado através de um pulso elétrico, criando assim uma bolha de vapor em rápida expansão, que por sua vez ejeta a tinta do bico. Os dispensadores piezoelétricos, por sua vez, se baseiam na deformação de um material piezoelétrico. Quando uma voltagem é aplicada ao material piezo, provoca a sua mudança de forma para uma direção predeterminada, causando uma alteração repentina de volume e criando ondas de pressão que resultam na ejeção de uma gota do orifício (SCOUTARIS *et al.*, 2016; CHOU *et al.*, 2021).

Os parâmetros físicos que afetam a dinâmica e a funcionalidade da impressão por jato de tinta incluem: o tamanho do orifício, a composição da matriz, a viscosidade da tinta e a temperatura. Esses parâmetros têm impactos consideráveis na resolução e na precisão do padrão impresso (MACHEKPOSHTI *et al.*, 2021). Os principais desafios desse processo de impressão são o entupimento do bico, devido à aglomeração ou precipitação de partículas dentro da tinta, e os processos complexos de umedecimento e secagem para formar sistemas impressos uniformes (CHOU *et al.*, 2021).

2.5 APLICAÇÕES DA IMPRESSÃO 3D NA ÁREA DA SAÚDE

Desde a introdução da impressão 3D há quase três décadas, essa tecnologia transformou a fabricação em um campo de aplicações sem limites. Na verdade, parece que a utilização da impressão 3D é limitada apenas pela imaginação, com relatos da produção de peças de carros, acessórios de moda personalizados, comida, brinquedos, casas e peças avançadas para aeronaves. Na área da saúde, esta tecnologia vem se tornando revolucionária, devido à sua capacidade de produzir objetos sob medida e individualizados, próteses médicas personalizadas e implantes e dispositivos que podem ser adaptados às necessidades individuais de cada paciente (TRENFIELD *et al.*, 2019; JAKUS, 2019). Abaixo são descritas as principais aplicações da impressão 3D na área da saúde. Como a utilização específica da 3D na área farmacêutica é o objetivo principal deste trabalho, a mesma será descrita detalhadamente nas seções subsequentes.

2.5.1 Planejamento cirúrgico e educação

Uma das possíveis aplicações da impressão 3D na saúde é o planejamento cirúrgico. Dessa forma, protótipos podem ser impressos para o estudo da anatomia e fisiologia de alterações em órgãos complexos (como o cérebro ou o coração) ou espécimes anatômicos (como a pelve ou a medula espinhal) e as informações obtidas podem ser usadas para o planejamento cirúrgico. Os modelos 3D podem ajudar os cirurgiões a analisar os órgãos comprometidos antes da cirurgia e explorar várias abordagens, adquirindo assim experiência prática antes de entrar na sala de cirurgia. Este processo consegue reduzir o tempo de operação, minimizar os riscos e, em última análise, melhorar o resultado do procedimento cirúrgico (PAUL *et al.*, 2018; TEJO-OTERO *et al.*, 2019).

Mallon e Farnan (2021) relataram o uso de um modelo de crânio em 3D para planejamento e tomada de decisão em cirurgia de base de crânio otorrinolaringológica. O protótipo foi impresso por SLA, sendo que o tumor foi impresso em um material diferente, com cor contrastante. Os autores afirmaram que o uso do modelo 3D permitiu a visualização do tamanho do tumor e sua relação com a anatomia circundante, sendo benéfico para o paciente, pois permitiu uma cirurgia menos invasiva e uma recuperação mais curta.

Em contexto semelhante, modelos impressos em 3D podem auxiliar na educação e treinamento de profissionais da saúde. Na educação médica, a utilização de materiais cadavéricos é comum como uma opção 3D para auxiliar os alunos a identificar estruturas e entender a relação espacial de forma mais realista. Entretanto, essa abordagem é controversa, tanto devido a questões éticas, como também ao custo de manutenção. Assim, a impressão 3D surge como uma opção para o treinamento médico, sendo capaz de produzir estruturas anatômicas complexas com elevada precisão (BUI *et al.*, 2021). Youman *et al.* (2021) produziram modelos de tumores ósseos (ostecondroma e osteossarcoma) através das técnicas de FDM e SLA para a educação de estudantes da disciplina de patologia do primeiro ano do curso de Medicina. Os autores afirmam que esta prática pedagógica influenciou positivamente os resultados educacionais de ensino-aprendizagem.

2.5.2 Próteses

Recentemente, vem ocorrendo um grande avanço na impressão 3D de próteses customizadas, as quais possibilitam que pessoas com diferentes tipos de deficiências, afetadas tanto por acidentes como por deformidades genéticas, possam ter uma maior qualidade de vida. Dessa forma, com o auxílio da tecnologia de imagem de alta qualidade, a impressão 3D tem a capacidade de produzir uma prótese anatômica precisa e customizada, para várias aplicações médicas. Ainda, a facilidade de acesso, os custos relativamente baixos e a redução das etapas de fabricação/pós-processamento, são vantagens das próteses impressas por 3D (PAUL *et al.*, 2018; ABBADY *et al.*, 2022).

Stelt *et al.* (2021) fabricaram localmente encaixes protéticos transtibiais de baixo custo para pacientes amputados em Serra Leoa, uma pequena nação localizada na África Ocidental. Nos meses de fevereiro e março de 2020, oito participantes receberam uma prótese impressa em 3D na aldeia de Masanga no distrito de Tonkolili, Serra Leoa. Após seis semanas, todos os participantes ainda estavam usando a prótese, além de não precisarem mais de usar muletas. Adicionalmente, seis dos oito participantes atingiram suas metas de reabilitação pessoal.

No Brasil, existe o projeto de extensão universitária Mão3D, criado em 2015 no Instituto de Tecnologia da Universidade Federal de São Paulo, em São José dos

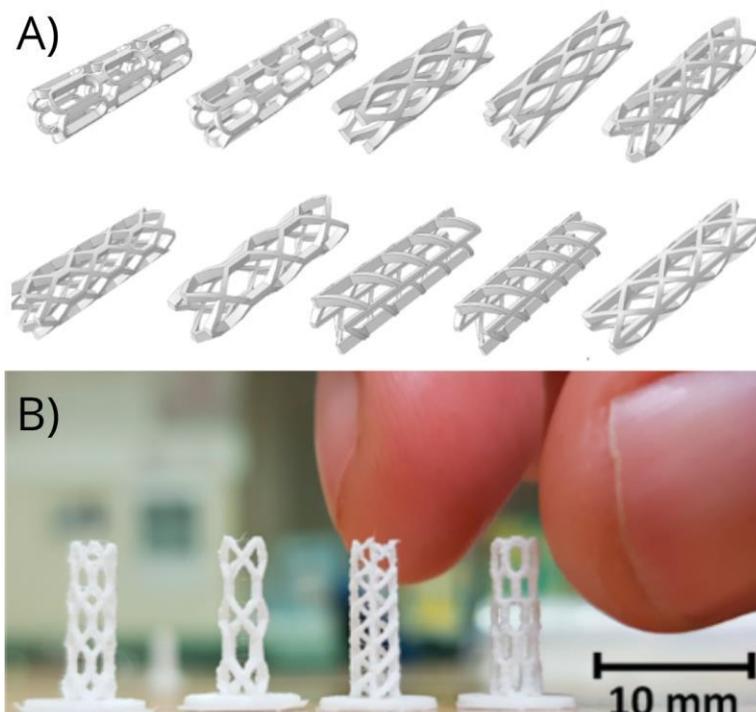
Campos. Este é um programa que visa fornecer próteses produzidas através da impressão 3D, para a reabilitação de crianças com perda ou malformação de membro superior (UNIFESP, 2021).

2.5.3 Dispositivos médicos

É crescente a utilização de dispositivos médicos implantáveis objetivando a melhora na qualidade de vida dos indivíduos. Quando a forma desses dispositivos é complexa, o seu processamento muitas vezes é difícil ou até mesmo inviável. A impressão 3D pode produzir dispositivos médicos implantáveis com formatos complexos, resolvendo este problema de fabricação. Além disso, esta tecnologia desempenha um papel cada vez mais importante na produção de dispositivos médicos implantáveis, devido a sua capacidade de imprimir utilizando uma ampla gama de materiais, sua precisão e a possibilidade de fabricar dispositivos personalizados e customizados (WANG; YANG, 2021).

Um exemplo da utilização da impressão 3D aplicada a dispositivos médicos é a produção de *stents* coronarianos bioabsorvíveis. Esses dispositivos são um dos tratamentos mais comuns para a aterosclerose que causa a oclusão da artéria, e a sua inserção visa apoiar a artéria afetada e restaurar o fluxo sanguíneo. A capacidade de personalizar e criar *stents* sob medida tem o potencial de ajudar a resolver muitos dos desafios associados a esses dispositivos, como i) dimensionamento e design inadequados do *stent*, ii) reduzir a chance de trombose tardia e iii) ajudar no crescimento da artéria. A impressão 3D oferece um método eficaz de produção de *stents*, tornando viável a personalização de designs (KHALAJ *et al.*, 2021). Okereke *et al.* (2021) desenvolveram e imprimiram por FDM 10 designs diferentes de *stents* coronarianos (Figura 5) e empregaram uma estratégia de teste virtual na avaliação do desempenho estrutural dos mesmos.

Figura 5 – *Stents* com diferentes designs produzidos por impressão 3D.



Fonte: Adaptado de Okereke *et al.* (2021).
Legenda: A) designs geométricos dos *stents*; B) exemplo dos *stents* impressos em FDM.

A impressão 3D também tem sido empregada no desenvolvimento e produção de outros dispositivos médicos, como, por exemplo, malha reabsorvível para tratamento cirúrgico de disfunções do assoalho pélvico feminino (CORDUAS *et al.*, 2021); aparelhos auditivos, *stents* nasais personalizados para uso após cirurgia de lábio leporino (LUO *et al.*, 2018) e dispositivos de uso oftalmológico como, por exemplo, dispositivo de eversão palpebral com haste retrátil para análise dos óstios das glândulas de meibômios e prototipagem de uma pinça de expressão palpebral para a ordenha das glândulas (BARCZEWSKI, 2021).

2.5.4 Bioimpressão 3D

A bioimpressão 3D é uma subcategoria da impressão 3D, sendo definida como a impressão de estruturas utilizando células viáveis, biomateriais e moléculas biológicas. Seu processo envolve a deposição camada por camada de biotinta para criar estruturas 3D, como tecidos e órgãos. A bioimpressão deve produzir *scaffolds*

com uma microarquitetura adequada para fornecer estabilidade mecânica e promover o crescimento celular (KAČAREVIĆ *et al.*, 2018; DEY; OZBOLAT, 2020).

Uma biotinta é composta por células vivas que podem estar ou não associadas a outros elementos, como uma rede polimérica rica em água e aditivos funcionais associados à aplicação pretendida. O sucesso da geração de tecidos funcionais depende da qualidade da biotinta (PEDROZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2021). As biotintas podem conter materiais naturais (ácido hialurônico, alginato, colágeno, quitosana, quitina, celulose e trombina) ou sintéticos (ϵ -caprolactona, PLA, ácido poliglicólico, poliuretanos, policarbonatos, carbonato de trimetileno, metacrilato de polietilenoglicol e polifumarato de propileno), os quais são denominados de biopolímeros, pois são biocompatíveis e biodegradáveis (TABRIZ; DOUROUMIS, 2022).

A bioimpressão é uma tecnologia emergente com o potencial de permitir no futuro a criação de tecidos/órgãos anatômica e fisiologicamente semelhantes ao tecido nativo do paciente, usando imagens médicas e células do próprio indivíduo (JI; GUVENDIREN, 2021; PEDROZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2021). Essa tecnologia já permite a fabricação de tecidos em pequena escala (GOULART *et al.*, 2019; ALONZO *et al.*, 2022). Além disso, esses mini-tecidos e organoides também se mostraram úteis como modelos *in vitro* para pesquisa básica e como plataformas de teste para triagem e desenvolvimento de medicamentos e terapias personalizadas (RADHAKRISHNAN *et al.*, 2020; BREATHWAITE *et al.*, 2020).

2.6 EVOLUÇÃO DA IMPRESSÃO 3D: IMPRESSÕES 4D, 5D E 6D

Desde o final da década de 1980, a impressão 3D foi gradualmente popularizada. Na área da saúde, demonstrou um papel crucial como uma tecnologia inovadora para o planejamento cirúrgico, fabricação de tecidos, órgãos, órteses/próteses e administração de medicamentos. No entanto, as estruturas produzidas pela impressão 3D são estáticas. Sendo assim, elas são incapazes de responder ou se transformar dinamicamente no ambiente interno do corpo. Para contornar essa limitação, a impressão 4D surge como alternativa, abrindo um caminho atraente para o setor biomédico (CHU *et al.*, 2020; PUGLIESE; REGONDI, 2022).

A impressão 4D é uma evolução da 3D, em que o fator 'tempo' é adicionado como quarta dimensão. Desse modo, os objetos impressos sofrem alterações (por exemplo: formato, volume e cor) ao longo do tempo, devido a estímulos externos (como presença de água, luz, calor, pH, eletricidade e campo magnético). O processo de impressão 4D é semelhante ao 3D. Em ambos, são utilizadas impressoras 3D para fabricação das estruturas. Entretanto, a principal diferença está no emprego de materiais 'inteligentes' na impressão 4D. Estes possuem propriedades específicas que levam a transformações programadas em resposta a estímulos externos (MAHMOOD *et al.*, 2022). A impressão 4D permite construir estruturas biológicas como implantes, *stents* e *scaffolds* (moldes) com desempenho dinâmico, imitando os tecidos naturais do corpo (SHAKIBANIA *et al.*, 2021).

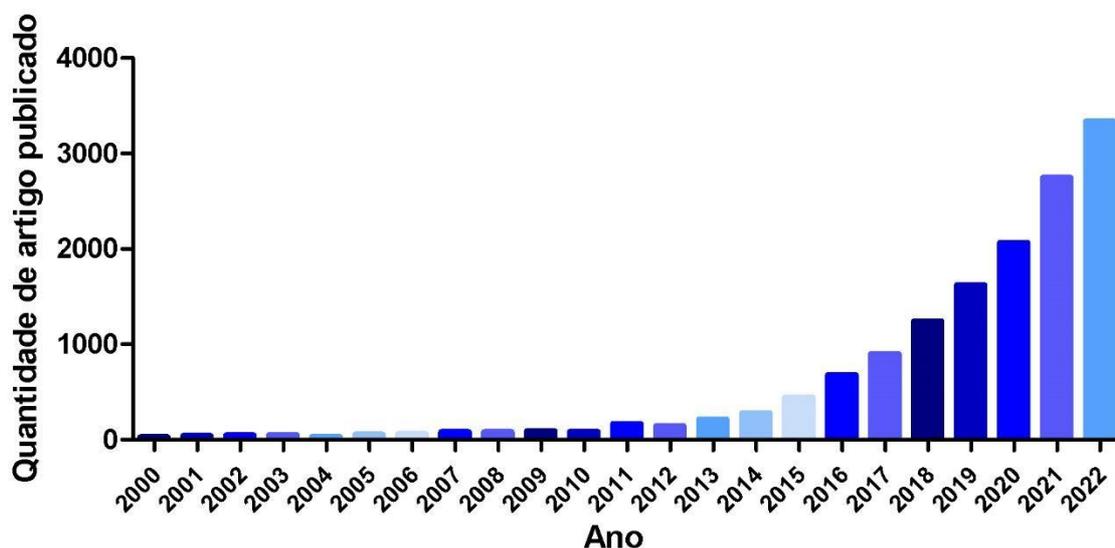
A impressão 5D também representa uma evolução da impressão 3D, no entanto, não está diretamente relacionada a impressão 4D. Sua introdução ocorreu em 2016, pelo laboratório de pesquisa eletrônica da Mitsubishi (do inglês, *Mitsubishi Electronic Research Laboratories*). Ao invés de imprimir usando 3 eixos (X, Y e Z) como na impressão 3D, na impressão 5D os objetos são produzidos utilizando 5 eixos. Assim, a mesa de impressão pode se mover para frente e para trás em dois eixos além dos eixos X, Y e Z das tecnologias de impressão 3D (HALEEM *et al.*, 2019). A principal vantagem dessa tecnologia é o fato de possibilitar a deposição de camadas curvas, diferentemente das tradicionais camadas planas impressas em 3D, o que resulta em um objeto com maior resistência mecânica. Uma possível aplicação da impressão 5D, que vem sendo descrita na literatura, é a produção de ossos artificiais e implantes ósseos, já que eles possuem uma superfície curvada e precisam demonstrar elevada resistência mecânica (VASILIADIS *et al.*, 2022).

A ideia da impressão 6D foi proposta por Georgantzinou e colaboradores no ano de 2021. Segundo os pesquisadores, o novo método combina as técnicas de impressão 4D e 5D. Isso significa que o processo de impressão usará cinco graus de liberdade para criar o objeto final, enquanto a estrutura final produzida será inteligente (ou seja, será capaz de sofrer alterações devido à sua interação com um estímulo externo). Um objeto impresso em 6D pode ser mais forte e eficaz do que uma estrutura impressa em 4D correspondente, pode ser fabricada usando menos material e pode realizar movimentos ao ser exposta a um estímulo externo (GEORGANTZINOS *et al.*, 2021).

2.7 IMPRESSÃO 3D NA ÁREA FARMACÊUTICA

A aplicação da impressão 3D tem o potencial de revolucionar a área farmacêutica. Em 1996, Wu e colaboradores publicaram o primeiro artigo demonstrando a utilização da impressão 3D para a produção de sistemas de liberação de fármacos, utilizando a impressão por jato de aglutinante (WU *et al.*, 1996). Alguns anos depois, no ano de 2015, a aprovação do primeiro medicamento impresso em 3D (Spritam[®]), pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), representou um marco tecnológico e histórico. A partir de então, as pesquisas nesta área ascenderam, e o número de publicações relacionadas vem crescendo consistentemente (PEREIRA *et al.*, 2020). A Figura 6 mostra o número de artigos de pesquisa e revisão publicados entre os anos de 2010 e 2022 na base de dados ScienceDirect[®], utilizando o termo em inglês ‘3D printing and medicines’ (impressão 3D e medicamentos).

Figura 6 – Número de publicações sobre impressão 3D de medicamentos em função do tempo.



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Legenda: Figura elaborada com base nos resultados obtidos em busca na plataforma ScienceDirect[®], utilizando o termo ‘3D printing and medicines’.

O aumento do número de publicações ao longo dos últimos anos é notável, sendo que entre 2015 e 2022 esse número mais que setuplicou, destacando o interesse e a relevância deste tema na atualidade. Além disso, um relatório divulgado pela empresa Grand View Research Inc. (2022) avaliou o tamanho do

mercado global de medicamentos impressos em 3D em US\$ 72,02 milhões em 2021, com previsão de expansão a uma taxa de crescimento anual composta de 15,32% de 2022 a 2030, atingindo cerca de US\$ 269,74 milhões em 2030.

2.7.1 **Spritam®: primeiro medicamento aprovado produzido por impressão 3D**

No ano de 2015, o FDA aprovou o primeiro e único medicamento fabricado com a tecnologia de impressão 3D pela indústria farmacêutica *Apria Pharmaceuticals* (Nova Jersey, EUA). O produto, com o nome comercial de Spritam®, consiste em forma farmacêutica sólida oral do antiepilético levetiracetam, produzido pela tecnologia 3D de jato de aglutinante (WANG *et al.*, 2021; KONTA *et al.*, 2017).

O levetiracetam é um fármaco antiepilético de segunda geração com amplo espectro, eficaz contra convulsões parciais e generalizadas (JARVIE; MAHMOUD, 2018). As formulações disponíveis comercialmente contendo este IFA incluem soluções orais, comprimidos de liberação prolongada e injetáveis. Entretanto, a baixa adesão à terapia é um problema para pacientes pediátricos e geriátricos, bem como para aqueles com dificuldades na deglutição, demonstrada em quase um terço dos pacientes psiquiátricos (TRENFIELD *et al.*, 2018). Uma evolução no segmento foi a produção de comprimidos de desintegração oral, visando minimizar as dificuldades de deglutição de comprimidos e cápsulas convencionais. No entanto, eles possuem como limitação a baixa incorporação de fármacos (10 a 30 mg). Para contornar essa restrição, a impressão 3D a jato de aglutinante foi empregada para fabricar formas de dosagem oral altamente porosas e de desintegração rápida, capazes de incorporar até 1000 mg de levetiracetam (BOUDRIAU *et al.*, 2016).

O Spritam® está disponível no mercado em quatro dosagens: 250, 500, 750 e 1000 mg de levetiracetam, as quais apresentam aparência e tamanhos distintos (Figura 7A). Devido a sua porosidade, é capaz de se dissolver rapidamente na boca (com a ingestão de um pequeno volume de líquido) com tempo médio de desintegração de 11 segundos (variando de 2 a 27 segundos). Outra vantagem do medicamento é a utilização de tecnologias de mascaramento de sabor, o que pode levar a uma melhora na adesão do paciente à terapêutica (SPRITAM, 2022). A *Apria Pharmaceuticals* adaptou a tecnologia de impressão 3D a jato de aglutinante para criar um processo 'tipo esteira transportadora' (Figura 7B), permitindo a

fabricação em massa de formas de dosagem oral em uma única operação unitária (tecnologia ZipDose®).

Figura 7 – Spritam®, o primeiro medicamento produzido por impressão 3D.



Fonte: Adaptado de Spritam (2022).

Legenda: A) dosagem e aparência dos comprimidos. B) Processo produtivo.

Neste processo, inicialmente a mistura de pós contendo o IFA e excipientes é depositada como uma camada fina e única. Em seguida, o aglutinante líquido é depositado com precisão na superfície, o que permite a aderência das partículas de pó. O processo camada por camada é repetido várias vezes até a formação de um medicamento orodispersível sólido, mas altamente poroso (TRENFIELD *et al.*, 2018; APRECIA PHARMACEUTICALS, 2022).

2.8 MOTIVAÇÕES PARA A IMPRESSÃO 3D DE MEDICAMENTOS

2.8.1 Personalização

Atualmente, os tratamentos terapêuticos são baseados no modelo de “tamanho único” (do inglês, *one size fits all*), em que todos os pacientes recebem os medicamentos nas mesmas doses e frequências (VAZ e KUMAR, 2021).

Tradicionalmente, os medicamentos são fabricados em massa, com pouca variedade no que tange às dosagens, as quais muitas vezes foram escolhidas com base na dose necessária para obter efeito adequado na maioria da população e empregando majoritariamente tecnologias que foram inventadas há mais de 200 anos. Embora os métodos de fabricação tradicionais sejam econômicos para produção em larga escala, eles são inflexíveis, devido aos grandes lotes produzidos (TRENFIELD *et al.*, 2018b).

Nesse contexto, os médicos têm opções restritas ao selecionar a dose necessária, principalmente de formas farmacêuticas de dose unitária, como comprimidos ou cápsulas. Essas limitações podem representar restrições ao prescrever/dispensar, além de atingir níveis sanguíneos subterapêuticos ou potencialmente tóxicos nos pacientes. Adicionalmente, quando consideramos que os pacientes expressam vários níveis de enzimas metabolizadoras (por exemplo, citocromo P450) e dessa forma, respondem de maneira diferente ao mesmo esquema de tratamento, o cenário anterior é ainda mais crítico (AMEKYEYEH *et al.*, 2021). Ainda, subgrupos específicos da população como, por exemplo, idosos e crianças são particularmente afetados pela abordagem de “tamanho único”, levando a doses inadequadas e elevada probabilidade de efeitos adversos (KONTA *et al.*, 2017). Assim, cada vez mais, fica evidente que uma mesma dose não serve para todos os indivíduos. No Reino Unido, por exemplo, 90% dos medicamentos funcionam apenas em 30-50% da população e 6,5% das internações hospitalares são devido a reações adversas a medicamentos (LANCET, 2018).

O ajuste da dose de acordo com as características farmacogenéticas e farmacocinéticas, bem como peso e idade são fundamentais para alcançar o efeito terapêutico desejado e otimizar o binômio eficácia/toxicidade, maximizando a primeira e reduzindo a segunda. Da mesma forma, a modificação de cores, sabores, tamanhos, formatos e formas farmacêuticas, tem o potencial de aumentar consideravelmente a adesão terapêutica (KONTA *et al.*, 2017). Desse modo, a crescente percepção sobre a variação individual na resposta aos medicamentos tem levado ao questionamento da abordagem “tamanho único” da indústria farmacêutica e a reflexão sobre a necessidade de mudança do atual modelo de desenvolvimento e produção de medicamentos para uma abordagem personalizada, centrada nas necessidades do paciente (BEER *et al.*, 2021).

A medicina personalizada se refere à customização do tratamento médico de acordo com as necessidades, características e preferências de cada paciente. É baseada na utilização do medicamento certo na quantidade adequada para o paciente apropriado no momento correto. Além disso, os medicamentos podem ser personalizados para indivíduos específicos ou grupos de pacientes que compartilham características genéticas, fisiológicas ou patológicas semelhantes (AMEKYEYEH *et al.*, 2021).

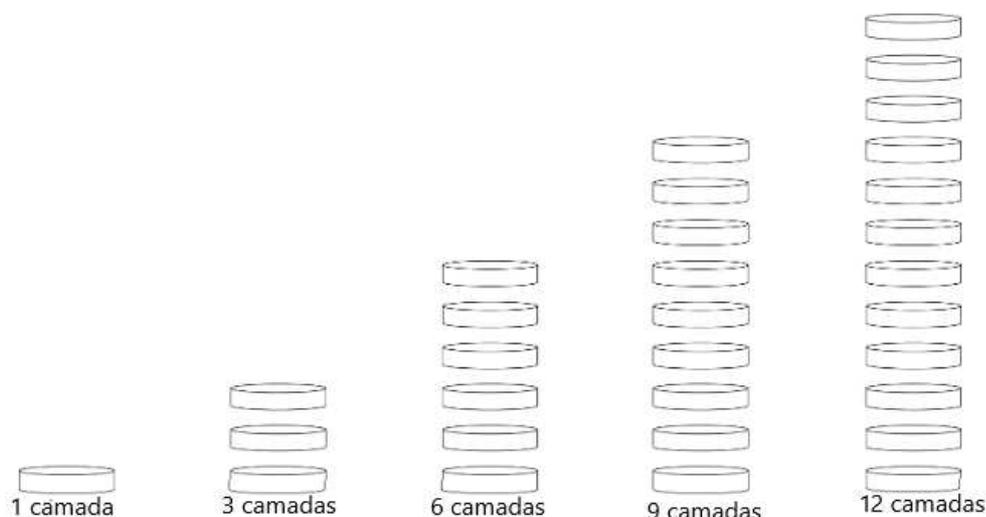
A impressão 3D é uma tecnologia que possibilita a personalização dos medicamentos, pois devido a sua flexibilidade permite a produção de lotes pequenos com a customização de características como: dosagem, perfil de liberação e atributos físicos (tamanho, forma, cor) (BEER *et al.*, 2021). Isso é particularmente interessante para certos fármacos, como aqueles com baixo índice terapêutico, que exibem elevadas variabilidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas interindividuais e medicamentos de elevado valor agregado (por exemplo, para câncer e doenças raras). Da mesma forma, o estágio da doença e as características individuais do paciente (idade, sexo e raça) podem alterar significativamente o desempenho do medicamento, exigindo intervenção individualizada (XU *et al.*, 2021c).

Nas próximas seções são descritos alguns trabalhos da literatura científica, exemplificando como a personalização pode ser obtida empregando-se a impressão 3D.

2.8.1.1 Personalização da dose

Aita *et al.* (2020) produziram comprimidos para a população pediátrica com doses individualizadas de levetiracetam empregando a impressão 3D de semissólidos. Os comprimidos foram fabricados no formato redondo e com 10 mm de diâmetro. Para obter a personalização das dosagens, a altura dos comprimidos foi variada, alterando o número de camadas impressas (Figura 8). Dessa forma, para um recém-nascido, por exemplo, que possui um peso de quatro quilogramas, necessita de 28 mg, o comprimido apresentou três camadas. Por outro lado, para uma criança pré-escolar com 17 quilogramas e dose de 119 mg, o comprimido teve 11 camadas. Os autores encontraram uma correlação linear entre o número de camadas e o teor dos comprimidos. Assim, eles concluíram que a dose pode ser ajustada com precisão, alterando a quantidade de camadas impressas.

Figura 8 – Comprimidos com variação no número de camadas.



Fonte: Adaptado de Aita *et al.* (2020).

Eleftheriadis *et al.* (2021) produziram filmes orodispersíveis do tipo grade, com dosagem individualizada de canabidiol utilizando a impressão 3D por FDM. Os autores desenvolveram um algoritmo computacional para calcular as dimensões ótimas dos filmes orodispersíveis, considerando a dose recomendada para cada indivíduo. O algoritmo foi alimentado com informações como peso do paciente, dosagem indicada e concentração de canabidiol na matéria-prima (filamento contendo canabidiol), a partir das quais ele exportava um arquivo digital do projeto, o qual continha a configuração do filme a ser impresso em 3D.

Skowyra *et al.* (2015) desenvolveram comprimidos de liberação prolongada com doses customizadas de prednisolona empregando a FDM. A dosagem foi controlada para produzir comprimidos individualizados através da alteração do volume do design, o que conseqüentemente influenciava na massa do comprimido impresso.

2.8.1.2 Personalização de atributos físicos do medicamento

Goyanes *et al.* (2019) utilizaram a impressão de semissólidos para produzir comprimidos mastigáveis de isoleucina em seis sabores e cores diferentes, além de quatro dosagens distintas (Figura 9). As formulações foram desenvolvidas para o tratamento da doença da urina do xarope de bordo (MSUD, do inglês, *maple syrup urine disease*). Os pesquisadores avaliaram a utilização da impressão 3D em

ambiente hospitalar para a preparação de terapias personalizadas com o objetivo de melhorar a segurança e a aceitabilidade da suplementação de isoleucina em pacientes pediátricos com MSUD. Após seis meses de tratamento, os níveis sanguíneos de isoleucina nos pacientes foram bem controlados usando tanto as formulações tradicionais como as impressas em 3D. Entretanto, a terapia impressa em 3D apresentou níveis médios mais próximos do valor alvo e com menor variabilidade. O objetivo de produzir os comprimidos mastigáveis em cores, sabores e formatos distintos foi tornar os medicamentos mais atraentes para os pacientes, o que poderia melhorar a aceitabilidade e a adesão à terapêutica. Os resultados demonstraram que todas as formulações com diferentes sabores e cores foram bem aceitas pelos pacientes, embora cada paciente tenha demonstrado preferências distintas em termos de sabor e cor.

Figura 9 – Comprimidos mastigáveis com diferentes sabores, cores e doses produzidos por impressão 3D.

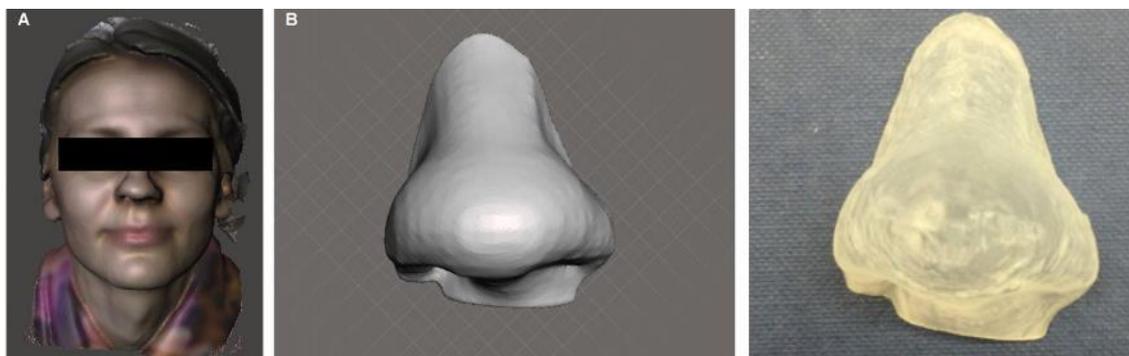


Fonte: Adaptado de Goyanes *et al.* (2019).

Goyanes *et al.* (2016) investigaram o potencial da impressão 3D por FDM e SLA para produzir um dispositivo tópico com formato personalizado, contendo ácido salicílico, visando ação anti-acne. Para isso, foi realizado o escaneamento 3D da face de um voluntário com auxílio de um *scanner* comercial. Em seguida, criou-se uma máscara em formato de nariz, adaptada às características físicas deste indivíduo. A Figura 10 demonstra as etapas do processo produtivo. Os resultados demonstraram que a tecnologia de SLA produziu uma máscara com maior resolução

e melhor sistema de incorporação do fármaco, a qual promoveu difusão mais rápida do fármaco de interesse.

Figura 10 – Etapas da impressão 3D de máscara em formato de nariz.



Fonte: Adaptado de Goyanes *et al.* (2016).

Legenda: A) escaneamento da face de voluntário; B) desenho digital da máscara; C) fotografia do dispositivo impresso por SLA.

2.8.1.3 Personalização para subgrupos específicos da população

Scoutaris *et al.* (2018) fabricaram comprimidos mastigáveis para a população pediátrica empregando a impressão 3D por FDM. Os comprimidos contendo indometacina e em formatos semelhantes à bala Starmix[®] estão apresentados na Figura 11. O objetivo do trabalho foi i) evitar os erros associados à administração de formulações líquidas, por isso a forma farmacêutica selecionada foi o comprimido; ii) mascarar o sabor, melhorando a palatabilidade e iii) aumentar a aderência à terapêutica através da utilização de formato semelhante à bala.

Figura 11 – Comprimidos mastigáveis impressos em 3D em formato semelhante à bala Starmix[®].



Fonte: Scoutaris *et al.* (2018).

Visando atender as pessoas com deficiência visual e cegueira, Awad *et al.* (2020) relataram o uso da impressão 3D de SLS para produzir comprimidos de desintegração oral com padrões Braille e Moon em sua superfície, permitindo que os pacientes identificassem os medicamentos quando retirados de sua embalagem original. Os comprimidos também foram produzidos em diferentes formatos para oferecer informações adicionais, como o regime de dosagem.

2.8.2 Produção de medicamentos com características únicas e a influência da estrutura do medicamento no perfil de liberação

Na impressão 3D, o controle digital sobre a deposição de matéria proporciona um novo nível de liberdade e flexibilidade para o design de formas farmacêuticas. Assim, o formato dos medicamentos impressos em 3D não é mais dependente do tamanho e da forma das ferramentas de compressão (como matrizes e punções) usadas na prensagem convencional de comprimidos. Além disso, a produção de geometrias complexas por meio da compactação de pós é desafiadora, necessitando de trocas frequentes de ferramentas. Na impressão 3D, o formato e o tamanho dos objetos são definidos no desenho digital, o qual propicia a possibilidade de modificações de maneira facilitada e menos onerosa em relação aos equipamentos físicos (PATEL *et al.*, 2021; NORMAN *et al.*, 2017).

Como a estrutura das formas farmacêuticas pode influenciar o perfil de liberação do fármaco, estruturas mais complexas que podem ser produzidas de maneira exitosa pela impressão 3D, criam novas oportunidades no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos (OSOULI-BOSTANABAD, ADIBKIA 2018). Assim, diferentes métodos podem ser usados para projetar e otimizar os perfis de liberação de medicamentos impressos em 3D, como: i) manipulação do tamanho e estrutura externa, usando designs inovadores; ii) manipulação da estrutura interna, alterando o padrão e o percentual de preenchimento; iii) seleção de polímeros adequados e iv) compartimentação da matriz (PATEL *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2018).

Goyanes *et al.* (2015) foram um dos primeiros a investigar a influência da geometria de comprimidos produzidos por impressão 3D na liberação de fármacos. Para isso, os autores produziram cinco formatos diferentes (cubo, pirâmide, cilindro, esfera e torus) de comprimidos contendo paracetamol por meio da impressão por FDM (Figura 12). Os tamanhos dos comprimidos foram variados para obter três

situações distintas, as quais foram investigadas: área de superfície constante (275 mm^2), razão entre área de superfície/volume constante (1:1) ou massa (500 mg) constante.

Figura 12 – Comprimidos com diferentes geometrias produzidos por FDM.



Fonte: Goyanes *et al.* (2015).

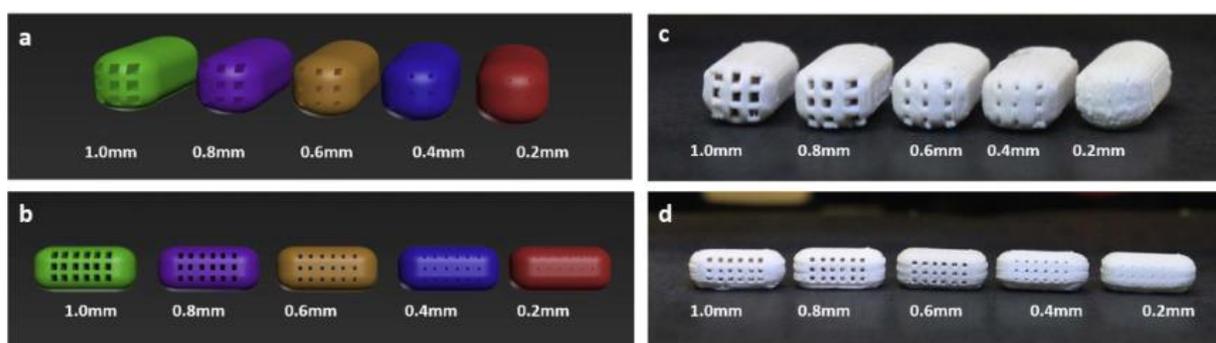
Legenda: Foram mantidos constantes a A) área de superfície; B) relação área de superfície/volume; C) massa.

Quando a área de superfície dos comprimidos foi mantida constante, as taxas de liberação do fármaco foram na ordem decrescente: pirâmide > torus > cubo > esfera e cilindro. O tempo para liberação de 90% do IFA variou de pouco menos de 2 horas (pirâmide) a quase 12 horas (esfera e cilindro). Quando os comprimidos foram preparados com uma razão entre área de superfície/volume constante, a ordem decrescente das taxas de liberação do fármaco foi: esfera e cubo > torus > cilindro > pirâmide. Entretanto, houve menor diferença nos valores do tempo para liberação de 90% do IFA, com a maioria dos formatos tendo um valor entre 2 e 3 horas. Apenas o formato em pirâmide acarretou liberação mais lenta (9 horas). Os resultados demonstraram que a liberação do fármaco não dependeu da área de superfície, mas sim da razão entre área de superfície e o volume.

Sadia *et al.* (2018) desenvolveram uma nova abordagem de design ao incluir canais perfurados em cápsulas, visando acelerar a liberação de fármacos. As cápsulas de hidroclorotiazida foram impressas por FDM e possuíam canais perfurados com largura crescente (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ou 1,0 mm), comprimento

variável e alinhamento paralelo ou em ângulo reto com o eixo mais longo da cápsula (Figura 13). A inclusão dos canais levou a um aumento na relação área de superfície/volume, porém, a liberação também foi influenciada pela largura e comprimento do canal. Uma largura do canal maior que 0,6 mm foi considerada crítica para atender aos critérios de produtos de liberação imediata.

Figura 13 – Cápsulas com a inclusão de canais de tamanho decrescente.



Fonte: Sadia *et al.* (2018).

Legenda: Desenho das cápsulas com tamanho de canal decrescente com: A) 9 canais longos; B) 18 canais curtos. Fotografia das cápsulas produzidas com tamanho de canal decrescente com: C) 9 canais longos; D) 18 canais curtos.

Canais múltiplos mais curtos (8,6 mm) foram mais eficientes em acelerar a liberação do fármaco do que canais mais longos (18,2 mm), apesar de terem uma razão área de superfície/massa comparável. Os autores concluíram que a incorporação de canais curtos pode ser adotada nos projetos de formas farmacêuticas, implantes ou *stents* para aumentar a taxa de liberação do fármaco a partir de estruturas ricas em polímeros.

2.8.3 Produção de medicamentos contendo múltiplos IFAs

O uso de múltiplos medicamentos para o controle de doenças complexas, como câncer e afecções cardíacas, é uma estratégia terapêutica cada vez mais utilizada. Tradicionalmente, cada IFA é administrado em uma forma de dosagem isolada (KHALED *et al.*, 2015). Desse modo, a polifarmácia, que envolve a administração de cinco ou mais medicamentos, pode levar a problemas relacionados ao aumento das taxas de não adesão à terapêutica e confusão do paciente (devido à elevada quantidade de comprimidos e complexos regimes de administração), podendo ocasionar erros (ROBLES-MARTINEZ *et al.*, 2019). Além disso, os idosos

são um grupo populacional particularmente afetado pela polifarmácia, pois com o envelhecimento há um acúmulo de comorbidades para as quais, previsivelmente, vários medicamentos são prescritos (HOEL *et al.*, 2021).

Diante desse contexto, a combinação de vários ativos em um único comprimido com perfis de liberação e doses apropriados é uma alternativa atraente. Essa é a base dos *polypills*, termo em inglês que em tradução livre significa polipílulas, e descreve a incorporação de mais de um IFA em um único medicamento. Atualmente, já existem *polypills* disponíveis comercialmente, como o Polycap™, o qual contém aspirina, ramipril, sinvastatina, atenolol e hidroclorotiazida, e demonstrou ser eficaz na redução de múltiplos fatores de risco cardiovascular (KHALED *et al.*, 2015; ROBLES-MARTINEZ *et al.*, 2019). Entretanto, os processos de fabricação convencionais atualmente não suportam a individualização dos *polypills*, produzindo apenas combinações com dose fixa. A impressão 3D, devido à flexibilidade e capacidade de distribuição espacial precisa dos fármacos, possibilita a produção de *polypills* customizados (BASIT; TRENFIELD, 2022).

Tabriz *et al.* (2021) produziram um comprimido de duas camadas contendo isoniazida e rifampicina para o tratamento da tuberculose (Figura 14). Os comprimidos foram produzidos por FDM e os filamentos medicamentosos foram fabricados por extrusão a quente. A isoniazida foi incorporada em matriz de hidroxipropilcelulose para permitir a liberação do fármaco no estômago (condições ácidas), enquanto a rifampicina foi incorporada em matriz de succinato de acetato de hipromelose para obter a liberação do fármaco no intestino superior (condições alcalinas). Esse design foi selecionado para possibilitar uma melhor eficácia clínica, minimizando a degradação da rifampicina na condição ácida e para evitar a interação entre os fármacos (que pode levar a degradação).

Figura 14 – Comprimido com duas camadas produzido por impressão 3D para o tratamento da tuberculose.



Fonte: Tabriz *et al.* (2021).

Legenda: A) filamentos contendo os fármacos; B) desenho digital; C) comprimido impresso.

Robles-martinez *et al.* (2019) desenvolveram um *polypill* multicamadas contendo seis fármacos diferentes, incluindo: paracetamol, naproxeno, cafeína, aspirina, prednisolona e cloranfenicol. A tecnologia de impressão 3D empregada foi a SLA e o *polypill* foi fabricado em três tipos, variando a geometria e a composição. O tipo I possuía a forma cilíndrica e cada camada era composta de diacrilato de polietilenoglicol (89%), óxido de fosfina (1%) e o fármaco (10%). O tipo II era semelhante ao I na composição, sendo que a diferença era a geometria em forma de anel. Finalmente, o tipo III também tinha o formato de anel, e sua formulação era baseada em 44,5% de diacrilato de polietilenoglicol, 44,5% de polietilenoglicol 300, 1% de óxido de fosfina e 10% de fármaco. A plataforma da impressora foi otimizada para que a impressão pudesse ser pausada, a bandeja de resina removida e substituída por diferentes formulações da resina.

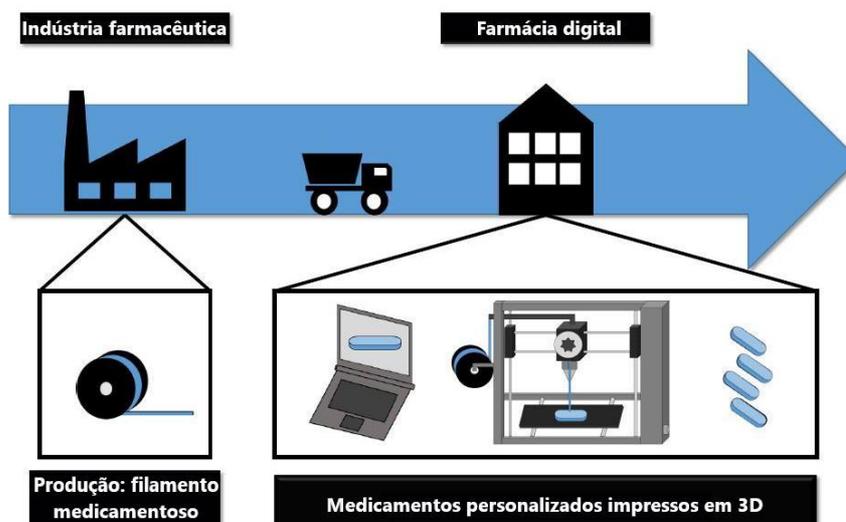
2.8.4 Fabricação descentralizada de medicamentos sob demanda

As impressoras 3D são portáteis, econômicas e relativamente simples de operar, além de terem a capacidade de fabricar medicamentos sob demanda. Por isso, a tecnologia de impressão 3D poderia de ser empregada na fabricação descentralizada de medicamentos no ponto de atendimento (POC, do inglês, *point of care*) (ABDELLA *et al.*, 2021). Esses locais poderiam incluir farmácias comunitárias, farmácias de manipulação e dentro dos hospitais nas farmácias hospitalares (WINDOLF *et al.*, 2022).

A dispensação sob demanda nesses cenários pode ter benefícios significativos para a prática da farmácia clínica, incluindo a melhora no acesso e na aceitabilidade dos medicamentos, reduzir o trabalho e o tempo necessário para a produção das preparações extemporâneas e acelerar o tempo de alta. Ainda, pode proporcionar a produção de medicamentos em ambientes com recursos limitados (áreas de desastres, departamentos de emergência, países de baixa renda e operações militares) e períodos com desequilíbrios de oferta/demanda de medicamentos (pandemia) (ABDELLA *et al.*, 2021; BASIT; TRENFIELD, 2022).

Araújo *et al.* (2019) apresentaram a possibilidade das farmácias de manipulação se tornarem farmácias digitais com a incorporação da impressão 3D, mais especificamente a FDM (Figura 15).

Figura 15 – Modelo hipotetizado de farmácias digitais.



Fonte: Adaptado de Araújo *et al.* (2019).

O modelo hipotetizado teria a coparticipação da indústria farmacêutica que atuaria produzindo o filamento medicamentoso em larga escala através da extrusão a quente, esse produto intermediário seria fornecido para as farmácias digitais, que fabricariam os medicamentos personalizados de acordo com a prescrição de cada paciente. Os autores também informaram que as farmácias digitais poderiam se inserir no ciclo de atendimento da telemedicina moderna. A telemedicina tem a capacidade de ampliar o acesso à saúde, possibilitando o contato de pacientes de regiões carentes com médicos qualificados, empregando recursos tecnológicos que permitem consultas remotas e diagnósticos precisos. Os medicamentos impressos em 3D entrariam nesse ciclo oferecendo tratamento farmacoterapêutico como resposta a uma prescrição virtual.

2.9 IMPRESSÃO 3D DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE USO ORAL

Embora venha ocorrendo um grande avanço no desenvolvimento das diversas vias de administração de fármacos, a via oral ainda é considerada a mais conveniente e preferida pela maioria dos indivíduos em todo o mundo (KARALIA *et al.*, 2021). Tem sido relatado que 90% das formas farmacêuticas para consumo humano são destinadas à administração oral (PITZANTI *et al.*, 2021). Nesse contexto, as formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são as mais utilizadas para a administração de medicamentos, apresentando elevada precisão da dose; boa

estabilidade química e microbiológica; facilidade de manuseio e portabilidade; administração fácil e indolor, realizada na maioria das vezes pelo próprio indivíduo, sem necessidade de nenhum profissional de saúde e maior adesão do paciente à terapêutica, quando comparada à parenteral (OKAFOR-MUO *et al.*, 2020; ABACI *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas para a administração oral tem sido o principal foco das pesquisas em impressão 3D de medicamentos. Shaqour *et al.* (2020), em revisão sistemática sobre a produção de sistemas de liberação de fármacos empregando a FDM, encontraram que 77% das publicações incluídas na revisão investigaram a produção de formas farmacêuticas orais de medicamentos. Além disso, como relatado anteriormente, o Spritam®, atualmente único medicamento aprovado produzido pela impressão 3D, também possui administração oral.

Brambilla *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática sobre a aplicação da impressão 3D na produção de FFSO. Em relação às diferentes tecnologias utilizadas para a impressão das FFSO, os autores encontram que a FDM foi a mais empregada (76%), seguida da impressão por jato de tinta (13%), SLA (7%) e SLS (4%). Os pesquisadores também avaliaram os tipos de FFSO produzidos através da FDM e demonstraram que os comprimidos foram a forma farmacêutica mais comumente utilizada (67%), seguidos de cápsulas (17%) e filmes (5%).

Como a impressão 3D é um tema muito novo, vários aspectos ainda precisam ser debatidos como, por exemplo, a terminologia específica. Na língua inglesa, pesquisadores da área de impressão 3D de medicamentos nomearam os comprimidos impressos em 3D como 'printlets' que seria a junção das palavras em inglês 'print' (imprimir) e 'tablet' (comprimido) (GOYANES *et al.*, 2017; FINA *et al.*, 2017). Em seguida, muitos autores começaram a utilizar este termo. Entretanto, a *startup* FabRx registrou a marca Printlets™ no escritório de propriedade intelectual do Reino Unido (FABRX, 2022; TRADEMARKELITE, 2022). Por isso, apesar de alguns trabalhos publicados ainda empregarem o termo, muitos optam pela palavra tradicional 'tablet' (comprimido) (GOH *et al.*, 2022; ALZHRANI *et al.*, 2022).

Na língua portuguesa a palavra 'comprimido' também se refere ao processo produtivo de compressão. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o comprimido é definido como 'forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes

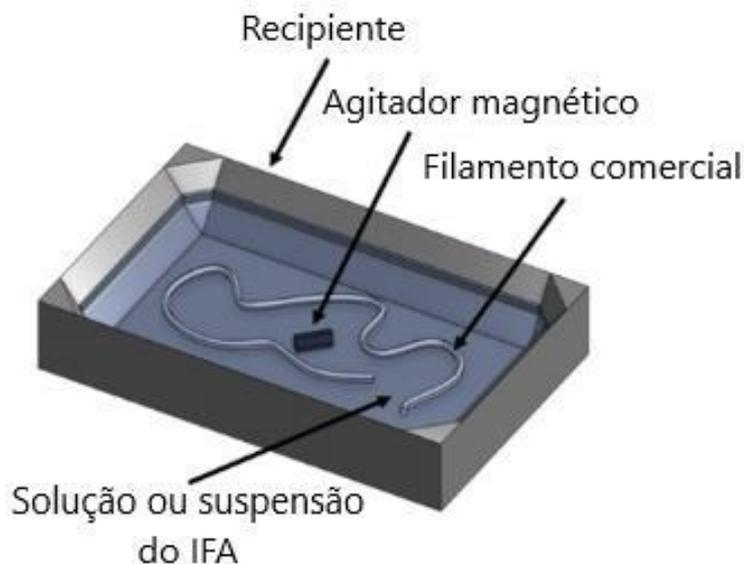
uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não' (BRASIL, 2019). Dessa forma, na teoria, uma forma farmacêutica sólida produzida por impressão 3D não se enquadraria na terminologia de 'comprimido', visto que não passou pelo processo de compressão. Entretanto, na prática, ainda não existe um termo mais factível, que leve as pessoas a identificarem rapidamente a forma farmacêutica obtida por este novo processo tecnológico. FFSO, por exemplo, seria uma possibilidade, mas é um termo muito abrangente, que inclui formas farmacêuticas com diferentes características, incluindo comprimidos, cápsulas, filmes e comprimidos mastigáveis. Sendo assim, o presente trabalho adota o termo comprimido, assim como outros trabalhos da área na língua portuguesa (MATOZINHOS *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2021).

2.10 FORMAS DE INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO AO UTILIZAR A FDM

2.10.1 Impregnação

A impregnação foi utilizada pela primeira vez em 2014 (GOYANES *et al.*, 2014) e consiste em colocar um filamento comercial dentro de uma solução/suspensão de um IFA durante horas, ou mesmo dias (Figura 16). O processo é simples e se baseia na difusão passiva, por isso, as soluções contendo o fármaco devem ser saturadas ou altamente concentradas. Durante a impregnação, o fármaco que está na solução é parcialmente absorvido na superfície dos filamentos. Comumente são empregados solventes orgânicos (como etanol e metanol) na preparação das soluções contendo o fármaco. Após a finalização do processo, o filamento é seco em estufa ou a temperatura ambiente, até a obtenção de peso constante. Em seguida, o filamento contendo o fármaco é utilizado como matéria-prima na FDM, para a impressão 3D de um medicamento (CAILLEAUX *et al.*, 2021; THANAWUTH *et al.*, 2021).

Figura 16 – Processo de incorporação de fármaco por impregnação.



Fonte: Cailleaux *et al.* (2021).

Embora a impregnação seja um método simples, de baixo custo e que não requer nenhum equipamento adicional, ela apresenta algumas limitações, a saber: é um processo demorado; soluções altamente concentradas são necessárias para a incorporação de baixas quantidades de fármacos (o que ocasiona desperdício do fármaco); o IFA deve ter estabilidade térmica e existe a possibilidade de alteração da superfície do filamento tornando-o impróprio para impressão (GOOLE; AMIGHI, 2016).

2.10.2 Extrusão por fusão a quente

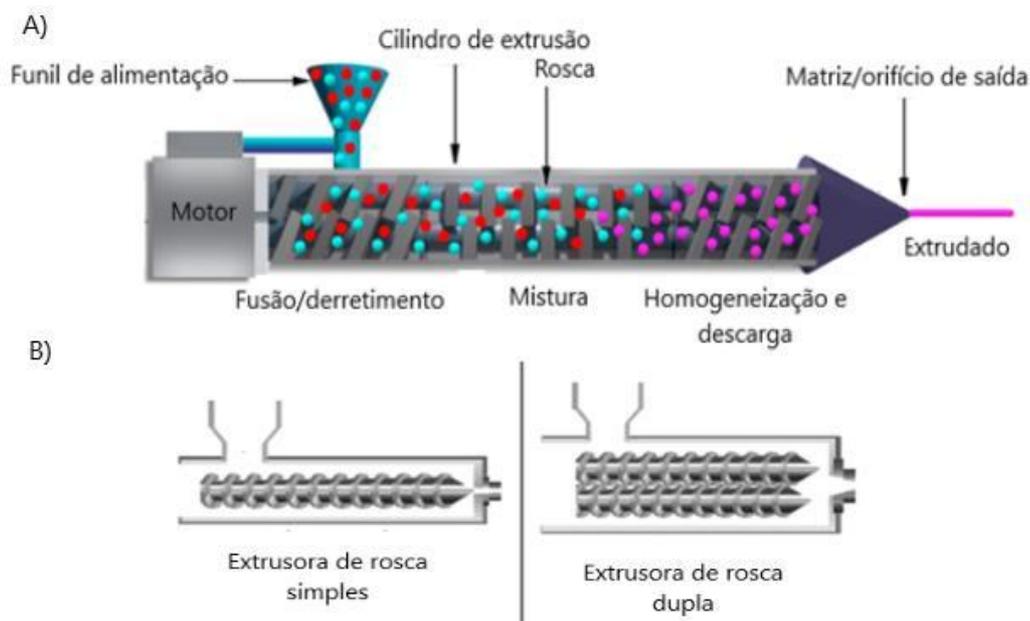
A tecnologia de extrusão por fusão a quente (HME, do inglês, *hot melt extrusion*) pode ser empregada em conjunto com a FDM para a impressão 3D de medicamentos. Nessa configuração, a HME é utilizada para produzir o filamento contendo o fármaco (filamento medicamentoso), o qual será usado como matéria-prima na FDM. Os filamentos produzidos devem ter propriedades mecânicas e reológicas adequadas para possibilitar a impressão 3D de formas farmacêuticas de alta qualidade (DUMPA *et al.*, 2021).

HME é um processo de fabricação contínua inventado pela primeira vez para a fabricação de tubos de chumbo no final do século XVIII. Desde então, tem sido

usado na indústria de fabricação de plástico, borracha e alimentos para produzir itens que vão de tubos a folhas e sacos. No início da década de 1970, a HME foi utilizada pela primeira vez na indústria farmacêutica. A partir de então, provou ser um método robusto de produção de vários sistemas de liberação de fármacos. Algumas formas farmacêuticas, como implantes, comprimidos e dispositivos oculares, fabricadas via HME foram aprovadas pela FDA (MANIRUZZAMAN *et al.*, 2012; NASHED *et al.*, 2021). No âmbito farmacêutico, tanto de forma isolada como acoplado à FDM, este processo possibilita o aumento da solubilidade e consequentemente da liberação e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis através da mistura do fármaco com polímeros hidrossolúveis (formação de dispersões sólidas). Ainda, permite o desenvolvimento de sistemas para liberação modificada de fármacos (liberação imediata, retardada, pulsátil e prolongada) e o mascaramento do sabor amargo de IFAs (ZHANG *et al.*, 2017).

Na HME (Figura 17), uma mistura é transformada pelo calor e estresse mecânico em um produto homogêneo com formato e densidade constantes. Este processo envolve compactar, misturar e dispersar uma mistura de excipientes e IFAs que passam por um barril cilíndrico aquecido com o auxílio de uma rosca. No final do barril, há uma matriz, ditando a forma do sistema extrudado. A teoria por trás da tecnologia HME pode ser resumida passo a passo da seguinte forma: i) alimentação da extrusora através de um funil; ii) mistura, moagem, redução do tamanho das partículas, ventilação e amassamento; iii) fluxo através da matriz e iv) extrusão a partir da matriz e pós-processamento. A HME trabalha sob altas temperaturas para amolecer a mistura, e as diferentes seções do barril podem ter temperaturas específicas. Após a alimentação, o material é transportado pela rosca rotativa enquanto é fundido, misturado, amassado e dispersado. No geral, a HME visa produzir um produto final intimamente misturado - o extrudado, onde todos os materiais são misturados em nível molecular (SIMÕES *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2021; MANIRUZZAMAN *et al.*, 2012). O extrudado para a FDM é um filamento uniforme cujo diâmetro é definido de acordo com o tamanho do orifício da matriz da extrusora, o qual é selecionado com base na impressora 3D utilizada (BANDARI *et al.*, 2021).

Figura 17 – Esquema ilustrando o processo de extrusão a quente.



Fonte: Adaptado de Tambe *et al.* (2021) e Tan *et al.* (2018).

Legenda: A) processo com uma extrusora de rosca dupla; B) seção transversal de extrusoras com rosca simples e dupla.

O principal componente da HME é a extrusora, à qual é composta por: motor, cilindro de extrusão, rosca e matriz ou orifício que é conectado na extremidade da extrusora. Muitas vezes, o barril de extrusão contendo a rosca rotativa é composto por várias seções que são aparafusadas juntas. A extrusora contém aquecedores que fornecem calor para a fusão e/ou amolecimento dos materiais. Usualmente, a temperatura selecionada está acima da temperatura de transição vítrea (T_g) e da temperatura de fusão (T_m) e abaixo da temperatura de degradação dos polímeros empregados. A rosca proporciona tensão de cisalhamento e a mistura intensa dos materiais. De acordo com o número de roscas presentes na extrusora, ela pode ser classificada como extrusora de rosca simples ou extrusora de rosca dupla. Alguns dos parâmetros de processamento que podem ser controlados são a velocidade da rosca em rotações por minuto (rpm), taxa de alimentação, temperatura ao longo do barril (podendo ter um número variado de zonas com temperaturas diferentes, de acordo com o modelo de extrusora) e a temperatura do orifício (matriz) (TAN *et al.*, 2018).

A junção da FDM com a HME é a abordagem mais utilizada atualmente para a incorporação de fármacos. A HME apresenta muitas vantagens: fabricação contínua, método sem solvente, viável industrialmente, potencialidade de

automação, altamente reproduzível e possibilidade de monitoramento em tempo real (TAMBE *et al.*, 2021). Especificamente em relação à FDM-HME, a principal vantagem se refere à elevada quantidade de fármaco que pode ser incorporada no filamento, com valores variando entre 1% (ARAFATE *et al.*, 2018) e 50% (GIOUMOUXOUZIS *et al.*, 2018) com valor médio em torno de 10% de incorporação de fármaco (MELOCCHI *et al.*, 2019; PALEKAR *et al.*, 2019; MATIJAŠIĆ *et al.*, 2019). Por outro lado, a estratégia FDM-HME também apresenta desvantagens. A primeira delas é o custo, visto que a extrusora apresenta um valor elevado (IBRAHIM *et al.*, 2019). Outra limitação é a possibilidade de degradação principalmente dos IFAs, devido às elevadas temperaturas empregadas no processo, com consequente limitação das matérias-primas que podem ser utilizadas e inviabilização do uso de fármacos termolábeis (NASHED *et al.*, 2021). Por fim, a *printabilidade* dos filamentos produzidos por HME é um dos maiores desafios e será discutida separadamente na próxima seção.

2.10.2.1 *Printabilidade dos filamentos*

Os filamentos produzidos pela HME precisam possuir características mecânicas e reológicas apropriadas para serem utilizados no processo de impressão 3D por FDM. Essas características vão influenciar na *printabilidade* do filamento. *Printabilidade* (do inglês, *printability*) é um termo novo, o qual ainda não tem uma definição unificada. Para Govender *et al.* (2021), a *printabilidade* envolve a capacidade do filamento de gerar objetos impressos reproduzíveis de acordo com as especificações do design pretendido. Para Xu *et al.* (2020), o termo “*printabilidade* do filamento” descreve a viabilidade da impressão de um filamento. Tabriz *et al.* (2021) definiram o termo “*printabilidade* aceitável” como a fabricação reproduzível de comprimidos sem danos significativos aos filamentos. De acordo com Oladeji *et al.* (2022), a *printabilidade* é a capacidade dos filamentos produzidos por HME de possuírem propriedades mecânicas e reológicas específicas, para que possam suportar o impacto mecânico da engrenagem de alimentação da impressora; ser extrudado (no estado fundido) através do bocal e fornecer deposição e adesão de camada aceitáveis.

Os filamentos produzidos pela HME devem ser capazes de suportar o estresse mecânico que ocorre durante as etapas de alimentação e impressão na

FDM. Filamentos com propriedades mecânicas ruins podem quebrar e bloquear o bocal. Propriedades reológicas, tais como, a viscosidade de fusão, também influenciam na *printabilidade*. Formulações com alta viscosidade de fusão não podem ser extrudadas através do bico da impressora, porque o material fundido tem um fluxo ruim (BANDARI *et al.*, 2021). Os filamentos impróprios para impressão podem ser geralmente classificados nas três situações seguintes: i) os filamentos quebradiços podem sofrer fratura pelas engrenagens durante a alimentação; ii) os filamentos macios se deformam entre as engrenagens e não podem ser empurrados para frente através do bocal e iii) filamentos que não possuem rigidez suficiente, a sua superfície pode ser arranhada pelas engrenagens de alimentação (XU *et al.*, 2020).

As propriedades mecânicas e reológicas dos filamentos produzidos por HME dependem da composição e do processamento de HME. Em alguns casos, os filamentos não podem ser usados diretamente para impressão porque não possuem uma *printabilidade* adequada (OLADEJI *et al.*, 2022). Por isso, a escolha da formulação do filamento, especialmente o polímero, é crucial. Existe um número limitado de polímeros que possuem características adequadas para serem usados como excipientes na fabricação dos filamentos para FDM (MORA-CASTAÑO *et al.*, 2022). Inicialmente, quando os pesquisadores começaram a fabricar filamentos medicamentosos, foram utilizados polímeros termoplásticos como PVA, PLA e policaprolactona (PCL). Posteriormente, polímeros tradicionalmente utilizados em formulações farmacêuticas começaram a ser empregados, como por exemplo, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona (MELOCCHI *et al.*, 2016). Entretanto, muitas vezes os polímeros de grau farmacêutico por si só não têm características adequadas para a extrusão e FDM, produzindo filamentos muito quebradiços ou flexíveis (TABRIZ *et al.*, 2021; NASEREDDIN *et al.*, 2018). Por isso, frequentemente é necessário fazer misturas de polímeros, ou utilizar outros excipientes (plastificantes, lubrificantes, materiais de preenchimento e antioxidantes) (CAILLEAUX *et al.*, 2021). Apesar do significativo avanço, a *printabilidade* dos filamentos e a disponibilidade de matérias-primas são desafios importantes a serem superados no desenvolvimento de medicamentos por HME-FDM.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto na revisão da literatura, considerando as potencialidades da aplicação da impressão 3D na área farmacêutica e devido às muitas vantagens da FDM (simples, acessível, bom custo-benefício e amplamente utilizada na área farmacêutica), no presente trabalho selecionou-se esta técnica como a principal para a produção de formas farmacêuticas sólidas. Nesse contexto, considerando as limitações das abordagens de impregnação e extrusão a quente para a incorporação de fármacos (como tempo prolongado, desperdício de fármaco, possibilidade de degradação do IFA, alto custo das extrusoras, *printabilidade* do filamento e número limitado de matérias-primas adequadas), objetivou-se o desenvolvimento de um novo método para a incorporação de fármacos. Para isso, inicialmente desenvolveu-se um método manual de incorporação de fármacos para produzir comprimidos de baixa dose de minoxidil, através da utilização da FDM para fabricar comprimidos-base e com a aplicação manual de solução etanólica de minoxidil em seu interior. Em seguida, visando o aperfeiçoamento do processo, o método foi automatizado por meio da junção das tecnologias de FDM (para fabricar o comprimido-base) e impressão por jato de tinta (para a deposição de gotas da solução de minoxidil) para produzir comprimidos de baixa dose de minoxidil. Além disso, também foi avaliada a influência da concentração do etanol na dissolução dos comprimidos. Por fim, o método desenvolvido foi empregado para produzir comprimidos de rosuvastatina com doses e perfis de liberação personalizados, através da utilização de diferentes tintas poliméricas.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Desenvolver um novo método de incorporação de fármacos utilizando a FDM para a produção de medicamentos personalizados no ponto de atendimento.

4.2 ESPECÍFICOS

- Desenvolver um método manual de incorporação de fármacos utilizando a FDM para produzir comprimidos-base que serviram como um suporte para a aplicação manual de solução etanólica de minoxidil;
- Automatizar o método de incorporação desenvolvido através da junção das tecnologias de FDM e impressão por jato de tinta, além de avaliar a influência da concentração do etanol na dissolução dos comprimidos de minoxidil;
- Utilizar o método desenvolvido para a produção de comprimidos de rosuvastatina com dose e perfis de liberação personalizados, através da investigação de tintas poliméricas produzidas com diferentes polímeros.

Os resultados provenientes da investigação conduzida neste capítulo foram separados em 3 artigos científicos relativos a cada um dos objetivos específicos descritos acima. Os artigos serão apresentados na seção de Resultados e Discussão.

5 MATERIAL E MÉTODOS

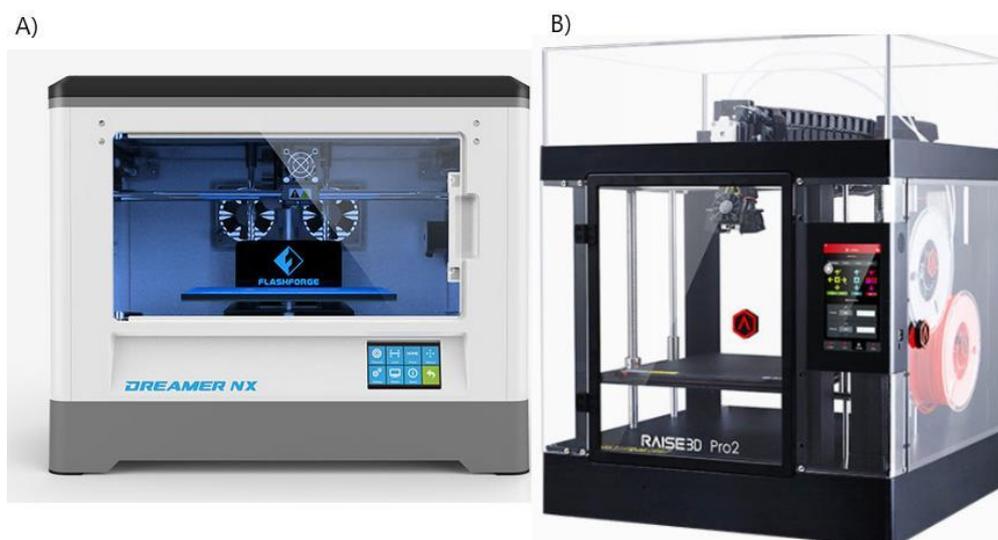
5.1 MATERIAIS E REAGENTES

Sulfato de minoxidil (Fagron, Brasil) e rosuvastatina cálcica (Mesochem Technology Ltd., China) foram utilizados como fármacos-modelo. O filamento comercial de PLA foi proveniente da FlashForge (China), adquirido da Oderço Distribuidora (Brasil), enquanto o filamento comercial de PVA foi obtido da companhia Shenzhen Esun Industrial Co., Ltd (China). Os polímeros Eudragit® EPO (EPO) (Evonik, Alemanha), polivinilpirrolidona (VA64) (Kollidon® VA 64, BASF, Alemanha) e etilcelulose (EC-N7) (Aqualon™ EC-N7, Ashland, EUA) foram gentilmente doados pelas respectivas empresas. Os solventes orgânicos, reagentes tampão e todas as outras substâncias utilizadas foram de grau analítico, provenientes da Sigma Aldrich (EUA). Água ultrapurificada foi utilizada em todos os experimentos.

5.2 IMPRESSORAS 3D E DOSADOR DE JATO

No presente trabalho foram empregadas duas impressoras de FDM que podem ser visualizadas na Figura 18.

Figura 18 – Impressoras FDM utilizadas no estudo.

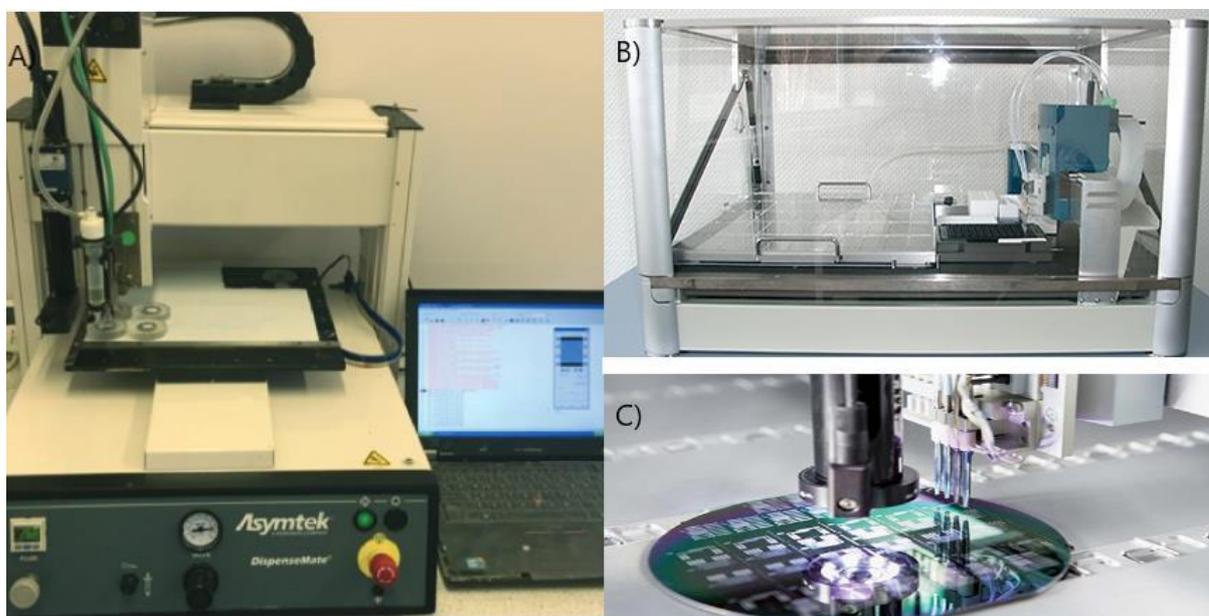


Fonte: Adaptado de FlashForge (2022) e Raise3D (2022).
Legenda: A) Dreamer NX; B) Raise3D Pro2.

A Figura 18A mostra a impressora Dreamer NX da marca FlashForge (China), adquirida através da Oderço Distribuidora (Brasil). A Figura 18B mostra a impressora Raise3D Pro2 da companhia Raise3D (EUA).

Na segunda e terceira etapas do trabalho foram empregados métodos automatizados para a dispensação de gotas da solução contendo o fármaco. Para isso, utilizou-se o dosador de jato (do inglês, *jet dispenser*) 583 Dispenser (Nordson-Asymtek, Holanda) (Figura 19A), e a impressora a jato de tinta Nanoplotter II (GeSim, Alemanha) equipada com um dispensador PicPip 300 (Figuras 19B,C).

Figura 19 – Sistemas automatizados de dispensação de gotas utilizados



Fonte: Adaptado de Scoutaris *et al.* (2016b) e Analytik (2022).

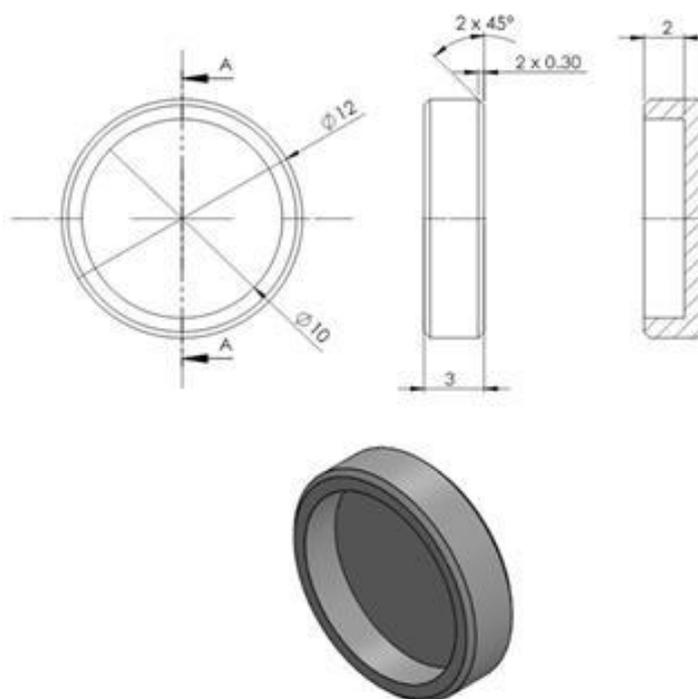
Legenda: A) 583 Dispenser; B) Nanoplotter II; C) detalhe do dispensador e luz estroboscópica da impressora de tinta.

5.3 DESENHO DO COMPRIMIDO-BASE

O comprimido-base foi desenhado (Figura 20) usando o *software* de CAD SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, EUA) e em geometria de disco com uma cavidade na parte superior (para acomodar a formulação contendo o fármaco) possuindo diâmetro de 12 mm, altura (ou espessura) de 3 mm e profundidade da cavidade de 2 mm. O tamanho do comprimido foi cuidadosamente projetado para ingestão oral, de acordo com o recomendado pelo FDA, o qual preconiza que a maior dimensão de um comprimido

ou cápsula não deve exceder 22 mm (FDA, 2015). Além disso, a altura foi baseada em Kabeya *et al.* (2021) que avaliaram as preferências de pacientes em relação à forma e tamanho dos comprimidos. Os resultados sugeriram que comprimidos com 2 mm (ou menos) de espessura eram mais difíceis de pegar, enquanto aqueles com 6 mm (ou mais) de espessura eram mais difíceis de engolir. Assim, selecionamos uma espessura intermediária de 3 mm. Em todas as três etapas do presente trabalho este design foi utilizado. O termo comprimido-base (ou do inglês, *plain tablets*) se refere aos comprimidos que foram somente impressos por FDM e que ainda não possuem nenhum fármaco.

Figura 20 – Design do comprimido-base utilizado no presente trabalho.



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

5.4 SELEÇÃO DOS MATERIAIS: POLÍMEROS E FÁRMACOS

Neste trabalho foram selecionados dois polímeros para serem empregados na forma de filamento durante o desenvolvimento dos comprimidos-base, o PLA (primeira etapa) e o PVA (segunda e terceira etapas). Ambos têm sido extensivamente empregados na impressão 3D de comprimidos na literatura (XU *et al.*, 2019; CERDA *et al.*, 2020; CRIŞAN *et al.*, 2021; BARBER *et al.*, 2021; TAGAMI *et al.*, 2018). A escolha desses materiais foi baseada resumidamente por quatro

fatores importantes: i) facilidade e baixo custo de aquisição; ii) apresentam características apropriadas para o processo de impressão 3D; iii) demonstram adequado perfil de segurança para uso humano e iv) são biodegradáveis, o que os tornam ambientalmente sustentáveis. Assim, devido a esses atributos, o PLA foi escolhido para a primeira etapa. Entretanto, esse polímero não se degrada no trato gastrointestinal em uma escala de tempo fisiológica. Por isso, o PVA foi selecionado (dissolve-se em escalas de tempo fisiológicas) para ser empregado nas outras etapas. Adicionalmente, a solubilidade do PVA nos solventes da segunda e terceira etapas (água, etanol, clorofórmio e metanol) também foi um fator decisivo na definição deste polímero.

O PLA representa um dos polímeros mais utilizados dentre aqueles que são biodegradáveis, possuindo elevada disponibilidade e uma ótima relação custo *versus* propriedades mecânicas. É um polímero insolúvel em água, derivado do ácido láctico e pertence à classe dos ésteres alifáticos hidrofóbicos. Pode ser sintetizado a partir do ácido láctico ou do anel lactídico, compostos que são derivados da fermentação de fontes de carboidratos como amido de milho, cana-de-açúcar ou tapioca (MAZZANTI; MOLLICA, 2017; MAZZANTI *et al.*, 2019). O PLA é abrangentemente utilizado em aplicações biomédicas, como fabricação de suturas, implantes dentários, *stents* e sistemas de liberação de fármacos. Isso ocorre devido a características que esse polímero apresenta, incluindo: biocompatibilidade; biodegradabilidade (através de hidrólise ou atividade enzimática); alta resistência mecânica; ser aprovado pelas agências regulatórias FDA e *European Medicines Agency* (EMA) e fácil processabilidade por técnicas como extrusão, moldagem por injeção ou fundição (CHIULAN *et al.*, 2017; TYLER *et al.*, 2016).

O PVA é um polímero biodegradável, solúvel em água, o qual é frequentemente usado como material de suporte na impressão por FDM de objetos complexos. Uma vez concluída a impressão, as estruturas de suporte são facilmente dissolvidas em água, que pode ser descartada através do sistema de esgoto, devido à sua natureza biodegradável (TAGAMI *et al.*, 2017). É um polímero sintético, produzido via hidrólise do acetato de polivinila, em que ocorre a substituição dos grupos acetato pelos grupos hidroxila na cadeia polimérica. O nível de hidroxilação tem influência nas propriedades mecânicas, químicas e físicas do polímero (ARULDASS *et al.*, 2019). Atualmente, o PVA já é largamente empregado como excipiente seguro na produção de comprimidos e sistemas de liberação de fármacos

(SAVIANO *et al.* 2019,). Ainda, as excelentes propriedades mecânicas e térmicas demonstradas por este polímero possibilitam sua produção na forma de filamento (TAN *et al.*, 2018). Em relação à segurança, o PVA apresenta características interessantes, incluindo: i) biocompatibilidade; ii) baixa absorção gastrointestinal, sendo classificado como polímero não tóxico; iii) demonstra uma dose letal média oral elevada (de 15 a 20 g/kg) e iv) possui aprovação para uso humano pelo FDA (JAIN *et al.*, 2018; KONTA *et al.*, 2017; CHONG *et al.*, 2013).

Nesta tese foram empregados fármacos modelo, ou seja, o objetivo não era utilizar uma substância específica devido ao seu efeito para uma determinada patologia. Na verdade, o propósito foi utilizar um ativo para exemplificar o conceito pretendido com o método desenvolvido. Dessa forma, outros fármacos poderiam ter sido objeto de estudo. O principal motivo para a seleção do minoxidil (primeira e segunda etapa) e rosuvastatina (terceira etapa) foi a sua disponibilidade. A seguir, ambos serão descritos brevemente e algumas razões específicas para as suas escolhas serão esclarecidas.

O minoxidil em baixa dosagem foi usado como fármaco modelo nas duas primeiras etapas, visando o tratamento da alopecia. Ele foi inicialmente empregado na década de 1970 como anti-hipertensivo, mas notou-se que causava um evento adverso comum, a hipertricose. A observação desse efeito colateral levou ao desenvolvimento de formulações tópicas para promover o crescimento do cabelo, e hoje em dia é o principal tratamento para alopecia androgenética e condições de perda de cabelo como tratamento *off-label* (SUCHONWANIT *et al.*, 2019). Embora o minoxidil tópico seja um tratamento eficaz, ele apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de múltiplas aplicações diárias, enquanto causa textura indesejável no cabelo e irritação no couro cabeludo (RANDOLPH; TOSTI, 2021). Por isso, o uso de minoxidil oral para o tratamento da alopecia tem recebido atenção crescente (NASCIMENTO *et al.*, 2020; JIMENEZ-CAUHE *et al.*, 2019; PERERA; SINCLAIR, 2017) e também foi foco de pesquisa anterior realizada em nosso núcleo de pesquisa (SILVA *et al.*, 2022). No entanto, uma dose baixa de minoxidil é necessária, uma vez que potenciais efeitos adversos podem ocorrer com doses entre 10 e 40 mg por dia (RANDOLPH; TOSTI, 2021). A literatura sugere que as mulheres requerem doses mais baixas, de 0,25 a 2,5 mg por dia, enquanto os homens requerem doses mais altas para eficácia máxima, de 1,25 a 5 mg por dia (VILLANI *et al.*, 2021). A impressão 3D de fármacos de baixo índice terapêutico,

como o minoxidil, é vantajosa, pois possibilita a precisão das dosagens. Essa tecnologia também permite a personalização da dose, levando em consideração as diferenças de dosagens para homens e mulheres.

No presente trabalho a rosuvastatina foi selecionada como fármaco modelo para a terceira etapa. A mesma se enquadra na Classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, possuindo baixa solubilidade e alta permeabilidade. Assim, apresenta baixa biodisponibilidade (20%) devido ao efeito de primeira passagem e sua baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais (AL-HEIBSHY *et al.*, 2020; GONZÁLEZ *et al.*, 2022). A rosuvastatina também é conhecida como superstatina, pois é o agente hipolipidêmico mais eficaz do grupo das estatinas, atuando semelhantemente por inibição competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase. É indicada para o tratamento da hiperlipidemia, porque aumenta a lipoproteína de alta densidade (HDL) e diminui os triglicerídeos, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a apolipoproteína (VEMURI; LANKALAPALLI, 2021). Pode ser usado para minimizar a progressão da aterosclerose e prevenir doenças cardíacas coronárias. A rosuvastatina pode ser prescrita em doses que variam de 5 a 40 mg e, portanto, é uma boa candidata para o desenvolvimento de formas farmacêuticas personalizadas.

5.5 PRIMEIRA ETAPA: DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO MANUAL DE INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS E A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE BAIXA DOSE DE MINOXIDIL

5.5.1 Impressão 3D dos comprimidos-base

O desenho do comprimido-base (conforme descrito na secção 5.3) foi exportado como arquivo de esteriolitografia (.stl) e carregado no *software* de fatiamento Flashprint (FlashForge, China). A impressora 3D Dreamer NX foi usada para produzir os comprimidos, conforme os seguintes parâmetros de impressão: temperatura de extrusão (205 °C), temperatura da plataforma (50 °C), porcentagem de preenchimento (100%) e velocidade de extrusão (50 mm/segundo). O filamento comercial de PLA foi utilizado como matéria-prima para a fabricação dos comprimidos.

5.5.2 Avaliação da reprodutibilidade da impressão

A reprodutibilidade da impressão foi avaliada através da mensuração das dimensões e peso dos comprimidos-base. A largura, altura e profundidade de 36 comprimidos foram aferidas com paquímetro digital (Mitutoyo Sul América Ltda, Suzano, SP, Brasil), e o peso foi avaliado individualmente em balança analítica (Y220, Shimadzu, Japão). Os resultados foram expressos como média (\bar{X}), desvio padrão (DP) e desvio padrão relativo (DPR).

5.5.3 Aplicação da solução etanólica de minoxidil

Comprimidos de minoxidil de baixa dosagem (1 mg) foram produzidas através da aplicação de uma solução etanólica (etanol absoluto) de minoxidil (10 mg mL^{-1}) no interior do comprimido-base usando uma micropipeta eletrônica (Thermo Fisher Scientific, EUA). Em seguida, os comprimidos de minoxidil foram colocados em estufa a $40 \text{ }^\circ\text{C}$ para a evaporação do etanol.

5.5.4 Doseamento do minoxidil

Os comprimidos foram analisados em relação ao teor e uniformidade de conteúdo. Para determinação do teor, cinco comprimidos foram colocados em balão volumétrico contendo etanol absoluto como o diluente. A amostra foi sonicada durante 30 minutos, seguido de diluição para obtenção de uma solução final com concentração de $1 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. A quantificação do minoxidil foi obtida por análise de espectroscopia ultravioleta-visível (UV-VIS). A determinação da uniformidade de conteúdo foi semelhante, no entanto, 10 comprimidos foram avaliados individualmente.

5.5.5 Estudo de dissolução

Os comprimidos ($n=3$) foram imersos em tampão fosfato pH 7,2 (10 mL) e mantidos sob agitação (300 rpm). As amostras (0,1 mL) foram retiradas em 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, diluídas no mesmo tampão (10 mL) e então analisadas por espectroscopia UV-VIS.

5.5.6 Análise de espectroscopia UV-VIS

A quantidade de minoxidil nas amostras foi quantificada usando um espectrofotômetro UV-VIS (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, EUA) no comprimento de onda de absorção máxima ($\lambda_{\max} = 227 \text{ nm}$). Para os estudos de dissolução, uma curva de calibração foi realizada usando cinco concentrações diferentes de minoxidil (0,707; 0,859; 1,010; 1,162; 1,313 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Para os outros testes, a quantificação foi realizada por comparação com o padrão nas mesmas concentrações.

5.5.7 Friabilidade

Dez ($n=10$) comprimidos foram pesados e colocados cuidadosamente em um friabilômetro Ethik 300 (Ethik Technology, Brasil) a 25 rpm por 4 minutos. Em seguida, a os comprimidos foram pesados novamente. A perda de peso relativa foi calculada seguindo a Equação 1.

$$F = ((W_i - W_f)/W_i) \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

Onde F é a friabilidade, W_i é o peso inicial dos comprimidos e W_f é o peso do comprimido após os testes.

5.6 SEGUNDA ETAPA: AUTOMATIZAÇÃO DO MÉTODO E A INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO DE ETANOL NA DISSOLUÇÃO

5.6.1 Impressão 3D dos comprimidos-base

O desenho do comprimido base (conforme descrito na secção 5.3) foi exportado como arquivo de estereolitografia (.stl) e carregado no *software* de fatiamento Flashprint (FlashForge, China). A impressora Dreamer NX foi utilizada para fabricar os comprimidos-base, com os seguintes parâmetros de impressão: temperatura de extrusão (205 °C), temperatura da placa de construção (50 °C), porcentagem de preenchimento (100%), padrão de preenchimento (linha) e velocidade de impressão (50 mm/segundo), com auxílio de suporte. Para a produção dos comprimidos base utilizou-se filamento de PVA disponível comercialmente.

5.6.2 Análise Termogravimétrica

A fim de avaliar a estabilidade térmica do PVA e do minoxidil realizou-se análise termogravimétrica (TGA, do inglês, *thermogravimetric analysis*), empregando-se o instrumento de TGA Discovery 5500 (Thermal Instruments, EUA). Aproximadamente 2 a 2,5 mg das amostras foram pesadas e adicionadas no suporte de amostra de alumínio. As amostras foram avaliadas partindo-se da temperatura ambiente até 400 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C minuto⁻¹. Os dados gerados foram analisados via *software* TA Universal Analysis (Universal Analysis 2000, versão 4.5A, instrumentos TA, EUA).

5.6.3 Calorimetria Exploratória Diferencial

Análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC, do inglês, *differential scanning calorimetry*) foi realizada para a investigação do comportamento térmico do PVA e minoxidil utilizando-se o DSC Mettler-Toledo 823 (Suíça). As amostras (2-2,5 mg) foram pesadas e colocadas no suporte de amostra (volume = 40 µL) de alumínio hermeticamente fechado. Em seguida, as amostras foram aquecidas de 0 °C a 300 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C minuto⁻¹. Os termogramas de DSC gerados foram analisados usando o *software* STARe Excellence Thermal Analysis (versão 10.00, Mettler Toledo, Suíça).

5.6.4 Difração de Raios X em Pó

A análise de difração de raios X em pó (XRPD, do inglês, *x-ray powder diffraction*) foi utilizada para investigar o estado físico do minoxidil e do PVA. Os dados de XRPD foram coletados usando um difratômetro de raios-X D8 Advance (Bruker, Alemanha) equipado com um detector LynxEye. O difratômetro foi operado com uma geometria de transmissão usando radiação Cu K α a 40 kV e 40 mA. O instrumento foi controlado por computador através do *software* XRD Commander (versão 2.6.1, Bruker AXS, Alemanha) e os dados foram analisados por meio do *software* EVA (versão 5.2.0.3, Bruker AXS, Alemanha). A amostra de minoxidil foi triturada com almofariz e pilão e colocada em um porta-amostras de alumínio. Os dados de difração foram coletados entre 2–60° 2 θ com um tamanho de passo de

0,02° e um tempo de contagem de 0,3 segundos por etapa. O PVA (cortado em pequenos pedaços) foi colocado entre folhas de mylar de 2,5 µm de espessura para medição. Os dados foram coletados entre 5-60° 2θ com um tamanho de passo de 0,04° e um tempo de contagem de 0,2 segundos por passo.

5.6.5 Avaliação da reprodutibilidade da impressão

Para avaliar a reprodutibilidade da impressão, 20 comprimidos base foram impressos e suas dimensões de diâmetro, altura e profundidade foram verificadas com o auxílio de um paquímetro digital. Os resultados foram expressos como \bar{X} , DP e DPR.

5.6.6 Deposição das tintas de minoxidil por impressão a jato de tinta

Os comprimidos-base de PVA impressos em 3D foram usados para produzir os comprimidos de minoxidil (1 mg). Uma solução etanólica de minoxidil foi depositada no interior dos comprimidos (dentro da cavidade) por meio de impressão a jato de tinta. Para isso, foi utilizado um Nanoplotter II equipado com um dispensador PicPip 300 e tinta contendo o minoxidil (1% p/v) dissolvido em duas concentrações de etanol (70% v/v e absoluto). Usualmente, as soluções utilizadas na impressão por jato de tinta, são denominadas 'tintas'. Dois tipos de comprimidos de minoxidil foram produzidos aplicando 100 µL de uma solução de minoxidil com etanol 70% v/v–P70–e um segundo tipo com solução de minoxidil em etanol absoluto–P100. Os comprimidos-base foram alocados na plataforma, e o dispensador se moveu automaticamente entre eles, dispensando a solução em cada comprimido.

A impressora a jato de tinta compreende a estação de lavagem, dispensador e sistema de controle de dispensação. O dispensador é uma cerâmica piezoelétrica que se deforma com a aplicação de voltagem, ejetando assim uma gota do bocal. Um sensor de fluxo preciso controla a quantidade de aspiração, enquanto a captura de imagem estroboscópica permite a observação em tempo real do desempenho do bico. O diâmetro da gota permite estimar o volume dispensado calculado por meio de análise de imagem (UDDIN *et al.*, 2015).

5.6.7 Estudo de dissolução e análise de espectroscopia UV-VIS

O estudo de dissolução foi realizado de acordo com a USP 42, com modificações. O aparato do tipo II USP (pá) (SR11-6, Hanson Research, EUA) foi usado para o estudo de dissolução. Os comprimidos de minoxidil ($n = 6$ para cada tipo) foram imersos em 900 mL de tampão fosfato pH 7,2, a 37 °C, e velocidade de agitação de 75 rpm. Em seguida, alíquotas de 10 mL foram coletadas nos tempos 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos e analisados por espectroscopia UV-VIS. A quantidade de minoxidil nas amostras foi quantificada usando um leitor de microplacas (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de absorção máxima ($\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ nm}$). Para os estudos de dissolução, foi utilizada uma curva de calibração usando cinco concentrações de minoxidil (0,707, 0,859, 1,010, 1,162 e 1,313 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Todas as amostras foram filtradas em filtro de 0,22 μm antes da análise.

5.6.8 Doseamento do Minoxidil

O teor do minoxidil e a uniformidade de conteúdo foram realizados. Para a determinação do teor, os comprimidos ($n = 5$ para cada tipo) foram colocados em tampão fosfato pH 7,2 e deixados sob agitação magnética por duas horas. As soluções foram diluídas (concentração final = 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e quantificada. Para a avaliação da uniformidade, os comprimidos ($n = 10$ para cada tipo) foram avaliados individualmente, usando o mesmo método de determinação do conteúdo. O minoxidil foi determinado por análise de espectroscopia UV-VIS e a quantificação foi realizada por comparação direta com o padrão na mesma concentração.

5.6.9 Determinação de peso

Os comprimidos de minoxidil ($n = 20$) para cada tipo foram pesados na balança analítica (Y220, Shimadzu, Quioto, Japão). Calculou-se o peso médio e a porcentagem de variação do peso.

5.6.10 Friabilidade

Os comprimidos de minoxidil ($n = 20$ para cada tipo) foram pesados e colocados cuidadosamente em um aparelho de friabilidade Ethik 300 (Ethik Technology, São Paulo, Brasil) a 25 rpm por 4 minutos. Os comprimidos foram pesados novamente e a perda de peso relativa foi calculado seguindo a Equação 1 (item 5.4.7).

5.6.11 Análise da superfície dos comprimidos por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura (Hitachi SU8030, Tóquio, Japão) foi empregada para avaliar a qualidade de impressão dos comprimidos base de PVA. Ainda, a análise foi realizada antes e depois da deposição da solução de minoxidil, para investigar possíveis mudanças na superfície do comprimido. As amostras foram fixadas a *stubs* de alumínio utilizando fita adesiva condutiva de carbono (Agar Scientific, UK). As micrografias de MEV foram capturadas em uma voltagem de 1KV em magnificações de 30X, 40X e 2000X.

5.7 TERCEIRA ETAPA: UTILIZAÇÃO DO MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS PERSONALIZADOS DE ROSUVASTATINA

5.7.1 Impressão 3D dos comprimidos-base

O desenho do comprimido-base (conforme descrito na secção 5.3) foi exportado como arquivo de esteriolitografia (.stl) e carregado no *software* de fatiamento IdeaMaker versão 4.2.1 (Raise3D, EUA). Uma impressora Raise3D Pro2 foi usada para fabricar os comprimidos-base, com os seguintes parâmetros de impressão: temperatura de extrusão (205 °C), temperatura da plataforma (50 °C), porcentagem de preenchimento (100%), padrão de preenchimento (linha) e velocidade de impressão (50 mm/segundo), com auxílio de suporte. Para a produção dos comprimidos-base utilizou-se filamento de PVA disponível comercialmente. Todos os comprimidos-base empregados nesta etapa foram semelhantes, independentemente do volume de tinta aplicado.

5.7.2 Deposição de tintas poliméricas de rosuvastatina por dosador de jato

Os comprimidos-base de PVA foram usados para fabricar os comprimidos de rosuvastatina em duas concentrações: 5 e 15 mg por comprimido. Para isso, foram preparadas três tintas poliméricas de rosuvastatina usando os polímeros EPO, VA64 e EC-N7. A razão droga/polímero foi mantida constante em 1:3 (p/p) nas tintas, e uma combinação de metanol e clorofórmio (80:20, v/v) foi usada como sistema solvente. Para produzir as tintas, a rosuvastatina (25 mg mL^{-1}) e cada polímero (75 mg mL^{-1}) foram dissolvidos no sistema solvente, seguido de agitação por 45 minutos para permitir a dissolução completa do fármaco e dos polímeros. As tintas foram protegidas da luz. Quando a mistura ficou homogênea, a tinta foi colocada em uma seringa do dosador de jato para a impressão. Para produzir os comprimidos de rosuvastatina, as tintas foram dispensadas na forma de gotas no interior dos comprimidos-base de PVA. Para a tinta EPO/rosuvastatina, foram dispensadas 860 gotas para o comprimido de 5 mg e 2580 gotas para o comprimido de 15 mg. Para a tinta VA64/rosuvastatina, foram dispensadas 800 gotas para o comprimido de 5 mg e 2400 gotas para o comprimido de 15 mg. Para a tinta EC-N7/rosuvastatina, foram dispensadas 320 gotas para o comprimido de 5 mg e 960 gotas para o comprimido de 15 mg. Os comprimidos-controle para o estudo de dissolução foram produzidas usando uma tinta composta apenas por rosuvastatina e o sistema solvente, sem nenhum polímero adicional. Para posterior análise de caracterizações, filmes de rosuvastatina/polímero foram fabricados por meio da deposição de tinta sobre suporte de acetato. Para fins do estudo, a pressão de dispensação de fluido utilizada foi ajustada para 12 bar e o tamanho do bocal foi de $400 \mu\text{m}$.

5.7.3 Análise de TGA

As análises de TGA foram realizadas para cada polímero individualmente, além da rosuvastatina e dos filmes produzidos por dispensação de jato. Foi utilizado um instrumento TGA Discovery 5500 (Thermal Instruments, Treveose, Pensilvânia, EUA). Aproximadamente 2 a 2,5 mg das amostras foram pesadas e adicionadas no suporte de amostra de alumínio. As amostras foram avaliadas partindo-se da temperatura ambiente até $400 \text{ }^\circ\text{C}$ a uma taxa de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C minuto}^{-1}$. Os

dados gerados foram analisados via *software* TA Universal Analysis (Universal Analysis 2000, versão 4.5A, instrumentos TA, EUA).

5.7.4 Análise de DSC

Para investigar o comportamento térmico de cada polímero, da rosuvastatina, e também dos filmes produzidos por dispensação a jato, foi utilizado DSC (Mettler-Toledo 823e, Greifensee, Suíça). As amostras (2-2,5 mg) foram pesadas e colocadas no suporte de amostra (volume = 40 μ L) de alumínio hermeticamente fechado. As amostras foram aquecidas de 0 °C a 200 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C minuto^{-1} . Em seguida, elas foram resfriadas a -20°C na taxa de resfriamento de 10 °C minuto^{-1} , por fim, foram novamente aquecidas a 200°C na taxa de aquecimento de 10 °C minuto^{-1} . Os termogramas de DSC gerados foram analisados usando o *software* STARe Excellence Thermal Analysis (versão 10.00, Mettler Toledo, Greifensee, Suíça).

5.7.5 Análise de XRPD

A difração de raios-X em pó foi utilizada para investigar o estado físico dos polímeros, rosuvastatina e dos filmes. Os dados de XRPD foram coletados usando um difratômetro de raios-X D8 Advance (Bruker, Alemanha) equipado com um detector LynxEye. O difratômetro foi operado com uma geometria de transmissão usando radiação Cu $K\alpha$ a 40 kV e 40 mA. O instrumento foi controlado por computador através do *software* XRD Commander (versão 2.6.1, Bruker AXS, Alemanha) e os dados foram analisados por meio do *software* EVA (versão 5.2.0.3, Bruker AXS, Alemanha). As amostras foram trituradas com almofariz e pilão e colocada em um porta-amostras de alumínio. Os dados de difração foram coletados entre 2–60° 2 θ com um tamanho de passo de 0,02° e um tempo de contagem de 0,3 segundos por etapa.

5.7.6 Análise da superfície dos filmes e comprimidos por MEV

A microscopia eletrônica de varredura (Hitachi SU8030, Tóquio, Japão) foi empregada para avaliar a qualidade de impressão dos comprimidos base de PVA.

Ainda, o MEV foi realizado para investigar a superfície dos filmes e comprimidos de rosuvastatina. As amostras foram fixadas a *stubs* de alumínio utilizando fita adesiva condutiva de carbono (Agar Scientific, UK). As micrografias de MEV foram capturadas em uma voltagem de 1KV em magnificações de 30X, 40X e 100X.

5.7.7 Estudo de dissolução e análise de espectroscopia UV-VIS

O estudo de dissolução dos comprimidos de rosuvastatina (5 e 15 mg) foi realizado em 900 ml de meio de dissolução a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando um aparato do tipo II (pá) USP (Varian 705 DS, EUA) com velocidade de 50 rpm. Os comprimidos de VA64 e controle foram testados em tampão citrato pH 6,6 por duas horas. Para avaliar a dissolução do fármaco em condições que mimetizam o trato gastrointestinal (TGI), os comprimidos de EPO, VA64, EC-N7 e controle foram submetidos ao teste de dissolução por 2 horas em meio de ácido clorídrico (0,1 M) em pH 1,2 e então foram transferidos por 1 hora em 900 mL de solução tampão fosfato pH 6,6 e por fim, mais uma hora em solução tampão fosfato pH 7,2. Todos os estudos de dissolução foram realizados em triplicado. Em intervalos de tempo específicos, foram coletadas alíquotas de 5 mL e filtradas em filtro de 0,45 μm antes da análise. A quantificação da rosuvastatina foi realizada por espectroscopia UV-VIS (Lambda 365, PerkinElmer, EUA) no comprimento de onda de absorção máxima ($\lambda_{\text{max}} = 244\text{ nm}$). As curvas de calibração foram preparadas usando rosuvastatina diluída em metanol na concentração de 2,75 a 7,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (para as quantificações das amostras dos comprimidos com 5 mg) e 8,25 a 19,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (para as quantificações das amostras dos comprimidos com 15 mg).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 PRIMEIRA ETAPA

Fabrication Of Oral Low-Dose Minoxidil Printlets Using A Novel Single-Step Process

Laura Andrade Junqueira^a, Francisco José Raposo^{a,b}, Urias Pardócimo Vaz^a, Marcos Antônio Fernandes Brandão^a, Nádia Rezende Barbosa Raposo^{a*}

^a Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brazil.

^b BF-Fox Tecnologia Ltda, Juiz de Fora, MG, Brazil.

* nadiacritt@gmail.com

Abstract — The application of the three dimensional printing (3DP) in the pharmaceutical industry can lead to a paradigm shift in this area, enabling the development of personalized medicines, as well as an increase in the medicines complexity. In pharmaceuticals, the fused deposition modelling (FDM) is the most commonly used 3DP technology, in which the drug can be incorporated through hot melt extrusion (HME) or impregnation. Although HME is the best option it requires high-cost equipment, while impregnation presents problems such as: it is a time-consuming process, the drug should be highly thermostable and the drug waste. As such, the objective of this work was to explore the use of a novel direct method of impregnation of drugs using 3D printed tablets as scaffolds. For this, scaffold tablets in the disk geometry were printed by FDM and the print reproducibility was evaluated. Then, minoxidil printlets (1 mg) were produced through the application of an minoxidil ethanolic solution on top of the scaffold tablet. The printlets were evaluated for their drug content, drug content uniformity, friability and dissolution. The scaffold tablets produced showed low printing variability for the parameters: width, height, depth and weight. The drug content and drug content uniformity of the printlets were 109.09% and 103.28% respectively. The minoxidil printlets showed rapid drug release, with 99.15% of the drug released in 5 minutes, this can be attributed to the way minoxidil was incorporated into the scaffold tablet. All the tested printlets were approved on friability (weight loss = 0.063%). Our results show a quick and cost-effective method to 3D drug printing.

Keywords — 3D printing; FDM; Minoxidil.

I. INTRODUCTION

Three dimensional printing (3DP) was defined by the International Standard Organization as the fabrication of objects through the deposition of a material using a print head, nozzle, or another printer technology [1]. Its introduction and application have promoted innovations in several areas, such as aerospace industry, architecture, tissue engineer, biomedical research and pharmacy [2]. In the

pharmaceutical industry 3DP can lead to a paradigm shift in the design, production and use of medicines [3].

Traditional drug manufacturing processes were introduced about 200 years and despite the advances, many of them are still used today. Even though these processes are profitable for the large batches production, they can be time-consuming, laborious, and dose inflexible. The introduction of 3DP can transform drug production, enabling a change from a "one size fits all approach" toward personalized medicines [4]. This is because the modification of digital designs is easier to perform than physical equipment. Thus, 3DP can produce several small, individualized batches economically feasible, allowing the personalization of doses and products [5]. Personalized medicines are especially relevant for pediatrics [6] and geriatric [7] populations, as well as for the drugs with a narrow therapeutic index [8]. Another advantage of three dimensional drug printing is the control over the spatial distribution of drugs and excipients in the dosage form, which allows an increase in the medicines complexity [9].

In pharmaceuticals, the fused deposition modelling (FDM) is perhaps the most commonly used 3DP technology, owing to its versatility, simplicity and cost [10]. It was used, for example, in the production of: oral dosage forms [11] [12], orodispersible films [13], implants [14], vaginal rings [15] and microneedles [16]. This technology is based on extrusion of molten thermoplastic material, the filaments. They pass through a heated nozzle which melts the polymer and it is then deposited on a build plate, creating the layers of the object to be printed [10] [7].

In FDM the drug can be incorporated through two different processes, hot melt extrusion (HME) or impregnation. The first uses an extruder which provides heat and homogenization to produce a drug-loaded filament. Although this method is the best option to incorporate drugs, it requires high-cost equipment [17] [18]. Impregnation is based on the passive diffusion of a drug, present in a concentrated solution, to the filament. However, this process is expensive due to the use of highly-concentrated solutions, necessary to incorporate small amounts of drug. Furthermore, it is a time-consuming process and

the drug should be highly thermostable [19]. As such, the objective of this work was to explore the use of a novel direct method of impregnation of drugs using 3D printed tablets as scaffolds. For this, minoxidil was used as a model drug. Recently, the use of oral minoxidil in low doses has been studied for the treatment of alopecias [20] [21] [22].

II. MATERIAL AND METHODS

A. Material

Minoxidil sulphate (Fagron, Brazil) was used as a model drug. Polylactic Acid (PLA, Oderço Distribuidora, FlashForge, China) was used to produce the scaffold tablets. Organic solvents, buffering reagents and all other substances used were of analytical grade and obtained from Sigma Aldrich, Germany.

B. 3D printing of scaffold tablets

Scaffold tablets in the disk geometry were designed using the software 3D CAD SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, France), then the design was exported as a stereolithography file (.stl) into the 3D printer software (Flashprint, FlashForge, China). A Dreamer NX (Oderço Distribuidora, FlashForge, China) printer was used to fabricate the tablets, with the following printing parameters: extrusion temperature (205 °C), platform temperature (50 °C), infill percentage (100%), extruding speed (50 mm/s).

C. Evaluation of print reproducibility

The print reproducibility was evaluated by measurements of the scaffold tablets dimensions and weight. The width, height and depth of 36 tablets were measured using a digital caliper (Mitutoyo Sul América Ltda, Suzano, SP, Brazil), and the tablets were individually weighed on analytical balance (Y220, Shimadzu, Japan), the results are expressed as mean, standard deviation (SD) and relative standard deviation (RSD).

D. Impregnation of the scaffold tablets with minoxidil (printlets)

Minoxidil printlets (1 mg) were produced through the application of an minoxidil ethanolic solution (10 mg mL⁻¹) on top of the scaffold tablet, using an electronic micropipette (Thermo Fisher Scientific, USA). Then, the printlets were placed in an oven at 40 °C for the ethanol evaporation.

E. Ultraviolet-visible (UV-VIS) spectroscopy analysis

The amount of minoxidil into the samples was quantified using a UV-VIS spectrophotometer (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, USA) at the wavelength of maximum absorption ($\lambda_{max} = 227$ nm). For the dissolution studies, a calibration curve was plotted using five different minoxidil concentrations (0.707; 0.859; 1.010; 1.162; 1.313 $\mu\text{g mL}^{-1}$). For the other tests, the quantification was performed by direct

comparison with the standard at the same concentration.

F. Determination of minoxidil

The drug content and the drug content uniformity of the printlets were carried out. For the drug content determination, five printlets were placed together in absolute ethanol and sonicated for 30 minutes. Then, the sample was diluted (final concentration = 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$) and quantified. The evaluation of the drug content uniformity was similar, however, 10 printlets were individually evaluated.

G. Dissolution study

Printlets (n=3) were immersed in phosphate buffer pH 7.2 (10 mL) and kept under stirring (300 rpm). Samples (0.1 mL) were withdrawn at 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes, diluted in the same buffer (10 mL) and then analyzed by UV-VIS spectroscopy.

H. Friability

Ten (n=10) printlets were weighed, and placed carefully in an Ethik 300 (Ethik Technology, São Paulo, Brazil) friability apparatus. The tester rotated with 25rpm for 4 min. Afterwards the tablets were dedusted and weighed again. The relative weight loss was calculated.

III. RESULTS AND DISCUSSION

In this work, we applied 100 μL of an minoxidil ethanolic solution (10 mg mL⁻¹) in each tablet, producing minoxidil printlets (1 mg). The design used is shown in Fig. 1, as well as the 3D printed scaffold tablet.

PLA is the front-runner in the biodegradable plastics market, with the best availability and the most attractive cost versus mechanical properties ratio [23] [24]. The use of neat PLA in FDM 3D printing increases every year. It does not emit any unpleasant smell during the printing process and allows us to obtain components with reasonable tolerance [25]. PLA was chosen as raw material for the tablet manufacture due to some characteristics: a) it is a pharmaceutical grade polymer which can be made into filaments; b) it is the most used bioplastic for 3D printing by FDM and has been approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency; c) this polymer is biocompatible, biodegradable and has high mechanical strength [26] [27]. An important feature is its ability of not producing toxicity or carcinogenic effects on the human body and not be metabolized into toxic products [28].

The results for the evaluation of print reproducibility can be seen in Table 1. For all the parameters the print variability was low (RSD < 5), indicating good print reproducibility. However, among the parameters, the depth showed the greatest variability, which may be due to its smaller dimension than others. The data of the dimension parameters are complied with the values defined in the CAD file.

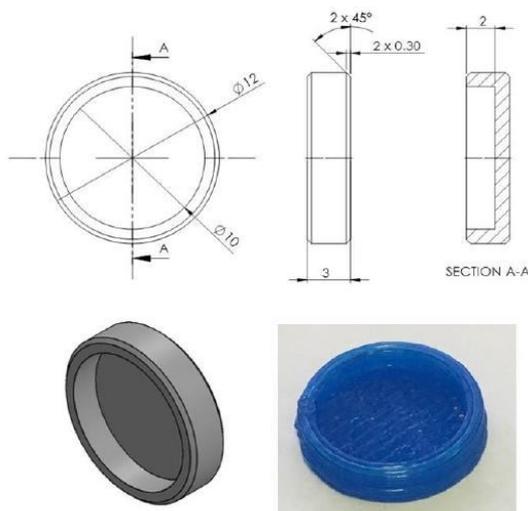


Fig. 1. 3D design (with the dimensions in cm) and photographic image of the scaffold tablet.

The result of drug content was 109.09% and drug content uniformity was 103.28% (SD = 4.98; RSD = 4.85). Minoxidil is the most used drug in the topical treatment for female pattern hair loss [29] [30]. This pathology is the main cause of hair loss in clinical practice and has social and psychological impacts on people's quality of life [31]. However, if topical minoxidil therapy is discontinued, clinical regression may be observed for the balding stage before treatment. Thus, its continued use is necessary, which can cause rejection of patients [32]. Recently, the use of oral minoxidil in low doses has been studied for the treatment of alopecias [20] [21] [22]. 3D printing of low dose minoxidil printlets, performed in this work, allows dose customization according to the need of each patient, which could increase adherence to therapy and minimize potential adverse effects.

Dissolution data from the minoxidil printlets show that all the drug (mean= 99.15 %, SD= 7.47) was released within the first five minutes (Fig. 2). This rapid drug release can be attributed to the way minoxidil was incorporated into the scaffold tablet. Ethanol was used to solubilize the drug during impregnation. However, PLA is not soluble in ethanol [33]. Thus, after applying the ethanolic solution of minoxidil on the tablet surface,

TABLE I. SUMMARY OF WEIGHT AND THE DIMENSIONS OF THE 3D PRINTED SCAFFOLDS (N=36).

Parameter	Width (cm)	Height (cm)	Depth (cm)	Weight (mg)
Mean	12.13	2.73	1.58	203.27
SD	0.14	0.04	0.05	1.09
RSD	1.19	1.60	3.44	0.54

SD: standard deviation; RSD: relative standard deviation.

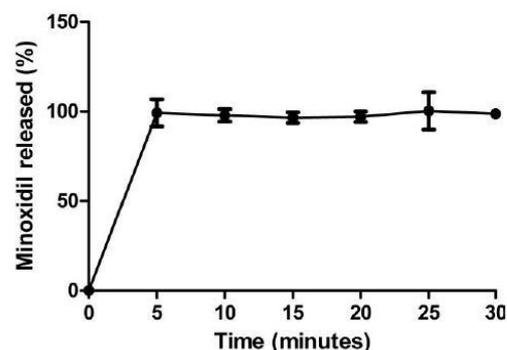


Fig. 2. In vitro release of minoxidil from the minoxidil printlets (n=3).

the solvent was not able to penetrate into its structure (due to solubility) and evaporated. Thus, the drug remained only on the surface of the tablet, causing the rapid drug release. Most conventional (immediate release) oral drug products, such as tablets and capsules, are formulated to release the active drug immediately after oral administration. Immediate-release products generally result in relatively rapid drug absorption and onset of accompanying pharmacodynamic effects [34].

According to the dissolution test, the minoxidil remained on the surface of the tablet. As a consequence, a problem that could occur is the loss of drug during handling/packaging. To evaluate this, the friability test was performed. To friability, which demonstrate the printlet mechanic resistance wear, are considered acceptable printlets with loss equal or lower than 1% of its weight according to USP Pharmacopeia [35]. All the tested printlets were approved on friability (weight loss = 0.063%).

The method developed in this work of manufacturing scaffold tablets has some advantages over the traditional impregnation. Firstly, the time required to carry out the process; the filament is usually left for 24 to 48 hours in a concentrated solution of the drug for the impregnation, while in our method the drug solution is rapidly applied/evaporated. Secondly, the amount of drug wasted; in the impregnation large quantities of drugs are necessary to incorporate small amounts of it, while in our work the exact amount of the drug is applied to the scaffold tablet, without waste. Thirdly, the possibility of drug degradation due to high temperature; with the use of scaffold tablets, the drug is not subjected to high extrusion temperatures, as occurs in the filament impregnation. Then, the developed method is a quick and cost-effective alternative to 3D drug printing.

The approach presented involving FDM 3D printing offers several advantages for developing personalised dose on demand; these include: a) use of low cost printer and widely available, b) suitability of different drug molecules, and c) significant improvement on mechanical resistance (friability).

IV. CONCLUSION

In this work, we produced oral low-dose minoxidil printlets using a novel single-step process. This method allows customization of treatment for alopecia, which can decrease the chances of side effects and may increase adherence to therapy. In addition, the use of scaffold tablets enables the production of thermolabile medicines through FDM.

ACKNOWLEDGMENT

The authors gratefully acknowledge FINEP, PROPESQ/UFJF, and CAPES.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- [1] ISO/ASTM 52900: 2015(en) Additive manufacturing – General principles – Terminology. <<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>>. Access: jan 2019.
- [2] Q. Li et al. "Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing", *Int J Pharm.*, v. 535, n. 1-2, pp.325-332, 2018.
- [3] A. Awad, S.J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, "Reshaping drug development using 3D printing", *Drug Discov Today*, v. 23, n. 8, pp.1547-1555, 2018.
- [4] S.J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, "3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care", *Trends Pharmacol Sci.*, v. 39, n. 5, pp.440-451, 2018.
- [5] J. Norman, R.D. Madurawe, C.M. Moore, M.A. Khan, A. Khairuzzaman, "3D-printed drug products", *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 108, pp.39-50, 2017.
- [6] N. Scoutaris, S.A. Ross, D. Douroumis, "3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications", *Pharm Res*, v. 35, n. 2, pp.1-11, 2018.
- [7] W. Jamróz, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, "3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges", *Pharm Res.*, v. 35, n. 9, pp.176-198, 2018.
- [8] E. Sjöholm, N. Sandler, "Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films", *Int J Pharm*, v. 564, pp.117-123, 2019.
- [9] H. Kumar, A. Prakash, P. Sarma, B. Medhi, "Three-dimensional drugs: A new era in the pharmaceutical development", *Indian J Pharmacol.*, v.49, n.6, pp. 417-418, 2017.
- [10] A. Goyanes, U. Det-Amomrat, J. Wang, A.W. Basit, S. Gaisford, "3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems", *J Control Release.*, v. 234, pp.41-48, 2016.
- [11] A. Isreb et al. "3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight", *Int J Pharm.*, v. 564, pp.98-105, 2019.
- [12] B.C Pereira et al. "Temporary Plasticiser: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures", *Eur J Pharm Biopharm*, v. 135, pp.94-103, 2019.
- [13] W. Jamróz et al. "3D printed orodispersible films with Aripiprazole", *Int J Pharm.*, v. 533, n. 2, pp.413-420, 2017.
- [14] W. Kempin et al. "Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants", *Eur J Pharm Biopharm.*, v. 115, pp.84-93, 2017.
- [15] J. Fu, X. Yu, Y. Jin, "3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone". *Int J Pharm.*, v. 539, n.1-2, pp.75-82, 2018.
- [16] M.A. Luzuriaga, D.R. Berry, J.C. Reagan, R.A. Saldone, J.J. Gassensmith, "Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery", *Lab Chip*, v. 18, n. 8, pp.1223-1230, 2018.
- [17] D. Tan, M. Maniruzzaman, A. Nokhodchi, "Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery", *Pharmaceutics*, v. 10, n. 4, pp.203-226, 2018.
- [18] M. Ibrahim et al. "3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: Drug Loading, Tablet Design, and Dissolution Studies", *AAPS PharmSciTech*, v. 20, n. 5, pp.195, 2019.

- [19] J. Goole, K. Amighi, "3D printing in drug delivery systems", *Int J Pharm.*, v. 499, n. 1-2, pp.376-394, 2016.
- [20] R.D. Sinclair, "Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone", *Int J Dermatol.*, vol. 57, n. 1, pp. 104-109, 2018.
- [21] E. Perera, R. Sinclair, "Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study", *F1000Res.*, vol. 6, pp. 1-9, 2017.
- [22] X. Yang, K.E. Thai, "Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil", *Australas J Dermatol.*, vol. 57, n.4, pp. 1-3, 2015.
- [23] V. Mazzanti, F. Mollica, "Rheological behavior of wood flour filled poly-(lactic acid): Temperature and concentration dependence", *Polym. Compos.*, v. 40, n. 1, pp.169-176, 2017.
- [24] V. Mazzanti, L. Malagutti, F. Mollica, "FDM 3D Printing of Polymers Containing Natural Fillers: A Review of their Mechanical Properties", *Polymers*, vol. 11, n. 7, pp. E1094, 2019.
- [25] E. Gkartzou, E.P. Koumoulos, C.A. Charitidis, "Production and 3D printing processing of bio-based thermoplastic filament", *Manufacturing Rev.*, vol. 4, n.1, pp.1-14, 2017.
- [26] I. Chiulan, A.N. Frone, C. Brandabur, D.M. Panaitescu, "Recent Advances in 3D Printing of Aliphatic Polyesters", *Bioengineering*, v. 5, n. 1, pp.2-18, 2017.
- [27] B. Tyler, D. Gullotti, A. Mangraviti, T. Utsuki, H. Brem, "Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications", *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 107, pp.163-175, 2016.
- [28] J. Goole, K. Amighi, "3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized", *Bioengineering*, v. 4, n. 4, pp.79-95, 2017.
- [29] A. Konta, M. García-Piña, D. Serrano, "Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?", *Bioengineering*, v. 4, n. 4, pp.79-95, 2017.
- [30] N.E. Rogers, "Medical treatments for male and female pattern hair loss", *J Am Acad Dermatol.*, vol. 59, n. 4, pp. 547-566, 2008.
- [31] J. Voorhees, "Topical minoxidil, experimental and clinical results", *Dermatologica*, vol. 175, n. suppl 2, pp. 1-2, 1987.
- [32] R. Hoffmann, R. Happle, "Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: etiopathogenesis", *Eur J Dermatol.*, vol. 10, n.4, pp. 319-327, 2000.
- [33] E.A. Olsen, "Female pattern hair loss", *J Am Acad Dermatol.*, vol 45, n. 3 Suppl, pp.S70-80, 2000.
- [34] S. Farah, D.G. Anderson, R. Langer, "Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review", *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 107, pp.367-392, 2016.
- [35] L. Shargel, S. Wu-Pong, A. Yu. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Sixth Edition, Chapter 17. Modified-Release Drug Products, 2012.
- [36] The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41–NF 36, The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2018.

6.2 SEGUNDA ETAPA



Article

Coupling of Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing to Produce Drug Loaded 3D Printed Tablets

Laura Andrade Junqueira ¹ , Atabak Ghanizadeh Tabriz ², Francisco José Raposo ¹, Luana Rocha Carobini ¹, Urias Pardócimo Vaz ¹ , Marcos Antônio Fernandes Brandão ¹, Dennis Douroumis ² and Nádia Rezende Barbosa Raposo ^{1,*}

- ¹ Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora 36036-900, Brazil; laura.deandrade@hotmail.com (L.A.J.); ffox3000@gmail.com (F.J.R.); luana.carobini@gmail.com (L.R.C.); pardocimo@gmail.com (U.P.V.); marcosbrand2012@gmail.com (M.A.F.B.)
- ² Faculty of Engineering and Science, School of Science, University of Greenwich, Chatham Maritime, Chatham ME4 4TB, UK; ata_ghanizadeh@hotmail.com (A.G.T.); d.douroumis@greenwich.ac.uk (D.D.)
- * Correspondence: nadia.barbosa@ufjf.br; Tel.: +55-32-210-23809

Abstract: In the current study, we have coupled Fused Deposition Modelling (FDM) for the fabrication of plain polyvinyl alcohol (PVA) tablets followed by dispensing of minoxidil ethanolic solutions using inkjet printing. The use of a drop-on-solid printing approach facilitates an accurate and reproducible process while it controls the deposition of the drug amounts. For the purpose of the study, the effect of the solvent was investigated and minoxidil ink solutions of ethanol 70% *v/v* (P70) or absolute ethanol (P100) were applied on the plain PVA tablets. Physicochemical characterization showed that solvent miscibility with the polymer substrate plays a key role and can lead to the formation of drug crystals on the surface or drug absorption in the polymer matrix. The produced minoxidil tablets showed sustained release profiles or initial bursts strongly affected by the solvent grade used for dispensing the required dose on drug loaded 3D printed tablets. This paradigm demonstrates that the coupling of FDM and inkjet printing technologies could be used for rapid development of personalized dosage forms.

Keywords: three-dimensional printing; fused deposition modeling; inkjet printing; polyvinyl alcohol; minoxidil; dissolution



Citation: Junqueira, L.A.; Tabriz, A.G.; Raposo, F.J.; Carobini, L.R.; Vaz, U.P.; Brandão, M.A.F.; Douroumis, D.; Raposo, N.R.B. Coupling of Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing to Produce Drug Loaded 3D Printed Tablets. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 159. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010159>

Academic Editor: Vanessa Andrés-Guerrero

Received: 2 December 2021
Accepted: 5 January 2022
Published: 10 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Three-dimensional printing (3DP) is a digitally controlled process used for fabrication of 3D objects, which are produced in a layer-by-layer manner. It is used in industries such as automobiles, robotics and, aerospace. During the past decade, the technology received a great deal of attention within the medical field, in categories such as surgical planning [1], prostheses [2], medical education/training [3], organ/tissue bioprinting [4,5], and pharmaceuticals [6–8]. Since the Food and Drugs Administration's (FDA) approval of the Aprelia Pharmaceutical's Spritam[®] (levetiracetam), the first available 3D printed tablet on the market, the interest of the pharmaceutical industry in printable oral dosage forms has grown significantly [9]. The possibility of personalization, at a reduced cost, is one of the advantages of the 3DP in the pharmaceutical field. Therefore, medicines can be produced in specified doses and geometries for each individual, according to their characteristics, needs, and preferences, to enhance the patient's compliance, particularly for the elderly and pediatrics [10–12]. Additionally, 3DP allows for an increase in the complexity of the medicine's geometry, due to the digital control over the structure of the object. Drug release can be affected by the medicine structure, which can create new options for drug delivery [13–15].

In the course of the 3DP history, different techniques have been developed, such as stereolithography (SLA), selective laser sintering (SLS), and FDM [10]. The materials deposited

in the 3DP process can be powders, plastics, ceramics, metals, liquids, or living cells, making the process highly versatile [11]. Despite the variety of techniques and materials, most 3D printing processes follow the same basic procedure to fabricate an object. Briefly, the steps are: (i) development of the 3D object design with computer-aided design software; (ii) conversion of the 3D design into a file format recognizable by the printer, such as stereolithography file (STL); (iii) the printer software performs the slicing of the object in several layers; and (iv) fabrication of the object in a layer-by-layer manner, according to the specific printing method [10,14].

Amongst the 3DP technologies, FDM is the most commonly used. Based on an extrusion system, it uses a thermoplastic polymeric filament to build 3D objects. Briefly, the filament passes through a heated nozzle, which causes it to melt or turn semi-solid, then the material is deposited on the platform, layer by layer, forming the object [16]. In the past, FDM was applied for non-pharmaceutical purposes. Nowadays, there are several pharmaceutical grade polymers used in FDM technology such as ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, ethylated acrylate copolymer, polyethylene glycol, polyethylene oxide, polylactic acid, PVA, and polyvinyl pyrrolidone [17–21].

PVA is a water-soluble polymer frequently used as a support material in the 3DP of complex objects in FDM technology [22]. Once printing is complete, the support structures are easily dissolved in water, which can then be disposed of conveniently through normal waste water systems due to their biodegradable nature. Moreover, PVA is already used as a safe excipient in the pharmaceutical industry [23]. It possesses excellent mechanical and thermal properties, which enables filament production [24]. PVA has been widely used in the 3DP of medicines [25–27], due to its biocompatibility, biodegradability, and more importantly, being approved by FDA [28,29]. Besides water, PVA is slightly soluble in ethanol and insoluble in many organic solvents [28].

In order to produce drug-loaded tablets using FDM, it is necessary to incorporate the drug into the filament which can be achieved by either using hot melt extrusion (HME) or by tablet impregnation as an alternative. HME produces a drug loaded filaments by applying thermal processing of the drug/polymer blends, while the impregnation uses a concentrate drug solution, and the drug is incorporated into the filament by passive diffusion. Impregnation is a simple method that does not require any additional equipment. However, it presents some disadvantages such as the need for highly concentrated drug solutions, limited dosage targeting, time-consuming, and the possibility of drug degradation [24,30,31]. Previously, we developed an alternative method that uses 3D printed tablets as scaffolds, and the drug solution is applied on the tablet surface with a micropipette [32]. This method is rapid and allows the use of the deposition of drug amounts, avoiding any wastage while it can be used for thermolabile drugs. However, the process of the drug solution application is manual, which is subject to inevitable operational human errors [33].

In order to overcome this drawback, it is crucial to use an automated, accurate and reproducible procedure. Inkjet printing is a process that digitally controls and deposits small liquid droplets on a substrate [34]. It is a high-speed fully automated process that provides accurate and precise control over the droplet size, which in turn minimizes material losses. Moreover, allows the design of various deposition patterns and facilitates complex drug release profiles [35]. Thus, the objective of this work was to couple FDM and inkjet printing to produce minoxidil tablets. FDM was used to produce the plain tablets, using PVA as the filament, and inkjet printing was used to deposit minoxidil ethanolic solution on the tablet surface. Moreover, we evaluated the influence of ethanol concentration (ethanol 70% *v/v* and absolute) on tablet dissolution. The coupling of FDM, for the printing of plain tablets, and inkjet printing for the dispensing of drug solutions on the tablet substrate could be effectively used for the development of personalized dosage forms. Thus, this work presents a platform that can be used for point of care applications to produce drug loaded tablets for a wide range of drugs at the required dose, enabling the dose adjustment according to the patient's needs and also the control of the release profile.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

Minoxidil sulfate (Fagron, São Paulo, Brazil) was used as the model drug. A commercially available PVA filament (Shenzhen Esun Industrial Co., Ltd., Shenzhen, China) was used to produce the plain tablets. Organic solvents, buffering reagents and all other substances used were of analytical grade and obtained from Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA).

2.2. Thermogravimetric Analysis (TGA)

In order to investigate the thermal stability of PVA and minoxidil, a TGA instrument was utilized (Discovery 5500, Thermal Instruments, Trevose, PA, USA). Approximately 2–2.5 mg of the bulk samples were weighed and located in a standard aluminum TGA pan. The samples were then examined from room temperature to 400 °C at a heating rate of 10 °C/min. The generated data were analyzed via TA Universal Analysis software (Universal Analysis 2000, version 4.5A, TA instruments, Trevose, PA, USA).

2.3. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

To investigate the thermal behavior of the bulk materials DSC (Mettler-Toledo 823e, Greifensee, Switzerland) was utilized. Approximately 2–2.5 mg of the samples were weighed and placed into a standard 40 µL aluminum DSC pan and crimped promptly. The samples were then heated from 0 °C to 300 °C at a heating rate of 10 °C/min. The generated DSC thermograms were analyzed using the STARe Excellence Thermal Analysis software (Version 10.00, Mettler Toledo, Greifensee, Switzerland).

2.4. X-ray Powder Diffraction (XRPD)

X-ray powder diffraction was utilized to investigate the physical state of the minoxidil and PVA filament. The XRPD data were collected using a D8 Advance X-ray Diffractometer (Bruker, Karlsruhe, Germany) equipped with a LynxEye silicon strip position sensitive detector and parallel beam optics. The diffractometer was operated with a transmission geometry using Cu K α radiation at 40 kV and 40 mA. The instrument was computer-controlled using XRD commander software (Version 2.6.1, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany) and the data were analyzed using the EVA software (version 5.2.0.3, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany). The minoxidil was ground using a mortar and pestle and placed into an aluminum sample holder. Diffraction data was collected between 2–60° 2 θ with a step size of 0.02° and a counting time of 0.3 s per step. The PVA was placed between foils of 2.5 µm thick mylar for measurement. Data were collected between 5–60° 2 θ with a step size of 0.04° and a counting time of 0.2 s per step.

2.5. Design and 3D Printing of the Plain PVA Tablets

Plain tablets (disk geometry) were designed (diameter: 12 mm; height: 3 mm; depth: 2 mm) using a 3D CAD software [SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, Waltham, MA, USA)]. The tablet size was carefully designed for oral intake according to the Food and Drugs Administration (FDA), which recommends that the largest dimension of a tablet or capsule should not exceed 22 mm [36]. The design was then exported as a STL file into the slicing software (Flashprint, FlashForge, Jinhua City, Zhejiang Province, China). A Dreamer NX (FlashForge; Oderço Distribuidora de Eletrônicos Ltd.a, Maringá, Brazil) printer was used to fabricate the plain PVA tablets, with the following printing parameters: extrusion temperature (205 °C), build plate temperature (50 °C), infill percentage (100%), infill pattern (line), and printing speed (50 mm/s), with the aid of a raft. A commercially available PVA filament was used to produce the plain tablets.

2.6. Evaluation of Printing Reproducibility

To assess the printing reproducibility of the structures, 20 plain tablets were printed and their dimensions were measured across the diameter, height, and depth with the aid of

a digital caliper (Mitutoyo Sul América Ltd.a., Suzano, Brazil). Results were expressed as mean, standard deviation (SD), and relative standard deviation (RSD).

2.7. Deposition of Minoxidil Solution by Inkjet Printing

The plain 3D printed PVA tablets were used to produce the minoxidil loaded tablets (1 mg per tablet). An ethanolic solution of minoxidil was deposited on top of the plain tablets within the cavity via inkjet printing. A Nanoplotter II (GeSim GmbH, Dresden, Germany) fitted with a PicPip 300 dispenser was used, where the drug (1% *w/v*) was dissolved in two different EtOH grades (70% *v/v* and absolute). The inkjet printer comprises of the wash station, dispenser, and dispense control system. An accurate flow sensor controls the amount of aspiration, while a stroboscope ensures that the dispenser ejects the droplets. Before and after sample dispensing, stroboscopic image capture allows for real-time observation of the nozzle performance. Two types of minoxidil tablets were produced by applying 100 μL of a minoxidil solution (1% *w/v*) with ethanol 70% *v/v*-P70—and a second batch with minoxidil solution (1% *w/v*) in absolute ethanol-P100.

2.8. Dissolution Study and Ultraviolet-Visible (UV-VIS) Spectroscopy Analysis

The dissolution study was performed according to USP 42, with modifications. A USP apparatus 2 (paddle) from Hanson Research, SR11-6, USA was used for dissolution studies. The minoxidil tablets ($n = 6$ for each type) were immersed in 900 mL of phosphate buffer pH 7.2, at 37 °C, and stirring speed set to 75 rpm. Then, aliquots of 10 mL were collected at 5, 15, 30, 60, 90, and 120 min and analyzed by UV-VIS spectroscopy. The amount of minoxidil into the samples was quantified using a microplate reader (Multiskan GO, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) at the wavelength of maximum absorption ($\lambda_{\text{max}} = 227 \text{ nm}$). For the dissolution studies, a calibration curve was plotted using five different minoxidil concentrations (0.707, 0.859, 1.010, 1.162, and 1.313 $\mu\text{g mL}^{-1}$). All samples were filtrated in a 0.22 μm filter (Kasvi, São José dos Pinhais, Brazil) prior the analysis.

2.9. Determination of Minoxidil

The drug content and uniformity of the minoxidil tablets were carried out. For drug content determination, the tablets ($n = 5$ for each type) were placed in pH 7.2 phosphate buffer solution and shaken with magnetic bars for two hours. The solutions were diluted (final concentration = 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$) and quantified. For the evaluation of the uniformity, the tablets ($n = 10$ for each type) were individually evaluated, using the same method of content determination. The minoxidil was determined by UV-VIS spectroscopy analysis and the quantification was performed by direct comparison with the standard at the same concentration.

2.10. Weight Variation

The minoxidil tablets ($n = 20$) were weighed on the analytical scale (Y220, Shimadzu, Kyoto, Japan). The average weight and percentage of weight variation was calculated.

2.11. Friability

The impregnation method could lead to the loss of minoxidil during handling/packaging since it could be on the surface of the tablet. To evaluate this, the friability test was performed. The minoxidil tablets ($n = 20$ for each type) were weighed and placed carefully in an Ethik 300 friability apparatus (Ethik Technology, São Paulo, Brazil). The tester rotated with 25 rpm for 4 min. The tablets were weighed again and the relative weight loss was calculated following Equation (1):

$$F = ((W_i - W_f)/W_i) \times 100 \quad (1)$$

where F is the friability, W_i is the initial weight of the tablets, and W_f is the tablet weight after the tests.

2.12. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Scanning electron microscopy (Hitachi SU8030, Tokyo, Japan) was used to evaluate the print quality of the plain PVA tablets. Moreover, the analysis was performed before and after the impregnation, to assess changes in the tablet surface. The 3D printed sample was attached to an aluminum stub using a conductive carbon adhesive tape (Agar Scientific, Stansted, UK). The SEM images of the examined samples were captured with an electron beam accelerating voltage of 1 KV with 30 \times , 40 \times and 2000 \times magnifications.

3. Results and Discussion

3.1. Thermal Characterization

The thermal stability of the PVA and minoxidil was evaluated. The TGA data (Figure 1) showed that the PVA undergo an initial decomposition at the temperature range of 90–190 °C, due to the volatilization of free water and bound water [37]. Then, occurs a sharp degradation at the temperature range of 250–375 °C, which represents the more significant weight loss due to degradation of side group (–OH) [38]. Thus, in the printing temperature (205 °C), PVA is thermally stable. Minoxidil also has an initial water loss of approximately 5.6%, remaining thermally stable up to 237 °C. The drug has not been submitted to high temperatures since it was deposited in the plain tablets by inkjet printer.

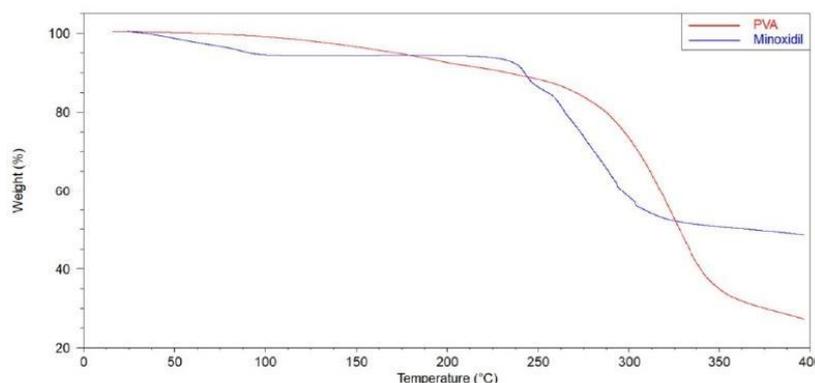


Figure 1. TGA thermograms of PVA and Minoxidil.

The DSC thermograms of PVA and minoxidil are presented in Figure 2. PVA presented a major melting endothermic peak at 192.13 °C, and a step change at 45.83 °C, which can be attributed to the glass transition temperature (T_g). The thermal profile is representative of the semicrystalline nature of PVA due to the presence of amorphous and crystalline regions [39]. Minoxidil exhibited a melting endotherm at 134.82 °C, which is in accordance with the literature (T_m : 143.5 °C) [40]. Moreover, it presented an exothermic crystallization peak at 262.45 °C.

3.2. X-ray Powder Diffraction (XRPD)

X-ray powder diffraction patterns of PVA and minoxidil were collected and are shown in Figure 3. The diffractogram of PVA suggests its semicrystalline nature, with a characteristic broad peak at $2\theta = 19.89^\circ$ [41,42]. This result is in accordance with DSC analysis since both demonstrate the partial crystallinity of PVA. The diffractogram of crystalline minoxidil presented sharp intensity peaks at 7.5°, 9.4°, 11.08°, 15.0°, 18.9°, 21.0°, and 22.7/20°. As minoxidil did not undergo any processing (HME, 3DP), it remained in crystalline form within the tablet.

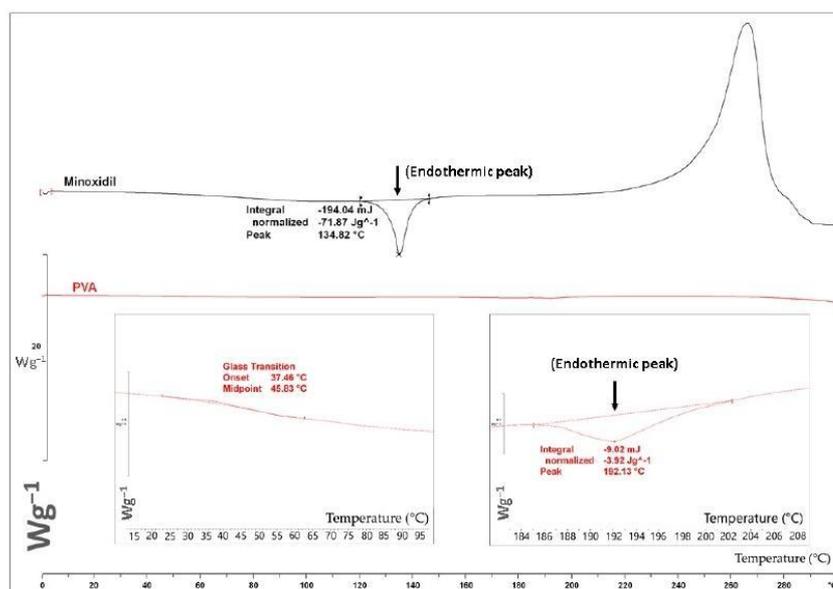


Figure 2. DSC thermograms of minoxidil and PVA.

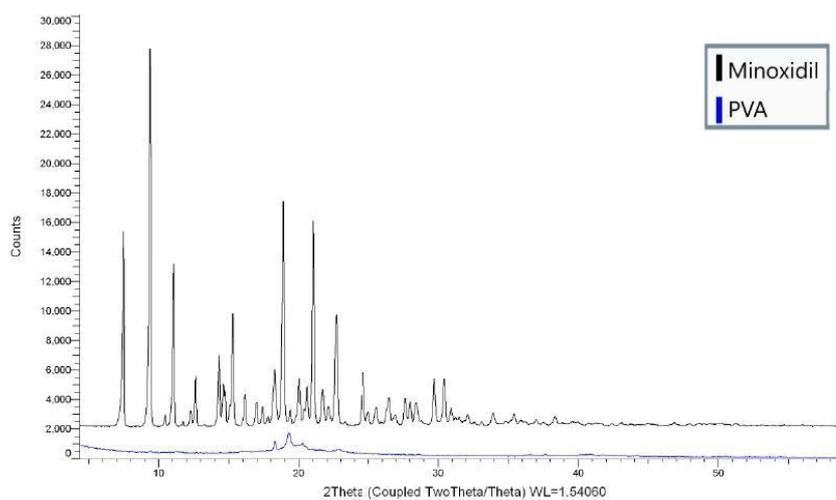


Figure 3. XRD patterns of minoxidil and PVA.

3.3. 3D Printing of the Plain PVA Tablets

Several 3DP techniques have been reported for the printing of oral solid formulations, such as FDM, SLS, SLA, and inkjet 3DP. FDM is the most frequently used, were around 76% of the studies for oral solid dosage forms refer to this technology [43]. In this work, FDM was selected because it is a fast, effective and easy to use technology that enables the fabrication of tablets with complex geometries. Moreover, it allows the production of oral solid dosages with targeted release profiles (immediate or extended) without additional coating, through the adjustment of the polymer formulation and/or the tablet shape and structure [44].

The design of the plain tablet produced using the FDM and the PVA filament can be seen in Figure 4. The tablets were designed with a cavity on the top in order to accommodate the drug solution. The results of the printing reproducibility are shown in Table 1 where the plain tablet diameter, height, and depth were measured in order to evaluate the printing reproducibility. As it can be seen, FDM demonstrated low variability (RSD < 1), which suggests excellent printing reproducibility. Nevertheless, the dimensions of plain tablets are in accordance with the designed in the CAD file.

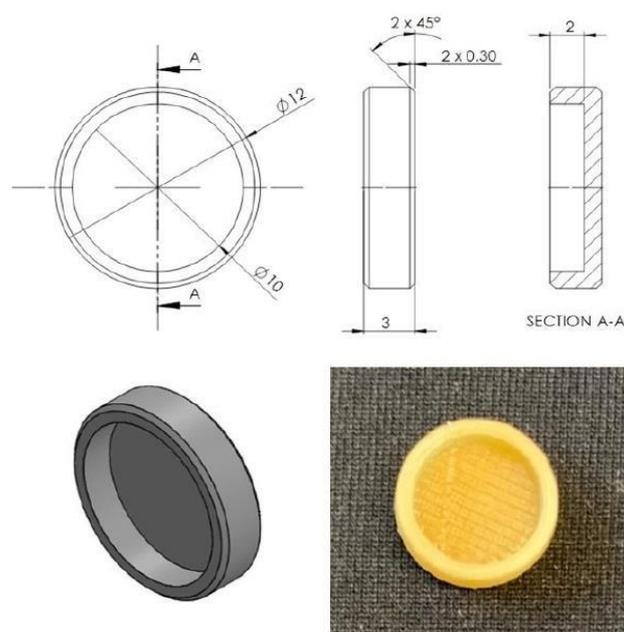


Figure 4. Design and picture of the plain tablet produced with the PVA filament.

Table 1. Results of the printing reproducibility.

Parameter	Diameter (mm)	Height (mm)	Depth (mm)
Mean	12.00	3.00	2.01
SD	0.09	0.02	0.02
RSD	0.74	0.70	0.94

SD: standard deviation; RSD: relative standard deviation.

3.4. Friability

The friability was used to evaluate the tablet mechanic resistance to abrasion, capping, and chipping that can happen during manufacturing, packaging, and shipping. The results (P100 = 0.30%; P70 = 0.37%) demonstrated that the minoxidil tablets were resistant and met USP specifications (weight loss $\leq 1\%$) [45]. Moreover, other researchers have also reported friability values within the USP specifications, for tablets produced by FDM or other 3DP technologies. Cerda et al. found friability below 0.1% [27] while Sharma et al. observed no loss in friability for 3D printed tablets produced by FDM using PVA in both cases [46]. Khaled et al. demonstrated friability in a range of 0.59 to 0.65 for paracetamol tablets with different geometries [47]. However, in our case, the observed friability was attributed to the drug loss from the tablet surface due to the weak adherence of the drug. This suggests that drug adherence should be improved in future studies, for example, through the addition of polymer in the drug solution.

3.5. Deposition of Minoxidil Solution by Inkjet Printing

In the present work, inkjet printing was used to deposit the drug solution, by ejecting small droplets, in the plain tablets surface (Figure 5). Based on previous work the pulse duration was adjusted at 60 μ s and the voltage at 100 V, while the designed algorithm allowed jetting of one droplet/50 μ m [48,49]. EtOH was a good solvent for inkjet printing due to the high boiling point (78.37 °C), which prevented clogging of the nozzle. In addition, the system was programmed to wash the tip regularly to avoid any drug accumulation due to fast solvent evaporation. The inkjet pattern was particularly designed to apply several dispensing rounds for the application of the drug solution. However, due to the very small droplet size, the solvent was evaporated before the return of the nozzle back in the starting spot.

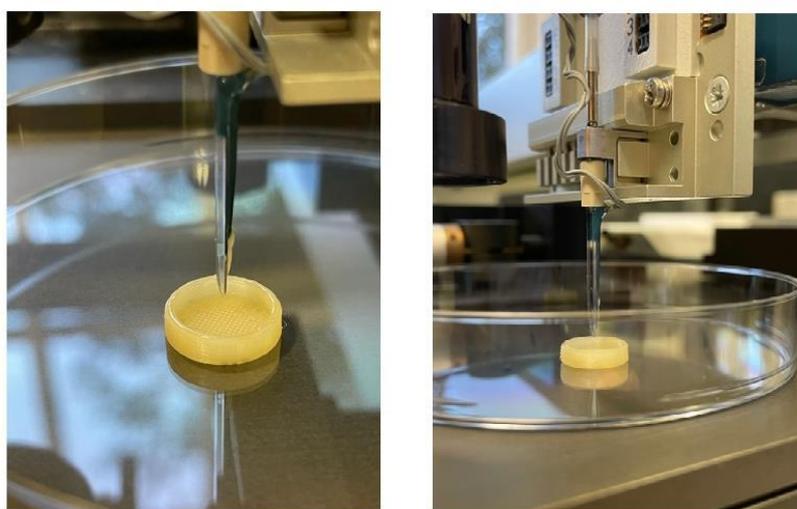


Figure 5. Deposition of minoxidil ethanolic solution by inkjet printing on plain PVA tablets made by FDM.

Herein, minoxidil at low doses was used as the model, aiming for alopecia treatment. The drug was initially used in the 1970s as an antihypertensive, but it was observed to cause a common adverse event, hypertrichosis. The observation of this side effect led to the development of a topical formulations for promoting hair growth, and nowadays is the main treatment for androgenetic alopecia and hair loss conditions as an off-label treatment [50]. Although topical minoxidil is an effective treatment, it presents some drawbacks, such as the necessity to apply the medication twice a day while it causes undesirable hair texture, and scalp irritation [51]. Hence, the use of oral minoxidil for the treatment of alopecia has received increasing attention [52–54]. However, a low dose of minoxidil is needed since potential adverse effects could occur with doses between 10 and 40 mg daily [51]. Literature suggests women require lower doses, from 0.25 to 2.5 mg daily, while men require higher doses for maximal efficacy, from 1.25 to 5 mg a day [55]. The combination of 3D printed dosage forms with inkjet printing can personalize low-dose minoxidil tablets with the required dosing regimens, at a reduced cost, taking into account the differences in dosages for men and women. Furthermore, drug amounts can be applied with high accuracy and reproducibility, while dose dispensing is rapid.

Indeed, inkjet printing on P70 tablet demonstrated minoxidil content of 92.33% and uniformity of 103.60% (SD = 2.72; RSD = 2.63), while for P100 tablets the minoxidil content was 99.04% and uniformity of 103.30% (SD = 4.84; RSD = 4.69). The results of the weight variation are shown in Table 2 where all minoxidil tablets showed acceptable weight variation in agreement with the USP specification ($\pm 7.5\%$) for uncoated tablets and average weight 130–324 mg [45,47].

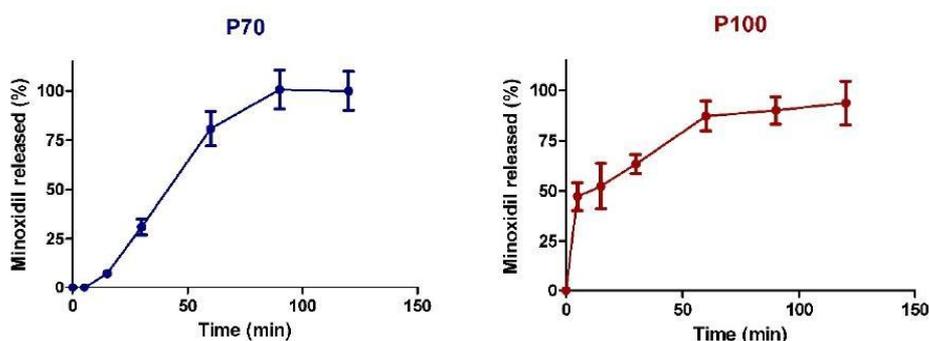
Table 2. Evaluation of the weight variation of the minoxidil tablets.

	P70		P100	
	Tablet Weight (mg)	Deviation %	Tablet Weight (mg)	Deviation %
Average	238.9	0.00	234.9	0.00
Median	236.3	−1.09	235.7	0.33
Maximum	247.5	3.60	242.9	3.41
Minimum	233.5	−2.26	228.2	−2.85
SD	4.92	2.06	4.63	1.97

P70: tablet produced with ethanol 70% v/v; P100: tablet produced with absolute ethanol; SD: standard deviation.

3.6. Dissolution Study

The main objective for using different ethanol grades, was to investigate their effect on the release profiles of minoxidil from the drug loaded 3D printed tablets. The results of the dissolution study are shown in Figure 6. As PVA is a water-soluble polymer, both tablets (P70 and P100) gradually dissolved in the phosphate buffer throughout the dissolution studies. The drug loaded 3D printed tablets were completely dissolved within two hours. The minoxidil powder (alone) was used as the control, and presented 92.38% of dissolution, within 5 min.

**Figure 6.** Minoxidil release profiles from P70 and P100 tablets in phosphate buffer pH 7.2.

As shown in Figure 6 minoxidil presented different dissolution profiles depending on the applied EtOH ink grade. The P70 tablets showed a sustained release over a period of 90 min where 100% of the drug was detected. On the other hand, the P100 tablets demonstrated a two-phase release profile, in which an initial burst release occurred, where around 50% of the drug was detected within the first 5 min, followed by sustained release for 120 min. This type of release profile could be of use in cases where a relatively large dose of the drug is initially needed for rapid onset of action, followed by sustained release in order to maintain the required drug levels [56].

The difference in the release profiles of the P100 and P70 tablets is attributed to the difference of the PVA solubility in water and ethanol. The P100 tablets were produced using absolute ethanol where PVA is slightly soluble in this solvent.

Thus, it is assumed that a portion of the minoxidil remained on the surface of the tablet and released quickly in the first few minutes. However, the rest of the drug penetrated the polymer and was released at the same rate as the tablet was dissolved in the dissolution media. In contrast, the P70 tables were produced using 70% (v/v) ethanol where PVA is more soluble. The higher water content of P70 allowed PVA solubilization and minoxidil absorption in the tablet. Thus, the drug was released at a constant rate, by following a similar rate to the tablet disintegration. It is clear that the PVA characteristics were essential for the obtained release of minoxidil. In previous work, a PLA filament was used, and the 3D printed tablets were impregnated in the drug solution. However, the drug was

released within 5 min, as PLA is not soluble in ethanol, thus the drug remained on the tablet surface [32]. Tagami et al. (2019) [57] evaluated the influence of different solvents on the 3D production of curcumin tablets and demonstrated the effect of the solubilization of the printed polymer in the selected solvent.

3.7. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Figure 7 illustrates SEM micrographs of the plain 3D printed tablets and inkjet printed tablets with P100, and P70 drug solutions. The layered structure of the plain tablets showed a consistent layer thickness varying from 212 to 218 μm (Figure 7A). In agreement with the infill pattern selected, the tablets present a surface with parallel and perpendicular lines (Figure 7B). This is because the lines in a layer are printed in a parallel manner, and the different layers are located perpendicularly on top of each other. As shown in Figure 7C,D, the deposition of both ethanolic (minoxidil) solutions has altered the surface of the tablets. The inkjet application of P100 showed large amounts of crystals on its surface (Figure 7C). In contrast P70, appeared with just a few crystals on the surface (Figure 7D). By increasing the magnification, it was possible to confirm the difference in the drug crystallization on the tablet surface as a result of P100 (Figure 7E) and P70 (Figure 7F) dispensed solutions.

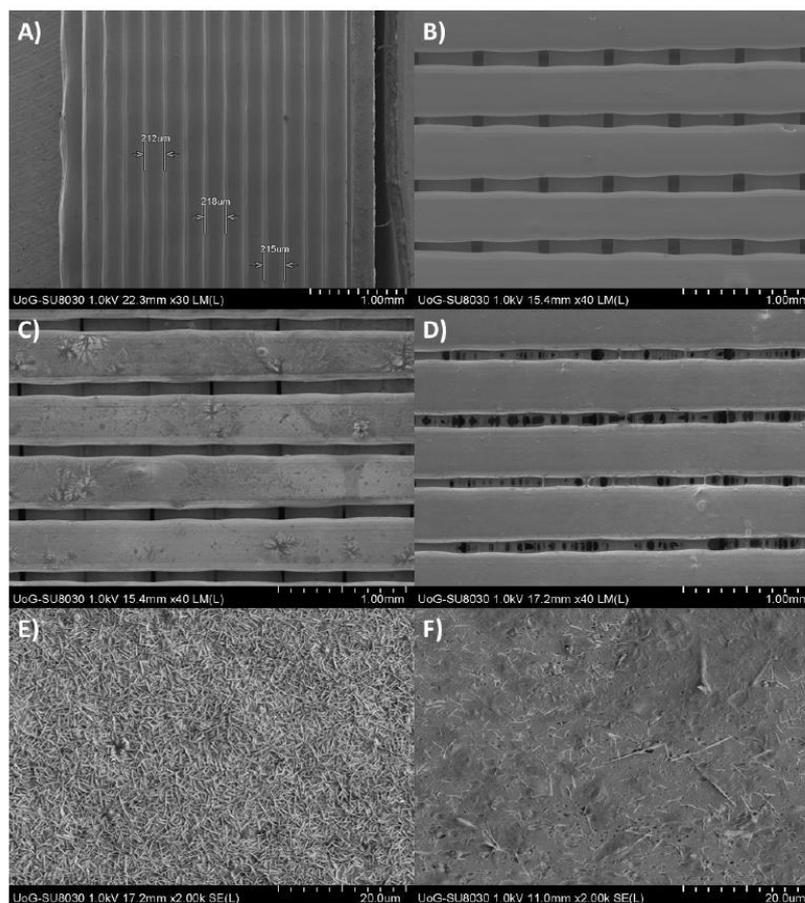


Figure 7. SEM images of (A) plain PVA tablet side view, (B) plain PVA surface, (C) P100 surface, (D) P70 surface (E) P100 crystals, and (F) P70 crystals.

The difference on the crystallized minoxidil on the tablet surface can only be explained by the dissolving capacity of P70 on the PVA polymer compared to P100. It is clear that P70 partially dissolve PVA and hence allowed the drug absorption on the tablet layers. This observation is in good agreement with the dissolution profiles obtained for both solvent grades.

4. Conclusions

The 3D FDM technology was coupled with inkjet printing to produce drug-loaded 3D printed tablets wherein FDM was used to fabricate the plain PVA tablet followed by the dispensing of minoxidil ethanolic solutions by the inkjet printer. The study showed that the physical state of the deposited drug is affected by the miscibility of the solvent with the polymer substrate. As a result, minoxidil was found to be in crystalline state on the tablet surface or absorbed in the polymer matrix resulting in different release profiles. The approach can be developed for personalized medicines by further exploring other drugs or combinations of drug/polymer inks for controlled release profiles.

Author Contributions: Conceptualization, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; methodology, L.A.J., A.G.T., F.J.R., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; validation, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; formal analysis, L.A.J., A.G.T., F.J.R., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; investigation, L.A.J., A.G.T., F.J.R., L.R.C., U.P.V., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; resources, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; data curation, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; writing—original draft preparation, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; writing—review and editing, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; visualization, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; supervision, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; project administration, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; funding acquisition, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors would like to acknowledge the PROPP/UFJF, CNPq an FAPEMIG for the support. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior–Brasil (CAPES)–Finance Code 001.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Horas, K.; Hoffmann, R.; Faulenbach, M.; Heinz, S.M.; Langheinrich, A.; Schweigkofler, U. Advances in the Preoperative Planning of Revision Trauma Surgery Using 3D Printing Technology. *J. Orthop. Trauma* **2020**, *34*, e181–e186. [\[CrossRef\]](#)
- Alturkistani, R.; Kavin, A.; Devasahayam, S.; Thomas, R.; Colombini, E.L.; Cifuentes, C.A.; Homer-Vanniasinkam, S.; Wurdemann, H.A.; Moazen, M. Affordable passive 3D-printed prosthesis for persons with partial hand amputation. *Prosthet. Orthot. Int.* **2020**, *44*, 92–94. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Clifton, W.; Damon, A.; Soares, C.; Nottmeier, E.; Pichelmann, M. Investigation of a Three-Dimensional Printed Dynamic Cervical Spine Model for Anatomy and Physiology Education. *Clin. Anat.* **2021**, *34*, 30–39. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Zou, Q.; Grottkau, B.E.; He, Z.; Shu, L.; Yang, L.; Ma, M.; Ye, C. Biofabrication of valentine-shaped heart with a composite hydrogel and sacrificial material. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2020**, *108*, 110205. [\[CrossRef\]](#)
- Tabriz, A.G.; Hermida, M.A.; Leslie, N.R.; Shu, W. Three-dimensional bioprinting of complex cell laden alginate hydrogel structures. Three-dimensional bioprinting of complex cell laden alginate hydrogel structures. *Biofabrication* **2015**, *7*, 045012. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Robles-Martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Telford, R.; Basit, A.W.; Gaisford, S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 274. [\[CrossRef\]](#)
- Tabriz, A.G.; Nandi, U.; Hurt, A.P.; Hui, H.W.; Karki, S.; Gong, Y.; Kumar, S.; Douroumis, D. 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment. *Int. J. Pharm.* **2021**, *593*, 20147. [\[CrossRef\]](#)
- Healy, A.V.; Fuenmayor, E.; Doran, P.; Geever, L.M.; Higginbotham, C.L.; Lyons, J.G. Additive Manufacturing of Personalized Pharmaceutical Dosage Forms via Stereolithography. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 645. [\[CrossRef\]](#)
- Dumpa, R.N.; Bandari, S.; Repka, M.A. Novel Gastroretentive Floating Pulsatile Drug Delivery System Produced via Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 52. [\[CrossRef\]](#)

10. Jamróz, W.; Szafraniec, J.; Kurek, M.; Jachowicz, R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications—Recent Achievements and Challenges. *Pharm. Res.* **2018**, *35*, 176–198. [CrossRef]
11. Paul, G.M. Medical Applications for 3D Printing: Recent Developments. *Mo. Med.* **2018**, *115*, 75–81.
12. Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, *39*, 440–451. [CrossRef]
13. Kyobula, M.; 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* **2017**, *261*, 207–215. [CrossRef]
14. Norman, J.; Madurawe, R.D.; Moore, C.M.; Khan, M.A.; Khairuzzaman, A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *108*, 39–50. [CrossRef]
15. Osouli-Bostanabad, K.; Adibkia, K. Made-on-demand, complex and personalized 3D-printed drug products. *Bioimpacts* **2018**, *8*, 77–79. [CrossRef]
16. Govender, R.; Abrahamsén-Alami, S.; Folestad, S.; Larsson, A. High Content Solid Dispersions for Dose Window Extension: A basis for design flexibility in fused deposition modelling. *Pharm. Res.* **2019**, *37*, 9–19. [CrossRef] [PubMed]
17. Karalia, D.; Siamidi, A.; Karalis, V.; Vlachou, M. 3D-Printed Oral Dosage Forms: Mechanical Properties, Computational Approaches and Applications. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1401. [CrossRef]
18. Scoutaris, N.; Ross, S.A.; Douroumis, D. 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharm. Res.* **2018**, *35*, 34. [CrossRef] [PubMed]
19. Pereira, G.G.; Figueiredo, S.; Fernandes, A.I.; Pinto, J.F. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 795. [CrossRef] [PubMed]
20. Govender, R.; Kissi, E.O.; Larsson, A.; Tho, I. Polymers in pharmaceutical additive manufacturing: A balancing act between printability and product performance. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *177*, 113923. [CrossRef]
21. Rahim, T.N.; Abdullah, A.M.; Akil, H.M. Recent Developments in Fused Deposition Modeling-Based 3D Printing of Polymers and Their Composites. *Polym. Rev.* **2019**, *59*, 589–624. [CrossRef]
22. Saviano, M.; Aquino, R.P.; Del Gaudio, P.; Sansone, F.; Russo, P. Poly (vinyl alcohol) 3D printed tablets: The effect of polymer particle size on drug loading and process efficiency. *Int. J. Pharm.* **2019**, *561*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
23. Tagami, T.; Fukushige, K.; Ogawa, E.; Hayashi, N.; Ozeki, T. 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. *Biol. Pharm. Bull.* **2017**, *40*, 357–364. [CrossRef] [PubMed]
24. 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* **2018**, *10*, 203. [CrossRef] [PubMed]
25. Goyanes, A.; Kobayashi, M.; Martínez-Pacheco, R.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *Int. J. Pharm.* **2016**, *514*, 290–295. [CrossRef] [PubMed]
26. Xu, X.; Zhao, J.; Wang, M.; Wang, L.; Yang, J. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 12487. [CrossRef]
27. Cerda, J.R.; Arifi, T.; Ayyoubi, S.; Knief, P.; Ballesteros, M.P.; Keeble, W.; Barbu, E.; Healy, A.M.; Lalatsa, A.; Serrano, D.R. Personalised 3D Printed Medicines: Optimising material properties for successful passive diffusion loading of filaments for fused deposition modelling of solid dosage forms. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 345. [CrossRef]
28. Konta, A.A.; García-Piña, M.; Serrano, D.R. Personalised 3D Printed Medicines: Which techniques and polymers are more successful? *Bioengineering* **2017**, *4*, 79. [CrossRef]
29. Azad, M.A.; Olawuni, D.; Kimbell, G.; Badruddoza, A.Z.M.; Hossain, M.S.; Sultana, T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A holistic materials process perspective. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 124. [CrossRef]
30. Goole, J.; Amighi, K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* **2016**, *499*, 376–394. [CrossRef] [PubMed]
31. Ibrahim, M.; Barnes, M.; McMillin, R.; Cook, D.W.; Smith, S.; Halquist, M.; Wijesinghe, D.; Roper, T.D. 3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: Drug loading, tablet design, and dissolution studies. *Aaps PharmSciTech* **2019**, *20*, 195–206. [CrossRef]
32. Junqueira, L.A.; Raposo, F.J.; Vaz, U.P.; Brandão, M.A.F.; Raposo, N.R.B. Fabrication Of Oral Low-Dose Minoxidil Printlets Using A Novel Single-Step Process. *J. Multidiscip. Eng. Sci. Technol.* **2019**, *6*, 10466–10470.
33. Fan, J.; Men, Y.; Tseng, K.H.; Ding, Y.; Ding, Y.; Villarreal, F.; Tan, C.; Li, B.; Pan, T. Dotette: Programmable, high-precision, plug-and-play droplet pipetting. *Biomicrofluidics* **2018**, *12*, 034107. [CrossRef] [PubMed]
34. Vaz, V.M.; Kumar, L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22*, 49. [CrossRef]
35. Scoutaris, N.; Ross, S.; Douroumis, D. Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 1799–1816. [CrossRef] [PubMed]
36. Size, F.D.A. Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules: Guidance for Industry. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377938.pdf> (accessed on 15 August 2021).
37. Hong, X.; Zou, L.; Zhao, J.; Li, C.; Cong, L. Dry-wet spinning of PVA fiber with high strength and high Young’s modulus. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* **2018**, *439*, 042011. [CrossRef]
38. Betti, N.A. Thermogravimetric Analysis on PVA/PVP Blend Under Air Atmosphere. *Eng. Technol. J.* **2016**, *34*, 2433–2441.
39. Nukala, P.K.; Palekar, S.; Solanki, N.; Fu, Y.; Patki, M.; Shohate, A.A.; Trombetta, L.; Patel, K. Investigating the application of fused deposition modeling 3D printing pattern in preparation of patient-tailored dosage forms. *J. 3D Print. Med.* **2019**, *3*, 1–16. [CrossRef]

40. Pereira, M.N.; Schulte, H.L.; Duarte, N.; Lima, E.M.; Sá-Barreto, L.L.; Gratieri, T.; Gelfuso, G.M.; Cunha-Filho, M.S. Solid effervescent formulations as new approach for topical minoxidil delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *96*, 411–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Ahad, N.; Saion, E.; Gharibshahi, E. Structural, Thermal, and Electrical Properties of PVA-Sodium Salicylate Solid Composite Polymer Electrolyte. *J. Nanomater.* **2012**, *2012*, 857569. [[CrossRef](#)]
42. Bhargav, P.B.; Mohan, V.M.; Sharma, A.K.; Rao, V. Structural, Electrical and Optical Characterization of Pure and Doped Poly (Vinyl Alcohol) (PVA) Polymer Electrolyte Films. *Int. J. Polym. Mater.* **2007**, *56*, 579–591. [[CrossRef](#)]
43. Brambilla, C.R.M.; Okafor-Muo, O.L.; Hassanin, H.; ElShaer, A. 3DP Printing of Oral Solid Formulations: A Systematic Review. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 358. [[CrossRef](#)]
44. Abaci, A.; Gedeon, C.; Kuna, A.; Guvendiren, M. Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. United States Pharmacopeia. *The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41–NF 36*; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, USA, 2018.
46. Sharma, V.; Shaik, K.M.; Choudhury, A.; Kumar, P.; Kala, P.; Sultana, Y.; Shukla, R.; Kumar, D. Investigations of process parameters during dissolution studies of drug loaded 3D printed tablets. *Proc. Inst. Mech. Eng. H* **2021**, *235*, 523–529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Khaled, S.A.; Alexander, M.R.; Irvine, D.J.; Wildman, R.D.; Wallace, M.J.; Sharpe, S.; Yoo, J.; Roberts, C.J. Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *Appl. Pharmaceutics* **2018**, *19*, 3403–3413. [[CrossRef](#)]
48. Ross, S.; Scoutaris, N.; Lamprou, D.; Mallinson, D.; Douroumis, D. Inkjet printing of insulin microneedles for transdermal delivery. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2015**, *5*, 451–461. [[CrossRef](#)]
49. Scoutaris, N.; Chai, F.; Maurel, B.; Sobocinski, J.; Zhao, M.; Moffa, J.; Craig, D.; Martel, B.; Blanchemain, N.; Douroumis, D. Development and Biological Evaluation of Inkjet Printed Drug Coatings on Intravascular Stent. *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 125–133. [[CrossRef](#)]
50. Suchonwanit, P.; Thammarucha, S.; Leerunyakul, K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Des. Devel. Ther.* **2019**, *13*, 2777–2786. [[CrossRef](#)]
51. Randolph, M.; Tosti, A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, *84*, 737–746. [[CrossRef](#)]
52. Nascimento, I.; Harries, M.; Rocha, V.B.; Thompson, J.Y.; Wong, C.H.; Varkaneh, H.K.; Guimarães, N.S.; Rocha Arantes, A.J.; Marcolino, M.S. Effect of Oral Minoxidil for Alopecia: Systematic Review. *Int. J. Trichol.* **2020**, *12*, 147–155. [[CrossRef](#)]
53. Jimenez-Cauhe, J.; Saceda-Corralo, D.; Rodrigues-Barata, R.; Hermosa-Gelbard, A.; Moreno-Arrones, O.M.; Fernandez-Nieto, D.; Vaño-Galvan, S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *81*, 648–649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Perera, E.; Sinclair, R. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. *F1000Res* **2017**, *6*, 1650. [[CrossRef](#)]
55. Villani, A.; Fabbrocini, G.; Ocampo-Candiani, J.; Ruggiero, A.; Ocampo-Garza, S.S. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: In search of the perfect dose. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2021**, *35*, 1485–1492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Sun, Y.; Soh, S. Printing Tablets with Fully Customizable Release Profiles for Personalized Medicine. *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 7847–7853. [[CrossRef](#)]
57. Tagami, T.; Kuwata, E.; Sakai, N.; Ozeki, T. Drug Incorporation into Polymer Filament Using Simple Soaking Method for Tablet Preparation Using Fused Deposition Modeling. *Biol. Pharm. Bull.* **2019**, *42*, 1753–1760. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6.3 TERCEIRA ETAPA

Journal of Drug Delivery Science and Technology 80 (2023) 104108



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Drug Delivery Science and Technology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jddst

Development of printable inks for 3D printing of personalized dosage forms: Coupling of fused deposition modelling and jet dispensing

Laura Andrade Junqueira^a, Atabak Ghanizadeh Tabriz^b, Fiona Rousseau^c,
Nádia Rezende Barbosa Raposo^{a,*,**}, Marcos Antônio Fernandes Brandão^a, Dennis Douroumis^{b,*}

^a Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

^b Faculty of Engineering and Science, School of Science, University of Greenwich, Chatham Maritime, Chatham, Kent, ME4 4TB, UK

^c Polytech Marseille, School of Engineering, Aix Marseille Université, 163 Avenue of Luminy, 13009, Marseille, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Three-dimensional printing
Personalization
Fused deposition modeling
Jet dispensing
Solid dispersion
Rosuvastatin

ABSTRACT

3D printing technologies have gained significant attention for the development of personalized pharmaceutical dosage forms. Here we present the coupling of Fused Deposition Modelling (FDM) and jet dispensing for the printing of polyvinyl alcohol (PVA) tablets followed by dispensing of rosuvastatin calcium (RSV) – polymer inks for customization of the drug dissolution rates. By using the drop on demand approach, methacrylate (EUDRAGIT EPO), vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (Kollidon VA64), and ethylcellulose (Aqualon) inks loaded with RSV were dispensed in FDM printed tablets, bearing 5 and 15 mg of active dose respectively. Physicochemical characterization revealed that RSV was molecularly dispersed in the deposited inks. Various dissolution rates were obtained based on the polymer solubility in the dissolution media and the drug loading. The study is a paradigm of printing personalized dosage forms through the development of suitable inks.

1. Introduction

Nowadays, therapeutic treatments are based on the paradigm ‘one size fits all’ in which all patients are administered drugs at identical doses and frequencies. However, different individuals present different responses, from excessive effects with adverse reactions to insufficient/no pharmacological effects [1]. The perception regarding the variation of drug response between individuals has raised skepticism about the current manufacturing approaches of medicinal products [2]. It is evident that existing therapeutic gaps occur due to the pitfalls of conventional manufacturing of drug products, and thus the fabrication of tailored dosage forms could potentially meet the patient’s needs [3]. For personalized medicine or precision medicine, the appropriate therapeutic agents are formulated at the right dose for individual patients in a particular disease state [4]. Also, drug products can be tailored for specific individuals or patient groups who share similar genetic, physiological, and pathological characteristics. Personalized medicines present several advantages, such as enhanced medication selection and targeted therapy, tailored dosage forms, decrease adverse effects, improve patient compliance and therapy, and increase cost-benefit ratio

[5–8].

Three-dimensional (3D) printing (or additive manufacturing) is a potential technology for the small-scale production of medicines that enables the fabrication of medicines with tailored dosages, sizes, shapes with complex geometries, and release profiles [9–11]. Thus, it allows the design of treatments that require customization and frequent modifications [12]. Moreover, 3D printing can revolutionize healthcare applications by introducing a decentralized manufacturing model at the point of care [13], such as in local community pharmacies, compounding centers, and hospital pharmacies [14].

3D printing is a digitally controlled process that relies on layer-by-layer deposition of printable materials onto a computer-controlled build platform [11,15]. There is a wide variety of printing technologies that are used for 3D printing of dosage forms. The most common ones include, stereolithography (SLA) [16–18], inkjet printing [19–21], FDM [22–24], selective laser sintering (SLS) [25–27], binder jet (BJ) [28,29] and semi-solid extrusion (SSE) [30,31]. Each technology operates in a different process using a large range of materials such as powders, liquids, solid bulks, and semi-solids [32]. As a consequence, the characteristic of the printed dosage forms will be variable. In this

* Corresponding author. University of Greenwich, Medway Campus, Chatham Maritime, Chatham, Kent, ME4 4TB, UK.

** Corresponding author. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

E-mail addresses: nadia.barbosa@ufjf.br (N.R.B. Raposo), D.Douroumis@gre.ac.uk (D. Douroumis).

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104108>

Received 12 November 2022; Received in revised form 11 December 2022; Accepted 21 December 2022

Available online 23 December 2022

1773-2247/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

context, polymers are paramount and can be the raw material for all these technologies [33]. Examples of traditionally polymers in the 3D printing of medicines includes, poly (ϵ -caprolactone) (PCL); poly (lactide) (PLA); poly (lactide-co-glycolide) (PLGA); polyvinyl alcohol (PVA); ethyl cellulose (EC); hydroxypropyl cellulose (HPC); hydroxypropyl methylcellulose (HPMC); polyvinyl pyrrolidone (PVP); polyethylene glycol diacrylate (PEGDA); ethylene vinyl acetate (EVA); polyurethane (PU) and polydimethylsiloxane (PDMS) [34].

FDM has aroused interest as a 3D printing technique for the manufacturing of novel pharmaceutical dosage forms. It is an extrusion technique that is based on pushing a thermoplastic filament through a heated nozzle. This causes the filament to soften to a semi-solid state, which is then deposited on the platform in a layer-by-layer fashion. When a new layer is deposited, the heat enables molecular bonding with the previous layer. Once cooled, the object can be removed from the platform [35]. FDM was chosen as the 3D printing technology in this work since it demonstrates good flexibility, accuracy, simplicity, cost-effectiveness (most parts are from thermoplastic materials rather than metals), and has no toxic concerns [36]. Furthermore, it allows the individualization of the medicines [37], the flexibility of the dosage form design, tailoring of the release profiles [38], and the incorporation of multiple drugs into a single pill (polypill) [39]. Currently, the main challenges of FDM in the context of the pharmaceutical field are the possibility of drug degradation due to the applied high temperatures, the printability of filaments, recrystallization phenomena, shrinkage/warpage of the printed forms, and in some cases poor quality control for complex designs [40,41].

To produce a drug-loaded dosage form using FDM is necessary to incorporate the drug into the filament where hot melt extrusion (HME) has been the most commonly used method for drug-loaded filament fabrication [35]. In this process, a mixture of the drug with polymers is forced and mixed through the extruder barrel (containing a single or twin screws) and a circular die under established process parameters such as temperature, screw speed, and feed rate to obtain the drug-loaded filament [42]. The temperature is a crucial parameter and usually is set beyond the glass transition and below the degradation temperature of the mixture to provide good melt viscosity and homogenization between the drug and polymers [35]. Another available technique to incorporate the drug is impregnation, this is a simple method without heating where commercially filaments are placed into a concentrated drug solution for hours or days and the drug is absorbed through the filament by passive diffusion. However, usually low drug loadings (approximately 2% w/w) are achieved [43]. In both methods, after the drug-loaded filament is produced, it will be used as a feedstock for the FDM.

HME has been combined with FDM to produce a wide range of pharmaceutical dosage forms with complex geometries [44], different designs [45], pediatric dosages [46], and tailored release profiles [37]. HME is an established technology for the development of drug products with unique properties such as increased dissolution rates (solid dispersions) [47], taste masking of bitter active pharmaceutical ingredients [48], and 3D printable filaments [49].

Although the coupling of HME and FDM has been successfully used to produce a wide range of pharmaceutical dosage forms, the printability of the extruded filaments is a limitation in this approach. This is because the filament should present adequate mechanical and rheological properties that do not result in undesirable effects, uneven layers, stringing, and over/under extrusion. In addition, most extruded pharmaceutical grade polymers can be brittle, inflexible, or soft and thus not suitable for printing. Ghanizadeh Tabriz et al. (2021) [50] showed that extruded filaments comprising of Eudragits (EPO and RSPO), Soluplus, PVP VA-64, and polyethylene oxides (N10 and N80) were not printable and presented brittle or over flexible behavior. Nasereddin et al. (2018) [51] also illustrated that the filaments of bulk polymers such as Soluplus, Eudragit EPO, hypromellose acetate succinate, and PVP-VA64 were too brittle and not feedable.

In this context, the development of new approaches that overcome the limitations of FDM and enable the printing of dosage forms with controlled drug amounts and customized release profiles is a requisite. Previously, we have successfully coupled FDM and inkjet printing to produce drug-loaded 3D printed tablets [52]. In this earlier study, FDM-printed tablets of PVA were used as a substrate for the dispensing of ethanolic drug solutions via inkjet printing. Moreover, we evaluate the influence of ethanol concentration on drug release. There are few reports on the development of drug products through the combination of FDM and automated jetting. Okwuosa et al. (2018) [53] produced liquid capsules for immediate and extended release. The polymethacrylate shells (Eudragit EPO and RL) were manufactured via FDM and the filling was carried out using a computer-controlled liquid dispenser loaded with model drug solution (theophylline) or suspension (dipyridamole). Linares et al. (2019) [54] printed an oral dosage form filled with semi-solid material using a bioprinter that incorporates FDM and injection volume filling aiming for colon-specific delivery. The oral dosage form presented an internal quadrilateral mesh (1.2 × 1.2 mm) which was printed with PLA filament by FDM. Two formulations were injected into different positions of the printed structure, an HPMC gel containing theophylline and Eudragit® FS30D dispersion. Eleftheriadis et al. (2020) [55] described the production of buccal films where FDM was used to fabricate the base of the film containing HPMC loaded with ketoprofen and a backing layer of ethyl cellulose. Inkjet printing was then applied for the dispensing of lidocaine hydrochloride and l-menthol. In a subsequent study [56] the same group printed HPMC-based mucoadhesive films by FDM followed by the jetting of the thermolabile drug ibuprofen.

Thus, the main objective of the present work was to couple FDM with jet dispensing for the development of 3D printed tablets with tailored dose and release profiles by investigating the effect of the deposited polymer-based inks. Specifically, FDM was used to produce plain PVA tablets followed by jet dispensing of various RSV polymer inks (Eudragit EPO, PVP VA64, and Ethylcellulose). The combination of FDM and jet dispensing introduces an alternative to current approaches such as manufacturing of drug loaded extruded filaments that are used for printing via FDM technology. It enables the customization of drug amount which is limited in extruded filaments and hence the production of tables with suitable active doses. In addition, the developed inks allow the customization of the drug release profile through the selection of polymers with required physicochemical properties. Eventually, the coupling of jet dispensing and FDM could be used for personalized dosage forms at the point of care by providing better control over the process and surface smoothness through a cost effective and reduced production times [8].

2. Materials and methods

2.1. Materials

Rosuvastatin calcium (RSV) (99%, Mesochem Technology Ltd, China) was the selected model drug. The PVA filament from Shenzhen Esun Industrial Co., Ltd., Shenzhen, China was chosen to fabricate the plain tablets. Eudragit EPO (Evonik, Germany), vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (Kollidon VA64, BASF, Germany), and Ethylcellulose (Aqualon EC-N7, Ashland, United States) were kindly donated and were of pharmaceutical grade. The solvents (chloroform and methanol) and salts used to prepare the inks and buffer solutions were of analytical grade and purchased from Sigma Aldrich (Gillingham, Dorset, UK).

2.2. Design and 3D printing of the plain PVA tablets

The design of plain tablets was previously developed [52]. Briefly, the tablets present a disk geometry with a cavity on the top (to accommodate the drug-loading formulation) and dimensions of 12 mm

(diameter), 3 mm (height), and 2 mm (cavity depth). The selection of the diameter and height was based on the guideline of the Food and Drug Administration (FDA) [57] and Kabeya et al. (2021) [58] respectively, who recommends a maximum of 22 mm for the largest dimension of a tablet, and a thickness between 2 and 6 mm. The tablet design was developed with a 3D computer-aided design (CAD) software [SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, Waltham, Massachusetts, USA)] and was then exported (STL file) into the slicing software IdeaMaker version 4.2.1 (Raise3D, Irvine, California, USA). The plain PVA tablets were produced using a Raise3D Pro2 (Raise3D, Irvine, California, USA) printer, and the parameters were set as extrusion temperature (205 °C), build plate temperature (50 °C), infill percentage (100%), infill pattern (line), and printing speed (50 mm/s). A commercially available PVA filament was selected to fabricate the plain tablets. Herein, we use the term 'plain tablets' to refer to the tablets that have only been printed by FDM and that have not yet gone through the jet dispensing process and thus do not contain RSV.

2.3. Deposition of RSV polymer ink by jet dispensing

The plain PVA tablets were used to fabricate the RSV tablets in concentrations of 5 and 15 mg per tablet. Three different RSV polymer inks were prepared using EPO, VA64, and EC-N7. The drug-to-polymer ratio was kept constant at 1:3 (wt/wt) in the inks, and a combination of methanol and chloroform was used as the solvent system (80:20, v/v). To produce the inks, RSV (25 mg/mL) and each polymer (75 mg/mL) were dissolved in the solvent system followed by stirring for 45 min to allow the complete dissolution of the drug and polymers. After that, a homogenous solution was formed, without the presence of powders, particles, or aggregates. The inks were visually stable for more than 24 h, without the occurrence of any precipitation. During the experiments, the inks were protected from the light. The ink was poured into a jet dispenser's (583 Dispenser, Nordson Asymtek, Maastricht, Netherlands) syringe for printing. To produce the RSV tablets, the inks were jetted on top of the plain PVA tablets. For the EPO/RSV ink, it was jetted 860 droplets for 5 mg tablet and 2580 droplets for 15 mg tablet. For the VA-64/RSV ink, it was jetted 800 droplets for 5 mg tablet and 2400 droplets for 15 mg tablet. For EC-N7/RSV ink, it was jetted 320 droplets for 5 mg tablet and 960 droplets for 15 mg tablet. Control tables for the dissolution study were produced using an ink composed only of RSV and the solvent system, without any polymers. For further characterization analysis, RSV/polymer films were fabricated by jetting the ink on acetate support. For the purposes of the study, the fluid dispensing pressure used was set to 12 bar and the nozzle size was 400 µm.

2.4. Thermogravimetric analysis (TGA)

TGA analyses were performed (Discovery 5500, Thermal Instruments, Trevose, Pennsylvania, USA) for each polymer, RSV, and also for the films produced by jet dispensing. The samples (2–2.5 mg) were weighed and deposited in an aluminum TGA pan. The analysis was carried out from room temperature to 400 °C at a rate of 10 °C/min. The TA Universal Analysis software (Universal Analysis 2000, version 4.5A, TA instruments, Trevose, Pennsylvania, USA) was used to evaluate the data.

2.5. Differential scanning calorimetry (DSC)

The thermal behavior of each polymer, RSV, and the films produced by jet dispensing, were assessed using a differential scanning calorimeter (Mettler Toledo 823e, Greifensee, Switzerland). The samples (2–2.5 mg) were located in aluminum pans, which were sealed. The analyzes were performed from 0 °C to 200 °C at a rate of 10 °C/min. Then, the samples were cooled to -20 °C at the cooling rate of 10 °C/min, next they were heated again to 200 °C at the heating rate of 10 °C/min. The STARe Excellence Thermal Analysis software (Version 10.00, Mettler

Toledo, Greifensee, Switzerland) was used to analyze the data.

2.6. X-ray powder diffraction (XRPD)

The XRPD diffractograms of the polymers, RSV, and drug-loaded films were obtained using a D8 Advance X-ray Diffractometer (Bruker, Karlsruhe, Germany) coupled with a LynxEye silicon strip position sensitive detector and parallel beam optics. The equipment was operated with a transmission geometry using Cu K α radiation at a voltage of 40 kV and an intensity of 40 mA. The control of the instrument was performed using XRD commander software (Version 2.6.1, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany) and the results were evaluated using the EVA software (version 5.2.0.3, Bruker AXS, Karlsruhe, Germany). The samples (milled to a fine powder) were added separately into an aluminum sample holder. Diffraction data was collected from 2° to 60°/2 θ (step size = 0.02°, counting time per step = 0.3 s).

2.6.1. Scanning electron microscopy (SEM)

The surface of the RSV tablets and films was evaluated using SEM (Hitachi SU8030, Tokyo, Japan). The samples were placed on an aluminum stub with the aid of electrically conductive, non-porous carbon tape (Agar Scientific, Stansted, UK). The accelerating voltage was set as 1 kV and magnifications of 30 \times , 40 \times , and 100 \times were used.

2.7. Dissolution study and ultraviolet-visible (UV-VIS) spectroscopy analysis

The dissolution study of the RSV tablets (5 and 15 mg) was performed in 900 ml of dissolution medium at 37 \pm 1 °C using a USP II paddle apparatus (Varian 705 DS, USA) with a paddle speed of 50 rpm. VA-64 and control tablets were tested in citrate buffer pH 6.6 (0.05 M sodium citrate dehydrate and 0.0017 M anhydrous citric acid) for 2 h. To evaluate the drug dissolution under conditions that mimic the gastrointestinal tract (GIT), EPO, VA64, EC-N7, and control tablets (n = 3 for each type) were subjected to dissolution testing for 2 h in hydrochloric acid media (0.1 M) at pH 1.2 and then were transferred for 1 h in 900 mL of phosphate buffer solution pH 6.6 (0.05 M potassium dihydrogen phosphate), and finally, the tablets were placed for one more hour in phosphate buffer solution at pH 7.2. All dissolution studies were carried out in triplicate. At specific time intervals, aliquots of 5 mL were collected and filtrated in a 0.45 µm filter before the analysis. The amount of RSV in the samples was quantified by UV-VIS spectroscopy (Lambda 365, PerkinElmer, USA) at the wavelength of maximum absorption (λ_{max} = 244 nm). Calibration curves were prepared using RSV in methanol at a concentration of 2.75–7.25 µg/mL (for the quantifications of samples from the tablets with 5 mg) and 8.25–19.5 µg/mL (for the quantifications of samples from the tablets with 15 mg).

3. Results and discussion

3.1. Production of personalized oral solid dosages using FDM and jet dispensing

Herein we introduce a method to produce personalized oral solid dosages using FDM and jet dispensing. The process is illustrated in Fig. 1 where initially, plain tablets were manufactured by FDM using PVA as the thermoplastic filament. The tablet design was previously developed [52,59] and presents a cavity on the top to accommodate the drug loading formulation. The main reason for using PVA as the tablet component was its high-water solubility. In addition, the polymer should be inert without interfering in the formation of solid dispersion at the end of the dispensing process. Thus, the polymer should be insoluble in the solvents that are used for dispensed inks. PVA is soluble in water, slightly soluble in ethanol, but insoluble in other organic solvents [60], such as methanol and chloroform, that were used in the present study to produce printable inks.

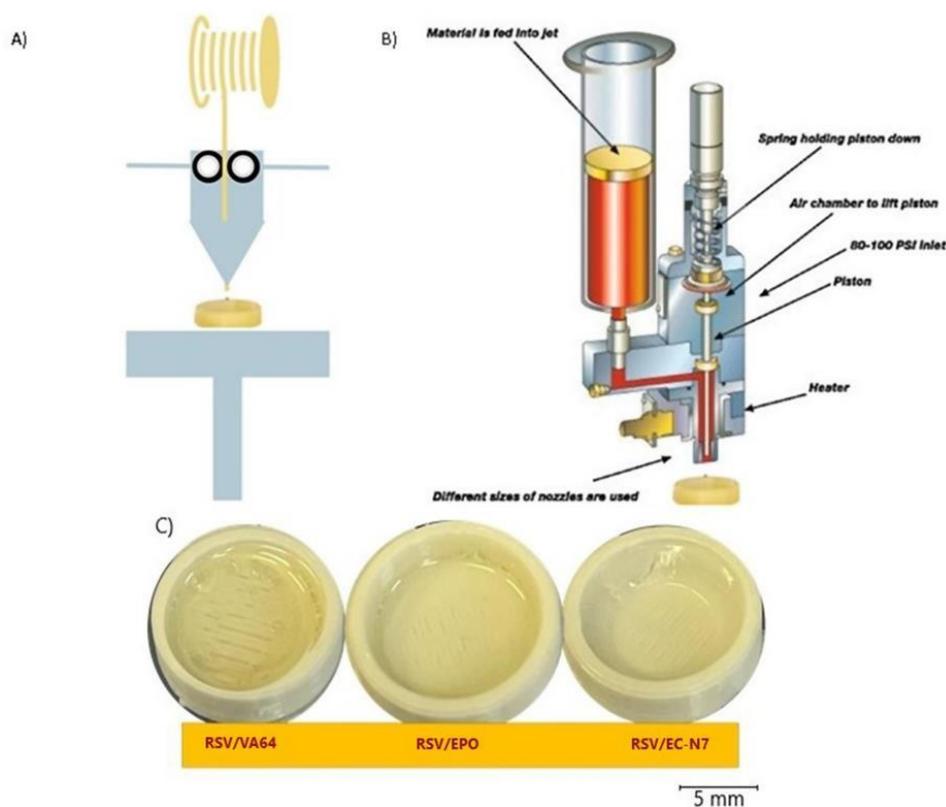


Fig. 1. Schematic representation of the production of personalized oral solid dosages using FDM and jet dispensing. A) Production of the plain PVA tablet using FDM; B) application of the RSV polymer ink on the surface of the tablets using jet dispensing and C) photos of printed tablets with various inks.

After the printing of plain tablets, the RSV polymer ink was applied to the surface of the cavity using jet dispensing (Fig. 1B). In this technology, liquids are continuously dispensed into precise volume dots. The process is automated and highly accurate, dispensing liquids with a wide range of viscosities. Furthermore, it is possible to create several deposition patterns. In addition, the technology is scalable and can be used both at industrial scale or at the point of care (e.g., hospitals) [61].

During the process, the nozzle moves at high speeds across the x-axis and the stage across the y-axis to cover all coordinates. The jet dispenser has a pneumatic piston with a sharp-tip end that pushes the RSV polymer ink through a narrow orifice at the jet nozzle tip. Pressurized air, which is controlled by a high-speed solenoid, lifts the piston, causing the fluid to flow around the piston, entering inside the nozzle. Once the pressurized air is removed, the piston returns to the nozzle tip due to the spring pressure. When the tip at the end of the piston makes contact with the nozzle seat, the fluid is energized, causing the droplets to eject from the end of the jet. It is possible to deposit many droplets in the same location, at a speed of up to 100 dots per second [62,63].

Personalized tablets at 5 and 15 mg of RSV can be produced by altering the amounts of the dispensed ink. The solvent evaporation results in the formation of a polymeric film on the cavity of the PVA tablet. Hence, the drug is embedded in the polymer matrix usually forming a solid dispersion due to the drug-polymer miscibility [64]. It is crucial to identify the suitable solvent(s) as both the drug and polymer should display high solubility in the selected organic phase [65]. Preliminary work revealed that mixtures of methanol and chloroform (80:20 v/v)

demonstrate a high solubilizing capacity for RSV and the three polymers at the desired concentrations.

In the present work RSV was selected as the model drug. It is classified by the biopharmaceutical classification system (BCS) as a Class II drug, having low solubility and high permeability. RSV presents low bioavailability (20%) due to the first-pass effect and its poor solubility in gastrointestinal fluids [66,67]. RSV is also known as superstatin since it is the most effective hypolipidemic agent of the statins group. Like other statins, it acts through the competitive inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase. It is used to treat hyperlipidemia because it increases high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and decreases triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and apolipoprotein [68]. It may be used to decrease the progression of atherosclerosis and prevent coronary heart diseases. The RSV administration increased gradually after the first week from 5 or 10 mg–40 mg within one month [69] and thus it is an ideal drug candidate for the development of personalized dosage forms.

3.2. Thermal characterization

The thermal stability of the raw materials and films was evaluated by TGA (Fig. 2). The RSV thermogram showed an initial water loss, followed by thermal stability up to 200 °C, and subsequent degradation of 47.92% mass loss at 390 °C. These results are in agreement with similar studies conducted by González et al. (2022) [67]. Similarly, EPO, EC-N7, and VA64 exhibit high thermal stability up to 250 °C, 300 °C, and 250 °C

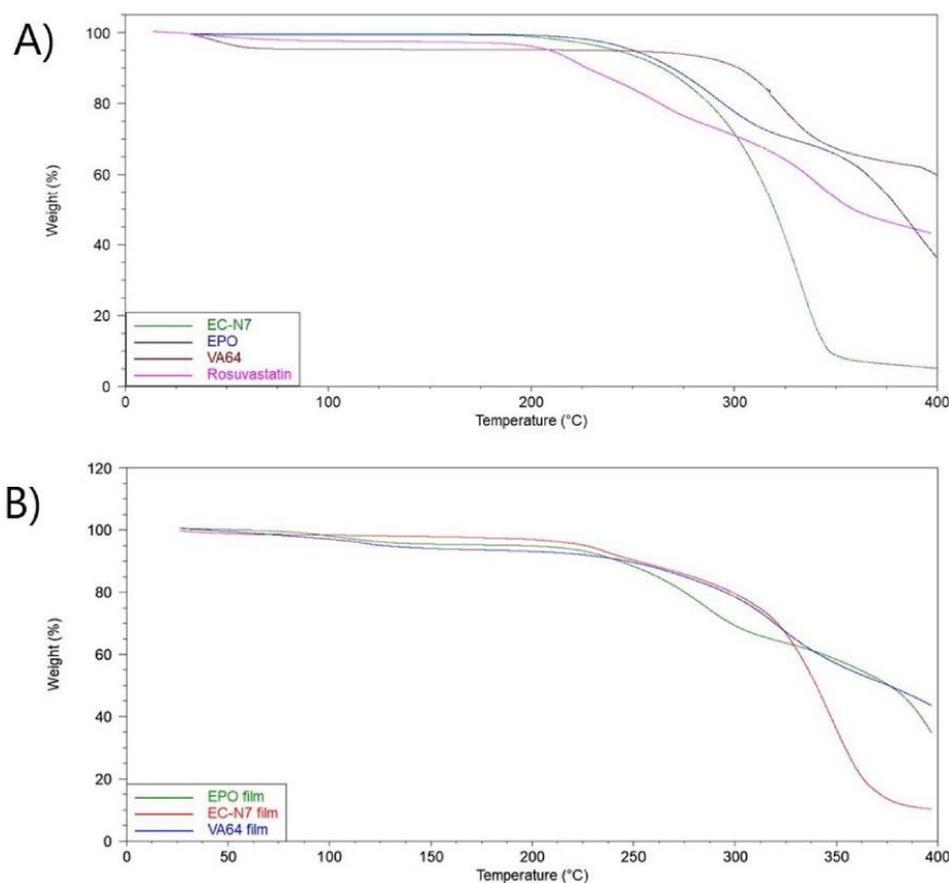


Fig. 2. TGA thermograms of (A) EC-N7, EPO, VA64, and RSV, (B) films of EPO, EC-N7 and VA64.

respectively where at higher temperatures the polymers undergo thermal degradation. The TGA thermograms of the films demonstrated that the onset of decomposition was delayed for all drug-polymer compositions, suggesting that the polymers exerted a protective effect on RSV degradation.

DSC was performed to evaluate the thermal behavior and possible interactions between RSV and polymers. As shown in Fig. 3, the bulk RSV, EPO, VA64, and EC-N7 presented glass transitions (T_g) at 114.10 °C, 49.97 °C, 100.20 °C, and 117.48 °C, respectively. As shown in Fig. 3 for the DSC thermograms of all drug loaded films, only one T_g could be observed at much lower temperatures in comparison to those of the bulk polymer.

The occurrence of alterations in the initial temperature, disappearance of peak, and/or changes in the shape of the peak can suggest physical or chemical interactions [67]. The significant decrease of the T_g in the RSV/VA64 films indicates stronger drug-polymer interactions compared to EPO and EC-N7. Overall, from the DSC thermograms of the films, it is evident that RSV is molecularly dispersed in the polymer matrices due to the strong interactions and the formation of H-bonding [70]. The DSC thermograms provide also strong evidence that no residual solvent was present in the films as no exothermic peaks between 60 and 100 °C were obtained. The guideline for residual solvents Q3C of the International Council for Harmonization of technical requirements

for pharmaceuticals for human use classifies organic solvents into four classes [71]. Methanol and chloroform (used as the solvent system) are classified in class II which comprises solvents that can be used, although they should be limited (the residual amounts should be within the established limit). Hence, in future development of 3D printed tablets, it would be necessary to perform further analysis for the accurate estimation of possible residual solvent to ensure the residual amounts of methanol and chloroform comply with the required specifications.

3.3. X-ray powder diffraction

X-ray analysis was further conducted in order to identify the physical state of RSV, the bulk polymers, and the printed films. Fig. 4 illustrates the XRPD diffractograms. Bulk RSV presents a diffraction peak at 3.75°/2θ and a broad peak at 19.21°/2θ. In the literature, it is described as a drug that has an amorphous form, as well as at least four crystalline forms (A, B, B-1, and C) [72]. Our results suggested that the RSV used is in the crystalline form C, which exhibits characteristic peaks at 3.6° + 2° and a broad peak at 19° + 5° [73]. Halo patterns, without diffraction peaks, were obtained for EPO and VA64, showing their amorphous natures, which is in agreement with the literature [70,74]. As described by Merdoud et al. (2020) [75] EC-N7 demonstrates an amorphous state, with only one sharp peak at 2θ = 11°, characterizing a small crystalline

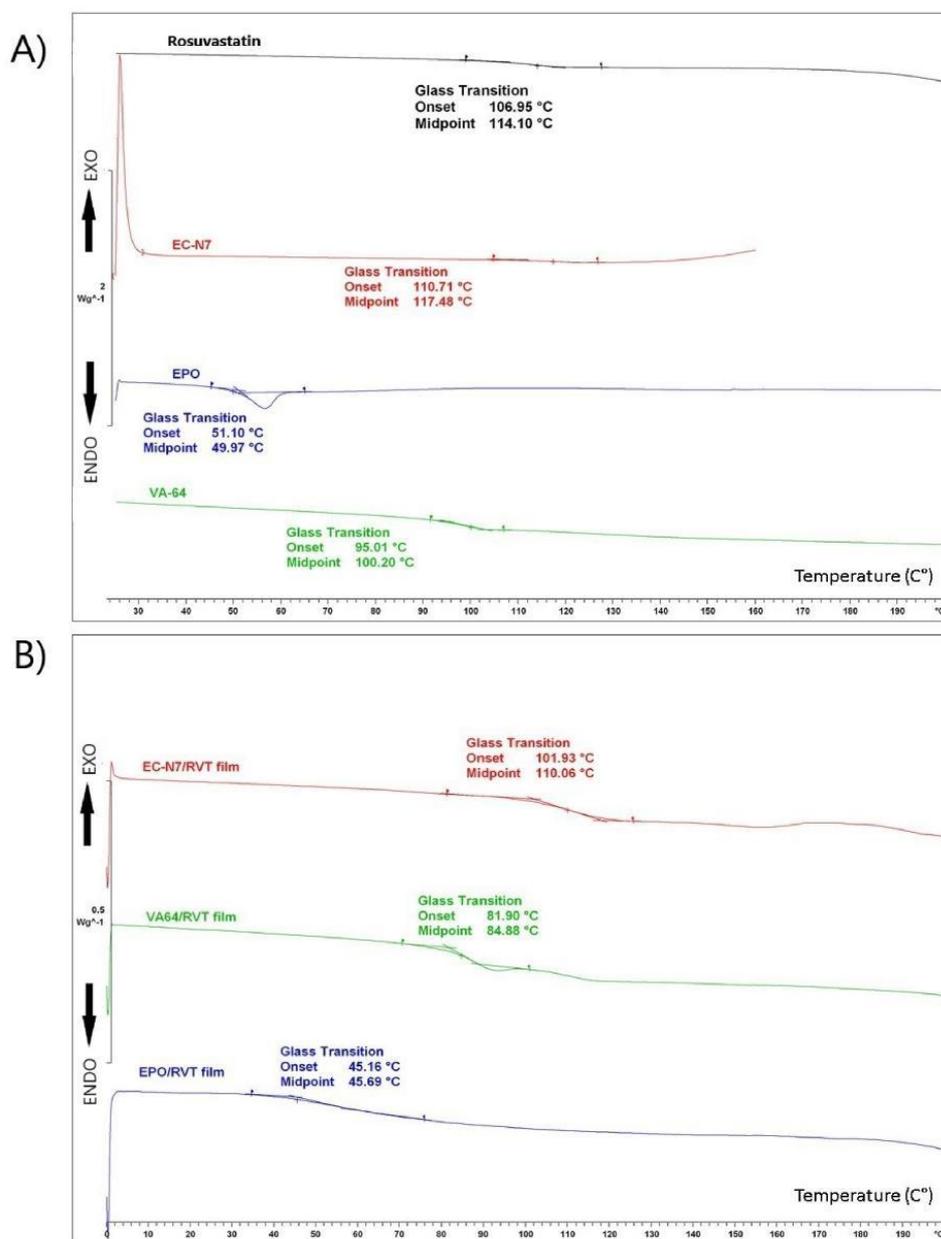


Fig. 3. DSC thermograms of (A) RSV, VA64, EC-N7, EPO, (B) films of EPO, EC-N7 and VA64.

zone. In the XRD patterns of all three films, a complete disappearance of the RSV diffractogram peak at $3.75^\circ/2\theta^\circ$ was observed, which is attributed to the transformation of the drug into an amorphous state.

3.3.1. Scanning electron microscopy

SEM images of RSV films and tablets with different magnifications are shown in Fig. 5. All the RSV films and tablets presented a smooth and

homogeneous surface (Fig. 5), without the presence of pores or drug crystals. This strongly indicates that RSV is incorporated in the polymeric matrix and also is homogeneously distributed within the films/tablets. EPO and VA-64 films and also VA-64 tablet showed cracks in their structures, which is attributed due to the brittle nature of both polymers.

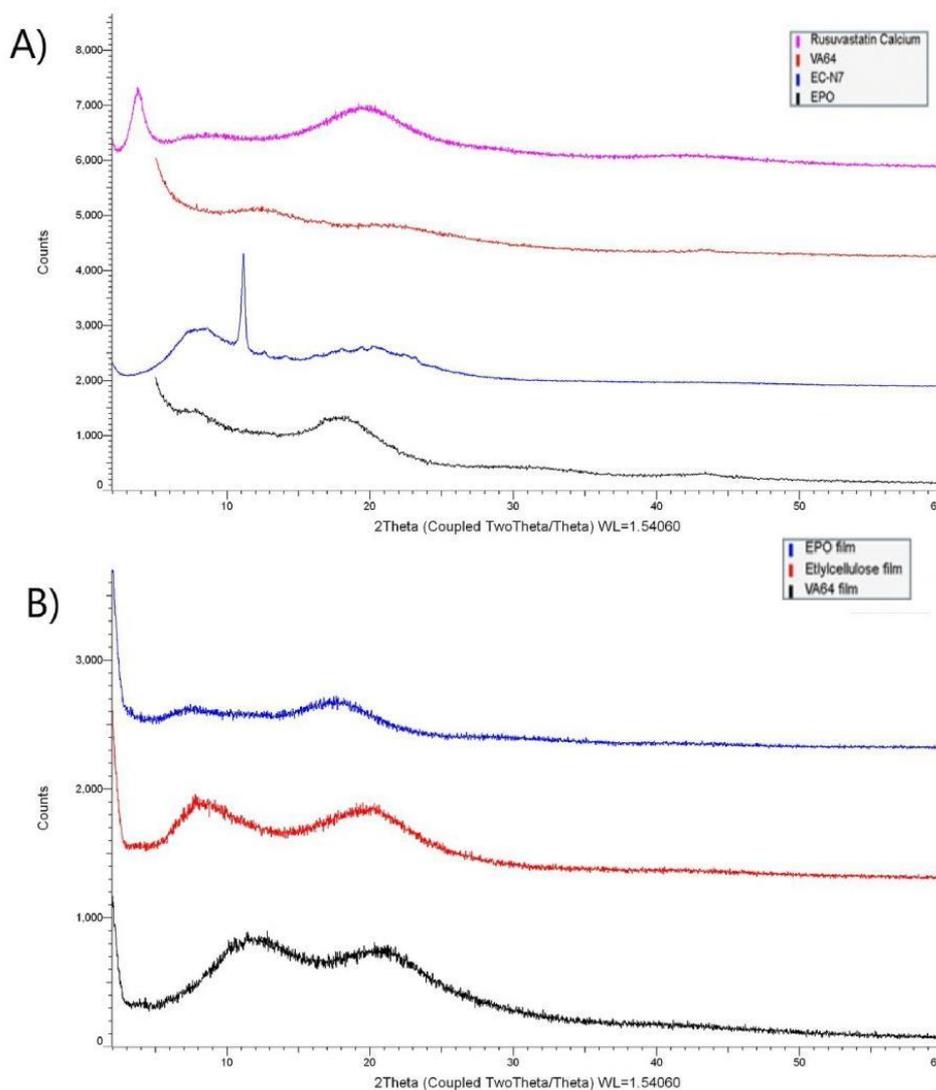


Fig. 4. XRD patterns of (A) RSV, VA-64, EC-N7, EPO, (B) films of EPO, EC-N7 and VA-64.

3.4. Dissolution study

In the current study, three inks were developed using different polymers as the RSV carriers in order to customize the release profiles. EPO, a pH-dependent polymer, and VA-64 are known to promote the immediate release. On the other hand, EC-N7 was selected to provide an extended-release profile. A major advantage of the proposed jet dispensing application of inks is that EPO and VA-64 do not produce printable filaments with the required mechanical integrity and hence cannot be used for other printing technologies such as FDM. On the contrary jet dispensing allows the printing of fast dissolving films even at high drug loadings [63].

As shown in Fig. 6 dissolutions were carried out for all printable inks at various media to obtain a complete dissolution profile and compared

with a controlled dosage form comprising of dispensed RSV solution within the cavity of the PVA tablets.

Initial evaluation was conducted using citrate buffer (pH 6.6), following pharmacopeia standards for the RSV dissolution. Based on the DSC analysis, the RSV/VA-64 tablets were selected for dissolution due to the higher drug-polymer miscibility compared to the other carriers. As shown in Fig. 6a for the 5 mg tablets both RSV/VA64 and the control showed fast dissolution rates with more than 75% being released in 30 min. The control showed rapid dissolution in the first 10 min (~87%) as RSV is freely soluble in citrate buffer while the slower response of the VA64 loaded drug is related to the slightly slower hydration time of the film. In addition, the solubility of RSV has a pH-dependent behavior due to ionization of the carboxylic acid group ($pK_a = 4.6$) at higher pH. When the dose was increased to 15 mg, the control and the RSV/VA-64

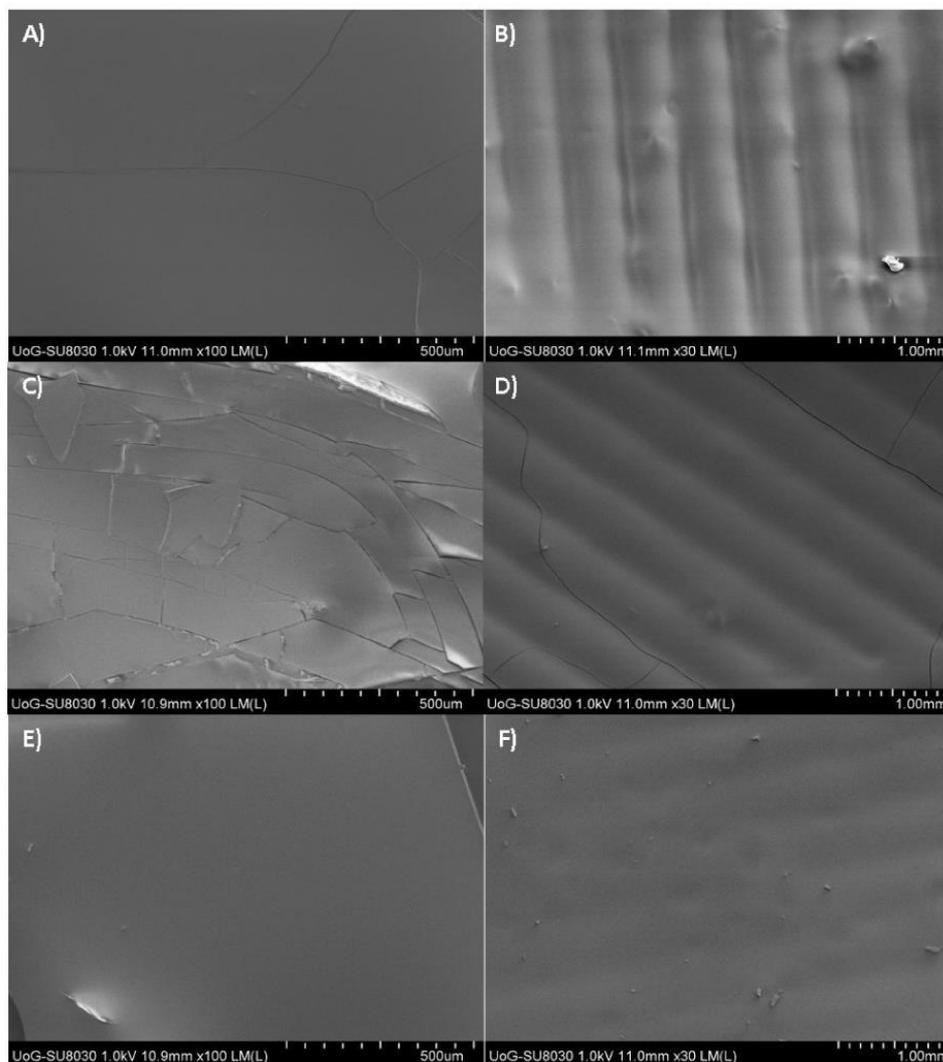


Fig. 5. SEM images of (A) EPO film, (B) EPO tablet (C) VA-64 film, (D) VA64 tablet, (E) EC-N7 film, and (F) EC-N7 tablet.

tablets presented similar release profiles (no statistical difference) with 60–63% of drug being released in the first 30 min followed by slower rates (70–80%) after 2 h. As shown from the release profiles more RSV was dissolved over time from the VA-64 ink.

Furthermore, dissolution studies were conducted in GIT simulated media, to compare the effect of all polymers across the range of different pH values. As shown in Fig. 6c for the 5 mg tablets RSV/EPO inks showed faster dissolution rates compared to the control and the other polymers with 70% in 30 min. This was expected as EPO has very high solubility in $\text{pH} < 5$. The dissolution rates of RSV for the developed inks presented a descending order $\text{EPO} > \text{VA-64} > \text{control} > \text{EC-N7}$. Interestingly when the RSV dose increased to 15 mg; the control, EPO, and VA64 showed similar dissolution profiles at much slower rates compared to the 5 mg dose. The RSV dissolution varied from 72 to 82% after 4 h in three different media. As expected for the RSV/EC-N7 inks,

sustained dissolution was observed as the polymer is water insoluble. The low RSV dose presented 54% dissolution at the end of the study while the higher dose (15 mg) only 37% for the same time.

Overall, the dissolution studies demonstrated that the RSV dissolution rates can be customized through the selection of the polymeric carrier for the developed ink, the drug/polymer ratio, and the total drug amount deposited on the PVA tablets. In addition, the rates can be altered by changing the tablet size and hence the surface area for the ink deposition. Larger surfaces will result in faster dissolution rates.

The manufacturing approach presented in this work demonstrates features for the development of personalized 3D printed medicines. The approach allows the utilization of pharmaceutical-grade polymers which could not be processed by FDM due to their poor printability. Thus, the range of polymers that can be used to customize the drug release profiles is considerably increased. In addition, we were able to

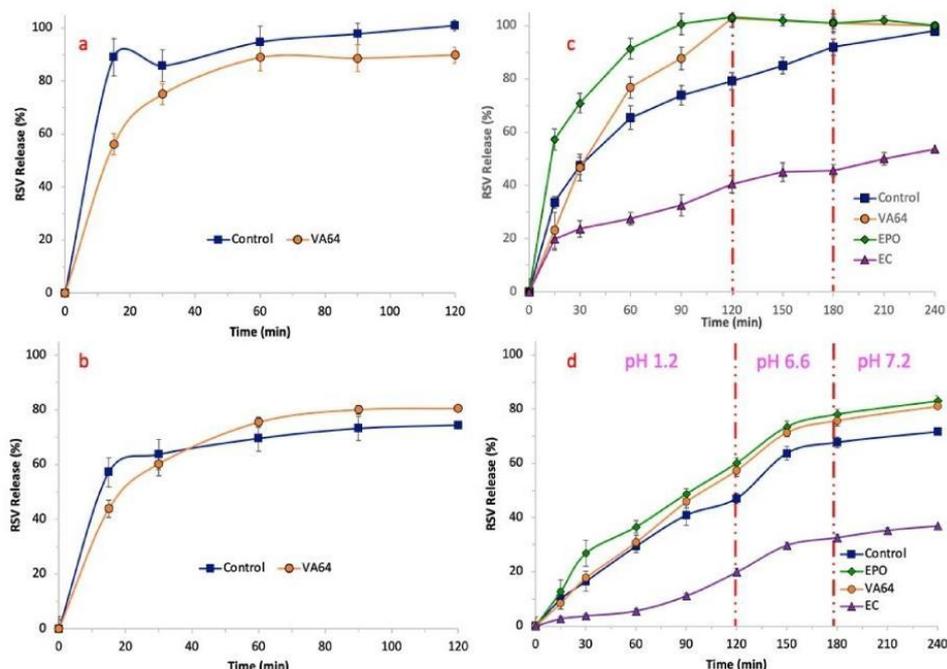


Fig. 6. RSV release profile from EPO, VA64, EC-N7 and control tablets. A) 5 mg RSV tablets of VA64 and control in citrate buffer; B) 15 mg RSV tablets of VA64 and control in citrate buffer; C) 5 mg RSV tablets of VA64, control, EPO and EC-N7 in GIT simulated media; D) 15 mg RSV tablets of VA64, control, EPO and EC-N7 in GIT simulated media.

personalize the dose and tune the deposited drug amounts (from 5 to 15 mg) by controlling the amount of ink that was deposited. Usually, dose personalization is achieved through the alterations in the dimensions and volume of the printed structures. Finally, we demonstrated the tailoring of drug release can be achieved through the selection of the appropriate polymer composition for designed inks.

4. Conclusions

In this study, we developed printable inks for the development of personalized dosage forms using jet dispensing coupled with FDM. The selection of appropriate polymers allowed the printing of RSV-loaded films on the surface of plain tablets at different drug amounts and various dissolution rates. The approach is a paradigm for the design of personalized medicines with customized drug doses and drug release rates through the selection of the appropriate printing technology but also the use of suitable printing inks.

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Author statement

Conceptualization Nádia Rezende Barbosa Raposo, Dennis Douroumis.

Methodology Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz.

Validation Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz, Dennis Douroumis.

Formal analysis Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz, Dennis Douroumis.

Investigation Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz, Fiona Rousseau.

Resources Nádia Rezende Barbosa Raposo, Marcos Antônio Fernandes Brandão, Dennis Douroumis.

Data Curation Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz, Dennis Douroumis.

Writing - Original Draft Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz.

Writing - Review & Editing Laura Andrade Junqueira, Atabak Ghanizadeh Tabriz, Dennis Douroumis.

Visualization Nádia Rezende Barbosa Raposo, Marcos Antônio Fernandes Brandão, Dennis Douroumis.

Supervision Nádia Rezende Barbosa Raposo, Marcos Antônio Fernandes Brandão, Dennis Douroumis.

Project administration Nádia Rezende Barbosa Raposo, Marcos Antônio Fernandes Brandão, Dennis Douroumis.

Funding acquisition Nádia Rezende Barbosa Raposo, Marcos Antônio Fernandes Brandão.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge CAPES for the support.

References

- V.M. Vaz, L. Kumar, 3D printing as a promising tool in personalized medicine, *AAPS PharmSciTech* 22 (2021) 49.
- N. Beer, I. Hegger, S. Knae, M.L. De Bruin, N. Genina, T.L. Alves, J. Hoebert, S. Kalvemark Sporrang, Scenarios for 3D printing of personalized medicines - a case study, *Explor Res Clin Soc Pharm* 4 (2021), 100073.
- A.A. Konta, M. García-Piña, D.R. Serrano, Personalised 3D printed medicines: which techniques and polymers are more successful? *Bioengineering (Basel)* 4 (2017) 79.
- H. Amekyeh, F. Tarlochan, N. Billa, Practicality of 3D printed personalized medicines in therapeutics, *Front. Pharmacol.* 12 (2021), 646836.
- S. Mathur, J. Sutton, Personalized medicine could transform healthcare, *Biomed Rep* 7 (2017) 3–5.
- N. Sandler, M. Preis, Printed drug-delivery systems for improved patient treatment, *Trends Pharmacol. Sci.* 37 (2016) 1070–1080.
- A. Melocchi, M. Uboldi, A. Maroni, A. Foppoli, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, 3D printing by fused deposition modeling of single- and multi-compartment hollow systems for oral delivery - a review, *Int. J. Pharm.* 579 (2020), 119155.
- A. Melocchi, F. Briatico-Vangosa, M. Uboldi, F. Parietti, M. Turchi, D. von Zeppelin, A. Maroni, L. Zema, A. Gazzaniga, A. Zidan, Quality considerations on the pharmaceutical applications of fused deposition modeling 3D printing, *Int. J. Pharm.* 592 (2021), 119901.
- R.S. de Oliveira, S.S. Fantaus, A.J. Guillot, A. Melero, R.C.R. Beck, 3D-Printed products for topical skin applications: from personalized dressings to drug delivery, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1946.
- K. Sen, T. Mehta, S. Sansare, L. Sharifi, A.W.K. Ma, B. Chaudhuri, Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process - a review, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 177 (2021), 113943.
- R. Govender, E.O. Kissi, A. Larsson, I. Tho, Polymers in pharmaceutical additive manufacturing: a balancing act between printability and product performance, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 177 (2021), 113923.
- X. Xu, A. Sejo-Rabina, A. Awad, C. Rial, S. Gaisford, A.W. Basit, A. Goyanes, Smartphone-enabled 3D printing of medicines, *Int. J. Pharm.* 609 (2021), 121199.
- S. Abdella, S.H. Yousef, F. Afinuomo, Y. Song, P. Fouladian, R. Upton, S. Garg, 3D printing of thermo-sensitive drugs, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1524.
- H. Windolf, R. Chamberlain, J. Quodbach, Dose-independent drug release from 3D printed oral medicines for patient-specific dosing to improve therapy safety, *Int. J. Pharm.* 616 (2022), 121555.
- M.R.P. Araújo, L.L. Sa-Barreto, T. Gratieri, G.M. Gelfuso, M. Cunha-Filho, The digital pharmacies era: how 3D printing technology using fused deposition modeling can become a reality, *Pharmaceutics* 11 (2019) 128.
- S.N. Economidou, C.P.P. Pere, A. Reid, M.J. Uddin, J.F.C. Windmill, D.A. Lamprou, D. Douroumis, 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 102 (2019) 743–755.
- M.J. Uddin, N. Scoutaris, S.N. Economidou, C. Girard, B.Z. Chowdhry, R. F. Domello, D. Douroumis, 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumours, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 107 (2020), 110248.
- I. Karakurt, A. Aydoğdu, S. Çikrikci, A. Orozco, L. Lin, Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: a controlled release study, *Int. J. Pharm.* 584 (2020), 119428.
- S. Rose, N. Scoutaris, D. Lamprou, D. Mallinson, D. Douroumis, Inkjet printing of insulin microneedles for transdermal delivery, *Drug Deliv Transl Res* 5 (2015) 451–461.
- D.H. Leung, Development of nanosuspension formulations compatible with inkjet printing for the convenient and precise dispensing of poorly soluble drugs, *Pharmaceutics* 14 (2022) 449.
- T.D. Pollard, M. Bonetti, A. Day, S. Gaisford, M. Orhi, A.W. Basit, S. Murdan, A. Goyanes, Printing drugs onto nails for effective treatment of onychomycosis, *Pharmaceutics* 14 (2022) 448.
- G. Mora-Castaño, M. Millán-Jiménez, V. Linares, I. Caraballo, Assessment of the extrusion process and printability of suspension-type drug-loaded AffinisolTM filaments for 3D printing, *Pharmaceutics* 14 (2022) 871.
- A.M. Malebari, A. Kara, A.N. Khayat, K.A. Mohammad, D.R. Serrano, Development of advanced 3D-printed solid dosage pediatric formulations for HIV treatment, *Pharmaceutics* 15 (2022) 435.
- M. Cui, N. Hu, D. Fang, H. Sun, H. Pan, W. Pan, Fabrication and evaluation of customized implantable drug delivery system for orthopedic therapy based on 3D printing technologies, *Int. J. Pharm.* 618 (2022), 121679.
- P. Kulnowski, P. Malczewski, M. Laszcz, E. Baran, B. Milanowski, M. Kuprianowicz, P. Dorozynski, Development of composite, reinforced, highly drug-loaded pharmaceutical printlets manufactured by selective laser sintering-in search of relevant excipients for pharmaceutical 3D printing, *Materials* 15 (2022) 2142.
- M. Madzarević, Đ. Medarević, S. Pavlović, B. Ivković, J. Đuriš, S. Ibrić, Understanding the effect of energy density and formulation factors on the printability and characteristics of SLS ibuprofen tablets-application of the decision tree model, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1969.
- R. Thakkar, D.A. Davis, R.O. Williams, M. Maniruzzaman, Selective laser sintering of a photosensitive drug: impact of processing and formulation parameters on degradation, solid state, and quality of 3D-printed dosage forms, *Mol. Pharm.* 18 (2021) 3894–3908.
- M. Kozakiewicz-Latala, K.P. Nartowski, A. Dominik, K. Malec, A.M. Golkowska, A. Złocińska, M. Rusińska, P. Szymczyk-Ziółkowska, G. Ziółkowski, A. Górnal, B. Karolewicz, Binder jetting 3D printing of challenging medicines: from low dose tablets to hydrophobic molecules, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 170 (2022) 144–159.
- S.Y. Chang, J. Jin, J. Yan, X. Dong, B. Chaudhuri, K. Nagapudi, A.W.K. Ma, Development of a pilot-scale HuskyJet binder jet 3D printer for additive manufacturing of pharmaceutical tablets, *Int. J. Pharm.* 605 (2021), 120791.
- T.V. de Oliveira, R.S. de Oliveira, J. Dos Santos, N.L. Funk, C.L. Petzhold, R.C. Beck, Redispersible 3D printed nanomedicines: an original application of the semisolid extrusion technique, *Int. J. Pharm.* 624 (2021), 122029.
- C. Zhu, Y. Tian, E. Zhang, X. Gao, H. Zhang, N. Liu, X. Han, Y. Sun, Z. Wang, A. Zheng, Semisolid extrusion 3D printing of propranolol hydrochloride gummy chewable tablets: an innovative approach to prepare personalized medicine for pediatrics, *AAPS PharmSciTech* 23 (2022) 166.
- E. Lepowski, S. Tasoglu, 3D printing for drug manufacturing: a perspective on the future of pharmaceuticals, *Int J Bioprint* 4 (2017) 119.
- A.M.E. Arefin, N.R. Khatri, N. Kulkarni, P.F. Egan, Polymer 3D printing review: materials, process, and design strategies for medical applications, *Polymers* 13 (2021) 1499.
- S. Borandeh, B. van Bochove, A. Teotia, J. Seppälä, Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 173 (2021) 349–373.
- S. Cailleaux, N.M. Sanchez-Ballester, Y.A. Gueche, B. Bataille, I. Soulaïrol, Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines, *J. Contr. Release* 330 (2021) 821–841.
- N. Nashed, M. Lam, A. Nokhodchi, A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing, *Int. J. Pharm.* 596 (2021), 120237.
- G.G. Buyukgoz, D. Soffer, J. Defend, G.M. Pizzano, R.N. Davé, Exploring tablet design options for tailoring drug release and dose via fused deposition modeling (FDM) 3D printing, *Int. J. Pharm.* 591 (2020), 119987.
- A.G. Tabriz, U. Nandi, A.P. Hurt, H.W. Hui, S. Karki, Y. Gong, S. Kumar, D. Douroumis, 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment, *Int. J. Pharm.* 593 (2021), 120147.
- H. Windolf, R. Chamberlain, J. Breitkreutz, J. Quodbach, 3D printed mini-floating-poly pill for Parkinson's disease: combination of levodopa, benserazide, and pramipexole in various dosing for personalized therapy, *Pharmaceutics* 14 (2022) 931.
- C. Parulski, O. Jennotte, A. Lechanteur, B. Evrard, Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: where are we now? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 175 (2021), 113810.
- G.M. Khalid, N. Billa, Solid dispersion formulations by FDM 3D printing-A review, *Pharmaceutics* 14 (2022) 690.
- N. Scoutaris, S.A. Ross, D. Douroumis, 3D printed "starmix" drug loaded dosage forms for paediatric applications, *Pharm. Res. (N. Y.)* 35 (2018) 34.
- K. Thanawuth, L. Suthapitaksakul, S. Konthong, S. Sutirungwong, K. Huanbutta, C.R. Dass, P. Sriamornsak, Impact of drug loading method on drug release from 3D-printed tablets made from filaments fabricated by hot-melt extrusion and impregnation processes, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1607.
- H. Windolf, R. Chamberlain, J. Quodbach, Predicting drug release from 3D printed oral medicines based on the surface area to volume ratio of tablet geometry, *Pharmaceutics* 13 (2021) 1453.
- T. Tranová, J. Pyteraf, M. Kurek, W. Jamróz, W. Brniak, D. Spalóvska, J. Loskot, K. Jurkiewicz, J. Grelska, D. Kramarczyk, J. Mužíková, M. Paluch, R. Jachowicz, Fused deposition modeling as a possible approach for the preparation of orodispersible tablets, *Pharmaceutics* 15 (2022) 69.
- J. Krause, L. Müller, D. Sarwinka, A. Seiditz, M. Sznitowska, W. Weitschies, 3D printing of mini tablets for pediatric use, *Pharmaceutics* 14 (2021) 143.
- J.M. Vasoya, H.H. Desai, S.G. Gunaeste, J. Tillotson, D. Kelemen, D.M. Dalrymple, A.T.M. Serajuddin, Development of solid dispersion by hot melt extrusion using mixtures of polyoxyglycerides with polymers as carriers for increasing dissolution rate of a poorly soluble drug model, *J. Pharmacol. Sci.* 108 (2019) 888–896.
- M. Maniruzzaman, J.S. Boateng, B.Z. Chowdhry, M.J. Snowden, D. Douroumis, A review on the taste masking of bitter APIs: hot-melt extrusion (HME) evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 40 (2014) 145–156.
- H. Ponsar, R. Wiedley, J. Quodbach, Hot-melt extrusion process fluctuations and their impact on critical quality attributes of filaments and 3D-printed dosage forms, *Pharmaceutics* 12 (2020) 511.
- A.G. Tabriz, N. Scoutaris, Y. Gong, H.W. Hui, S. Kumar, D. Douroumis, Investigation on hot melt extrusion and prediction on 3D printability of pharmaceutical grade polymers, *Int. J. Pharm.* 604 (2021), 120755.
- J.M. Nasreddin, N. Wellner, M. Alhijaj, P. Belton, S. Qi, Development of a simple mechanical screening method for predicting the feedability of a pharmaceutical FDM 3D printing filament, *Pharm. Res. (N. Y.)* 35 (2018) 151.
- L.A. Junqueira, A.G. Tabriz, F.J. Raposo, L.R. Carobini, U.P. Vaz, M.A.F. Brandão, D. Douroumis, N.R.B. Raposo, Coupling of fused deposition modeling and inkjet printing to produce drug loaded 3D printed tablets, *Pharmaceutics* 14 (2022) 159.
- T.C. Okwuosa, C. Soares, V. Gollwitzer, R. Habashy, P. Timmins, M.A. Alhnan, On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing, *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 118 (2018) 134–143.
- V. Linares, M. Casas, I. Printifles Caraballo, 3D printed systems combining fused deposition modeling and injection volume filling. Application to colon-specific drug delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 134 (2019) 138–143.
- G.K. Eleftheriadis, P.K. Monou, N. Bouropoulos, J. Boetker, J. Rantanen, J. Jacobsen, I.S. Vizirianakis, D.G. Fatouros, Fabrication of mucoadhesive buccal

- films for local administration of ketoprofen and lidocaine hydrochloride by combining fused deposition modeling and inkjet printing, *J. Pharmaceut. Sci.* 109 (2020) 2757–2766.
- [56] G.K. Eleftheriadis, C.S. Katsiotis, D.A. Andreadis, D. Tzetzis, C. Ritzoulis, N. Bouropoulos, D. Kanellopoulou, E.G. Andriotis, J. Tsibouklis, D.G. Fatouros, Inkjet printing of a thermolabile model drug onto FDM-printed substrates: formulation and evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 46 (2020) 1253–1264.
- [57] F.D.A. Size, Shape, and other physical attributes of generic tablets and capsules: guidance for industry, Available online: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377938.pdf>, (Accessed 20 May 2022).
- [58] K. Kabeya, H. Satoh, S. Hori, Y. Sawada, Experimental study on patient preferences regarding the shape and size of medical tablets and capsules using three-dimensionally printed plastic model formulations, *Patient Prefer. Adherence* 15 (2021) 863–870.
- [59] L.A. Junqueira, F.J. Raposo, U.P. Vaz, M.A.F. Brandão, N.R.B. Raposo, Fabrication of oral low-dose minoxidil printlets using a novel single-step process, *J. Multidiscip. Eng. Sci. Technol.* 6 (2019) 10466–10470.
- [60] National Center for Biotechnology Information, PubChem compound summary for CID 11199, polyvinyl alcohol, Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyvinyl-alcohol>, (Accessed 31 May 2022).
- [61] N. Scoutaris, M. Malamataris, A. Letellier, D. Douroumis, Jet dispensing of multi-layered films for the co-delivery of three antihypertensive agents, *Drug Deliv. Transl. Res.* 8 (2018) 32–42.
- [62] F. Hafezi, N. Scoutaris, D. Douroumis, J. Boateng, 3D printed chitosan dressing crosslinked with genipin for potential healing of chronic wounds, *Int. J. Pharm.* 560 (2019) 406–415.
- [63] N. Scoutaris, M. Snowden, D. Douroumis, Taste masked thin films printed by jet dispensing, *Int. J. Pharm.* 494 (2015) 619–622.
- [64] P. Tran, Y.C. Pyo, D.H. Kim, S.E. Lee, J.K. Kim, J.S. Park, Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs, *Pharmaceutics* 11 (2019) 132.
- [65] S.V. Bhujbal, B. Mitra, U. Jain, Y. Gong, A. Agrawal, S. Karki, L.S. Taylor, S. Kumar, Q. Tony Zhou, Pharmaceutical amorphous solid dispersion: a review of manufacturing strategies, *Acta Pharm. Sin. B* 11 (2021) 2505–2536.
- [66] F.N.S. Al-Helbshy, E. Başaran, R. Arslan, N. Öztürk, K. Erol, M. Demirel, Physicochemical characterization and pharmacokinetic evaluation of rosuvastatin calcium incorporated solid lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* 578 (2020), 119106.
- [67] R. González, M.A. Peña, N.S. Torres, G. Torrado, Design, development, and characterization of amorphous rosuvastatin calcium tablets, *PLoS One* 17 (2022), e0265263.
- [68] V.D. Vemuri, S. Lankalapalli, Cocrystal construction between rosuvastatin calcium and L-asparagine with enhanced solubility and dissolution rate, *Turk J Pharm Sci* 18 (2021) 790–798.
- [69] A.G. Olsson, Expanding options with a wider range of rosuvastatin doses, *Clin. Therapeut.* 28 (2006) 1747–1763.
- [70] S. Inam, M. Irfan, N.U.A. Lali, H. Khalid Syed, S. Asghar, I.U. Khan, S.U. Khan, M. S. Iqbal, I. Zaheer, A. Khames, H.A. Abou-Taleb, M.A.S. Abourehab, Development and characterization of Eudragit® EPO-based solid dispersion of rosuvastatin calcium to foresee the impact on solubility, dissolution and antihyperlipidemic activity, *Pharmaceutics* 15 (2022) 492.
- [71] International Council for Harmonisation Guideline on Q3C (R8) Residual Solvents Step 4 Version 2021, Available online, https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3CR8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf (accessed on 5 Ago 2022).
- [72] M. Karażniewicz-Lada, K. Bąba, F. Dolatowski, A. Dobrowolska, M. Rakicka, The polymorphism of statins and its effect on their physicochemical properties, *Polim. Med.* 48 (2018) 77–82.
- [73] F. Blatter, P.A.V.D. Schaaf, M. Szelagiewicz, Crystalline forms of rosuvastatin calcium salt, Available online: <https://patentimages.storage.googleapis.com/6a/79/4f/8154bdf8446548/WO2006079611A1.pdf>, 2006. (Accessed 28 May 2022).
- [74] Y. Li, M. Lu, C. Wu, PVP VA64 as a novel release-modifier for sustained-release mini-matrices prepared via hot melt extrusion, *Drug Deliv. Transl. Res.* 8 (2018) 1670–1678.
- [75] A. Merdoud, M. Mouffok, A. Mesli, N. Chafi, M. Chaiib, In vitro release study of 2-aminobenzothiazole from microspheres as drug carriers, *J. Serb. Chem. Soc.* 85 (2020) 531–545.

7 CONCLUSÃO

- Inicialmente, no primeiro artigo, o método manual desenvolvido produziu comprimidos de baixa dose de minoxidil dentro das especificações, com liberação do fármaco em cinco minutos. Além de possibilitar a personalização das dosagens e demonstrar vantagens frente à impregnação tradicional (menor tempo do processo, menor quantidade de fármaco desperdiçado e possibilidade da utilização de fármacos termolábeis).
- No segundo artigo, a automatização do método promoveu um processo preciso e reprodutível, enquanto controla a deposição do fármaco. Os resultados demonstraram que a miscibilidade do solvente (etanol absoluto ou 70%) com o biopolímero (PVA) exerce papel fundamental, podendo levar a deposição de cristais de minoxidil na superfície do comprimido ou absorção do IFA na matriz polimérica. Como consequência, os comprimidos de minoxidil apresentaram perfis de liberação diferentes (liberação sustentada ou liberação inicial brusca) influenciados pela concentração de etanol empregada no processo.
- Finalmente, no terceiro artigo, foram produzidos comprimidos de rosuvastatina com dose e perfil de liberação personalizados, com uso de três polímeros diferentes. Os resultados demonstraram que o IFA estava molecularmente disperso nas tintas depositadas. Além disso, várias taxas de dissolução foram obtidas, as quais são dependentes da solubilidade do polímero no meio de dissolução e da concentração do fármaco. A abordagem desenvolvida permitiu a utilização de polímeros de grau farmacêutico que não podem ser empregados sozinhos por FDM, devido à sua baixa *printabilidade*. Ainda, foi possível personalizar a dose e ajustar as quantidades de IFAs depositados (de 5 a 15mg) por meio da quantidade de tinta depositada.

REFERÊNCIAS

- ABACI, A.; GEDEON, C.; KUNA, A.; GUVENDIREN, M. Additive Manufacturing of Oral Tablets: technologies, materials and printed tablets. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 156-183, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13020156>.
- ABBADY, H.; KLINKENBERG, E.; MOEL, L.; NICOLAI, N.; STELT, M.; VERHULST, A.; MAAL, T.; BROUWERS, L. 3D-printed prostheses in developing countries: a systematic review. **Prosthetics & Orthotics International**, v. 46, n. 1, p. 19-30, 2022. <http://dx.doi.org/10.1097/pxr.0000000000000057>.
- ABDELLA, S.; YOUSSEF, S.H.; AFINJUOMO, F.; SONG, Y.; FOULADIAN, P.; UPTON, R.; GARG, S. 3D Printing of Thermo-Sensitive Drugs. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1524-1551, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13091524>.
- AITA, I.E.; RAHMAN, J.; BREITKREUTZ, J.; QUODBACH, J. 3D-Printing with precise layer-wise dose adjustments for paediatric use via pressure-assisted microsyringe printing. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 157, p. 59-65, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.09.012>.
- ALEXANDER, A.E.; WAKE, N.; CHEPELEV, L.; BRANTNER, P.; RYAN, J.; WANG, KC. A guideline for 3D printing terminology in biomedical research utilizing ISO/ASTM standards. **3D Printing In Medicine**, v. 7, n. 1, p. 8-14, 2021. <http://dx.doi.org/10.1186/s41205-021-00098-5>.
- AL-HEIBSHY, F.N.S.; BAŞARAN, E.; ARSLAN, R.; ÖZTÜRK, N.; EROL, K.; DEMIREL, M. Physicochemical characterization and pharmacokinetic evaluation of rosuvastatin calcium incorporated solid lipid nanoparticles. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 578, p. 119106-119117, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119106>.
- ALLAHHAM, N.; FINA, F.; MARCUTA, C.; KRASCHEW, L.; MOHR, W.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W.; GOYANES, A. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, p. 110-123, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020110>.
- ALONZO, M.; KHOURY, R.E.I.; NAGIAH, N.; THAKUR, V.; CHATTOPADHYAY, M.; JODDAR, B. 3D Biofabrication of a Cardiac Tissue Construct for Sustained Longevity and Function. **Acs Applied Materials & Interfaces**, v. 14, n. 19, p. 21800-21813, 2022. <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.1c23883>.
- ALZAHIRANI, A.; NARALA, S.; YOUSSEF, A.A.A.; NYAVANANDI, D.; BANDARI, S.; MANDATI, P.; ALMOTAIRY, A.; ALMUTAIRI, M.; REPKA, M. Fabrication of a shell-core fixed-dose combination tablet using fused deposition modeling 3D printing. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 177, p. 211-223, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.07.003>.

ANALYTIK. **Nano-Plotter Microarray Printer**. 2022. Disponível em: <https://analytik.co.uk/product/non-contact-nanolitre-dispensing-nano-plotter/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

AMEKYEYEH, H.; TARLOCHAN, F.; BILLA, N. Practicality of 3D Printed Personalized Medicines in Therapeutics. **Frontiers In Pharmacology**, v. 12, p. 646836-646848, 2021. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.646836>.

APRECIA PHARMACEUTICALS. **Zipdose technology the world's first 3dp dosage form**. Disponível em: <https://www.aprecia.com/technology/zipdose>. Acesso em: 21 jul. 2022.

ARAFAT, B.; QINNA, N.; CIESZYNSKA, M.; FORBES, RT.; ALHNAN, MA. Tailored on demand anti-coagulant dosing: an in vitro and in vivo evaluation of 3d printed purpose-designed oral dosage forms. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 128, p. 282-289, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.04.010>.

ARAÚJO, M.; SA-BARRETO, L.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G.; CUNHA-FILHO, M. The Digital Pharmacies Era: how 3d printing technology using fused deposition modeling can become a reality. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 3, p. 128-142, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11030128>.

AREFIN, A.M. E.; KHATRI, N.R.; KULKARNI, N.; EGAN, P.F. Polymer 3D Printing Review: materials, process, and design strategies for medical applications. **Polymers**, v. 13, n. 9, p. 1499-1523, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/polym13091499>.

ARULDASS, S. Hydrolysis of Polyvinyl Acetate into Polyvinyl Alcohol. **Research Communication in Engineering Science & Technology**, v. 3, p. 10, 2020.

AWAD, A.; FINA, F.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, AW. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 586, p. 119594-119608, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.

AWAD, A.; YAO, A.; TRENFIELD, S.J.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. 3D Printed Tablets (Printlets) with Braille and Moon Patterns for Visually Impaired Patients. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, p. 172-186, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020172>.

AZLIN, M.N.M.; ILYAS, R.A.; ZUHRI, M.Y.M.; SAPUAN, S.M.; HARUSSANI, M. M.; SHARMA, S.; NORDIN, A.H.; NURAZZI, N.M.; AFIQAH, A.N. 3D Printing and Shaping Polymers, Composites, and Nanocomposites: a review. **Polymers**, v. 14, n. 1, p. 180-217, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14010180>.

BAGHERI, A.; JIN, J. Photopolymerization in 3D Printing. *Acs Applied Polymer Materials*, v. 1, n. 4, p. 593-611, 2019. **American Chemical Society (ACS)**. <http://dx.doi.org/10.1021/acsapm.8b00165>.

BANDARI, S.; NYAVANANDI, D.; DUMPA, N.; REPKA, MA. Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: critical properties for successful performance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 172, p. 52-63, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.006>.

BARBER, B.W.; DUMONT, C.; CAISSE, P.; SIMON, G.P.; BOYD, B.J. A 3D-Printed Polymer–Lipid-Hybrid Tablet towards the Development of Bespoke SMEDDS Formulations. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 12, p. 2107-2126, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122107>.

BARDOT, M.; SCHULZ, MD. Biodegradable Poly(Lactic Acid) Nanocomposites for Fused Deposition Modeling 3D Printing. **Nanomaterials**, v. 10, n. 12, p. 2567-2587, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/nano10122567>.

BASIT, A.W.; TRENFIELD, S.J. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy. **Pharmaceutical Journal**. v. 308, n. 7959. 2022. <http://dx.doi.org/10.1211/PJ.2022.1.135581>

BEER, N.; HEGGER, I.; KAAE, S.; BRUIN, M.L; GENINA, N.; ALVES, T. L.; HOEBERT, J.; SPORRONG, S.K. Scenarios for 3D printing of personalized medicines - A case study. **Exploratory Research In Clinical And Social Pharmacy**, v. 4, p. 100073-100082, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100073>.

BOGDAN, E.; MICHORCZYK, P. 3D Printing in Heterogeneous Catalysis—The State of the Art. **Materials**, v. 13, n. 20, p. 4534-4557, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ma13204534>.

BOUDRIAU, S.; HANZEL, C.; MASSICOTTE, J.; SAYEGH, L.; WANG, J.; LEFEBVRE, M. Randomized Comparative Bioavailability of a Novel Three-Dimensional Printed Fast-Melt Formulation of Levetiracetam Following the Administration of a Single 1000-mg Dose to Healthy Human Volunteers Under Fasting and Fed Conditions. **Drugs In R&D**, v. 16, n. 2, p. 229-238, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-016-0132-1>.

BRAMBILLA, C.R. M.; OKAFOR-MUO, O.L.; HASSANIN, H.; ELSHAER, A. 3DP Printing of Oral Solid Formulations: a systematic review. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 358-383, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13030358>.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.6ª ed.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019, v.1, p.1-1504 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BREATHWAITE, E.; WEAVER, J.; ODANGA, J.; PENA-PONCE, M.D.; LEE, J.B. 3D Bioprinted Osteogenic Tissue Models for In Vitro Drug Screening. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3442-3457, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25153442>.

BUI, I.; BHATTACHARYA, A.; WONG, S.H.; SINGH, H.R.; AGARWAL, A. Role of Three-Dimensional Visualization Modalities in Medical Education. **Frontiers In Pediatrics**, v. 9, p. 760363-760370, 2021. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.760363>.

CADER, H.K.; RANCE, G.A.; ALEXANDER, M. R.; GONÇALVES, A.D.; ROBERTS, C.J.; TUCK, C.J.; WILDMAN, R.D. Water-based 3D inkjet printing of an oral pharmaceutical dosage form. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 564, p. 359-368, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.026>.

CAILLEAUX, S.; SANCHEZ-BALLESTER, N.M.; GUECHE, Y.A.; BATAILLE, B.; SOULAIROL, I. Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. **Journal Of Controlled Release**, v. 330, p. 821-841, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.056>.

CERDA, J.R.; ARIFI, T.; AYYOUBI, S.; KNIEF, P.; BALLESTEROS, M.P; KEEBLE, W.; BARBU, E.; HEALY, A.M.; LALATSA, A.; SERRANO, DR. Personalised 3D Printed Medicines: optimising material properties for successful passive diffusion loading of filaments for fused deposition modelling of solid dosage forms. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 345-369, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12040345>.

CHAROO, N.A.; ALI, S.F.B.; MOHAMED, E.M.; KUTTOLAMADOM, M.A.; OZKAN, T.; KHAN, M.A.; RAHMAN, Z. Selective laser sintering 3D printing – an overview of the technology and pharmaceutical applications. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 46, n. 6, p. 869-877, 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2020.1764027>.

CHIULAN, I.; FRONE, A.N.; BRANDABUR, C.; PANAITESCU, D.M. Recent Advances in 3D Printing of Aliphatic Polyesters. **Bioengineering**, v. 5, n. 1, p. 2-18, 2017. <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering5010002>.

CHONG, S.; SMITH, A.A.; ZELIKIN, A.N. Microstructured, Functional PVA Hydrogels through Bioconjugation with Oligopeptides under Physiological Conditions. **Small**, v. 9, n. 6, p. 942-950, 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/smll.201201774>.

CHOU, W.; GAMBOA, A.; MORALES, J.O. Inkjet printing of small molecules, biologics, and nanoparticles. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 600, p. 120462-120476, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120462>.

CHU, H.; YANG, W.; SUN, L.; CAI, S.; YANG, R.; LIANG, W.; YU, H.; LIU, L. 4D Printing: a review on recent progresses. **Micromachines**, v. 11, n. 9, p. 796-826, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/mi11090796>.

CORDUAS, F.; MATHEW, E.; MCGLYNN, R.; MARIOTTI, D.; LAMPROU, D.A.; MANCUSO, E. Melt-extrusion 3D printing of resorbable levofloxacin-loaded meshes: emerging strategy for urogynaecological applications. **Materials Science And Engineering: C**, v. 131, p. 112523-112536, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.112523>.

CRİŞAN, A.G.; PORFIRE, A.; AMBRUS, R.; KATONA, G.; RUS, L.M.; PORAV, A.S.; ILYÉS, K.; TOMUŢĂ, I. Polyvinyl Alcohol-Based 3D Printed Tablets: novel insight into the influence of polymer particle size on filament preparation and drug release performance. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 418-440, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ph14050418>.

DALY, R.; HARRINGTON, T.S.; MARTIN, G.D.; HUTCHINGS, I.M. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 554-567, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017>.

DEY, M.; OZBOLAT, I.T. 3D bioprinting of cells, tissues and organs. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1423-1426, 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70086-y>.

DOMSTA, V.; SEIDLITZ, A. 3D-Printing of Drug-Eluting Implants: an overview of the current developments described in the literature. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 4066-4096, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26134066>.

DUMPA, N.; BUTREDDY, A.; WANG, H.; KOMANDURI, N.; BANDARI, S.; REPKA, M.A. 3D printing in personalized drug delivery: an overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 600, p. 120501-120516, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120501>.

ELEFThERIADIS, G.K.; KANTARELIS, E.; MONOU, P.K.; ANDRIOTIS, E.G.; BOUROPOULOS, N.; TZIMTZIMIS, E.K.; TZETZIS, D.; RANTANEN, J.; FATOUROS, D.G. Automated digital design for 3D-printed individualized therapies. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 599, p. 120437-120449, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120437>.

ESHKALAK, S.K.; GHOMI, E.R.; DAI, Y.; CHOUDHURY, D.; RAMAKRISHNA, S. The role of three-dimensional printing in healthcare and medicine. **Materials & Design**, v. 194, p. 108940-108955, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108940>.

EVANS, S.E.; HARRINGTON, T.; RIVERO, M.C.R; ROGNIN, E.; TULADHAR, T.; DALY, R. 2D and 3D inkjet printing of biopharmaceuticals – A review of trends and future perspectives in research and manufacturing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 599, p. 120443-120459, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120443>.

FABRX. **Printlets**. Disponível em: <https://www.fabrx.co.uk/printlets/>. Acesso em: 15 ago. 2022.

FDA. **Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules: guidance for industry. Guidance for Industry**. 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/87344/download>. Acesso em: 09 ago. 2022.

FINA, F.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, Abdul W. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1-2, p. 285-293, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>.

FLASHFORGE. **Dreamer NX: Powerful, Elegant, Easy to use**. 2022. Disponível em: <https://www.flashforge.com/product-detail/flashforge-dreamer-nx-3d-printer>. Acesso em: 08 ago. 2022.

GAO, G.; XU, F.; XU, J.; TANG, G.; LIU, Z. A Survey of the Influence of Process Parameters on Mechanical Properties of Fused Deposition Modeling Parts. **Micromachines**, v. 13, n. 4, p. 553-581, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/mi13040553>.

GEORGANTZINOS, S.K.; GIANNOPOULOS, G.I.; BAKALIS, P.A. Additive Manufacturing for Effective Smart Structures: the idea of 6d printing. **Journal Of Composites Science**, v. 5, n. 5, p. 119-130, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/jcs5050119>.

GIOUMOUXOUZIS, C.I.; BAKLAVARIDIS, A.; KATSAMENIS, O.L.; MARKOPOULOU, C.K.; BOUROPOULOS, N.; TZETZIS, D.; FATOUROS, D.G. A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 120, p. 40-52, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.020>.

GRAND VIEW RESEARCH INC. **3D Printed Drugs Market Size, Share & Trends Analysis Report By Technology (Inkjet Printing, Zipdose Technology, Stereolithography), By Application (Orthopedic, Neurology), By End-use, Region, And Segment Forecasts, 2022 – 2030**. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/3d-printed-drugs-market-report>. Acesso em: 25 jul. 2022.

GOH, O.; GOH, W.; LIM, S.; HOO, G.; LIEW, R.; NG, Tat. Preferences of Healthcare Professionals on 3D-Printed Tablets: a pilot study. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1521-1536, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14071521>.

GONZÁLEZ, R.; PEÑA, M.Á.; TORRES, N.S.; TORRADO, G. Design, development, and characterization of amorphous rosuvastatin calcium tablets. **PLoS One**. 2022, 17, e0265263.

GOOLE, J.; AMIGHI, K. 3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 499, n. 1-2, p. 376-394, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.

GOULART, E.; CAIRES-JUNIOR, L.C.; TELLES-SILVA, K.A.; ARAUJO, B. H.S.; ROCCO, S.A; SFORCA, M.; SOUSA, I.L.; KOBAYASHI, G.; MUSSO, C.M.; ASSONI, A.F.. 3D bioprinting of liver spheroids derived from human induced pluripotent stem cells sustain liver function and viability in vitro. **Biofabrication**, v. 12, n. 1, p. 015010-015022. <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/ab4a30>.

GOVENDER, R.; ABRAHMSÉN-ALAMI, S.; FOLESTAD, S.; LARSSON, A. High Content Solid Dispersions for Dose Window Extension: a basis for design flexibility in fused deposition modelling. **Pharmaceutical Research**, v. 37, n. 1, p. 9-19, 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-019-2720-6>.

GOVENDER, R.; KISSI, E.O.; LARSSON, A.; THO, I. Polymers in pharmaceutical additive manufacturing: a balancing act between printability and product performance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 177, p. 113923-113950, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.113923>.

GOYANES, A.; BUANZ, A.B.M.; BASIT, A.W.; GAISFORD, S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 476, n. 1-2, p. 88-92, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044>.

GOYANES, A.; DET-AMORNROT, U.; WANG, J.; BASIT, A.W.; GAISFORD, S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. **Journal Of Controlled Release**, v. 234, p. 41-48, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>.

GOYANES, A.; FINA, F.; MARTORANA, A.; SEDOUGH, D.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 527, n. 1-2, p. 21-30, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.021>.

GOYANES, A.; MADLA, C.M.; UMERJI, A.; PIÑEIRO, G.D.; MONTERO, J.M.G.; DIAZ, M.J.L.; BARCIA, M.G.; TAHERALI, F.; SÁNCHEZ-PINTOS, P.; COUCE, M. 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**, v. 567, p. 118497-118505, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>.

GOYANES, A.; MARTINEZ, P.R.; BUANZ, A.; BASIT, A.W.; GAISFORD, S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 657-663, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

GUECHE, Y.A.; SANCHEZ-BALLESTER, N.M.; CAILLEAUX, S.; BATAILLE, B.; SOULAIROL, I. Selective Laser Sintering (SLS), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms (SOFs) by 3D Printing. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, p. 1212-1238, 2021a. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13081212>.

GUECHE, Y.A.; SANCHEZ-BALLESTER, N.M.; BATAILLE, B.; AUBERT, A.; LECLERCQ, L.; ROSSI, J.; SOULAIROL, I. Selective Laser Sintering of Solid Oral Dosage Forms with Copovidone and Paracetamol Using a CO2 Laser. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 160-181, 2021b. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13020160>.

HALEEM, A.; GUPTA, P.; BAHL, S.; JAVAID, M.; KUMAR, L. 3D scanning of a carburetor body using COMET 3D scanner supported by COLIN 3D software: issues and solutions. **Materials Today: Proceedings**, v. 39, p. 331-337, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matpr.2020.07.427>.

HALEEM, A.; JAVAID, M.; VAISHYA, R. 5D printing and its expected applications in Orthopaedics. **Journal Of Clinical Orthopaedics And Trauma**, v. 10, n. 4, p. 809-810, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2018.11.014>.

HOEL, R.W.; CONNOLLY, R.M. Giddings; T., Paul Y. Polypharmacy Management in Older Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 96, n. 1, p. 242-256, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.012>.

IBRAHIM, M.; BARNES, M.; MCMILLIN, R.; COOK, D.W.; SMITH, S.; HALQUIST, M.; WIJESINGHE, D.; ROPER, T.D. 3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: drug loading, tablet design, and dissolution studies. **Aaps Pharmscitech**, v. 20, n. 5, p. 195-206, 2019. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-019-1400-5>.

IDRISS, A.I.B.; LI, J.; WANG, Y.; GUO, Y.; ELFAKI, E.A.; ADAM, S.A. Selective Laser Sintering (SLS) and Post-Processing of Prosopis Chilensis/Polyethersulfone Composite (PCPC). **Materials**, v. 13, n. 13, p. 3034-3048, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ma13133034>.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industria. **Impressão 3D: um panorama de pedidos de patente depositados em países do IBEPI**. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/uso-estrategico-da-pi/estudos-e-informacao-tecnologica/copy7_of_EsudiolImpresin3Dv.Portuguesa.pdf. Acesso em: 05 jun. 2023.

IPLYTICS. **Patent and litigation trends for 3D printing technologies**. 2019. Disponível em: <https://www.iplytics.com/wp-content/uploads/2019/03/Industry-report-IPLYtics-3D-Printing.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2023.

ISO/ASTM 52900:2021(en) **Additive manufacturing – General principles – Terminology**. 2021. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-2:v1:en>. Acesso em: 01 jul. 2022.

JAIN, A.; BANSAL, K.K.; TIWARI, A.; ROSLING, A.; ROSENHOLM, J.M. Role of Polymers in 3D Printing Technology for Drug Delivery - An Overview. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 42, p. 4979-4990, 2019. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612825666181226160040>.

JAKUS, A.E. An Introduction to 3D Printing—Past, Present, and Future Promise. **3D Printing In Orthopaedic Surgery**, p. 1-15, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-58118-9.00001-4>.

JAMRÓZ, W.; SZAFRANIEC, J.; KUREK, M.; JACHOWICZ, R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 9, p. 176-198, 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>.

JARVIE, D.; MAHMOUD, S. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam in Select Populations. **Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 149-176, 2018. <http://dx.doi.org/10.18433/jpps30081>.

JI, S.; GUVENDIREN, M. Complex 3D bioprinting methods. **Apl Bioengineering**, v. 5, n. 1, p. 011508-011531, 2021. <http://dx.doi.org/10.1063/5.0034901>.

JIMENEZ-CAUHE, J.; SACEDA-CORRALO, D.; RODRIGUES-BARATA, R.; HERMOSA-GELBARD, A.; MORENO-ARRONES, O.M.; FERNANDEZ-NIETO, D.; VAÑO-GALVAN, S. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male

androgenetic alopecia. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 81, n. 2, p. 648-649, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.054>.

KAČAREVIĆ, Z.; RIDER, P.; ALKILDANI, S.; RETNASINGH, S.; SMEETS, R.; JUNG, O.; IVANIĀLEVIĆ, Z.; BARBECK, M. An Introduction to 3D Bioprinting: possibilities, challenges and future aspects. **Materials**, v. 11, n. 11, p. 2199-2220, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/ma11112199>.

KAFLE, A.; LUIS, E.; SILWAL, R.; PAN, H.M.; SHRESTHA, P.L.; BASTOLA, A.K. 3D/4D Printing of Polymers: fused deposition modelling (fdm), selective laser sintering (sls), and stereolithography (sla). **Polymers**, v. 13, n. 18, p. 3101-3138, 2021. <https://doi.org/10.3390/polym13183101>

KABEYA, K.; SATOH, H.; HORI, S.; SAWADA, Y. Experimental Study on Patient Preferences Regarding the Shape and Size of Medical Tablets and Capsules Using Three-Dimensionally Printed Plastic Model Formulations. **Patient Preference and Adherence**, v. 15, p. 863-870, 2021. <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s306582>.

KARAKURT, I.; AYDOĞDU, A.; ÇDKRĐKCĐ, S.; OROZCO, J.; LIN, L. Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: a controlled release study. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 584, p. 119428-119437, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>

KARALIA, D.; SIAMIDI, A.; KARALIS, V.; VLACHOU, M. 3D-Printed Oral Dosage Forms: mechanical properties, computational approaches and applications. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1401-1438, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13091401>.

KHALAJ, R.; TABRIZ, A.G.; OKEREKE, M.I.; DOUROUMIS, D. 3D printing advances in the development of stents. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 609, p. 121153-121176, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121153>.

KHALED, S.A.; BURLEY, J.C.; ALEXANDER, M.R.; YANG, J.; ROBERTS, C.J. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. **Journal Of Controlled Release**, v. 217, p. 308-314, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

KONTA, A.; GARCÍA-PIÑA, M.; SERRANO, D. Personalised 3D Printed Medicines: which techniques and polymers are more successful?. **Bioengineering**, v. 4, n. 4, p. 79-95, 2017. <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering4040079>.

LANCET. Personalised medicine in the UK. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 1-1, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33261-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33261-0).

LI, Q.; GUAN, X.; CUI, M.; ZHU, Z.; CHEN, K.; WEN, H.; JIA, D.; HOU, J.; XU, W.; YANG, X. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1-2, p. 325-332, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.037>.

LUO, D.; LI, T.; WANG, H.; CHEN, Y. Three-Dimensional Printing of Personalized Nasal Stents for Patients With Cleft Lip. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 56, n. 4, p. 521-524, 2018. <http://dx.doi.org/10.1177/1055665618782804>.

LUPONE, F.; PADOVANO, E.; CASAMENTO, F.; BADINI, C. Process Phenomena and Material Properties in Selective Laser Sintering of Polymers: a review. **Materials**, v. 15, n. 1, p. 183-220, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/ma15010183>.

MACHEKPOSHTI, S.A.; MOHAVED, S.; NARAYAN, R.J. Inkjet dispensing technologies: recent advances for novel drug discovery. **Expert Opinion On Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p. 101-113, 2019. <http://dx.doi.org/10.1080/17460441.2019.1567489>.

MAHMOOD, A.; AKRAM, T.; CHEN, H.; CHEN, S. On the Evolution of Additive Manufacturing (3D/4D Printing) Technologies: materials, applications, and challenges. **Polymers**, v. 14, n. 21, p. 4698-4729, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14214698>.

MALLON, A.; FARNAN, T. A case report detailing the use of 3D printing technology in surgical planning and decision making in ENT surgery-an axial 3D first in Northern Ireland. **International Journal Of Surgery Case Reports**, v. 87, p. 106407-106410, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106407>.

MANIRUZZAMAN, M.; BOATENG, J.S.; SNOWDEN, M.J.; DOUROUMIS, D. A Review of Hot-Melt Extrusion: process technology to pharmaceutical products. **Isrn Pharmaceutics**, v. 2012, p. 1-9, 2012. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/436763>.

MATIJAŠIĆ, G.; GRETIĆ, M.; KEZERIC, K.; PETANJEK, J.; VUKELIĆ, E. Preparation of Filaments and the 3D Printing of Dronedarone HCl Tablets for Treating Cardiac Arrhythmias. **Aaps Pharmscitech**, v. 20, n. 8, p. 310-323, 2019. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-019-1522-9>.

MATOZINHOS, I.P.; MADUREIRA, A.A.C.; SILVA, G.F. MADEIRA, G.C.G.; OLIVEIRA, I.F.A.; CORRÊA, C.R. Impressão 3D: inovações no campo da medicina. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 1, n. 1, p. 143-162, 2017.

MAZZANTI, V.; MALAGUTTI, L.; MOLLICA, F. FDM 3D Printing of Polymers Containing Natural Fillers: a review of their mechanical properties. **Polymers**, v. 11, n. 7, p. 1094-1116, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/polym11071094>.

MAZZANTI, V.; MOLLICA, F. Rheological behavior of wood flour filled poly(lactic acid): temperature and concentration dependence. **Polymer Composites**, v. 40, n. 1, p. 169-176, 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/pc.24559>.

MELOCCHI, A.; PARIETTI, F.; MARONI, A.; FOPPOLI, A.; GAZZANIGA, A.; ZEMA, L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 509, n. 1-2, p. 255-263, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.036>.

MELOCCHI, A.; UBOLDI, M.; MARONI, A.; FOPPOLI, A.; PALUGAN, L.; ZEMA, L.; GAZZANIGA, A. 3D printing by fused deposition modeling of single- and multi-compartment hollow systems for oral delivery – A review. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 579, p. 119155-119169, 2020.

MELOCCHI, A.; UBOLDI, M.; INVERARDI, N.; BRIATICO-VANGOSA, F.; BALDI, F.; PANDINI, S.; SCALET, G.; AURICCHIO, F.; CERECA, M.; FOPPOLI, A. Expandable drug delivery system for gastric retention based on shape memory polymers: development via 4d printing and extrusion. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 571, p. 118700-118700, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118700>.

MENDES-FELIPE, C.; OLIVEIRA, J.; ETXEBARRIA, I.; VILAS-VILELA, J.L.; LANCEROS-MENDEZ, S. State-of-the-Art and Future Challenges of UV Curable Polymer-Based Smart Materials for Printing Technologies. **Advanced Materials Technologies**, v. 4, n. 3, p. 1800618-1800634, 2019. <http://dx.doi.org/10.1002/admt.201800618>.

MORA-CASTAÑO, G.; MILLÁN-JIMÉNEZ, M.; LINARES, V.; CARABALLO, I. Assessment of the Extrusion Process and Printability of Suspension-Type Drug-Loaded Affinisol™ Filaments for 3D Printing. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, p. 871-888, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14040871>.

MUKHTARKHANOV, M.; PERVEEN, A.; TALAMONA, D. Application of Stereolithography Based 3D Printing Technology in Investment Casting. **Micromachines**, v. 11, n. 10, p. 946-973, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/mi11100946>.

NASCIMENTO, I.; HARRIES, M.; ROCHA, V.B.; THOMPSON, J.Y.; WONG, C.H.; VARKANEH, H.K.; GUIMARÃES, N.S.; ROCHA ARANTES, A.J.; MARCOLINO, M.S. Effect of Oral Minoxidil for Alopecia: Systematic Review. **International Journal Of Trichology**, v. 12, n. 4, p. 147-155, 2020. http://dx.doi.org/10.4103/ijt.ijt_19_20.

NASEREDDIN, J.M.; WELLNER, N.; ALHIJJAJ, M.; BELTON, P.; QI, S. Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 8, p. 151-164, 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-018-2432-3>.

NASHED, N.; LAM, M.; NOKHODCHI, A. A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing. **International Journal Of Pharmaceutics**, 596, p. 120237-120249, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120237>.

NATH, S.D.; NILUFAR, S. An Overview of Additive Manufacturing of Polymers and Associated Composites. **Polymers**, v. 12, n. 11, p. 2719-2752, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/polym12112719>.

NORMAN, J.; MADURAWA, R.D.; MOORE, C.M.V.; KHAN, M.A.; KHAIRUZZAMAN, A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3d-printed drug products.

Advanced Drug Delivery Reviews, v. 108, p. 39-50, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

OKAFOR-MUO, O.L.; HASSANIN, H.; KAYYALI, R.; ELSHAER, A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: numerous challenges with unique opportunities. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 12, p. 3535-3550, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

OKEREKE, M.; KHALAJ, R.; TABRIZ, A.G.; DOUROUMIS, D. Development of 3D printable bioresorbable coronary artery stents: a virtual testing approach. **Mechanics Of Materials**, v. 163, p. 104092-104106, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mechmat.2021.104092>.

OLADEJI, S.; MOHYLYUK, V.; JONES, D.S.; ANDREWS, G.P. 3D printing of pharmaceutical oral solid dosage forms by fused deposition: the enhancement of printability using plasticised hpmcas. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 616, p. 121553-121566, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121553>.

OLIVEIRA, T.V. **Tecnologias emergentes empregando polifenóis ou imatinibe: nanotecnologia e impressão 3D**. 2021. 149 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

OLSSON, A.G. Expanding options with a wider range of rosuvastatin doses. **Clinical Therapeutics**, v. 28, n. 11, p. 1747-1763, 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.004>.

OSOULI-BOSTANABAD, K.; ADIBKIA, K. Made-on-demand, complex and personalized 3D-printed drug products. **Bioimpacts**, v. 8, n. 2, p. 77-79, 2018. <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2018.09>.

PALEKAR, S.; NUKALA, P.K.; MISHRA, S.M.; KIPPING, T.; PATEL, K. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 556, p. 106-116, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.062>.

PAUL, G.M.; REZAIENIA, A.; WEN, P.; CONDOOR, S.; PARKAR, N.; KING, W.; KORAKIANITIS, T. Medical Applications for 3D Printing: Recent Developments. **Missouri Medicine**, v. 115, n. 1, p. 75-81, 2018.

PATEL, Shriya K.; KHODER, Mouhamad; PEAK, Matthew; ALHNNAN, Mohamed A. Controlling drug release with additive manufacturing-based solutions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 174, p. 369-386, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.020>.

PEDROZA-GONZÁLEZ, S.C; RODRIGUEZ-SALVADOR, M.; BENÍTEZ, B.E.P.; ALVAREZ, M.M.; SANTIAGO, G.T. Bioinks for 3D Bioprinting: a scientometric analysis of two decades of progress. **International Journal Of Bioprinting**, v. 7, n. 2, p. 337-361, 2021. <http://dx.doi.org/10.18063/ijb.v7i2.337>.

PERERA, E.; SINCLAIR, R. Treatment of chronic telogen effluvium with oral minoxidil: A retrospective study. **F1000Research**, v. 6, p. 1650-1659, 2017. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.11775.1>.

PEREIRA, G.G.; FIGUEIREDO, S.; FERNANDES, A.I.; PINTO, JF. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 795-858, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12090795>.

PITZANTI, G.; MATHEW, E.; ANDREWS, G.P; JONES, D.S.; LAMPROU, D.A. 3D Printing: an appealing technology for the manufacturing of solid oral dosage forms. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, n. 20, p. 1-22, 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/jpp/rgab136>.

PUGLIESE, R.; REGONDI, S. Artificial Intelligence-Empowered 3D and 4D Printing Technologies toward Smarter Biomedical Materials and Approaches. **Polymers**, v. 14, n. 14, p. 2794-2812, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14142794>.

RADHAKRISHNAN, J.; VARADARAJ, S.; DASH, S.K.; SHARMA, A.; VERMA, R.S. Organotypic cancer tissue models for drug screening: 3d constructs, bioprinting and microfluidic chips. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 5, p. 879-890, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2020.03.002>.

RAISE3D. **Pro2 3D Printer**. 2022. Disponível em: <https://www.raise3d.com/products/pro2-3d-printer/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

RAPOSO, F.J. **Desenvolvimento de um dispositivo tecnológico para a fabricação de filmes transdérmicos: possíveis aplicações para a terapêutica individualizada com tadalafila**. 2016. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

RANDOLPH, M.; TOSTI, A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 84, n. 3, p. 737-746, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1009>.

ROBLES-MARTINEZ, P.; XU, X.; TRENFIELD, S.J.; AWAD, A.; GOYANES, A.; TELFORD, R.; BASIT, A.W.; GAISFORD, S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 6, p. 274-290, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>.

SADIA, M.; ARAFAT, B.; AHMED, W.; FORBES, R.T.; ALHMAN, MA. Channelled tablets: an innovative approach to accelerating drug release from 3d printed tablets. **Journal Of Controlled Release**, v. 269, p. 355-363, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022>.

SANTOS, J.; SILVA, G.S.; VELHO, M.C.; BECK, R.C.R. Eudragit®: a versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3d printing processes in pharmaceutics.

Pharmaceutics, v. 13, n. 9, p. 1424-1460, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13091424>.

SAVIANO, M.; AQUINO, R.P.; GAUDIO, P.; SANSONE, F.; RUSSO, P. Poly(vinyl alcohol) 3D printed tablets: the effect of polymer particle size on drug loading and process efficiency. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 561, p. 1-8, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.025>.

SAVINI, A.; SAVINI, G.G. A short history of 3D printing, a technological revolution just started. **4th IEEE Reg 8 Conf Hist Electrotechnol**, 2015. <https://doi.org/10.1109/HISTELCON.2015.7307314>.

SCOUTARIS, N.; NION, A.; HURT, A.; DOUROUMIS, D. Jet dispensing as a high throughput method for rapid screening and manufacturing of cocrystals. **Crystengcomm**, v. 18, n. 27, p. 5079-5082, 2016b. <http://dx.doi.org/10.1039/c6ce00664g>.

SCOUTARIS, N.; ROSS, S.A.; DOUROUMIS, D. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 2, p. 34-45, 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>.

SCOUTARIS, N.; ROSS, S.; DOUROUMIS, D. Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 8, p. 1799-1816, 2016a. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-1931-3>.

SHAKIBANIA, S.; GHAZANFARI, L.; RAEESZADEH-SARMAZDEH, M.; KHAKBIZ, M. Medical application of biomimetic 4D printing. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 4, p. 521-534, 2021. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2020.1862179>.

SHAQOUR, B.; SAMARO, A.; VERLEIJE, B.; BEYERS, K.; VERVAET, C.; COS, P. Production of Drug Delivery Systems Using Fused Filament Fabrication: a systematic review. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 517-533, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12060517>.

SIMÕES, M.F.; PINTO, R.M. A.; SIMÕES, S. Hot-Melt Extrusion: a roadmap for product development. **Aaps Pharmscitech**, v. 22, n. 5, p. 184-204, 2021. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-021-02017-7>.

SILVA, M.N.; RAMOS, P.M.; SILVA, M.R.; SILVA, R.N.; RAPOSO, N.R.B. Randomized clinical trial of low-dose oral minoxidil for the treatment of female pattern hair loss: 0.25 mg versus 1 mg. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, v. 87, n. 2, p. 396-399, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.017>.

SKOWYRA, J.; PIETRZAK, K.; ALHNAN, M.A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, p. 11-17, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>.

SPRITAM. **Taking SPRITAM**. Disponível em: <https://spritam.com/taking-spritam/>. Acesso em: 21 jul. 2022.

STELT, M.; GROBUSCH, M.P.; KOROMA, A.R.; PAPENBURG, M.; KEBBIE, I.; SLUMP, C.H.; MAAL, T.J.J.; BROUWERS, L. Pioneering low-cost 3D-printed transtibial prosthetics to serve a rural population in Sierra Leone – an observational cohort study. **Eclinicalmedicine**, v. 35, p. 100874-100885, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100874>.

SU, A.; AL'AREF, S.J. History of 3D Printing. **3D Printing Applications In Cardiovascular Medicine**, p. 1-10, 2018.

SUCHONWANIT, P.; THAMMARUCHA, S.; LEERUNYAKUL, K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. **Drug Design, Development And Therapy**, v. 13, p. 2777-2786, 2019. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s214907>.

ULLAH, A.; TASHI; KUBO, A.; HARIB, K. Tutorials for Integrating 3D Printing in Engineering Curricula. **Education Sciences**, v. 10, n. 8, p. 194-212, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/educsci10080194>.

TABRIZ, A.G; DOUROUMIS, D. Recent advances in 3D printing for wound healing: a systematic review. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, v. 74, p. 103564-103585, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103564>.

TABRIZ, A.G.; NANDI, U.; HURT, A.P.; HUI, H.; KARKI, S.; GONG, Y.; KUMAR, S; DOUROUMIS, D. 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 593, p. 120147-120157, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120147>.

TABRIZ, A.G.; SCOUTARIS, N.; GONG, Y.; HUI, H.; KUMAR, S.; DOUROUMIS, D. Investigation on hot melt extrusion and prediction on 3D printability of pharmaceutical grade polymers. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 604, p. 120755-120766, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120755>.

TAGAMI, T.; FUKUSHIGE, K.; OGAWA, E.; HAYASHI, N.; OZEKI, T. 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 3, p. 357-364, 2017. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b16-00878>.

TAGAMI, T.; NAGATA, N.; HAYASHI, N.; OGAWA, E.; FUKUSHIGE, K.; SAKAI, N.; OZEKI, T. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1-2, p. 361-367, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.057>.

TAMBE, S.; JAIN, D.; AGARWAL, Y.; AMIN, P. Hot-melt extrusion: highlighting recent advances in pharmaceutical applications. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, v. 63, p. 102452-102483, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102452>.

TAN, D.; 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. 4, p. 203-226, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>.

TEJO-OTERO, A.; BUJ-CORRAL, I.; FENOLLOSA-ARTÉS, F. 3D Printing in Medicine for Preoperative Surgical Planning: a review. **Annals Of Biomedical Engineering**, v. 48, n. 2, p. 536-555, 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-019-02411-0>.

THANAWUTH, K.; SUTTHAPITAKSAKUL, L.; KONTHONG, S.; SUTTIRUENGWONG, S.; HUANBUTTA, K.; DASS, C.R.; SRIAMORNSAK, P. Impact of Drug Loading Method on Drug Release from 3D-Printed Tablets Made from Filaments Fabricated by Hot-Melt Extrusion and Impregnation Processes. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, p. 1607-1620, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13101607>.

TRADEMARKELITE. **Printlets United Kingdom Trademark Information**. Disponível em: <https://www.trademarkelite.com/uk/trademark/trademark-detail/UK00003131018/Printlets>. Acesso em: 15 ago. 2022.

TRENFIELD, S.J.; AWAD, A.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. 3D Printing Pharmaceuticals: drug development to frontline care. **Trends In Pharmacological Sciences**, v. 39, n. 5, p. 440-451, 2018b. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>.

TRENFIELD, S.J.; AWAD, A.; MADLA, C.M.; HATTON, G.B.; FIRTH, J.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. Shaping the future: recent advances of 3d printing in drug delivery and healthcare. **Expert Opinion On Drug Delivery**, v. 16, n. 10, p. 1081-1094, 2019. <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.

TRENFIELD, S.J.; MADLA, C.M.; BASIT, A.W.; GAISFORD, S. Binder Jet Printing in Pharmaceutical Manufacturing. In: Basit, A., Gaisford, S. (eds) 3D Printing of Pharmaceuticals. **AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series**, vol 31. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_3.

TRIACCA, A.; PITZANTI, G.; MATHEW, E.; CONTI, B.; DORATI, R.; LAMPROU, D.A. Stereolithography 3D printed implants: a preliminary investigation as potential local drug delivery systems to the ear. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 616, p. 121529-121540, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121529>.

TYLER, B.; GULLOTTI, D.; MANGRAVITI, A.; UTSUKI, T.; BREM, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 163-175, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.018>.

UDDIN, M.J.; SCOUTARIS, N.; KLEPETSANIS, P.; CHOWDHRY, B.; PRAUSNITZ, M.R.; DOUROUMIS, D. Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of

anticancer agents. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 494, n. 2, p. 593-602, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.038>.

UNIFESP. **Mão3D - O Programa de próteses por impressão 3D que reúne tecnologia, inovação e inclusão social**. 2021. Disponível em: <https://caec.sjc.unifesp.br/institucional/mao-3d-prog>. Acesso em: 12 dez. 2022.

VALENCIA, L.; HERRERA, M.; LAMATA, M.; LEÓN, A.; DELGADO, F.; MOLINA, S. Synthesis of Silver Nanocomposites for Stereolithography: in situ formation of nanoparticles. **Polymers**, v. 14, n. 6, p. 1168-1182, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/polym14061168>.

VASILADIS, A.V.; KOUKOULIAS, N.; KATAKALOS, K. From Three-Dimensional (3D)- to 6D-Printing Technology in Orthopedics: science fiction or scientific reality?. **Journal Of Functional Biomaterials**, v. 13, n. 3, p. 101-107, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/jfb13030101>.

VAZ, V.M.; KUMAR, L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. **Aaps Pharmscitech**, v. 22, n. 1, p. 49-71, 2021.

VEMURI, V.D.; LANKALAPALLI, S. Cocrystal Construction Between Rosuvastatin Calcium and L-asparagine with Enhanced Solubility and Dissolution Rate. **Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 6, p. 790-798, 2021. <http://dx.doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.62333>.

VENTOLA, C.L. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 10, p. 704-711, 2014.

VILLANI, A.; FABBROCINI, G.; OCAMPO-CANDIANI, J.; RUGGIERO, A.; OCAMPO-GARZA, S.S. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: In search of the perfect dose. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, v. 35, n. 7, p. 1485-1492, 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17216>.

WANG, Y.; XU, Z.; WU, D.; BAI, J. Current Status and Prospects of Polymer Powder 3D Printing Technologies. **Materials**, v. 13, n. 10, p. 2406-2425, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ma13102406>.

WANG, Z.; HAN, X.; CHEN, R.; LI, J.; GAO, J.; ZHANG, H.; LIU, N.; GAO, X.; ZHENG, A. Innovative color jet 3D printing of levetiracetam personalized paediatric preparations. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 374-386, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2021.02.003>.

WANG, Z.; YANG, Y. Application of 3D Printing in Implantable Medical Devices. **Biomed Research International**, v. 2021, p. 1-13, 2021. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6653967>.

WASTI, S.; ADHIKARI, S. Use of Biomaterials for 3D Printing by Fused Deposition Modeling Technique: a review. **Frontiers In Chemistry**, n. 8, p. 315-329, 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2020.00315>.

WINDOLF, H.; CHAMBERLAIN, R.; QUODBACH, J. Dose-independent drug release from 3D printed oral medicines for patient-specific dosing to improve therapy safety. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 616, p. 121555-121570, 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121555>.

WU, B.M.; BORLAND, S.W.; GIORDANO, R.A.; CIMA, L.G.; SACHS, E.M.; CIMA, M.J. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. **Journal Of Controlled Release**, v. 40, n. 1-2, p. 77-87, 1996. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00173-5](http://dx.doi.org/10.1016/0168-3659(95)00173-5).

XU, P.; LI, J.; MEDA, A.; OSEI-YEBOAH, F.; PETERSON, M.L.; REPKA, M.; ZHAN, X. Development of a quantitative method to evaluate the printability of filaments for fused deposition modeling 3D printing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 588, p. 119760-119770, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119760>.

XU, X.; AWAD, A.; ROBLES-MARTINEZ, P.; GAISFORD, S.; GOYANES, A.; BASIT, A.W. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. **Journal Of Controlled Release**, v. 329, p. 743-757, 2021a. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>.

XU, X.; GOYANES, A.; TRENFIELD, S.J.; DIAZ-GOMEZ, L.; ALVAREZ-LORENZO, C.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W. Stereolithography (SLA) 3D printing of a bladder device for intravesical drug delivery. **Materials Science And Engineering: C**, v. 120, p. 111773-111784, 2021b. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2020.111773>.

XU, X.; SEIJO-RABINA, A.; AWAD, A.; RIAL, C.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W.; GOYANES, A. Smartphone-enabled 3D printing of medicines. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 609, p. 121199-121210, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121199>.

XU, X.; ZHAO, J.; WANG, M.; WANG, L.; YANG, Junliang. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 12487-12495, 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-48921-8>.

YOUUMAN, S.; DANG, E.; JONES, M.; DURAN, D.; BRENSEKE, B. The Use of 3D Printers in Medical Education with a Focus on Bone Pathology. **Medical Science Educator**, v. 31, n. 2, p. 581-588, 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s40670-021-01222-0>.

ZAMBOULIS, A.; MICHAILEDIOU, G.; KOUMENTAKOU, I.; BIKIARIS, D.N. Polysaccharide 3D Printing for Drug Delivery Applications. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 145-177, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14010145>.

ZHANG, J.; FENG, X.; PATIL, H.; TIWARI, R.V.; REPKA, M.A. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 519, n. 1-2, p. 186-197, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA PERCEÇÃO DE MULHERES E GINECOLOGISTAS EM RELAÇÃO A ANÉIS VAGINAIS IMPRESSOS POR 3D

1 INTRODUÇÃO

A via vaginal de administração de fármacos é a mais comumente empregada no contexto de rotas de administração específicas para as mulheres. Seu uso acontece desde o Egito antigo e é atualmente utilizada tanto para exercer efeito local, como sistêmico (NEVES *et al.*, 2021). A mesma apresenta algumas vantagens quando comparada com as rotas oral e parenteral tradicionais, como por exemplo: i) autoadministração (WANG *et al.*, 2021); ii) diminuição dos efeitos adversos gastrintestinais; iii) administração de fármacos que possuem baixa biodisponibilidade oral; iv) contorna o efeito de primeira passagem no fígado (LAQUE *et al.*, 2019; POLONINI *et al.*, 2018); v) permite permeação de fármacos através da mucosa (LEYVA-GÓMEZ *et al.*, 2018); vi) propicia a utilização de dosagens menores em relação a via oral, e vii) viabiliza o uso de esquemas de dosagem prolongados, com liberação contínua do fármaco (SAHOO *et al.*, 2013).

Existem diferentes formas farmacêuticas no mercado para a administração vaginal, incluindo solução, emulsão, suspensão, creme, gel, óvulo/supositório, comprimido, anel vaginal e filme (TIETZ; KLEIN, 2019). O anel vaginal é um dispositivo polimérico flexível que promove a liberação controlada de fármacos por um período prolongado, podendo ser utilizado visando efeitos locais ou sistêmicos (MAJOR; MCCONVILLE, 2017; SHARIFZADEH *et al.*, 2020). Apresenta vantagens, como: segurança, aplicação local, poucos efeitos adversos, liberação controlada do fármaco e boa adesão do paciente devido à baixa frequência de administração (TIBONI *et al.*, 2021). Este dispositivo pode ser empregado visando diferentes efeitos biológicos, com a incorporação de fármacos distintos. Comercialmente, já estão disponíveis sete anéis, os quais são utilizados em sua maioria para reposição hormonal e como contraceptivos (MCBRIDE *et al.*, 2019). Além disso, um anel vaginal contendo dapavirina para a prevenção do vírus da imunodeficiência humana (HIV) está próximo de alcançar o mercado (WHO, 2020).

Os anéis vaginais são fabricados em larga escala, com geometria fixa (círculo), nos mesmos tamanhos e doses, sem levar em conta que as mulheres têm diferentes necessidades, hábitos, preferências e características físicas (FU *et al.*, 2018). Montgomery *et al.* (2019), por exemplo, avaliaram a preferência das mulheres em relação a quatro formas farmacêuticas vaginais e demonstraram que não havia uma única favorita (ou seja, houve uma variação da preferência), mostrando a

necessidade de um leque de opções para as usuárias finais. Portanto, o desenvolvimento de anéis vaginais personalizados pode trazer benefícios terapêuticos na promoção da saúde da mulher. No entanto, medicamentos sob medida são dificilmente fabricados na indústria farmacêutica tradicional.

Como abordado previamente no primeiro capítulo, devido a sua flexibilidade, a impressão 3D permite a produção de medicamentos personalizados, além da fabricação de geometrias mais complexas. Dessa forma, esta tecnologia é promissora para produzir anéis vaginais customizados, que atendam às necessidades e preferências das mulheres. O uso da impressão 3D para produzir anéis vaginais já tem sido investigado pela comunidade científica (FU *et al.*, 2018; WELSH *et al.*, 2019; JANUSZIEWICZ *et al.*, 2020; KOUTSAMANIS *et al.*, 2021; TIBONI *et al.*, 2021; ARANY *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2022). Em sua maioria, as pesquisas realizadas colocam em foco o desenvolvimento tecnológico dos anéis vaginais empregando a impressão 3D. No entanto, a avaliação das percepções das mulheres (pacientes) e ginecologistas (prescritores) em relação aos anéis vaginais impressos em 3D ainda não foi explorada. Diferentemente, para formas farmacêuticas de uso oral impressas em 3D, já existem pesquisas sobre a opinião dos seguintes sujeitos: pacientes gerais (GOYANES *et al.*, 2017), pacientes pediátricos (BRACKEN *et al.*, 2022), pacientes em polifarmácia (FASTØ *et al.*, 2019) e profissionais de saúde (GOH *et al.*, 2022; RAUTAMO *et al.*, 2020).

Na farmacoterapia, o paciente é crucial para alcançar o efeito terapêutico desejado, visto que ele é o responsável pelo controle do uso de sua medicação. Dessa forma, para favorecer a administração de medicamentos e contornar possíveis problemas, as necessidades e preferências do paciente devem ser levadas em consideração no design do produto farmacêutico (DRUMOND *et al.*, 2017). Como consequência, isso pode aumentar a aceitabilidade, o que tem um impacto significativo e positivo na adesão do paciente e pode melhorar, por exemplo, sua qualidade de vida (MENDITTO, 2020; STEGEMANN *et al.*, 2016). Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi investigar a aceitabilidade e preferências de mulheres e ginecologistas em relação a diferentes geometrias de anéis vaginais impressos em 3D.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SAÚDE DA MULHER

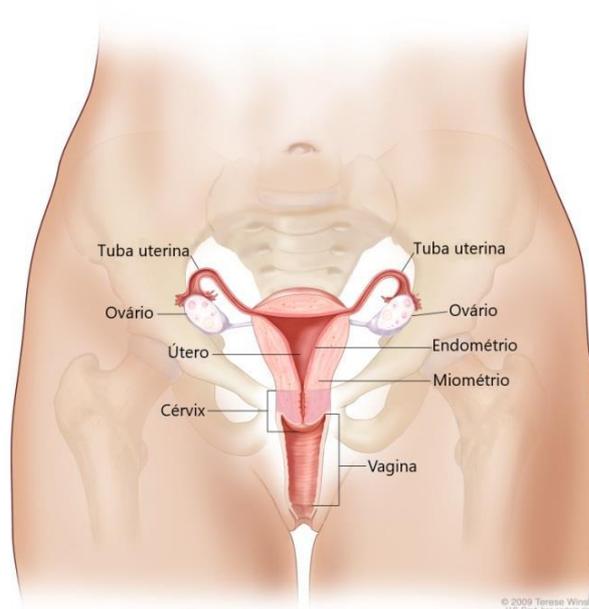
De acordo com os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD-C), a população brasileira é constituída majoritariamente de mulheres, as quais representavam 51,8% dos habitantes do país em 2019 (IBGE, 2020). Nesse contexto, a saúde da mulher é uma prioridade no Brasil, o que levou ao desenvolvimento da “Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM) – Princípios e Diretrizes”, a qual visa a implementação de ações de saúde que contribuam para a garantia dos direitos humanos das mulheres e reduzam a morbimortalidade por causas preveníveis e evitáveis (BRASIL, 2011). Ao nível internacional, a Organização das Nações Unidas (ONU) define como prioridade assegurar às mulheres o acesso universal à saúde sexual e reprodutiva. Esta meta está inserida no objetivo 5 de desenvolvimento sustentável para 2030, que visa alcançar a igualdade de gênero e empoderar todas as mulheres e meninas (ONU, 2015).

Saúde da mulher é um termo amplo que se refere ao tratamento e diagnóstico de doenças e condições que afetam o bem-estar físico e emocional das mulheres. Elas experimentam problemas de saúde exclusivos, relacionados à reprodução e à sexualidade. Essas questões incluem desde a utilização de métodos contraceptivos para prevenir a gravidez durante a idade reprodutiva, até sintomas pós-menopausa, como ondas de calor, disfunção sexual e osteoporose (KIM; JARUGULA, 2020). Além disso, condições como diabetes tipo 2, doença de Alzheimer e patologias cardíacas afetam homens e mulheres de maneira distinta, sendo que seus diagnósticos, prognósticos e tratamentos podem precisar ser diferentes entre os sexos (NATURE, 2021).

O sistema reprodutor feminino (Figura 1) consiste em um dos principais focos de atenção da área da saúde da mulher. Os órgãos deste sistema incluem o útero, ovários, tubas uterinas (ou trompas de Falópio), cérvix (ou colo do útero) e vagina. O útero tem uma camada externa muscular chamada miométrio e um revestimento interno chamado endométrio (PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD, 2015). Devido às características anatômicas únicas do corpo feminino, existem vias de administração de fármacos específicas para mulheres, as quais podem ser

utilizadas, visando ação local ou sistêmica. Estas vias incluem a rota vaginal, endocervical, intrauterina, intrafalópica e intraovárica, além de vias relacionadas às alterações que ocorrem durante a gravidez (extra-amniótica, intra-amniótica e intraplacentária) e à mama feminina (via intraductal) (NEVES *et al.*, 2021). A via vaginal é a mais comumente utilizada no contexto de rotas de administração específicas para mulheres, e a realização de estudos visando aperfeiçoar essa via através do desenvolvimento de formas farmacêuticas inovadoras pode levar a promoção da saúde da mulher, indo ao encontro do PNAISM e aos objetivos de desenvolvimento sustentável da ONU.

Figura 1 – Anatomia do sistema reprodutor feminino.



Fonte: Adaptado de PDQ Adult Treatment Editorial Board (2015).

2.2 VIA DE ADMINISTRAÇÃO VAGINAL DE FÁRMACOS

A utilização da vagina para a administração de preparações objetivando efeitos terapêuticos ocorre desde o Egito antigo, sendo descrita no Papiro Médico Kahun, o documento mais antigo (datado de 2000 a.C.) sobre ginecologia conhecido, o qual aborda aspectos de diagnóstico e tratamento de condições ginecológicas, bem como detalha formulações para contracepção (STEVENS, 1975). Inicialmente, acreditava-se que a aplicação de drogas na vagina exercia somente

efeito local, sem serem absorvidas para a circulação sistêmica. Entretanto, posteriormente, por volta das décadas 1910-1920, trabalhos como o de Macht (1918) reportaram a absorção de diferentes moléculas após a administração vaginal. Atualmente, as formulações vaginais são usadas visando ação tópica, com a utilização de fármacos como antimicrobianos, espermicidas e antimicóticos, ou para se obter absorção sistêmica, principalmente para terapia hormonal ou contracepção (OSMAIEK *et al.*, 2021). Além disso, um tema que tem despertado especial interesse é a administração vaginal de microbicidas para inibir a transmissão sexual do HIV, Papilomavírus Humano (HPV) ou vírus herpes simples (HSV) (BAXI *et al.*, 2020).

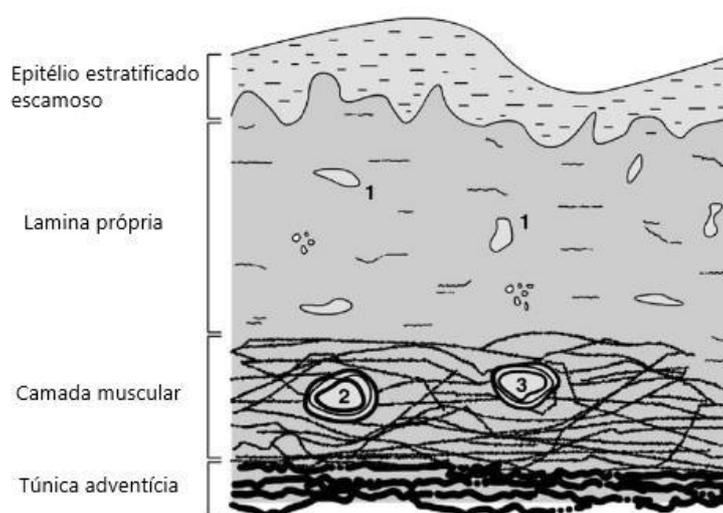
2.2.1 Características anatômicas, histológicas e fisiológicas da vagina e seus impactos na administração de fármacos

A vagina é um tubo muscular elástico de 7 a 10 cm de comprimento que se estende desde a vulva (genitália externa feminina) até o colo do útero. O canal vaginal está posicionado entre a uretra e a bexiga anteriormente e o reto posteriormente (GOLD; SHRIMANKER, 2022). A vagina é comumente mal interpretada como um tubo reto, descendo do colo do útero. Na verdade, os eixos da vagina superior e inferior são diferentes, formando uma ligeira curva em forma de S: o eixo da vagina inferior em relação a uma mulher em pé é vertical e posterior, enquanto a parte superior (do diafragma pélvico ao colo do útero) torna-se mais horizontal, com a porção final da vagina curvando-se em direção à cavidade do sacro. Este fato é importante na liberação de fármacos, pois possibilita a retenção de formulações farmacêuticas na vagina superior, resistindo às forças da gravidade (NEVES; AMARAL; BAHIA, 2008). Além disso, existem poucas fibras sensoriais na parte superior, tornando-a uma área relativamente insensível. Dessa forma, produtos vaginais (como tampões, supositórios ou anéis vaginais) colocados nesta localidade tipicamente não são percebidos pela mulher (ALEXANDER *et al.*, 2004).

Um corte transversal mostra que a vagina é um órgão colapsado com as paredes anterior e posterior em contato uma com a outra. Ainda, a parede da vagina contém numerosas dobras (pregas transversais) denominadas rugas, as quais fornecem distensibilidade e suporte, bem como uma área de superfície aumentada da parede vaginal (o que impacta na absorção vaginal de fármacos) (ALEXANDER *et al.*, 2004).

Histologicamente, a vagina (Figura 2) é composta superficialmente por uma camada epitelial escamosa estratificada e não secretória, a qual representa a principal barreira para a permeação de substâncias; seguido da lamina própria, composta de colágeno e elastina, altamente vascularizada. A camada muscular é a terceira, com fibras musculares lisas correndo na direção circular e longitudinal. Finalmente, existe a túnica adventícia, que consiste em tecido conjuntivo areolar. O tecido vaginal não contém células de gordura, glândulas ou folículos pilosos (SILVA, 2020; SRIKRISHNA; CARDOZO, 2013).

Figura 2 – Representação esquemática da mucosa vaginal.



Fonte: Adaptado de Neves e Bahia (2006)
Legenda: 1) vasos capilares; 2) artéria; 3) veia.

A vagina possui um elevado suprimento sanguíneo, o qual é fornecido principalmente pelos ramos vaginais da artéria ilíaca interna e em menor proporção por ramos das artérias uterina, retal média e pudenda interna. A parede vaginal é altamente vascularizada com um plexo venoso e arterial. Os fármacos absorvidos pela vagina não sofrem metabolismo de primeira passagem hepático porque o sangue que sai da vagina entra na circulação periférica através de um rico plexo venoso, que desemboca principalmente na veia ilíaca interna e depois na veia cava (ŁANIEWSKI; HERBST-KRALOVETZ, 2018; SRIKRISHNA; CARDOZO, 2013).

As paredes da vagina são recobertas pelo fluido vaginal, o qual é uma mistura de secreções de diferentes origens, como: mucosa cervical, glândula de Bartholin, glândulas vestibulares, fluido endometrial, células imunes, células epiteliais e

exsudatos teciduais. A sua principal função é fornecer uma barreira protetora para a vagina, especialmente no que tange a entrada de patógenos. As propriedades e também o volume do fluido vaginal variam de acordo com a idade da mulher, microbiota vaginal, práticas vaginais, relação sexual, condições patológicas e ao longo do ciclo menstrual (devido às variações hormonais) (THAPA *et al.*, 2022). O fluido vaginal pode influenciar na dissolução, liberação e atividade das formulações vaginais. Assim, por exemplo, quando o volume do fluido está aumentado (e conseqüentemente a quantidade de água) pode ocorrer uma maior solubilização do fármaco, levando a uma absorção superior. Além disso, o mecanismo de autolimpeza da vagina, que utiliza o fluido vaginal para manter a vagina saudável, pode ser responsável pela remoção de fármacos administrados pela via vaginal, limitando a sua retenção e influenciando na eficácia terapêutica (PANDEY *et al.*, 2020).

O valor fisiológico do pH vaginal em uma mulher adulta é de aproximadamente 3,5 a 5,0, devido aos *Lactobacillus* sp., os quais estão presentes na microbiota vaginal e produzem ácido láctico a partir do glicogênio das células epiteliais da mucosa (SAHOO *et al.*, 2013). Ao longo dos anos, o pH vaginal de uma mulher sofre alterações, sendo neutro/alcalino na primeira infância, ácido na idade adulta e mais alcalino durante a menopausa. Ainda, o pH vaginal também pode variar de acordo com o ciclo menstrual. A função do pH ácido da vagina de uma mulher adulta é a proteção contra patógenos e valores mais altos são indicativos de infecção. Além disso, o pH vaginal pode influenciar na administração de medicamentos vaginais, já que pode ocasionar a ionização (afetando a dissolução e permeação) e degradação dos fármacos. Dessa forma, as variações do pH vaginal devem ser levadas em consideração no desenvolvimento de formulações destinadas a esta via de administração (DEDELOUDI *et al.*, 2022).

A microbiota vaginal consiste em espécies de cocos e bacilos de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de microorganismos anaeróbicos. A presença de diferentes espécies de microorganismos depende das condições fisiológicas da vagina, como idade, fase do ciclo menstrual, gravidez, menopausa, infecções e práticas de ducha (DEDELOUDI *et al.*, 2022). É importante ressaltar que a microbiota vaginal alterada pode induzir modificações no fluido vaginal e impactar nas propriedades de barreira da mucosa para partículas e patógenos importantes, como o HIV. A microbiota também pode determinar o desempenho de

medicamentos administrados na vagina, mediando sua degradação e modulando as interações com células epiteliais, com impacto na eficácia das formulações. Além disso, a disbiose pode contribuir para alterações no epitélio vaginal e, assim, potencialmente alterar a permeabilidade às drogas (NEVES *et al.*, 2021).

2.2.2 Vantagens e desvantagens da via de administração vaginal de fármacos

A via de administração vaginal de fármacos apresenta algumas vantagens quando comparada com as rotas tradicionais (oral e parenteral), tais como: i) possibilita a autoadministração dos medicamentos, sem a necessidade de auxílio de um profissional de saúde (WANG *et al.*, 2021; ii) minimiza os efeitos adversos gastrintestinais; iii) possibilita a administração de fármacos que possuem baixa biodisponibilidade oral; iv) evita o efeito de primeira passagem no fígado (LAQUE *et al.*, 2019; POLONINI *et al.*, 2018); v) propocia a permeação de fármacos através da mucosa para a circulação sistêmica (LEYVA-GÓMEZ *et al.*, 2018); vi) possibilita a utilização de dosagens menores em relação a via oral, podendo diminuir os efeitos adversos sistêmicos e vii) viabiliza o uso de esquemas de dosagem prolongados, com liberação contínua do fármaco (SAHOO *et al.*, 2013).

Apesar de apresentar muitas vantagens, a via de administração vaginal também demonstra desvantagens, incluindo: i) especificidade para o gênero feminino, o que pode 'desencorajar' os desenvolvedores, já que somente metade da população seria o alvo para os produtos vaginais; ii) possibilidade de irritação local; iii) variabilidade na absorção de fármacos devido a mudanças fisiológicas que ocorrem nas mulheres ao longo da vida e iv) fatores culturais e de intimidade relacionadas com a manipulação da genitália, além de questões pessoais de higiene e influência nas relações sexuais podem limitar a aceitação e o uso desta rota (HUSSAIN; AHSAN, 2005; SRIKRISHNA; CARDOZO, 2013).

2.3 FORMAS FARMACÊUTICAS UTILIZADAS NA VIA VAGINAL

Existem diversas formas farmacêuticas para a administração vaginal, incluindo: solução, suspensão, creme, gel, óvulos/supositório, comprimido, anel vaginal e filme (TIETZ; KLEIN, 2019). Abaixo serão descritas as principais formas

farmacêuticas para uso vaginal, sendo que o anel vaginal, por ser o principal alvo de estudo deste capítulo, será apresentado detalhadamente na próxima seção.

2.3.1 Sistemas sólidos: óvulos e comprimido

Os óvulos são também denominados de supositórios vaginais na literatura estrangeira (CABRAL; PITA, 2015). Essa é uma forma de dosagem sólido-plástica, geralmente maleável, projetada especificamente para administração vaginal e que apresenta dosagem única. Usualmente, pesa em torno de 2 gramas, sendo classicamente cilíndrica em geometria, mais longo do que larga, podendo apresentar formato de ‘bala’, oval redondo e oval alongado. Sua base pode ser hidrofílica ou lipofílica, sendo constituída de substâncias como: glicerina, manteiga de cacau, óleo de coco, óleos vegetais hidrogenados, gorduras sólidas e polietileno glicóis. Os óvulos lipofílicos derretem à temperatura corporal, liberando o fármaco no corpo. Por outro lado, os que são hidrofílicos não são afetados pela temperatura corporal e requerem água, proveniente dos fluidos corporais, para se dissolverem e liberarem o ativo (HAM; BUCKHEIT, 2017). Essa forma farmacêutica é usualmente empregada para o tratamento de infecções vaginais (miconazol, tioconazol e clotrimazol); amadurecimento cervical antes do parto (sulfato de hidrocortisona) e na terapia de reposição hormonal (progesterona) (COSSETIN, 2015).

Os comprimidos são frequentemente utilizados para a administração de medicamentos pela via vaginal, devido à facilidade e baixo custo de produção. Além disso, assim como os comprimidos de uso oral, apresentam vantagens como dosagem precisa; melhor estabilidade do fármaco; fácil manuseio/armazenamento e minimização do uso de agentes antimicrobianos para preservação (ABIDIN *et al.*, 2020). Eles também permitem uma inserção “limpa”, que contrasta com os vazamentos e escorrência típicos das formulações semissólidas. Os comprimidos vaginais apresentam algumas particularidades em relação ao formato, e usualmente são redondos ou ovais e desprovidos de arestas vivas, a fim de evitar danos ao tecido vaginal (NEVES *et al.*, 2008). Basicamente, duas categorias de comprimidos para aplicação vaginal são descritas na literatura: comprimidos de desintegração rápida, projetados para se espalhar ao longo da superfície da mucosa vaginal, e sistemas de liberação controlada, que visam liberar lentamente o fármaco. Os comprimidos de liberação rápida são projetados para inchar e fornecer, em um

tempo curto, uma dispersão ou um gel. Para isso, em sua formulação podem ser empregados superdesintegrantes e misturas efervescentes (CARAMELLA *et al.*, 2015).

2.3.2 Sistemas semissólidos: pomada, creme e gel

As formas farmacêuticas semissólidas incluem a pomada, o creme e o gel e representam o tipo de formulação vaginal mais amplamente utilizado pelas mulheres (ROHAN; SASSI, 2009). Suas vantagens incluem a facilidade na aplicação, a elevada aceitabilidade e o baixo custo de produção. Assim, são usadas pelas mulheres para contracepção, bem como para o tratamento de infecções vaginais e sintomas relacionados à atrofia vaginal na menopausa (CAPUCHO, 2018). Frequentemente, estas preparações são acondicionadas em recipientes de dosagem única, o qual contém um aplicador adequado. Resumidamente, as pomadas são constituídas por substâncias líquidas ou sólidas dispersas num excipiente monofásico; os cremes são constituídos por uma fase lipófila e uma fase aquosa, o que leva à obtenção de uma preparação multifásica e os géis são constituídos por agentes gelificantes e líquidos gelificados (CUNHA, 2014).

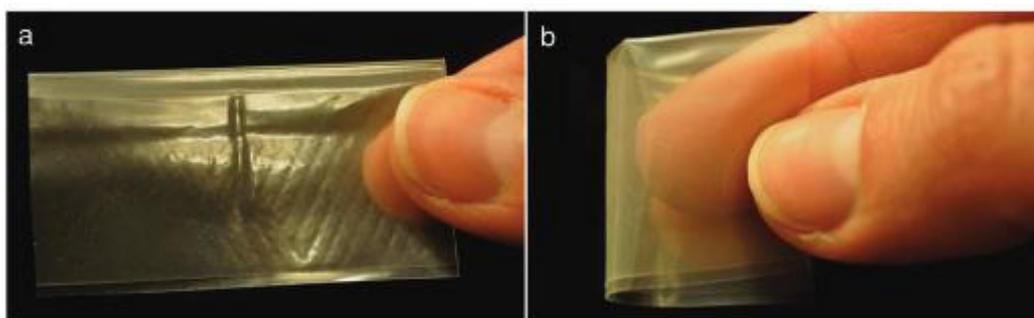
As formas semissólidas são usualmente utilizadas por um curto período (COOK; BROWN, 2017). Elas apresentam algumas limitações, incluindo: i) vazamento/escorrência; ii) desconforto após a aplicação; iii) problemas com a retenção intravaginal e baixo tempo de permanência da formulação; iv) necessidade de múltiplas administrações diárias para obter a concentração terapêutica desejada e fornecer uma distribuição uniforme do fármaco (PACHECO-QUITO *et al.*, 2020; MACHODO *et al.*, 2017).

2.3.3 Filme vaginal

Os filmes vaginais, embora ainda não sejam tão comumente utilizados, têm ganhado importância nos últimos anos. Este é um sistema polimérico de administração de fármacos que apresenta o formato de uma folha fina e flexível, demonstrando uma superfície macia e homogênea, comumente quadrado ou retangular, no qual a substância ativa é dissolvida ou dispersa em uma matriz polimérica (Figura 3). A administração dos filmes vaginais ocorre sem o auxílio de

um aplicador e os mesmos podem ser dobrados antes da inserção na vagina. Tradicionalmente, essa forma farmacêutica é projetada para promover uma liberação rápida dos ativos. No entanto, há um interesse crescente em filmes que são capazes de proporcionar uma liberação sustentada de fármacos (NOTARIO-PÉREZ *et al.*, 2021).

Figura 3 – Fotografia demonstrando a aparência de um filme vaginal.



Fonte: Adaptado de Machado *et al.* (2013).

Legenda: A) filme dobrado no meio; B) filme colocado sobre a ponta do dedo para inserção.

A composição dos filmes vaginais usualmente inclui o fármaco, materiais formadores de matriz (principalmente polímeros), plastificantes (fornecem propriedades mecânicas e organolépticas adequadas), além de outras substâncias que podem atuar como estabilizantes, desintegrantes e conservantes. Os polímeros selecionados devem ser atóxicos, não irritantes, possuírem boas propriedades de umectação e espalhabilidade, além de exibirem resistência ao descascamento, cisalhamento e tração (MACHADO *et al.*, 2013). Exemplos de polímeros mais comuns para a obtenção desses filmes incluem: hidroxipropilmetilcelulose, PVA, polivinil pirrolidona, alginato de sódio, carragenina, carboximetilcelulose de sódio e hidroxietilcelulose (NOTARIO-PÉREZ *et al.*, 2019).

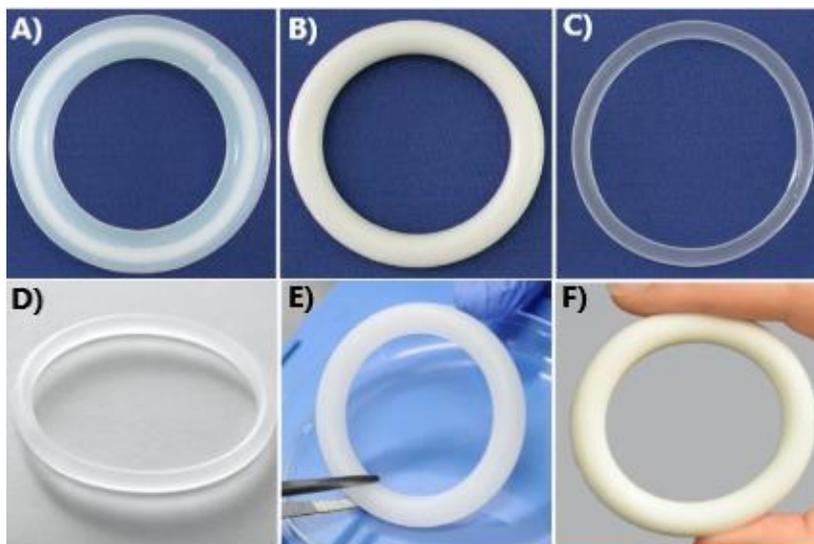
Os filmes vaginais apresentam algumas vantagens, como portabilidade, facilidade de aplicação, maior tempo de retenção na vagina, evitam vazamentos/escorrência, reduz a contaminação microbiana e propicia boa estabilidade ao fármaco. (NOTARIO-PÉREZ *et al.*, 2020). Atualmente, existem no mercado filmes para contracepção e lubrificação vaginal (KRAMZER *et al.*, 2015). Além disso, filmes para prevenção do HIV (REGEV *et al.*, 2019) e tratamento de infecções fúngicas (CALVO *et al.*, 2021) e bacterianas (GERTON; MANN, 2021) também vem sendo investigados.

2.4 ANEL VAGINAL

O anel vaginal é um dispositivo polimérico e flexível em formato de círculo (ou torus) capaz de promover a liberação controlada de substâncias na vagina por um período prolongado de tempo (semana até meses), podendo ser empregado tanto para a obtenção de efeito local quanto sistêmico (MAJOR; MCCONVILLE, 2017; SHARIFZADEH *et al.*, 2020). O dispositivo é introduzido pela própria mulher profundamente na vagina (podendo utilizar ou não um aplicador), onde pode permanecer sem causar desconforto às usuárias (NEVES *et al.*, 2021). O anel vaginal supera alguns dos desafios relacionados às formas farmacêuticas tradicionais de uso vaginal, principalmente em relação ao baixo tempo de retenção na vagina e ocorrência de vazamento/escorrência (MAJOR; MCCONVILLE, 2017). Ainda, a liberação de fármacos controlada e prolongada proporcionada pelo dispositivo, leva a uma menor frequência de administração, resultando em uma boa adesão do paciente à terapêutica (TIBONI *et al.*, 2021). Finalmente, outra vantagem dos sistemas de liberação controlada de fármacos em relação às formas tradicionais, é a produção de perfis plasmáticos mais estáveis, o que minimiza os possíveis efeitos colaterais (KOUTSAMANIS *et al.*, 2020).

Esta forma farmacêutica tem um número crescente de aplicações terapêuticas e atualmente sete anéis vaginais estão disponíveis comercialmente. A Figura 4 demonstra a aparência de alguns desses anéis vaginais. Estring® e Femring® são utilizados para a terapia de reposição hormonal e possuem como princípio ativo o 17- β -estradiol e acetato de 17 β -estradiol, respectivamente. Já os dispositivos: Progering®, Annovera®, Nuvaring® e Ornibel® são contraceptivos que possuem progesterona isolada ou uma combinação de um estrogênio e uma progestina. Por último, o Fertiring® contém progesterona e é indicado para suplementação hormonal e durante a fertilização *in vitro*. (MCBRIDE *et al.*, 2019).

Figura 4 – Galeria de fotos demonstrando diferentes anéis vaginais.



Fonte: Carson *et al.* (2021)

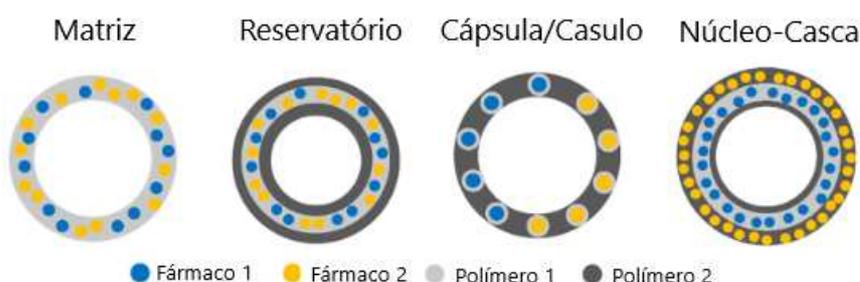
Legenda: A) Estring®; B) Femring®; C) NuvaRing®; D) Ornibel®; E) anel vaginal de dapavirina; F) Anovera™

Além disso, um anel vaginal contendo dapavirina para a prevenção do HIV recebeu parecer positivo da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, 2020) e é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021), abrindo caminho para aprovações regulatórias em países onde as mulheres podem se beneficiar de opções adicionais de prevenção do HIV, podendo assim chegar ao mercado em breve (WHO, 2020). Finalmente, vários anéis vaginais multifuncionais estão sendo desenvolvidos, acoplando a prevenção ao HIV, contracepção e/ou prevenção/tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis (SMITH *et al.*, 2017; BASHI *et al.*, 2021).

Até o momento, três tipos de polímeros são usados na fabricação dos anéis vaginais comerciais - elastômeros de silicone (que são formas reticuladas de polidimetilsiloxano), etileno acetato de vinila (EVA, do inglês, *Ethylene Vinyl Acetate*) e TPU (DEDELOUDI *et al.*, 2022). Todos eles são materiais não biodegradáveis e hidrofóbicos, de modo que não se dissolvem nem incham quando imersos em meio aquoso ou inseridos na vagina. A maioria dos anéis vaginais são fabricados com elastômeros de silicone de grau médico, os quais são semelhantes à borracha (macios e flexíveis), com um longo histórico de uso em produtos tópicos e implantáveis. Diferentemente, o NuvaRing® é fabricado empregando o EVA, enquanto o núcleo do Ornibel® é produzido com TPU e sua membrana externa com EVA (CARSON *et al.*, 2021).

Estruturalmente, os anéis vaginais podem ser de quatro tipos diferentes: matriz, reservatório, núcleo-casca e cápsula ou casulo, os quais são apresentados na Figura 5.

Figura 5 – Estrutura dos diferentes tipos de anéis vaginais.



Fonte: Adaptado de Krovi *et al.* (2021).

O tipo matriz é o mais comumente empregado, sendo também o mais simples. Nele, o fármaco está disperso uniformemente através da matriz polimérica. No reservatório, uma matriz polimérica interna contendo o fármaco é revestida por uma camada polimérica externa, que não contém ativo e que é responsável por controlar a liberação do fármaco. O tipo núcleo-casca é semelhante ao reservatório, entretanto, tanto a matriz interna como a camada externa apresentam ativos (os quais são diferentes). Por fim, no tipo cápsula, cápsulas revestidas do fármaco são incorporadas na matriz polimérica do anel (KROVI *et al.*, 2021; PATHAK, 2016).

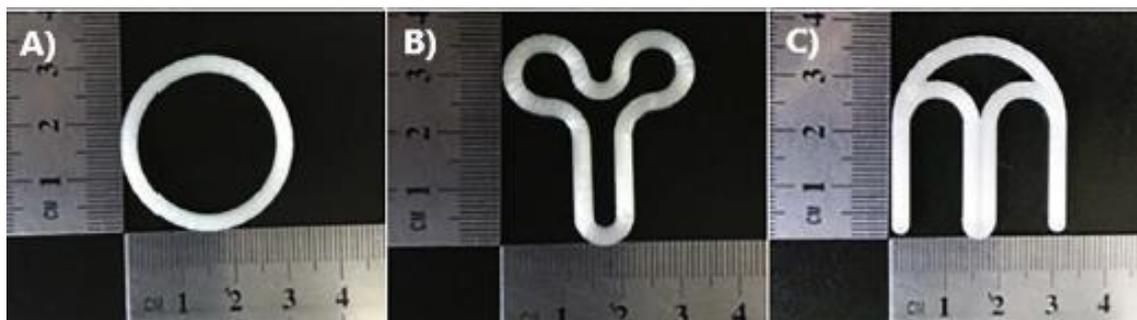
Os anéis vaginais são geralmente fabricados em temperaturas elevadas usando principalmente os processos de moldagem por injeção ou HME (TIETZ; KLEIN, 2019). Na moldagem por injeção a mistura do polímero com o fármaco é injetada em um molde personalizado pré-aquecido instalado em uma máquina de moldagem por injeção para formar a geometria de anel desejada. Na extrusão, a mistura é colocada em uma extrusora de rosca simples, ou dupla, e será empurrada através de uma matriz de geometria e tamanho específicos para produzir um extrudado com o perfil de seção transversal desejado (YOUNG *et al.*, 2021). Além disso, a impressão 3D vem sendo descrita como uma tecnologia inovadora para a produção de anéis vaginais e o seu uso será detalhado na sequência.

2.5 UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 3D PARA A PRODUÇÃO DE ANÉIS VAGINAIS

Embora os anéis vaginais apresentem várias vantagens em relação às formas farmacêuticas vaginais tradicionais, eles são fabricados em larga escala, com geometria fixa e com os mesmos tamanhos e dosagens, sem levar em consideração que as mulheres têm necessidades, hábitos, preferências e características físicas diferentes (FU *et al.*, 2018). Como discutido anteriormente no primeiro capítulo, devido a sua elevada flexibilidade, a impressão 3D possibilita a produção de medicamentos personalizados, além da fabricação de geometrias mais complexas. Dessa forma, esta tecnologia é promissora para produzir anéis vaginais personalizados (dosagem, perfil de liberação, tamanho e forma) que atendam às necessidades e preferências das mulheres. Além de possibilitar o desenvolvimento de designs inovadores e mais complexos que possam promover melhorias funcionais no dispositivo, bem como aumentar a aceitabilidade e adesão das mulheres à terapia. Outra vantagem em potencial seria a produção de anéis vaginais multipropósito personalizados, contendo múltiplos fármacos, semelhantemente ao que tem sido investigado no desenvolvimento dos *polypills*. A aplicação da impressão 3D na produção de anéis vaginais vem sendo analisada na literatura científica (FU *et al.*, 2018; WELSH *et al.*, 2019; JANUSZIEWICZ *et al.*, 2020; KOUTSAMANIS *et al.*, 2021; TIBONI *et al.*, 2021; ARANY *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2022) e será discutida nos parágrafos subsequentes.

Fu *et al.* (2018) produziram anéis vaginais contendo progesterona e com formato personalizado empregando a tecnologia de impressão 3D de FDM. O filamento medicamentoso foi produzido por HME utilizando uma mistura de PLA, PCL, Tween 80 e progesterona. Os anéis vaginais foram fabricados em forma de “O”, “Y” ou “M” (Figura 6). Os dispositivos demonstraram liberação sustentada de progesterona por mais de 7 dias e o formato em “O” (Figura 6A) teve maior dissolução do que os demais, provavelmente devido à sua maior relação superfície/volume e formato. Os autores concluem que foi possível utilizar a FDM com sucesso para produzir anéis vaginais personalizados.

Figura 6 – Anéis vaginais com formatos personalizados produzidos por FDM.



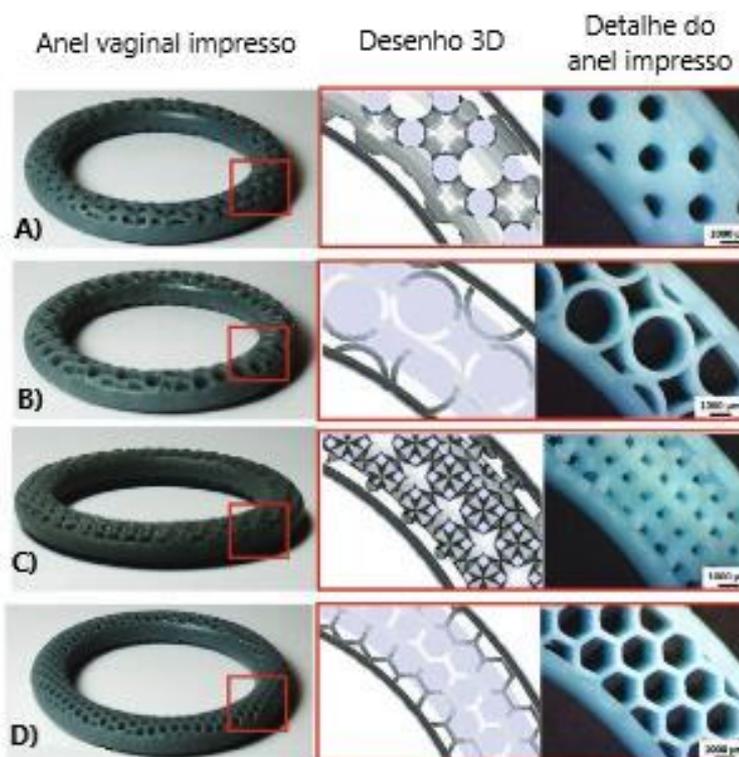
Fonte: Fu *et al.* (2018).

Legenda: Anéis vaginais em formato de A) “O”; B) “Y”; C) “M”.

Welsh *et al.* (2019) demonstraram a utilização de impressão 3D por extrusão de material (jateamento de alta pressão de material termoplástico fundido) para fabricação de anéis vaginais contendo o microbicida dapivirina para a prevenção do HIV. O filamento medicamentoso foi produzido por HME utilizando o TPU como polímero, com adição do fármaco. Na sequência, o filamento foi pelletizado para ser utilizado como matéria-prima na impressão. Adicionalmente, também foi produzido anel vaginal contendo dapivirina através da metodologia tradicional de moldagem por injeção. Os resultados demonstraram que os dispositivos produzidos por impressão 3D (contendo 57 a 62 mg de dapivirina) exibiram um aumento de até sete vezes na liberação do fármaco em comparação com os anéis moldados por injeção (contendo 190 a 194 mg de dapivirina). Desse modo, os autores acreditam que este trabalho apresenta uma nova oportunidade para aumentar a liberação de substâncias pouco solúveis em água ou para atingir os níveis de dosagem desejados usando concentrações mais baixas do que as necessárias usando técnicas convencionais de processamento de termoplásticos.

Uma tecnologia de impressão 3D de fotopolimerização em cuba, mais especificamente a síntese de luz digital (DLS, do inglês, *digital light synthesis*) foi utilizada por Januszewicz *et al.* (2020) para produzir anéis vaginais com geometrias internas complexas. Para isso, os autores desenvolveram uma nova abordagem para projetar e fabricar os anéis vaginais que resulta em arquiteturas internas geometricamente complexas por meio da incorporação de células unitárias distintas utilizando *software* CAD (Figura 7).

Figura 7 – Anéis vaginais com diferentes geometrias internas produzido por DLS.



Fonte: Adaptado de Januszewicz *et al.* (2020).

Legenda: Anéis vaginais com geometria interna contendo Células unitárias no formato: A) nodal; B) cilíndrico; C) 'dode'; D) favo de mel.

Com isso, foi possível desenvolver uma biblioteca com designs de anéis vaginais, o que permitiu a investigação sistemática de aspectos do processo que influenciam as propriedades mecânicas dos dispositivos. Os resultados demonstraram que as propriedades compressivas do anel foram independentes da arquitetura interna.

A produção de um anel vaginal contendo clotrimazol (concentrações de 2% e 10% p/p) foi descrita por Tiboni *et al.* (2021). O dispositivo foi fabricado empregando a FDM e o filamento medicamentoso (TPU e clotrimazol) foi obtido por HME. Os autores concluíram que os anéis vaginais impressos em 3D têm potencial aplicação para o tratamento de candidíase vulvovaginal e para o tratamento de longo prazo de recorrências.

Arany *et al.* (2021) fabricaram anel vaginal utilizando a FDM. Inicialmente, a parte superior e a parte inferior do anel foram impressas separadamente, empregando filamento de TPU. Em seguida, foram preparados dois géis, um contendo metronidazol e o outro cloranfenicol. As formulações foram aplicadas

manualmente na parte inferior do anel, com o auxílio de uma seringa. Finalmente, a parte superior foi colocada e fechada manualmente. O método desenvolvido permite que todos os tipos de fármacos possam ser utilizados durante a impressão sem provocar danos pelo calor ou perda de ativo.

Chen *et al.* (2022) descreveram a fabricação por FDM de anel vaginal do tipo reservatório e segmentos de anel desenvolvidos para liberação controlada e prolongada de vários ativos. O TPU foi utilizado para produzir anéis vaginais do tipo reservatório contendo uma membrana de controle de liberação ajustável com espessura variável e estrutura microporosa adaptável (alterando os padrões de preenchimento e o percentual de preenchimento) para administração sustentada e controlada de medicamentos por 14 dias. O estudo demonstrou a utilidade da impressão 3D FDM para fabricar rapidamente microestruturas complexas para a liberação ajustável e sustentada de uma variedade de compostos.

Como demonstrado, as pesquisas que vem sendo realizadas são focadas no desenvolvimento tecnológico de anéis vaginais empregando a impressão 3D. No entanto, as percepções das mulheres (pacientes) e ginecologistas (prescritores) em relação aos anéis vaginais impressos ainda não foram investigadas. Para formas farmacêuticas impressas em 3D destinadas ao uso oral, existem estudos que investigam a percepção/preferências/aceitabilidade de pacientes gerais (GOYANES *et al.*, 2017), pacientes pediátricos (BRACKEN *et al.*, 2022), pacientes em polifarmácia (FASTØ *et al.*, 2019) e profissionais de saúde (GOH *et al.*, 2022; RAUTAMO *et al.*, 2020).

Na terapêutica, o paciente tem papel fundamental na obtenção do efeito desejado, pois é ele o responsável pelo controle do uso de sua medicação. Assim, para facilitar a administração de medicamentos e superar possíveis problemas, as necessidades e preferências do paciente devem ser consideradas no design do produto farmacêutico (DRUMOND *et al.*, 2017). Como consequência, isso pode aumentar a aceitabilidade, tendo um impacto significativo e positivo na adesão do paciente e pode melhorar, por exemplo, sua qualidade de vida (MENDITTO, 2020; STEGEMANN *et al.*, 2016). Portanto, o objetivo do presente trabalho foi investigar a aceitabilidade e preferência de mulheres e ginecologistas em relação a diferentes geometrias de anéis vaginais impressos em 3D.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar as percepções de usuárias e ginecologistas sobre diferentes designs de anéis vaginais produzidos através da impressão 3D por FDM.

3.2 ESPECÍFICOS

- Desenhar, com auxílio de *software* de desenho, diferentes formatos de dispositivos intravaginais;
- Produzir os protótipos dos dispositivos intravaginais placebo através da impressão 3D por FDM;
- Apresentar os dispositivos para os participantes, os quais realizaram análise visual e/ou tátil dos mesmos e responderam ao questionário;
- Examinar se as mulheres se sentiriam confortáveis ao usar algum dos formatos dos dispositivos intravaginais;
- Avaliar a aceitabilidade antecipada e preferência das mulheres em relação aos dispositivos produzidos, e como a flexibilidade impacta na opinião delas;
- Verificar como o histórico pessoal das mulheres poderia afetar a sua aceitabilidade;
- Investigar como seria a prescrição de cada geometria pelos ginecologistas, além de examinar a preferência e opinião técnica dos médicos sobre vários parâmetros (adequação com a anatomia vaginal, grau de dificuldade de inserção e manipulação, conforto durante o uso e possível interferência durante a relação sexual);
- Avaliar o impacto da forma de responder o questionário (presencial ou on-line) na opinião dos participantes.

Os resultados obtidos a partir do desenvolvimento deste capítulo originaram um artigo científico (Resultados e Discussão), bem como o pedido de depósito de duas patentes (Anexos A e B).

4 MATERIAL E MÉTODOS

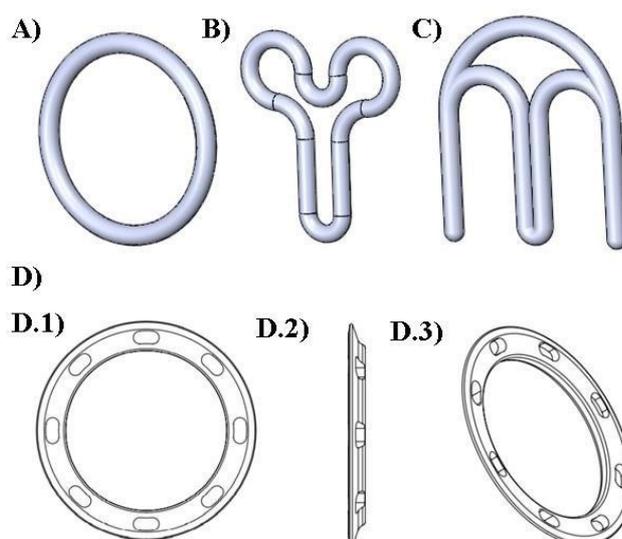
4.1 MATERIAIS

Os filamentos (1,75 mm de diâmetro) de PVA e PLA foram adquiridos da Shenzhen Esun Industrial Co., Ltd. (Shenzhen, China) e foram utilizados na produção dos anéis vaginais. Segundo o fabricante, o filamento de PVA apresenta densidade de $1,25 \text{ g cm}^{-3}$, resistência à tração de 22 MPa e alongamento na ruptura de 360% (Esun, 2022). O filamento de PLA possui densidade de $1,23 \text{ g cm}^{-3}$, resistência à tração de 63 MPa e alongamento à ruptura de 20% (Esun, 2022).

4.2 DESENHO E IMPRESSÃO 3D DOS ANÉIS VAGINAIS

Neste estudo, foram selecionadas quatro geometrias diferentes para produzir os anéis vaginais (Figura 8). O primeiro design é o convencional, em formato de círculo, ou torus (nomeada como 'tradicional'). Além disso, as geometrias de 'Y' e 'M', propostas anteriormente por Fu *et al.* (2018) também foram escolhidas. Por fim, desenvolvemos um design inovador visando melhorias funcionais no anel vaginal (nomeado como 'círculo plano').

Figura 8 – Desenho 3D dos diferentes anéis vaginais produzidos.



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Legenda: A) design 'tradicional'; B) design 'Y';

C) design 'M'; D) design 'círculo plano'; vistas do design 'círculo plano':

D.1) frontal; D.2) lateral esquerda e D.3) perspectiva.

Apesar de todas as vantagens apresentadas pelo anel vaginal, ele também demonstra algumas limitações, incluindo: aumento das secreções vaginais, potencial para expulsão involuntária, diferenças na absorção de fármacos e sensibilidades culturais (RAFIEL *et al.*, 2021; BOYD *et al.*, 2020). Com o objetivo de contornar algumas dessas limitações e levando em consideração a flexibilidade proporcionada pela impressão 3D na produção de geometrias complexas, foi desenvolvido um novo design (círculo plano) visando as seguintes melhorias: i) melhor adaptação e fixação vaginal, evitando expulsões involuntárias e promovendo adequado conforto genital; ii) possibilidade do trânsito de fluidos biológicos (sêmen, fluxo menstrual, fluido vaginal) e iii) aumento da área de contato com a mucosa, com conseqüente facilitação da liberação dos insumos. Por se tratar de um dispositivo inovador, foi solicitado junto ao Centro Regional de Inovação e Transferência de Tecnologia (CRITT) o depósito de patente de invenção (sob o número de processo BR 10 2021 003535 8 – Anexo A) e desenho industrial (sob o número de processo BR 30 2021 001147 6 – Anexo B) junto ao órgão regulatório nacional, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

Os desenhos dos anéis vaginais foram desenvolvidos usando *software* CAD [SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, EUA)]. A tecnologia de FDM foi selecionada para fabricar os anéis vaginais e uma impressora Dreamer NX (FlashForge, China) foi usada. Os filamentos de PVA e PLA foram escolhidos devido aos seus graus de flexibilidade para produzir anéis vaginais flexíveis e rígidos, respectivamente. Os parâmetros de impressão foram definidos como: temperatura de extrusão (205 °C), temperatura da plataforma (50 °C), altura da camada (0,18 mm para PVA e 0,21 mm para PLA), velocidade de impressão (20 mm s⁻¹ para PVA e 80 mm s⁻¹ para PLA), preenchimento (30%) e padrão de preenchimento (linha). Os anéis vaginais obtidos eram placebo, pois não continham nenhum fármaco.

4.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal quantitativo com aplicação de questionário para avaliar as percepções de mulheres e médico(a)s ginecologistas sobre diferentes designs de dispositivos intravaginais produzidos através da impressão 3D. Trabalho realizado no Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde, localizado na Faculdade

de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). A participação dos indivíduos na pesquisa ocorreu de forma presencial ou on-line. O número final de participantes foi de $n = 155$. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF protocolo número 4.743.407 (Anexo C).

4.4 PARTICIPANTES

A seleção da amostra ocorreu por conveniência. O recrutamento dos participantes (mulheres e ginecologistas) foi realizado por meio de busca ativa pela equipe de pesquisa, através da divulgação em redes sociais e rastreamento no ambiente da Universidade e do Hospital Universitário (UFJF). Os participantes do estudo foram mulheres com idade entre 21 a 50 anos, bem como médicos com especialização/residência em ginecologia, de ambos os sexos, com idade entre 30 a 65 anos. No estudo foram excluídos participantes que possuíssem alguma doença/condição que influenciasse sua capacidade de compreender a pesquisa.

4.5 INTERVENÇÃO

Uma vez que o participante concordou em participar deste estudo, após ler a carta convite (previamente fornecida) e esclarecer todas as possíveis dúvidas, ele assinou o termo de consentimento livre e esclarecido. Em seguida, um membro da equipe de pesquisa explicou verbalmente sobre os anéis vaginais (seu uso, como inseri-lo, suas vantagens, principalmente em relação à frequência de administração) e a tecnologia de impressão 3D. Na sequência, os dispositivos impressos por FDM foram apresentados separadamente e aleatoriamente aos participantes, que puderam analisá-los (tátil e visualmente). Os participantes foram solicitados a segurar (dispositivos flexíveis e rígidos) e dobrar (dispositivo flexível) os dispositivos intravaginais como fariam para inserção vaginal. Por fim, o participante respondeu ao questionário impresso, para avaliar sua opinião sobre os dispositivos. Para a participação on-line, os participantes receberam (e-mail ou redes sociais) um vídeo (contendo a mesma explicação verbal, a apresentação das diferentes geometrias dos anéis e uma exposição sobre como dobrar os dispositivos flexíveis) e uma versão on-line do questionário (formulários Google). Nessa forma de participação, a análise dos anéis vaginais pelos participantes foi somente visual.

Neste estudo, as participantes não utilizaram os anéis intravaginalmente. Elas opinaram sobre os dispositivos apenas com base na análise visual/tátil das geometrias. Ainda, as geometrias inovadoras ‘Y’, ‘M’ e ‘círculo plano’ foram tratadas de forma igualitária e os participantes não foram informados em nenhum momento que uma das geometrias foi desenvolvida no presente trabalho.

4.5.1 Questionários

No presente trabalho foram empregados dois questionários estruturados, um para o grupo das mulheres e o outro para o grupo dos ginecologistas. Ambos estão disponíveis como apêndices A e B respectivamente.

4.5.1.1 *Dados sociodemográficos*

A seção inicial dos questionários incluiu perguntas sobre dados sociodemográficos. As mulheres foram questionadas sobre idade, escolaridade, renda e também experiência prévia com a administração vaginal de medicamentos. Os ginecologistas, por sua vez, respondem sobre sua idade e sexo.

4.5.1.2 *Percepção de conforto ao usar os dispositivos impressos*

As mulheres avaliaram se se sentiriam confortáveis usando alguma das geometrias do anel por meio de escala Likert de 5 pontos, onde classificaram seu nível de concordância (variando de “discordo totalmente” a “concordo totalmente”).

4.5.1.3 *Aceitabilidade e preferência*

A Agência Europeia de Medicamentos define aceitabilidade como a capacidade geral e a vontade do paciente de usar o medicamento como pretendido (EMA, 2013; EMA, 2017). Já a preferência, descreve a opção de escolha por atributos do produto (como cor, odor, viscosidade, forma), formas farmacêuticas (comprimidos, implante, anel vaginal, gel, etc), vias de administração ou mesmo modo de administração que melhor se adequam ao perfil de um indivíduo

(PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2022). No contexto das formas farmacêuticas vaginais, a aceitabilidade e a preferência são geralmente avaliadas com base no uso real de um medicamento (experiências anteriores da vida real ou ensaios clínicos) (NOVÁK *et al.*, 2003; THURMAN *et al.* 2022; TOLLEY *et al.* 2022) ou em relação a um produto hipotético que pode ser mostrado como imagens, descrições ou mesmo tratados por meio de entrevistas e grupos focais (BERG *et al.*, 2014; ABDULAI *et al.*, 2012; RICE *et al.*, 2012). Como no presente estudo as participantes não usaram os anéis vaginais, avaliamos a aceitabilidade antecipada e a preferência. Para a aceitabilidade, foi avaliada a vontade de usar (ou prescrever), onde os participantes foram questionados sobre a probabilidade de usarem/prescreverem cada geometria. Para tanto, foi utilizada uma escala Likert de cinco pontos (variando de “não usaria/prescreveria de jeito nenhum” a “usaria/prescreveria com certeza”). Para a preferência, foi solicitado aos participantes que ordenassem as geometrias de acordo com sua preferência, de forma que o número 1 fosse o que mais gostassem e o número 4 fosse o que menos gostassem.

4.5.1.4 *Flexibilidade*

A influência da flexibilidade dos dispositivos na percepção dos participantes foi investigada por meio de escala Likert de 5 pontos, onde os participantes avaliaram seu nível de concordância (variando de “discordo totalmente” a “concordo totalmente”) com a afirmação "a flexibilidade dos anéis vaginais influencia minha vontade de usá-los/prescrevê-los ". Na sequência, os participantes escolhem qual tipo de flexibilidade eles preferem, entre flexível e rígido.

4.5.1.5 *Parecer técnico dos ginecologistas*

A opinião técnica dos ginecologistas sobre cada geometria foi investigada em relação a aspectos como: adequação com a anatomia vaginal, grau de dificuldade para inserção e manipulação, conforto durante o uso e possível interferência durante a relação sexual. Para tanto, foi utilizada uma escala nominal (sim, talvez, não) ou uma escala Likert de cinco pontos (variando de “muito difícil” a “muito fácil”).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva foi realizada usando a média e o desvio-padrão (variáveis quantitativas) e mediana (1º quartil – 3º quartil) (variáveis categóricas). As variáveis mensuradas pela Escala Likert foram transformadas em valores numéricos (1 = “discordo totalmente”, “não usaria/prescreveria de jeito nenhum”, “muito fácil”; 5 = “concordo totalmente”, “com certeza usaria /prescreveria”, “muito difícil”). Os valores 4 e 5 foram considerados como critérios para aceitação da geometria pelos usuários e para prescrição pelos médicos. Diferenças entre os grupos presencial e on-line foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado (χ^2) – variáveis nominais – e pelo teste U de Mann-Whitney – variáveis ordinais. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para testar diferenças na idade dos participantes. O tamanho do efeito (TE) foi avaliado pelo V de Cramer, adotando a seguinte classificação: pequeno < 0,30; moderado 0,30–0,49; grande \geq 0,50 (COHEN, 1992). As análises foram feitas no software IBM SPSS versão 22.0 (IBM Corporation, Nova York, EUA). Diferenças foram consideradas significantes se $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO



Article

Three-Dimensionally Printed Vaginal Rings: Perceptions of Women and Gynecologists in a Cross-Sectional Survey

Laura Andrade Junqueira ¹ , Francisco José Raposo ¹, Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral ², Atabak Ghanizadeh Tabriz ³, Dennis Douroumis ³ , Nádia Rezende Barbosa Raposo ^{1,*} and Marcos Antônio Fernandes Brandão ¹

¹ Center for Research and Innovation in Health Sciences, Department of Pharmaceutical Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora 36036-900, MG, Brazil; laura.deandrade@hotmail.com (L.A.J.); ffox3000@gmail.com (F.J.R.); marcos.brandao@ufff.br (M.A.F.B.)

² Woman Health Investigation Group, Department of Surgery, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora 36036-900, MG, Brazil; geraldovitral@yahoo.com.br

³ Centre for Innovation and Process Engineering Research, University of Greenwich, Chatham Maritime, Chatham ME4 4TB, UK; ata_ghanizadeh@hotmail.com (A.G.T.); d.douroumis@greenwich.ac.uk (D.D.)

* Correspondence: nadia.barbosa@ufff.br

Abstract: Three-dimensional printing technologies can be implemented for the fabrication of personalized vaginal rings (VRs) as an alternative approach to traditional manufacturing. Although several studies have demonstrated the potential of additive manufacturing, there is a lack of knowledge concerning the opinions of patients and clinicians. This study aimed to investigate the perception of women and gynecologists regarding VRs with personalized shapes. The devices were printed with different designs (traditional, “Y”, “M”, and flat circle) by Fused Deposition Modeling for a cross-sectional survey with 155 participants. Their anticipated opinion was assessed through a questionnaire after a visual/tactile analysis of the VRs. The findings revealed that most women would feel comfortable using some of the 3D-printed VR designs and demonstrated good acceptability for the traditional and two innovative designs. However, women presented multiple preferences when the actual geometry was assessed, which directly related to their age, previous use of the vaginal route, and perception of comfort. In turn, gynecologists favored prescribing traditional and flat circle designs. Overall, although there was a difference in the perception between women and gynecologists, they had a positive opinion of the 3D-printed VRs. Finally, the personalized VRs could lead to an increase in therapeutic adherence, by meeting women’s preferences.

Keywords: vaginal ring; 3D printing; personalized medical devices; fused deposition modeling; women’s health; drug delivery



Citation: Junqueira, L.A.; Raposo, F.J.; Vitral, G.S.F.; Tabriz, A.G.; Douroumis, D.; Raposo, N.R.B.; Brandão, M.A.F. Three-Dimensionally Printed Vaginal Rings: Perceptions of Women and Gynecologists in a Cross-Sectional Survey. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 2302. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092302>

Academic Editors: Mattia Tiboni and Annalisa Aluigi

Received: 5 August 2023

Revised: 4 September 2023

Accepted: 7 September 2023

Published: 11 September 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The vaginal route has been used for centuries, initially for local effects and more recently to promote systemic responses [1]. It presents advantages such as having a highly vascularized surface area, avoiding the first-pass effect of drugs in the liver, bypassing gastrointestinal effects, and allowing for the administration of drugs with low oral bioavailability [2–4]. Currently, there are several dosage forms for vaginal delivery, including solution, emulsion, suspension, cream, gel, suppository, tablet, vaginal ring (VR), and film [5]. Semisolid products are traditionally used for a short period with repeated applications [6,7], while VRs are commonly used for drug delivery over prolonged periods (weeks to months) [6].

VRs are flexible polymeric devices that promote the controlled release of drugs over an extended period and can be used to induce local or systemic effects [8,9]. The ring is placed in the vagina by the woman herself with or without the aid of an applicator [10]. Currently, there are several marketed vaginal rings such as Estring[®] and Femring[®], used for hormone

replacement therapy, and Progering[®], Fertiring[®], Annovera[®], Nuvaring[®], and Ornibel[®], which are contraceptives [11]. Another close-to-market VR contains dapivirine for the prevention of HIV [12,13]. There are also a number of VRs under development for combined therapies such as the prevention of HIV, contraception, and/or prevention/treatment of other sexually transmitted diseases [14,15].

Although VRs present several advantages (safety, local application, few adverse effects, controlled drug release, and good patient compliance due to the low frequency of administration) [16], they are fabricated with a fixed geometry (circle) at the same sizes and doses without taking into account that women have different needs, habits, preferences, and physical characteristics [17]. Montgomery et al. (2019) [18], for example, evaluated the preference of women regarding four vaginal dosage forms and demonstrated that there was no clear favorite, showing the necessity of a range of options for end users. Therefore, the development of personalized VRs could lead to therapeutic benefits to promote women's health. However, tailored vaginal devices can hardly be manufactured by conventional technologies (e.g., injection molding) [19].

Current applications are based on the "one-size-fits-all" approach, where patients receive the same medicines in similar doses and frequencies [20]. The existing manufacturing technologies are designed for large-scale production, making them cost-effective but allowing no space for dose variability [21]. Three-dimensional printing (or additive manufacturing) has been introduced as an innovative technology that could enable the transition from the current batch manufacturing approach to personalized medicines [22–26]. Objects in 3D printing are produced in a layer-by-layer manner based on a 3D digital design [27]. Due to its unlimited capabilities, 3D printing facilitates the fabrication of personalized doses with the customization of the drug release profiles, size, shape, and physical appearance through the production of small batches tailored to meet the needs of individual patients [28,29]. Moreover, digital control over the arrangement of matter provides a new level of freedom and flexibility for dosage form design. Due to the vast versatility of 3D printing, it has transformed into a highly desirable manufacturing method for the production of complex (external and internal) geometries, fabricating medicines with unique characteristics [30,31].

Three-dimensional printing is a promising technology to advance the manufacturing of personalized VRs (dosage, release profile, size, and shape) with complex geometries that promote functional improvements and meet women's needs and preferences, increasing their acceptability and adherence to therapy. There are several reported studies on the use of 3D printing for the design and fabrication of VRs. Welsh et al. (2019) [32] employed the ARBURG plastic free-forming 3D printing technique to manufacture VRs loaded with dapivirine. Januszewicz et al. (2020) [33] introduced a new approach to design and manufacture VRs with geometrically complex internal architectures using digital light synthesis. Arany et al. (2021) [34] used FDM to produce VRs manually filled with jellified metronidazole or chloramphenicol for the treatment of bacterial vaginosis. Koutsamanis et al. (2021) [35] investigated innovative polyester-based thermoplastic elastomers for the FDM 3D printing of VRs containing progesterone. Chen et al. (2022) [36] described the fabrication of reservoir-type VRs through FDM, enabling the controlled delivery of multiple active drugs. Tiboni et al. (2021) [16] fabricated clotrimazole VRs designed for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. Fu et al. (2018) [17] investigated the 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for the controlled release of progesterone.

Despite advances in 3D printing of VRs, the opinion of women (end users) and gynecologists (primary health care professionals responsible for prescriptions) regarding the concept of 3D-printed VRs with unique features has not yet been investigated. On the contrary, there are several published reports focusing on the viewpoints of various cohorts regarding 3D-printed oral dosage forms. For instance, Goyanes et al. (2017) [37] evaluated how the shape, size, and color of 3D-printed tablets influenced end-user acceptability. Bracken et al. (2022) [38] delved into the acceptability of 3D-printed tablets among children and young individuals. Fastø et al. (2019) [39] concentrated on patients with polypharmacy,

examining the perceptions, preferences, and acceptability of this group toward 3D-printed medicines. Finally, Rautamo et al. (2020) [40] and Goh et al. (2022) [41] investigated the perceptions of healthcare professionals on 3D-printed tablets.

In therapy, patients play an essential role in achieving the desired effect, as they are in charge of controlling their medication. Thus, to facilitate drug administration and overcome the possible occurrence of problems (such as poor adherence and effectiveness of the treatment), a patient's needs and preferences should be considered in the design of the pharmaceutical product [42]. As a consequence, such an approach can increase patients' acceptability, which has a significant and positive impact on patient adherence and can improve their quality of life [43,44].

Therefore, the present work aims to investigate the perceptions of women and gynecologists regarding four different designs of placebo VRs produced by FDM 3D printing (no clinical evaluation). We initially evaluated whether women would feel comfortable using some of the geometries. Then, we assessed the women's anticipated acceptability and preference and how the flexibility of the VR would impact their opinions. In addition, an investigation of how personal background could affect women's acceptability was performed. For the gynecologists, we evaluated their willingness to prescribe each design, preference, and technical opinion about several parameters (suitability with the vaginal anatomy, level of difficulty for insertion and manipulation, comfort during use, and possible interference during sexual intercourse). Finally, the impact of the method of participation (in person or online) on the perceptions of women and gynecologists was studied.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

Filaments (1.75 mm in diameter) of polyvinyl alcohol (PVA) and polylactic acid (PLA) were purchased from Shenzhen Esun Industrial Co., Ltd. (Shenzhen, China) and used to fabricate the VRs. According to the manufacturer, the PVA filament has a density of 1.25 g/cm³, a tensile strength of 22 MPa, and an elongation at break of 360% [45]. The PLA filament has a density of 1.23 g/cm³, a tensile strength of 63 MPa, and an elongation at break of 20% [46].

2.2. Design and 3D Printing of the VRs

In this study, four different designs were selected to fabricate the VRs (Figure 1). The first design (named "traditional") represented the commercial circular (or torus) shape. As shown in Figure 1, the second "Y" and the third "M" geometries previously proposed by Fu et al. (2018) [17] were also investigated. In addition, an innovative fourth design (named "flat circle") was introduced for the functional improvement of VRs.

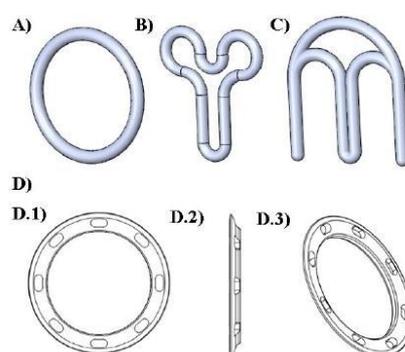


Figure 1. Digital designs of the different geometries of VRs produced. (A) traditional; (B) "Y"; (C) "M" (D) flat circle; views of the flat circle design: (D.1) front, (D.2) left side, and (D.3) perspective.

The VR designs were developed using computer-aided design (CAD) software (SolidWorks® 2015 (Dassault Systèmes SolidWorks Corporation, Waltham, MA, USA)). FDM was selected as the 3D printing technology to fabricate the VRs, and a Dreamer NX (FlashForge, Jinhua City, Zhejiang Province, China) printer was used. Filaments of PVA and PLA were chosen due to their degrees of flexibility in producing flexible and rigid VRs, respectively. The printing parameters were set as follows: extrusion temperature, 205 °C; platform temperature, 50 °C; layer height, 0.18 mm for PVA and 0.21 mm for PLA; printing speed, 20 mm/s for PVA and 80 mm/s for PLA; infill, 30%; infill pattern, line.

2.3. Study Design

A cross-sectional, quantitative, single-site survey was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Juiz de Fora (protocol number 4.743.407). The objective of the survey was to evaluate the perceptions of two groups (no clinical evaluation), women and gynecologists, regarding 3D-printed VRs. The questionnaires were completed in person or online. The final number of participants was 155.

2.4. Participants

The recruitment of participants (women and gynecologists) was carried out through an active search by the research team through propagation on social media and tracking in the University and University Hospital environment (Federal University of Juiz de Fora). The participants of the study were women aged 21–50 years and doctors (male and female) specializing in gynecology aged between 30 and 65 years.

2.5. Intervention

All participants signed a consent form. A member of the research team demonstrated various VR features (their use, how to insert them, and major advantages, mainly in relation to the frequency of administration), including the rationale of 3D printing technology. Subsequently, the 3D-printed devices were presented separately to the participants, who were able to visually observe the devices. The participants were asked to hold (flexible and rigid device) and fold (flexible device) the rings as they would for vaginal insertion. Eventually, the participants completed the printed hard copies of the questionnaire to express their opinions about the devices. For the online participation, the participants received a video via email or social media containing the same guidelines, and a copy of the questionnaire (Google Forms).

2.6. Questionnaire

The present work involved two different structured questionnaires; the first for the group of women and the second for the group of gynecologists. The sections of the questionnaires are described below.

2.6.1. Sociodemographic Data

The initial section of both questionnaires included questions about sociodemographic data. The women were asked about their age, education level, income, and previous experience with the vaginal delivery of drugs. Gynecologists were asked about their age and sex.

2.6.2. Comfort with Using 3D-Printed VRs

The women were questioned whether they would feel comfortable using one of the ring designs through 5-point Likert scale statements where they rated their level of satisfaction (ranging from “I strongly disagree” to “I strongly agree”).

2.6.3. Acceptability and Preference

The European Medicines Agency defines acceptability as the overall ability and willingness of the patient to use the medicine as intended [47,48]. Preference describes the

option of choice for product attributes (such as color, odor, viscosity, shape), dosage forms (tablets, implant, VR, gel), delivery routes, or even modes of administration that best suit the individual profile [49]. In the context of vaginal dosage forms, acceptability and preference are usually evaluated based on the actual use of a drug product (prior real-life experiences or clinical trials) [50–52] or a hypothetical product that can be shown as images or descriptions, or even handled during interviews and focus groups [53–55]. Since the participants in the present study did not use the VRs, we assessed anticipated acceptability and preference. For acceptability, the willingness to use (or to prescribe) was evaluated, where the participants were asked about the likelihood that they would use/prescribe each geometry using a five-point Likert scale (ranging from “I would not use/prescribe at all” to “I would definitely use/prescribe”). For preference, the participants were requested to order the geometries according to their preference, so that number 1 was the one they most liked and number 4 was the one they least liked.

2.6.4. Flexibility

The overall VR flexibility was evaluated through 5-point Likert scale statements where the participants rated their level of agreement (ranging from “I strongly disagree” to “I strongly agree”) with the statement “The flexibility of the VR influences my willingness to use/prescribe it”. The participants then chose which type of flexibility they preferred (flexible or rigid).

2.6.5. Gynecologists’ Technical Opinions

The technical opinion of gynecologists on each geometry was assessed regarding the suitability of the vaginal anatomy, the level of difficulty for insertion and manipulation, comfort during use, and possible interference during sexual intercourse. A nominal scale (yes, maybe, no) or a five-point Likert scale (ranging from “very difficult” to “very easy”) was used.

2.7. Statistics

Descriptive statistics are reported as the mean and standard deviation (quantitative variables) or median (1st quartile–3rd quartile) (categorical variables). The variables measured by the Likert scale were transformed into numeric values (1 = “I strongly disagree”, “I would not use/prescribe at all”, 5 = “I strongly agree”, “I would definitely use/prescribe”). Values 4 and 5 were considered criteria for acceptance of the geometry by users and for prescription by physicians. Differences between the in-person and online groups were assessed using the chi-square test (χ^2) for nominal variables and the Mann–Whitney U test for ordinal variables. Student’s *t*-test for independent samples was used to test differences in the participants’ ages. The effect size (ES) was evaluated by Cramer’s V, adopting the following classification: small, <0.30; moderate, 0.30–0.49; large, ≥ 0.50 [56]. Analyses were performed using IBM SPSS software version 22.0 (IBM Corporation, New York, NY, USA). Differences were considered significant if $p < 0.05$.

3. Results and Discussion

3.1. 3D Printing of the VR Designs

As shown in Figure 2, the VR designs were fabricated by using FDM printing technology with filaments comprising PVA and PLA polymers. The devices fabricated using PLA (Supplementary Materials) were visually similar, with only a color variation. The rationale for the selection of PLA and PVA to print the VRs was to investigate the influence of the device’s flexibility on the acceptance criteria of women and gynecologists. The VRs fabricated with PLA were rigid, while PVA devices were flexible.

Despite the advantages of the existing VRs, they present some limitations, including increased vaginal secretions, potential for involuntary expulsion, differences in drug absorption, and cultural sensitivities [57,58]. With the objective of overcoming some of these drawbacks and taking into account the flexibility provided by 3D printing in the production

of complex shapes, a new design (flat circle) was introduced for the first time in the present study. This innovative design (Figures 1D and 2D,H) incorporates three fundamental structural enhancements compared to traditional VRs. Firstly, it features a notably more delicate cross-sectional profile, ensuring a gentle adaptation to the mucosal surface and promoting superior genital comfort. Secondly, we have introduced meticulously designed slopes within the cross-section to optimize fit, mitigating the risk of involuntary expulsions, and simultaneously augmenting the contact area with the mucosa to facilitate drug release. Lastly, strategically integrated “holes” within the cross-sectional structure serve to facilitate the passage of biological fluids, such as semen, menstrual flow, and vaginal secretions.

The physical characteristics of a medical device (sensorial properties and their mode of application) can affect women’s acceptance, especially for drug-eluting vaginal products. Shape, color, and texture are relevant characteristics to consider during the development of vaginal formulations. The shape has particular importance since it may impact the perception of the ease of application [49]. In the literature, the influence of the shape of vaginal suppositories on the willingness to try and the preference of women has been demonstrated [59,60]. Moreover, the design aspects of vaginal applicators have been reported to influence acceptance among target users [61]. In this study, the capability of 3D printing for the fabrication of VRs with complex shapes and different geometries was also taken into account. It was hypothesized that the geometry could potentially have a significant influence on women’s acceptability since the shape may affect the insertion and manipulation of the device as well as during sexual intercourse.

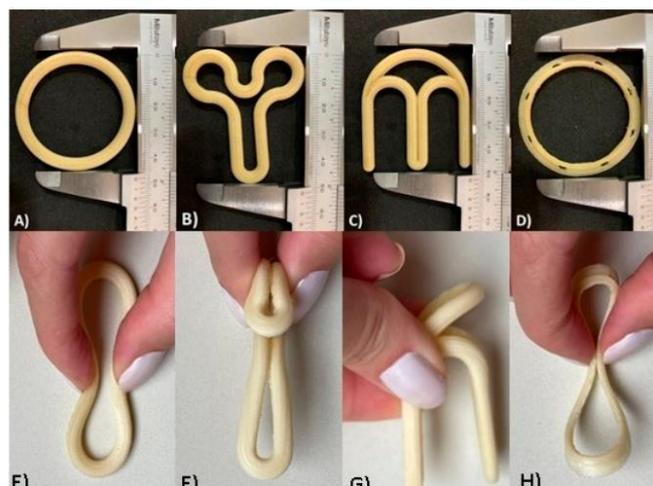


Figure 2. Optical images of the different VR designs produced by FDM technology with PVA filament: (A) design traditional; (B) design “Y”; (C) design “M”; (D) design flat circle. The VRs were folded as they would be for vaginal insertion: (E) traditional design folded; (F) “Y” design folded; (G) “M” design folded; (H) flat circle design folded.

3.2. Evaluation of Women’s Perceptions

3.2.1. Demographics of the Female Group

Table 1 presents the demographic data of the end user group. A total of 116 women participated in the study, 59 in person and 57 online, and their average age was 29.5 ± 5.6 years. Most of the participants had at least a bachelor’s or equivalent degree, except for 42.4% of women in the in-person group. This means that the participants had a high level of education when compared to the average of the Brazilian population, where 20% of adults (25–64 years) have a bachelor’s or equivalent degree [62]. This was expected since the

participants were recruited in a university environment. Moreover, approximately half of the users had an income ≥ 6 times the minimum wage.

Regarding the previous use of products for vaginal administration, 76.4% of women reported that during their lifetime, they had used at least one type of drug product through the vaginal route; semisolid formulations including creams, gels, and ointments were the most frequently used (74.1%). None of the participants reported the usage of vaginal films but 7.8% of the end users stated that they had already used a VR. Palmeira-de-Oliveira et al. (2015) [63] also found that semisolid products were the most common (82%) dosage form used for vaginal delivery among women in Portugal, where 10% of participants had also used a VR. On the other hand, the use of tablets (41.8%) and suppositories (56.5%) was much more frequent in their study compared to the present work (tablets = 14.7%; suppositories = 2.6%).

No statistical difference was observed between the in-person and online samples regarding age, household income, and previous use of vaginal dosage form ($p > 0.05$). The level of education was the only difference among the groups, with the online sample having a higher level of education ($p < 0.001$).

Table 1. Demographic characteristics of the women participating in the study, stratified by type of participation (in-person sample versus online sample).

Variables	General (<i>n</i> = 116)	In Person (<i>n</i> = 59)	Online (<i>n</i> = 57)	<i>p</i> Value	ES
Age (years)	29.5 ± 5.6	28.8 ± 6.1	30.3 ± 4.8	0.13	0.27
Level of education					
Undergraduate education incomplete	30 (25.9%)	25 (42.4%)	5 (8.8%)	<0.001	0.40
Bachelor's or equivalent	20 (17.2%)	7 (11.9%)	13 (22.8%)		
Specialization	32 (27.6%)	11 (18.6%)	21 (36.8%)		
Master/Doctoral	34 (29.3%)	16 (27.1%)	18 (31.6%)		
Household income					
Up to 3 times minimum wage *	24 (20.7%)	15 (25.4%)	9 (15.8%)	0.37	0.16
3 to 6 times minimum wage	36 (31.0%)	20 (33.9%)	16 (28.1%)		
6 to 12 times minimum wage	36 (31.0%)	15 (25.4%)	21 (36.8%)		
≥ 12 times minimum wage	20 (17.2%)	9 (15.3%)	11 (19.3%)		
Previous use of vaginal dosage form					
Semisolid ** (yes)	86 (74.1%)	43 (72.9%)	43 (75.4%)	0.75	0.03
Vaginal ring (yes)	9 (7.8%)	4 (6.8%)	5 (8.8%)	0.69	0.04
Suppository (yes)	3 (2.6%)	2 (3.4%)	1 (1.8%)	0.58	0.05
Tablet (yes)	17 (14.7%)	7 (11.9%)	10 (17.5%)	0.39	0.08
Vaginal film	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Never used	27 (23.6%)	15 (25.4%)	12 (21.1%)	0.58	0.05

Values expressed as the mean \pm standard deviation and frequency (%); ES: effect size; * minimum wage in Brazil is 1212 BRL/month (229 USD); ** semisolid formulations: cream, gel, and ointment.

3.2.2. Comfort with Use, Acceptability and Preference

The vast majority of women (75.9%) stated that they would feel comfortable using some of the 3D-printed VR designs. The perception of comfort was higher for the in-person than the online group (84.8% vs. 66.7%; $\chi^2 = 13.802$; $p = 0.003$; $V = 0.35$). From a practical point of view, this difference was moderate. This is an interesting finding as it signifies that most women had a positive perception of the 3D-printed VRs and demonstrates their willingness to potentially use them.

According to the survey analysis, most of the women stated that they would use or would definitely use the traditional (56.9%), "Y" (76.8%), and flat circle (76.7%) designs. However, only 31.9% of women confirmed the same for the "M" design. Likewise, the median (1st quartile–3rd quartile) of acceptability for each design was traditional = 4.0 (3.0–4.0), "Y" = 4.0 (4.0–5.0), "M" = 3.0 (2.0–4.0), and flat circle = 4.0 (4.0–5.0). Thus, the traditional, "Y", and flat circle devices were considered acceptable, whereas "M" was not. As expected, the traditional circle/torus design demonstrated good acceptability.

During training, it was clarified to all groups that this design was commercial geometry. Interestingly, the novel “Y” and flat circle designs were also considered acceptable by the women. Although geometry “Y” initially appears to be unusual, when it is folded (Figure 2F), it resembles a tampon, which is an already well-known used product. For the flat circle design, the combination of a geometry similar to the traditional device and a more delicate cross-section could have led to good acceptance. In contrast, the “M” design was the only one that was not well accepted by the end users. Most participants expressed worries that the sharp ends of the device could make insertion difficult or cause injury.

Figure 3 shows that the acceptance for the traditional design was higher for the group that filled out the online form in comparison to the in-person one ($\chi^2 = 8.058$; $p = 0.005$; $V = 0.26$). In contrast, there was no difference in acceptance between the groups for “Y” ($\chi^2 = 0.104$; $p = 0.75$; $V = 0.03$), “M” ($\chi^2 = 0.525$; $p = 0.47$; $V = 0.07$), and flat circle ($\chi^2 = 2.691$; $p = 0.10$; $V = 0.15$) designs. For 99.1% of the women, the flexibility of the VR influenced their willingness to use it, with no significant difference between the in-person and online groups (98.3% vs. 100.0%; $\chi^2 = 1.595$; $p = 0.44$; $V = 0.12$). All end users (100.0%) stated that they preferred the flexible over the rigid device.

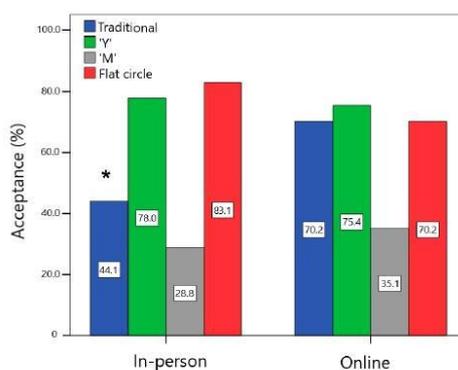


Figure 3. Comparison of the percentage of acceptance (women who would use or would definitely use each device) among the in-person and online users. * Statistically significant difference between groups, $p < 0.05$.

Figure 4 illustrates the preference order of the end users for the different VR designs in the in-person and online groups. For the in-person sample, the flat circle device was preferred, followed by designs “Y” > traditional > “M”. A slightly different result was found for the online sample, in which the traditional design was the one that women liked the most, followed by designs “Y” > flat circle > “M”. In the comparison between the groups, the traditional design was less preferred by the in-person group than by the online group ($Z = -5.480$; $p < 0.001$). On the other hand, the in-person group declared a greater preference for the flat circle device compared to the online group ($Z = -4.896$; $p < 0.001$).

From the results, it is clear that women have different preferences regarding the designs of the 3D-printed VRs and that there is no single preferred geometry. The availability of a greater variety of designs, which is feasible through 3D printing, would be important to meet the preferences of each woman. Moreover, in a scenario where women could choose their preferred geometry from several available options, taking an active role in the decision of their therapeutic treatment could be advantageous since patient participation in healthcare decision making causes improved health outcomes, enhanced quality of life, and the delivery of more appropriate and cost-effective services [64,65].

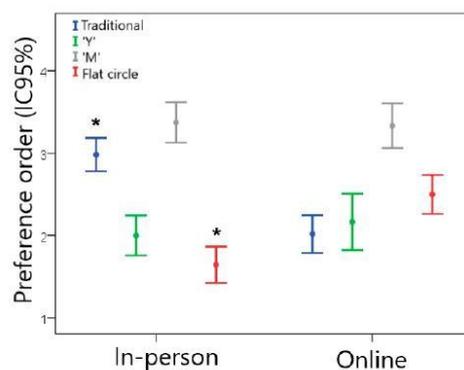


Figure 4. Preference order for women regarding the different VR geometries (1 = most preferred and 4 = least preferred) for the in-person and online groups. * Statistically significant difference between the in-person and online groups, $p < 0.05$.

Three-dimensional printing of medicines has been described as a potential fit for the telemedicine cycle, where the patient undergoes a virtual medical consultation and, based on a remote diagnosis, receives an electronic prescription that guides the design and 3D printing of personalized medicines [66,67]. In this context, it is relevant to evaluate the impact of the method of participation (in person or online) on women's perception. Overall, the acceptability of the design showed good agreement between the online and in-person results, with only one design (traditional) showing a significant difference between the groups. Regarding the "preference", two designs (traditional and flat circle) demonstrated a significant difference between the online and in-person groups. This was related to the in-person demonstration of the group where women had the opportunity to observe the details of the geometry, texture, and flexibility of the VRs.

3.2.3. Association between Personal Background and Women's Acceptability

The acceptability and preference of women regarding vaginal products can be affected by several factors, including those that are related to the product and personal aspects, such as age, socioeconomic and cultural status, and prior experience with the vaginal route of administration [68–70]. Therefore, we evaluated whether personal background (age, level of education, household income, previous use of VRs, previous use of at least one vaginal dosage form, and comfort with using 3D-printed VRs) was associated with the acceptance of each VR design.

Table 2 shows the variables associated with the acceptance of each design by the end users. The previous use of VRs and the use of at least one vaginal dosage form by women were associated with greater acceptance of the traditional design. This is consistent with the literature, as the majority of the women who have used VRs before considered it acceptable [71]. Since the women generally had a good experience with the marked VR, they were more prone to choose the traditional 3D-printed design. The acceptance of the innovative devices "Y" and flat circle was greater in younger women and the end users who reported a greater perception of comfort using a 3D-printed VR. Finally, the acceptance of device "M" was associated with women's comfort. The other variables (level of education, income, and device flexibility) were not associated with acceptance ($p > 0.05$).

Table 2. Variables associated with acceptance of each VR geometry by women.

Design Acceptability	Explanatory Variables			
	Previous Use of Vaginal Ring	Prior Use of at Least One Vaginal Dosage Form	Comfort	Age
Traditional				
Would use (<i>n</i> = 66)	13.6%	84.8%	4.0 (4.0–5.0)	29.4 ± 4.9
Would not use (<i>n</i> = 50)	0.0%	66.6%	4.0 (3.0–5.0)	29.7 ± 6.4
<i>p</i> value	0.01 *	0.02 *	0.11	0.75
“Y”				
Would use (<i>n</i> = 89)	6.7%	75.3%	4.0 (4.0–5.0)	28.8 ± 5.0
Would not use (<i>n</i> = 27)	11.1%	81.5%	4.0 (3.0–4.0)	31.7 ± 6.8
<i>p</i> value	0.43	0.50	0.02 **	0.02 #
“M”				
Would use (<i>n</i> = 37)	5.4%	75.7%	4.0 (4.0–5.0)	28.6 ± 6.2
Would not use (<i>n</i> = 79)	8.9%	77.2%	4.0 (3.0–5.0)	30.0 ± 5.2
<i>p</i> value	0.72	0.85	0.007 **	0.21
Flat circle				
Would use (<i>n</i> = 89)	6.7%	75.3%	4.0 (4.0–5.0)	28.6 ± 5.0
Would not use (<i>n</i> = 27)	11.1%	81.5%	4.0 (3.0–4.0)	32.5 ± 6.3
<i>p</i> value	0.43	0.50	0.003 **	0.001 #

Percentages are in relation to the lines; median (1st quartile–3rd quartile); mean ± standard deviation; statistically significant difference, $p < 0.05$; * chi-square test; ** Mann–Whitney test; # Student’s *t*-test.

3.3. Evaluation of Gynecologists’ Perceptions

3.3.1. Technical Opinion

The sample of gynecologists included 25 women and 14 men, with an average age of 44.0 ± 11.2 years. The in-person group consisted of 30 physicians, while the online group consisted of 9 physicians. Table 3 depicts the opinions (in terms of descriptive values) of the gynecologists about each design regarding technical parameters (willingness to prescribe, suitability with the vaginal anatomy, level of difficulty for insertion and manipulation, comfort during use, and possible interference during sexual intercourse).

The traditional design would be prescribed by almost 100% of gynecologists. According to most gynecologists, this device is suitable for the vaginal anatomy, it is comfortable to use, the insertion and manipulation are easy, and it does not interfere with sexual intercourse. This result was similar for the novel design flat circle; however, the gynecologists stated this VR is more suitable for the vaginal anatomy, it will be more comfortable for women, and there will be less interference during sexual intercourse. In contrast, the “Y” and “M” designs were not well evaluated by the gynecologists; 41% would prescribe “Y” and just 20.5% would prescribe “M”. For the design “Y”, the physicians believed that its insertion would be easy with a moderate level of difficulty for manipulation. In addition, for the other parameters, they had divided opinions and demonstrated a high percentage of uncertainty (high percentage of “maybe”). Design “M” was considered to have a moderate level of difficulty for both insertion and manipulation. Furthermore, most doctors claimed that “M” is not suitable for the vaginal anatomy, it will not be comfortable to use, and it may interfere with sexual intercourse.

No statistically significant differences were observed in technical parameters (willingness to prescribe, suitability with the vaginal anatomy, level of difficulty for insertion and manipulation, comfort during use, and possible interference during sexual intercourse) between the in-person and online groups ($p > 0.05$). All gynecologists (100%) stated that the flexibility of the VR influenced their willingness to prescribe, and they preferred the flexible device to the rigid device.

Table 3. Gynecologist opinions (in terms of descriptive values) for technical parameters, stratified by design.

Technical Parameters	Design			
	Traditional	“Y”	“M”	Flat Circle
Willingness to prescribe				
Would prescribe	38 (97.5%)	16 (41.0%)	8 (20.5%)	37 (94.9%)
Would not prescribe	1 (2.5%)	23 (59.0%)	31 (79.5%)	2 (5.1%)
Suitability with the vaginal anatomy				
Yes	31 (79.5%)	18 (46.2%)	7 (17.9%)	36 (92.3%)
No	3 (7.7%)	6 (15.4%)	22 (56.4%)	3 (7.7%)
Maybe	5 (12.8%)	15 (38.5%)	10 (25.6%)	0 (0.0%)
Level of difficulty for insertion *	2.0 (2.0–3.0)	2.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–4.0)	2.0 (2.0–3.0)
Comfort during use				
Yes	32 (82.1%)	18 (46.2%)	5 (12.8%)	35 (89.7%)
No	2 (5.1%)	4 (10.3%)	20 (51.3%)	0 (0.0%)
Maybe	5 (12.8%)	17 (43.6%)	14 (35.9%)	4 (10.3%)
Level of difficulty for manipulation *	2.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–3.0)	3.0 (3.0–4.0)	2.0 (2.0–3.0)
Interference during sexual intercourse				
Yes	2 (5.1%)	11 (28.2%)	20 (51.3%)	0 (0.0%)
No	31 (79.5%)	7 (17.9%)	3 (7.7%)	33 (84.6%)
Maybe	6 (15.4%)	21 (53.8%)	16 (41.0%)	6 (15.4%)

Data presented as frequencies (percentages) and median (1st quartile–3rd quartile). * 1 = “very easy”; 5 = “very difficult”.

3.3.2. Preferences

The gynecologists’ preference order is presented in Figure 5. According to the data, the flat circle was preferred for the in-person group, followed by designs traditional > “Y” > “M”. For the online group, the preference was for the traditional VR, followed by flat circle > “Y” > “M”.

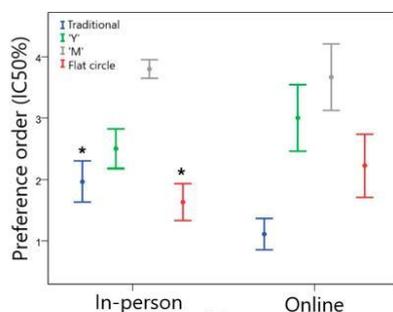


Figure 5. Preference order for gynecologists regarding the different VR geometries (1 = most preferred and 4 = least preferred) for the in-person and online groups. * Statistically significant difference between groups, $p < 0.05$.

Among gynecologists, the order of device preference varied between the groups. The traditional design was less preferred by the in-person group than by the online group ($Z = -2.832$; $p = 0.007$). On the other hand, the in-person group declared a greater preference for the flat circle design compared to the online group ($Z = -2.178$; $p = 0.029$). Although this difference was observed, there was a clear preference among physicians for traditional and flat circle devices, which is consistent with the results for prescribing intent.

3.4. Comparison between the Women's and Gynecologists' Perceptions

Statistical differences were found regarding the acceptance of the geometries between the women and the gynecologists (Figure 6). Almost all physicians would prescribe the traditional design, while only approximately 60% of end users reported that they would use this VR ($\chi^2 = 21.727$; $p < 0.001$; $V = 0.37$). Approximately 95% of gynecologists reported that they would prescribe the flat circle, while approximately 80% of women stated that they would use it ($\chi^2 = 6.320$; $p = 0.01$; $V = 0.20$). For the design "Y", approximately 80% of women reported that they would use it, while less than half (41%) of the physicians reported that they would prescribe it ($\chi^2 = 17.021$; $p < 0.001$; $V = 0.33$). Finally, the "M" device was the least accepted by users and the one that would be least prescribed by physicians ($\chi^2 = 1.836$; $p = 0.17$; $V = 0.11$).

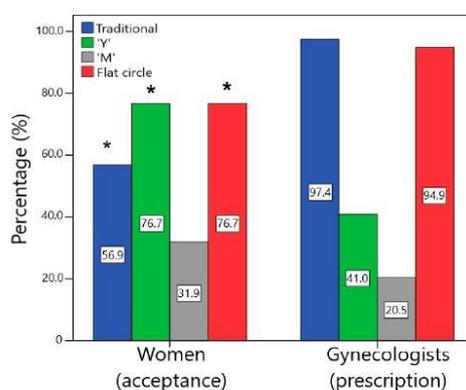


Figure 6. Comparison of the percentage of acceptance (would use or would definitely use) by the women and the prescription (would prescribe or would definitely prescribe) by the gynecologists for the different designs (* statistically significant difference between groups, $p < 0.05$).

In general, physicians were more conservative than women, with a greater tendency to prescribe the traditional design. However, they also demonstrated a good opinion of the flat circle VR, which is similar to the traditional design. Women, on the other hand, were more open to accepting innovative devices, showing a good perception regarding "Y" and flat circle designs and often preferring these novel shapes over traditional ones. The main difference in the perception of VRs between women and gynecologists was concerning the "Y" device since, despite the differences in the acceptance of traditional and flat circle designs, both were well-evaluated by most of the women and gynecologists. The "Y" design divided the opinion of the gynecologists with a high level of uncertainty, which could indicate that they could prescribe it, but they require more information about the efficacy and safety of this geometry.

4. Conclusions

In this study, we conducted a survey analysis on the perception of women and clinicians in regard to the use of 3D-printed personalized vaginal rings with different designs. The survey analysis revealed that 3D-printed VRs were well received by women and gynecologists in the preliminary evaluation. Both traditional and innovative geometries have been accepted by women and gynecologists, although physicians are more conservative. The anticipated acceptability of women regarding the VR designs was affected by their age, perception of comfort, and previous experience with the vaginal route. The women presented multiple preferences towards the geometry, which could indicate that the availability of a greater variety of designs, feasible through 3D printing, could meet the preferences of each woman, improving therapeutic adherence.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pharmaceutics15092302/s1>, Figure S1: Optical images of the different VR geometries produced by FDM technology with PLA filament.

Author Contributions: Conceptualization, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D., F.J.R., G.S.F.V. and N.R.B.R.; methodology, L.A.J., A.G.T., F.J.R., G.S.F.V., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; validation, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; formal analysis, L.A.J., A.G.T., F.J.R., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; investigation, L.A.J., A.G.T., F.J.R., G.S.F.V., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; resources, M.A.F.B. and N.R.B.R.; data curation, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; writing—original draft preparation, L.A.J.; writing—review and editing, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D., G.S.F.V. and N.R.B.R.; visualization, L.A.J., A.G.T., M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; supervision, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; project administration, M.A.F.B., D.D. and N.R.B.R.; funding acquisition, M.A.F.B. and N.R.B.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded in part by the Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES)—Brazil-Finance code 001.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Federal University of Juiz de Fora (protocol code 4.743.407 and date of approval 28 May 2021) for studies involving humans.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data will be made available on request.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge the PROPP/UFJF, CAPES, CNPq, and FAPEMIG for their support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Leyva-Gómez, G.; Piñón-Segundo, E.; Mendoza-Muñoz, N.; Zambrano-Zaragoza, M.L.; Mendoza-Elvira, S.; Quintanar-Guerrero, D. Approaches in Polymeric Nanoparticles for Vaginal Drug Delivery: A Review of the State of the Art. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1549. [CrossRef]
- Polonini, H.; Loures, S.; Alves, M.C.; Ferreira, A.O.; Brandão, M.A.F.; Raposo, N.R.B. Feasibility Study Evaluating Pentravan® for the Intravaginal Administration of Active Pharmaceutical Ingredients to Reduce Pelvic Pain Related to Endometriosis. *Drug Deliv. Lett.* **2018**, *8*, 200–208. [CrossRef]
- Laque, L.C.; Raposo, N.R.; Brandão, M.A.F.; Ferreira, A.O.; Polonini, H.C. Ex Vivo Evaluation of Intravaginal Progesterone and Testosterone to Treat the Luteal-phase Deficiency and Vaginal Atrophy. *Int. J. Pharm. Compd.* **2019**, *23*, 77–81. [PubMed]
- Wang, X.; Liu, S.; Guan, Y.; Ding, J.; Ma, C.; Xie, Z. Vaginal drug delivery approaches for localized management of cervical cancer. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *174*, 114–126. [CrossRef]
- Tietz, K.; Klein, S. In Vitro Methods for Evaluating Drug Release of Vaginal Ring Formulations—A Critical Review. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 538. [CrossRef]
- Cook, M.T.; Brown, M.B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. *J. Control. Release* **2018**, *270*, 145–157. [CrossRef] [PubMed]
- Pacheco-Quito, E.M.; Ruiz-Caro, R.; Rubio, J.; Tamayo, A.; Veiga, M.D. Carrageenan-Based Acyclovir Mucoadhesive Vaginal Tablets for Prevention of Genital Herpes. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 249. [CrossRef] [PubMed]
- Major, I.; McConville, C. Vaginal drug delivery for the localised treatment of cervical cancer. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2017**, *7*, 817–828. [CrossRef]
- Sharifzadeh, G.; Hezaveh, H.; Muhamad, I.I.; Hashim, S.; Khairuddin, N. Montmorillonite-based polyacrylamide hydrogel rings for controlled vaginal drug delivery. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2020**, *110*, 110609. [CrossRef]
- Neves, J.; Notario-Pérez, F.; Sarmento, B. Women-specific routes of administration for drugs: A critical overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *176*, 113865. [CrossRef]
- McBride, J.W.; Boyd, P.; Dias, N.; Cameron, D.; Offord, R.E.; Hartley, O.; Kett, V.L.; Malcolm, R.K. Vaginal rings with exposed cores for sustained delivery of the HIV CCR5 inhibitor 5P12-RANTES. *J. Control. Release* **2019**, *298*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
- EMA. Dapivirine Vaginal Ring 25 mg | European Medicines Agency. 2020. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/dapivirine-vaginal-ring-25-mg> (accessed on 4 October 2022).
- WHO. WHO Recommends the Dapivirine Vaginal Ring as a New Choice for HIV Prevention for Women at Substantial Risk of HIV Infection. 2021. Available online: <https://www.who.int/news/item/26-01-2021-who-recommends-the-dapivirine-vaginal-ring-as-a-new-choice-for-hiv-prevention-for-women-at-substantial-risk-of-hiv-infection> (accessed on 4 October 2022).
- Smith, J.M.; Moss, J.A.; Srinivasan, P.; Butkyavichene, I.; Gunawardana, M.; Fanter, R.; Miller, C.S.; Sanchez, D.; Yang, F.; Ellis, S.; et al. Novel multipurpose pod-intravaginal ring for the prevention of HIV, HSV, and unintended pregnancy: Pharmacokinetic evaluation in a macaque model. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0185946. [CrossRef] [PubMed]

15. Bashi, Y.H.D.; Murphy, D.J.; McCoy, C.F.; Boyd, P.; Brown, L.; Kihara, M.; Martin, F.; McMullen, N.; Kleinbeck, K.; Dangi, B.; et al. Silicone elastomer formulations for improved performance of a multipurpose vaginal ring releasing dapivirine and levonorgestrel. *Int. J. Pharm. X* **2021**, *3*, 100091. [[CrossRef](#)]
16. Tiboni, M.; Campana, R.; Frangipani, E.; Casettari, L. 3D printed clotrimazole intravaginal ring for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. *Int. J. Pharm.* **2021**, *596*, 120290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fu, J.; Yu, X.; Jin, Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *Int. J. Pharm.* **2018**, *539*, 75–82. [[CrossRef](#)]
18. Montgomery, E.T.; Beksinska, M.; Mgodli, N.; Schwartz, J.; Weinrib, R.; Browne, E.N.; Mphili, N.; Musara, P.; Jaggermath, M.; Ju, S.; et al. End-user preference for and choice of four vaginally delivered HIV prevention methods among young women in South Africa and Zimbabwe: The Quatro Clinical Crossover Study. *J. Int. AIDS Soc.* **2019**, *22*, e25283. [[CrossRef](#)]
19. Carson, L.; Merkatz, R.; Martinelli, E.; Boyd, P.; Variano, B.; Sallent, T.; Malcolm, R.K. The Vaginal Microbiota, Bacterial Biofilms and Polymeric Drug-Releasing Vaginal Rings. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 751. [[CrossRef](#)]
20. Vaz, V.M.; Kumar, L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22*, 49. [[CrossRef](#)]
21. Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, *39*, 440–451. [[CrossRef](#)]
22. Healy, A.V.; Fuenmayor, E.; Doran, P.; Geever, L.M.; Higginbotham, C.L.; Lyons, J.G. Additive Manufacturing of Personalized Pharmaceutical Dosage Forms via Stereolithography. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 645. [[CrossRef](#)]
23. Ghanizadeh Tabriz, A.; Fullbrook, D.H.G.; Vilain, L.; Derrar, Y.; Nandi, U.; Graue, C.; Morales, A.; Hooper, G.; Hiezl, Z.; Douroumis, D. Personalised Tasted Masked Chewable 3D Printed Fruit-Chews for Paediatric Patients. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1301. [[CrossRef](#)]
24. Tan, Y.J.N.; Yong, W.P.; Low, H.R.; Kochhar, J.S.; Khanolkar, J.; Lim, T.S.E.; Sun, Y.; Wong, J.Z.E.; Soh, S. Customizable drug tablets with constant release profiles via 3D printing technology. *Int. J. Pharm.* **2021**, *598*, 120370–120381. [[CrossRef](#)]
25. Teoh, J.H.; Tay, S.M.; Fuh, J.; Wang, C.H. Fabricating scalable, personalized wound dressings with customizable drug loadings via 3D printing. *J. Control. Release* **2022**, *341*, 80–94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Junqueira, L.A.; Tabriz, A.G.; Rousseau, F.; Raposo, N.R.B.; Brandão, M.A.F.; Douroumis, D. Development of printable inks for 3D printing of personalized dosage forms: Coupling of fused deposition modelling and jet dispensing. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *80*, 104108–104119. [[CrossRef](#)]
27. Alzahrani, A.; Narala, S.; Youssef, A.; Nyavanandi, D.; Bandari, S.; Mandati, P.; Almotairy, A.; Almutairi, M.; Repka, M. Fabrication of a shell-core fixed-dose combination tablet using fused deposition modeling 3D printing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2022**, *177*, 211–223. [[CrossRef](#)]
28. Beer, N.; Hegger, I.; Kaae, S.; De Bruin, M.L.; Genina, N.; Alves, T.L.; Hoebert, J.; Källemark Sporrang, S. Scenarios for 3D printing of personalized medicines—A case study. *Explor. Res. Clin. Soc. Pharm.* **2021**, *4*, 100073. [[CrossRef](#)]
29. Xu, X.; Seijo-Rabina, A.; Awad, A.; Rial, C.; Gaisford, S.; Basit, A.W.; Goyanes, A. Smartphone-enabled 3D printing of medicines. *Int. J. Pharm.* **2021**, *609*, 121199. [[CrossRef](#)]
30. Norman, J.; Madurawe, R.D.; Moore, C.M.; Khan, M.A.; Khairuzzaman, A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2017**, *108*, 39–50. [[CrossRef](#)]
31. Patel, S.K.; Khoder, M.; Peak, M.; Alhnan, M.A. Controlling drug release with additive manufacturing-based solutions. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *174*, 369–386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Welsh, N.R.; Malcolm, R.K.; Devlin, B.; Boyd, P. Dapivirine-releasing vaginal rings produced by plastic freeforming additive manufacturing. *Int. J. Pharm.* **2019**, *572*, 118725–118734. [[CrossRef](#)]
33. Januszewicz, R.; Mecham, S.J.; Olson, K.R.; Benhabbour, S.R. Design and Characterization of a Novel Series of Geometrically Complex Intravaginal Rings with Digital Light Synthesis. *Adv. Mater. Technol.* **2020**, *5*, 2000261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Arany, P.; Papp, I.; Zichar, M.; Regdon, G.; Béres, M.; Szalóki, M.; Kovács, R.; Fehér, P.; Ujhelyi, Z.; Vecseryés, M.; et al. Manufacturing and Examination of Vaginal Drug Delivery System by FDM 3D Printing. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Koutsamanis, I.; Paudel, A.; Alva Zúñiga, C.P.; Wiltshko, L.; Spoerk, M. Novel polyester-based thermoplastic elastomers for 3D-printed long-acting drug delivery applications. *J. Control. Release* **2021**, *335*, 290–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Chen, Y.; Traore, Y.L.; Walker, L.; Yang, S.; Ho, E.A. Fused deposition modeling three-dimensional printing of flexible polyurethane intravaginal rings with controlled tunable release profiles for multiple active drugs. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2022**, *12*, 906–924. [[CrossRef](#)]
37. Goyanes, A.; Scarpa, M.; Kamlow, M.; Gaisford, S.; Basit, A.W.; Orlu, M. Patient acceptability of 3D printed medicines. *Int. J. Pharm.* **2017**, *530*, 71–78. [[CrossRef](#)]
38. Bracken, L.; Habashy, R.; McDonough, E.; Wilson, F.; Shakeshaft, J.; Ohia, U.; Garcia-Sorribes, T.; Isreb, A.; Alhnan, M.A.; Peak, M. Creating Acceptable Tablets 3D (CAT 3D): A Feasibility Study to Evaluate the Acceptability of 3D Printed Tablets in Children and Young People. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 516. [[CrossRef](#)]
39. Fasto, M.M.; Genina, N.; Kaae, S.; Källemark Sporrang, S. Perceptions, preferences and acceptability of patient designed 3D printed medicine by polypharmacy patients: A pilot study. *Int. J. Clin. Pharm.* **2019**, *41*, 1290–1298. [[CrossRef](#)]
40. Rautamo, M.; Kvarnström, K.; Sivén, M.; Airaksinen, M.; Lahdenne, P.; Sandler, N. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 229. [[CrossRef](#)]

41. Goh, O.; Goh, W.J.; Lim, S.H.; Hoo, G.S.; Liew, R.; Ng, T.M. Preferences of Healthcare Professionals on 3D-Printed Tablets: A Pilot Study. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1521. [CrossRef]
42. Drumond, N.; Riet-Nales, D.A.; Karapinar-Çarkit, F.; Stegemann, S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: Results from a literature review on clinical evidence. *Int. J. Pharm.* **2017**, *521*, 294–305. [CrossRef]
43. Stegemann, S.; Ternik, R.L.; Onder, G.; Khan, M.A.; Van Riet-Nales, D.A. Defining Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design. *AAPS J.* **2016**, *18*, 1047–1055. [CrossRef]
44. Menditto, E.; Orlando, V.; De Rosa, G.; Minghetti, P.; Musazzi, U.M.; Cahir, C.; Kurczewska-Michalak, M.; Kardas, P.; Costa, E.; Sousa Lobo, J.M.; et al. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design-The Impact on Medication Adherence. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 44. [CrossRef]
45. Esun. PVA Product. 2022. Available online: <https://www.esun3d.com/pva-product/> (accessed on 15 October 2022).
46. Esun. PLA Product. 2022. Available online: <https://www.esun3d.com/pla-pro-product/> (accessed on 15 October 2022).
47. EMA. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use. 2013. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf (accessed on 5 November 2022).
48. EMA. Reflection Paper on the Pharmaceutical Development of Medicines for Use in the Older Population. 2017. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500232782.pdf (accessed on 5 November 2022).
49. Palmeira-de-Oliveira, R.; Oliveira, A.S.; Rolo, J.; Tomás, M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Simões, S.; Martinez-de-Oliveira, J. Women's preferences and acceptance for different drug delivery routes and products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2022**, *182*, 114133. [CrossRef]
50. Novák, A.; de la Loge, C.; Abetz, L.; van der Meulen, E.A. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: An international study of user acceptability. *Contraception* **2003**, *67*, 187–194. [CrossRef] [PubMed]
51. Thurman, A.R.; Brache, V.; Cochon, L.; Ouattara, L.A.; Chandra, N.; Jacot, T.; Yousefieh, N.; Clark, M.R.; Peet, M.; Hanif, H.; et al. Randomized, placebo controlled phase I trial of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and acceptability of a 90 day tenofovir plus levonorgestrel vaginal ring used continuously or cyclically in women: The CONRAD 138 study. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0275794. [CrossRef]
52. Tolley, E.E.; Zisette, S.; Taylor, J.; Hanif, H.; Ju, S.; Schwarz, J.; Thurman, A.; Tyner, D.; Brache, V.; Doncel, G.F. Acceptability of a Long-Acting, Multipurpose Vaginal Ring: Findings from a Phase I Trial in the U.S. and Dominican Republic. *J. Womens Health* **2022**, *31*, 1343–1352. [CrossRef] [PubMed]
53. Abdulai, M.A.; Baiden, F.; Adjei, G.; Afari-Asiedu, S.; Adjei, K.; Tawiah, C.; Newton, S. An assessment of the likely acceptability of vaginal microbicides for HIV prevention among women in rural Ghana. *BMC Womens Health* **2012**, *12*, 40. [CrossRef] [PubMed]
54. Rice, V.M.; Maimbolwa, M.C.; Nkandu, E.M.; Hampton, J.F.; Lee, J.E.; Hildreth, J.E. Cultural differences in acceptability of a vaginal microbicide: A comparison between potential users from Nashville, Tennessee, USA, and Kafue and Mumbwa, Zambia. *HIV AIDS* **2012**, *4*, 73–80. [CrossRef]
55. Van den Berg, J.J.; Rosen, R.K.; Bregman, D.E.; Thompson, L.A.; Jensen, K.M.; Kiser, P.F.; Katz, D.F.; Buckheit, K.; Buckheit, R.W.; Morrow, K.M. "Set it and forget it": Women's perceptions and opinions of long-acting topical vaginal gels. *AIDS Behav.* **2014**, *18*, 862–870. [CrossRef]
56. Cohen, J. A power primer. *Psychol. Bull.* **1992**, *112*, 155–159. [CrossRef]
57. Boyd, P.; Merkatz, R.; Variano, B.; Malcolm, R.K. The ins and outs of drug-releasing vaginal rings: A literature review of expulsions and removals. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2020**, *17*, 1519–1540. [CrossRef]
58. Rafiei, F.; Tabesh, H.; Farzad, S.; Farzaneh, F.; Rezaei, M.; Hosseinzade, F.; Mottaghy, K. Development of Hormonal Intravaginal Rings: Technology and challenges. *Geburtshilfe Frauenheilkund.* **2021**, *81*, 789–806. [CrossRef]
59. Li, B.; Zaveri, T.; Ziegler, G.R.; Hayes, J.E. Shape of vaginal suppositories affects willingness-to-try and preference. *Antivir. Res.* **2013**, *97*, 280–284. [CrossRef]
60. Primrose, R.J.; Zaveri, T.; Bakke, A.J.; Ziegler, G.R.; Moskowitz, H.R.; Hayes, J.E. Drivers of Vaginal Drug Delivery System Acceptability from Internet-Based Conjoint Analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0150896. [CrossRef] [PubMed]
61. Bakke, A.J.; Zaveri, T.; Higgins, M.J.; Ziegler, G.R.; Hayes, J.E. Design aspects of vaginal applicators that influence acceptance among target users. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 9802. [CrossRef]
62. OECD. Education at a Glance 2022. 2022. Available online: <https://www.oecd.org/education/education-at-a-glance-19991487.htm/?refcode=20190209ig> (accessed on 8 November 2022).
63. Palmeira-de-Oliveira, R.; Duarte, P.; Palmeira-de-Oliveira, A.; das Neves, J.; Amaral, M.H.; Breitenfeld, L.; Martinez-de-Oliveira, J. Women's experiences, preferences and perceptions regarding vaginal products: Results from a cross-sectional web-based survey in Portugal. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* **2015**, *20*, 259–271. [CrossRef]
64. Vahdat, S.; Hamzehgardeshi, L.; Hessam, S.; Hamzehgardeshi, Z. Patient involvement in health care decision making: A review. *Iran. Red. Crescent Med. J.* **2014**, *16*, e12454. [CrossRef]
65. Kirsch, V.; Matthes, J. Aspects of Medication and Patient participation-an Easy guideLine (AMPEL). A conversation guide increases patients' and physicians' satisfaction with prescription talks. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2021**, *394*, 1757–1767. [CrossRef]
66. 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* **2019**, *11*, 128. [CrossRef] [PubMed]

67. Kok, X.W.; Singh, A.; Raimi-Abraham, B.T. A Design Approach to Optimise Secure Remote Three-Dimensional (3D) Printing: A Proof-of-Concept Study towards Advancement in Telemedicine. *Healthcare* **2022**, *10*, 1114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Elias, C.; Coggins, C. Acceptability research on female-controlled barrier methods to prevent heterosexual transmission of HIV: Where have we been? Where are we going? *J. Womens Health Gen. Based Med.* **2001**, *10*, 163–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Machado, R.M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Martinez-de-Oliveira, J.; Palmeira-de-Oliveira, R. Vaginal semisolid products: Technological performance considering physiologic parameters. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *109*, 556–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Griffin, J.B.; Ridgeway, K.; Montgomery, E.; Torjesen, K.; Clark, R.; Peterson, J.; Baggaley, R.; van der Straten, A. Vaginal ring acceptability and related preferences among women in low- and middle-income countries: A systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0224898. [[CrossRef](#)]
71. Ridgeway, K.; Montgomery, E.T.; Smith, K.; Torjesen, K.; van der Straten, A.; Achilles, S.L.; Griffin, J.B. Vaginal ring acceptability: A systematic review and meta-analysis of vaginal ring experiences from around the world. *Contraception* **2022**, *106*, 16–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6 CONCLUSÃO

- As diferentes geometrias de anéis vaginais foram fabricadas de forma eficaz utilizando a FDM e empregando os polímeros PLA e PVA;
- Participaram desta pesquisa um total de 155 pessoas, sendo 116 mulheres e 39 ginecologistas, os quais responderam o questionário de forma presencial ou on-line;
- A grande maioria das mulheres (75,9%) afirmaram que se sentiriam confortáveis utilizando alguma das geometrias impressas em 3D;
- A geometria 'tradicional', bem como as inovadoras 'Y' e 'círculo plano' foram bem aceitas pelas mulheres;
- Para 99,1% das mulheres, a flexibilidade do anel vaginal influencia sua vontade de utilizá-lo, sendo o dispositivo flexível preferido;
- As mulheres demonstraram múltiplas preferências em relação às geometrias dos anéis impressos em 3D, não existindo uma única geometria preferida;
- No grupo das mulheres, a aceitabilidade apresentou maior concordância entre os resultados on-line e presencial;
- O histórico pessoal das mulheres foi associado à aceitação das geometrias. O uso prévio de anel vaginal e o uso de pelo menos uma forma farmacêutica vaginal foram associados à maior aceitação da geometria 'tradicional', enquanto a aceitação dos dispositivos inovadores 'Y' e 'círculo plano' foi maior em mulheres mais jovens e naquelas que relataram maior percepção de conforto usando anel vaginal impresso em 3D;
- A maioria dos ginecologistas prescreveria as geometrias 'tradicional' e 'círculo plano', as quais foram consideradas adequadas para a anatomia vaginal, confortáveis, com inserção e manipulação fáceis e sem interferência nas relações sexuais. A preferência dos ginecologistas também foi clara para estes dois dispositivos;
- Foi encontrada diferença entre a aceitação das geometrias pelas mulheres e sua prescrição pelos ginecologistas. Em geral, os médicos foram mais conservadores, enquanto as mulheres mostraram-se mais predispostas a aceitar dispositivos inovadores.

REFERÊNCIAS

- ABDULAI, M.A.; BAIDEN, F.; ADJEI, G.; AFARI-ASIEDU, S.; ADJEI, K.; TAWIAH, C.; NEWTON, S. An assessment of the likely acceptability of vaginal microbicides for HIV prevention among women in rural Ghana. **Bmc Women'S Health**, v. 12, n. 1, p. 40-48, 2012. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-12-40>.
- ABIDIN, I.Z.; REZOAGLI, E.; SIMONASSI-PAIVA, B.; FEHRENBACH, G.W.; MASTERSON, K.; POGUE, R.; CAO, Z.; ROWAN, N.; MURPHY, E.J.; MAJOR, I. A Bilayer Vaginal Tablet for the Localized Delivery of Disulfiram and 5-Fluorouracil to the Cervix. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1185-1206, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12121185>.
- ALEXANDER, N.J.; BAKER, E.; KAPTEIN, M.; KARCK, U.; MILLER, L.; ZAMPAGLIONE, E. Why consider vaginal drug administration? **Fertility And Sterility**, v. 82, n. 1, p. 1-12, 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.025>.
- ARANY, P.; PAPP, I.; ZICHAR, M.; REGDON, G.; BÉRES, M.; SZALÓKI, M.; KOVÁCS, R.; FEHÉR, P.; UJHELYI, Z.; VECSENYÉS, M. Manufacturing and Examination of Vaginal Drug Delivery System by FDM 3D Printing. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, p. 1714-1734, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13101714>.
- BASHI, Y.H.D.; MURPHY, D.J.; MCCOY, C.F.; BOYD, P.; BROWN, L.; KIHARA, M.; MARTIN, F.; MCMULLEN, N.; KLEINBECK, K.; DANGI, B. Silicone elastomer formulations for improved performance of a multipurpose vaginal ring releasing dapivirine and levonorgestrel. **International Journal Of Pharmaceutics: X**, v. 3, p. 100091-100100, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100091>.
- BAXI, K.; SAWARKAR, S.; MOMIN, M.; PATEL, V.; FERNANDES, T. Vaginal siRNA delivery: overview on novel delivery approaches. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 10, n. 4, p. 962-974, 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-020-00741-4>.
- BERG, J.J.; ROSEN, R.K.; BREGMAN, D.E.; THOMPSON, L.A.; JENSEN, K.M.; KISER, P.F.; KATZ, D.F.; BUCKHEIT, K.; BUCKHEIT, R.W.; MORROW, K.M. "Set it and Forget it": women's perceptions and opinions of long-acting topical vaginal gels. **Aids And Behavior**, v. 18, n. 5, p. 862-870, 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-013-0652-4>.
- BOYD, P.; MERKATZ, R.; VARIANO, B.; MALCOLM, R.K. The ins and outs of drug-releasing vaginal rings: a literature review of expulsions and removals. **Expert Opinion On Drug Delivery**, v. 17, n. 11, p. 1519-1540, 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2020.1798927>.
- BRACKEN, L.; HABASHY, R.; MCDONOUGH, E.; WILSON, F.; SHAKESHAFT, J.; OHIA, U.; GARCIA-SORRIBES, T.; ISREB, A.; ALHNAN, M.A.; PEAK, M. Creating Acceptable Tablets 3D (CAT 3D): a feasibility study to evaluate the acceptability of 3d printed tablets in children and young people. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 516-531, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14030516>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes. **Editora do Ministério da Saúde**, 1.ed, 2.reimpr. Brasília. 2011.

CABRAL, C; PITA, J.R. **Formas e formatos dos medicamentos a evolução das formas farmacêuticas**. Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia.2015. Disponível em: https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_2exp.pdf. Acesso em: 13 dez. 2022.

CALVO, N.L.; TEJADA, G.; SVETAZ, L.A.; QUIROGA, A.D.; ALVAREZ, V.A.; LAMAS, M.C.; LEONARDI, D. Development and optimization of a new tioconazole vaginal mucoadhesive film using an experimental design strategy. Physicochemical and biological characterization. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 205, p. 114303-114314, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114303>.

CAPUCHO, P.V. **Estudo e caracterização in vitro de formulações semi-sólidas de aplicação vaginal em condições que mimetizam o ambiente vaginal fisiológico e patológico**. 2018. 146 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2018.

CARAMELLA, C.M.; ROSSI, S.; FERRARI, F.; BONFERONI, M.C.; SANDRI, G. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 92, p. 39-52, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.02.001>.

CARSON, L.; MERKATZ, R.; MARTINELLI, E.; BOYD, P.; VARIANO, B.; SALLEN, T.; MALCOLM, R.K. The Vaginal Microbiota, Bacterial Biofilms and Polymeric Drug-Releasing Vaginal Rings. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 5, p. 751-779, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13050751>.

CHEN, Y.; TRAORE, Y.L.; WALKER, L.; YANG, S.; HO, EA. Fused deposition modeling three-dimensional printing of flexible polyurethane intravaginal rings with controlled tunable release profiles for multiple active drugs. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 12, n. 4, p. 906-924, 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-022-01133-6>.

COHEN, J. A power primer. **Psychological Bulletin**, v. 112, n.1, p. 155-159, 1992.

COOK, M.T.; BROWN, M.B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. **Journal Of Controlled Release**, v. 270, p. 145-157, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.004>.

COSSETIN, L.F. **Desenvolvimento tecnológico de supositórios vaginais contendo nanopartículas poliméricas de tioconazol**. 2015. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.

CUNHA, A.R.M. **Caracterização tecnológica de produtos semi-sólidos para administração vaginal: uma perspectiva de segurança**. 2014. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014.

DEDELOUDI, A.; SIAMIDI, A.; PAVLOU, P.; VLACHOU, M. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. **Materials**, v. 15, n. 1, p. 327-344, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/ma15010327>.

DRUMOND, N.; VAN RIET-NALES, D.A.; KARAPINAR-ÇARKIT, F.; STEGEMANN, S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: results from a literature review on clinical evidence. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 521, n. 1-2, p. 294-305, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.029>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Dapivirine Vaginal Ring 25 mg: Opinion on medicine for use outside EU**. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/dapivirine-vaginal-ring-25-mg>. Acesso em: 11 nov. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use**. 2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population**. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500232782.pdf. Acesso em: 10 dez. 2022.

FASTØ, M.M.; GENINA, N.; KAAE, S.; SPORRONG, S.K. Perceptions, preferences and acceptability of patient designed 3D printed medicine by polypharmacy patients: a pilot study. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 5, p. 1290-1298, 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-019-00892-6>.

FU, J.; YU, X.; JIN, Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 539, n. 1-2, p. 75-82, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.036>.

GERTON, M.L.; MANN, B.K. Mucoadhesive hyaluronic acid-based films for vaginal delivery of metronidazole. **Journal Of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 109, n. 11, p. 1706-1712, 2021. <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.34827>.

GOH, O.; GOH, W.; LIM, S.; HOO, G.; LIEW, R.; NG, T. Preferences of Healthcare Professionals on 3D-Printed Tablets: a pilot study. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1521-1536, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14071521>.

GOLD, J.M.; SHRIMANKER, I. **Physiology, vaginal**. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545147/>. Acesso em: 09 nov 2022.

GOYANES, A.; SCARPA, M.; KAMLOW, M.; GAISFORD, S.; BASIT, A.W.; ORLU, M. Patient acceptability of 3D printed medicines. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 530, n. 1-2, p. 71-78, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.064>.

HAM, A.S; BUCKHEIT, R.W. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 9, p. 805-817, 2017. <http://dx.doi.org/10.4155/tde-2017-0056>.

HUSSAIN, A.; AHSAN, F. The vagina as a route for systemic drug delivery. **Journal Of Controlled Release**, v. 103, n. 2, p. 301-313, 2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.11.034>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisa, Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua**. 2020. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf. Acesso em: 08 nov. 2022.

JANUSZIEWICZ, R.; MECHAM, S.J.; OLSON, K.R.; BENHABBOUR, S.R. Design and Characterization of a Novel Series of Geometrically Complex Intravaginal Rings with Digital Light Synthesis. **Advanced Materials Technologies**, v. 5, n. 8, p. 2000261-2000277, 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/admt.202000261>.

KIM, M.; JARUGULA, V. Clinical Pharmacology in Women's Health: current status and opportunities. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 2, p. 7-10, 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1778>.

KOUTSAMANIS, I.; PAUDEL, A.; NICKISCH, K.; EGGENREICH, K.; ROBLEGG, E.; EDER, S. Controlled-Release from High-Loaded Reservoir-Type Systems—A Case Study of Ethylene-Vinyl Acetate and Progesterone. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, p. 103-122, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020103>.

KOUTSAMANIS, I.; PAUDEL, A.; ZDŇIGA, C.P.A.; WILTSCHKO, L.; SPOERK, M. Novel polyester-based thermoplastic elastomers for 3D-printed long-acting drug delivery applications. **Journal Of Controlled Release**, v. 335, p. 290-305, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.030>.

KRAMZER, L.F.; COHEN, J.; SCHUBERT, J.; DEZZUTTI, C.S.; MONCLA, B.J.; FRIEND, D.; ROHAN, L.C. Assessing the potential of the Woman's Condom for vaginal drug delivery. **Contraception**, v. 92, n. 3, p. 254-260, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.05.005>.

KROVI, S.A.; JOHNSON, L.M.; LUECKE, E.; ACHILLES, S.L.; STRATEN, A. Advances in long-acting injectables, implants, and vaginal rings for contraception and

HIV prevention. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113849-113866, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.113849>.

ŁANIEWSKI, P.; HERBST-KRALOVETZ, M. Vagina. **Encyclopedia Of Reproduction**, p. 353-359, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.64406-9>.

LAQUE, L.C.; RAPOSO, N.R., BRANDÃO, M.A.F.; FERREIRA, A.O.; POLONINI, H.C. Ex Vivo Evaluation of Intravaginal Progesterone and Testosterone to Treat the Luteal-phase Deficiency and Vaginal Atrophy. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 23, p. 77-81, 2019.

LEYVA-GÓMEZ, G.; PIÑÓN-SEGUNDO, E.; MENDOZA-MUÑOZ, N.; ZAMBRANO-ZARAGOZA, M.; MENDOZA-ELVIRA, S.; QUINTANAR-GUERRERO, D. Approaches in Polymeric Nanoparticles for Vaginal Drug Delivery: a review of the state of the art. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1549-1568, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19061549>.

MACHADO, R.M.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R. Vaginal semisolid products: technological performance considering physiologic parameters. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 556-568, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.009>.

MACHADO, R.M.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R. Vaginal Films for Drug Delivery. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 7, p. 2069-2081, 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.23577>.

MACHT, D.I. On the absorption of drugs and poisons through the vagina. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 10, 509-522, 1918.

MAJOR, I.; MCCONVILLE, C. Vaginal drug delivery for the localised treatment of cervical cancer. **Drug Delivery And Translational Research**, v. 7, n. 6, p. 817-828, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/s13346-017-0395-2>.

MCBRIDE, J.W.; BOYD, P.; DIAS, N.; CAMERON, D.; OFFORD, R.E.; HARTLEY, O.; KETT, V.L.; MALCOLM, R.K. Vaginal rings with exposed cores for sustained delivery of the HIV CCR5 inhibitor 5P12-RANTES. **Journal Of Controlled Release**, v. 298, p. 1-11, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.003>.

MENDITTO, E.; ORLANDO, V.; ROSA, G.; MINGHETTI, P.; MUSAZZI, U.; CAHIR, C.; KURCZEWSKA-MICHALAK, M.; KARDAS, P.; COSTA, E.; LOBO, J.S. Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design—The Impact on Medication Adherence. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 1, p. 44-67, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12010044>.

NATURE. It's time to expand the definition of 'women's health'. **Nature**, v. 596, n. 7870, p. 7-7, 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-02085-6>.

NEVES, J.; AMARAL, M.H.; BAHIA, M.F. Vaginal drug delivery. In: GAD, S.C. **Pharmaceutical manufacturing handbook: production and process**. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2008.

NEVES, J.; BAHIA, M.F. Gels as vaginal drug delivery systems. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 318, n. 1-2, p. 1-14, 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.012>.

NEVES, J.; NOTARIO-PÉREZ, F.; SARMENTO, B. Women-specific routes of administration for drugs: a critical overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113865-113885, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.113865>.

NOTARIO-PÉREZ, F.; CAZORLA-LUNA, R.; MARTÍN-ILLANA, A.; GALANTE, J.; RUIZ-CARO, R.; NEVES, J.; VEIGA, M. Design, fabrication and characterisation of drug-loaded vaginal films: state-of-the-art. **Journal Of Controlled Release**, v. 327, p. 477-499, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.032>.

NOTARIO-PÉREZ, F.; GALANTE, J.; MARTÍN-ILLANA, A.; CAZORLA-LUNA, R.; SARMENTO, B.; RUIZ-CARO, R.; NEVES, J.; VEIGA, M. Development of pH-sensitive vaginal films based on methacrylate copolymers for topical HIV-1 pre-exposure prophylaxis. **Acta Biomaterialia**, v. 121, p. 316-327, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.019>.

NOTARIO-PÉREZ, F.; MARTÍN-ILLANA, A.; CAZORLA-LUNA, R.; RUIZ-CARO, R.; BEDOYA, L.; PEÑA, J.; VEIGA, M. Development of mucoadhesive vaginal films based on HPMC and zein as novel formulations to prevent sexual transmission of HIV. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 570, p. 118643-118655, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118643>.

NOVÁK, A.; LALOGÉ, C.; ABETZ, L.; MEULEN, E. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®: an international study of user acceptability. **Contraception**, v. 67, n. 3, p. 187-194, 2003. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(02\)00514-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00514-0).

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. 2015. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/91863-agenda-2030-para-o-desenvolvimento-sustentavel>. Acesso em: 14 nov. 2022.

OSMAŹEK, T.; FROELICH, A.; JADACH, B.; TATAREK, A.; GADZIŃSKI, P.; FALANA, A.; GRALIŃSKA, K.; EKERT, M.; PURI, V.; WROTYŃSKA-BARCZYŃSKA, J. Recent Advances in Polymer-Based Vaginal Drug Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 884-933, 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13060884>.

PACHECO-QUITO, E.; RUIZ-CARO, R.; RUBIO, J.; TAMAYO, A.; VEIGA, M. Carrageenan-Based Acyclovir Mucoadhesive Vaginal Tablets for Prevention of Genital Herpes. **Marine Drugs**, v. 18, n. 5, p. 249-268, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/md18050249>.

PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R.; OLIVEIRA, A.S.; ROLO, J.; TOMÁS, M.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; SIMÕES, S.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J. Women's preferences and acceptance for different drug delivery routes and products. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 182, p. 114133-11411160. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2022.114133>.

PANDEY, M.; CHOUDHURY, H.; ABDUL-AZIZ, A.; BHATTAMISRA, S.K.; GORAIN, B.; CARINE, T.; TOONG, T.W.; YI, N.J.; YI, L.W. Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: a recent update. **Polymers**, v. 13, n. 1, p. 26-91, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/polym13010026>.

PATHAK, M. **Controlled delivery of antibacterials using polycaprolactone matrices for the intravaginal treatment of sexually transmitted infections**. 2016. 128 f. Tese (Doutorado) - School Of Pharmacy, The University Of Queensland, Queensland, 2016.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian Germ Cell Tumors Treatment (PDQ®). In: National Cancer Institute. **PDQ Cancer Information Summaries**. Bethesda (MD), 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65925.1/>. Acesso em: 08 nov. 2022.

POLONINI, H.; LOURES, S.; ALVES, M.C.; FERREIRA, A.O.; BRANDÃO, M.A.F.; RAPOSO, N.R.B. Feasibility Study Evaluating Pentravan® for the Intravaginal Administration of Active Pharmaceutical Ingredients to Reduce Pelvic Pain Related to Endometriosis. **Drug Delivery Letters**, v. 8, n. 3, p. 200-208, 2018. <http://dx.doi.org/10.2174/2210303108666180319164824>.

RAFIEI, F.; TABESH, H.; FARZAD, S.; FARZANEH, F.; REZAEI, M.; HOSSEINZADE, F.; MOTTAGHY, K. Development of Hormonal Intravaginal Rings: technology and challenges. **Geburtshilfe Und Frauenheilkunde**, v. 81, n. 07, p. 789-806, 2021. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1369-9395>.

RAUTAMO, M.; KVARNSTRÖM, K.; SIVÉN, M.; AIRAKSINEN, M.; LAHDENNE, P.; SANDLER, N. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: a focus group study among healthcare professionals. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 229-240, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12030229>.

REGEV, G.; PATEL, S.K.; MONCLA, B.J.; TWIST, J.; DEVLIN, B.; ROHAN, L.C. Novel Application of Hot Melt Extrusion for the Manufacturing of Vaginal Films Containing Microbicide Candidate Dapivirine. **Aaps Pharmscitech**, v. 20, n. 6, p. 239-250, 2019. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-019-1442-8>.

RICE VM, MAIMBOLWA MC, NKANDU EM, HAMPTON JF, LEE JE, HILDRETH JE. Cultural differences in acceptability of a vaginal microbicide: a comparison between potential users from Nashville, Tennessee, USA, and Kafue and Mumbwa, Zambia. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 4, p. 73-80, 2012. <http://dx.doi.org/10.2147/HIV.S25848>.

ROHAN, L.C; SASSI, A.B. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention. **The Aaps Journal**, v. 11, n. 1, p. 78-87, 2009. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-009-9082-7>.

SAHOO, C.K.; NAYAK, P.K.; SARANGI, D.K.; SAHOO, T.K. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. **American Journal of Advanced Drug Delivery**, v.1, n.1, p. 43-55, 2013.

SHARIFZADEH, G.; HEZAVEH, H.; MUHAMAD, I.I.; HASHIM, S.; KHAIRUDDIN, N. Montmorillonite-based polyacrylamide hydrogel rings for controlled vaginal drug delivery. **Materials Science And Engineering: C**, v. 110, p. 110609-110621, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2019.110609>.

SILVA, K.S.B.F. **Eficácia do laser CO₂ vaginal no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa comparado ao uso de promestrieno tópico: estudo clínico**. 2020. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

SMITH, J.M.; MOSS, J.A.; SRINIVASAN, P.; BUTKYAVICHENE, I.; GUNAWARDANA, M.; FANTER, R.; MILLER, C.S.; SANCHEZ, D.; YANG, F.; ELLIS, S. Novel multipurpose pod-intravaginal ring for the prevention of HIV, HSV, and unintended pregnancy: pharmacokinetic evaluation in a macaque model. **Plos One**, v. 12, n. 10, p. e0185946, 2017. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185946>.

SRIKRISHNA, S.; CARDOZO, L. The vagina as a route for drug delivery: a review. **International Urogynecology Journal**, v. 24, n. 4, p. 537-543, 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-012-2009-3>.

STEGEMANN, S.; TERNIK, R.L.; ONDER, G.; KHAN, M.A.; VAN RIET-NALES, D.A. Defining Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design. **The Aaps Journal**, v. 18, n. 5, p. 1047-1055, 2016. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9938-6>

STEVENS, J.M. Gynaecology from ancient egypt: the papyrus kahun a translation of the oldest treatise on gynaecology that has survived from the ancient world. **Medical Journal Of Australia**, v. 2, n. 25-26, p. 949-952, 1975. <http://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1975.tb106465.x>.

THAPA, R.; GURUNG, S.; PARAT, M.; PAREKH, H.S.; PANDEY, P. Application of Sol-Gels for Treatment of Gynaecological Conditions—Physiological Perspectives and Emerging Concepts in Intravaginal Drug Delivery. **Gels**, v. 8, n. 2, p. 99-136, 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/gels8020099>.

THURMAN, A.R.; BRACHE, V.; COCHON, L.; OUATTARA, L.A.; CHANDRA, N.; JACOT, T.; YOUSEFIEH, N.; CLARK, M.R.; PEET, M.; HANIF, H. Randomized, placebo controlled phase I trial of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and acceptability of a 90 day tenofovir plus levonorgestrel vaginal ring used continuously or cyclically in women: the conrad 138 study. **Plos One**, v. 17, n. 10, p. e0275794, 2022. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0275794>.

TIBONI, M.; CAMPANA, R.; FRANGIPANI, E.; CASETTARI, L. 3D printed clotrimazole intravaginal ring for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 596, p. 120290-120298, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120290>.

TIETZ, K.; KLEIN, S. In Vitro Methods for Evaluating Drug Release of Vaginal Ring Formulations—A Critical Review. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 10, p. 538-561, 2019. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11100538>.

TOLLEY, E.E.; ZISSETTE, S.; TAYLOR, J.; HANIF, H.; JU, S.; SCHWARZ, J.; THURMAN, A.; TYNER, D.; BRACHE, V.; DONCEL, GF. Acceptability of a Long-Acting, Multipurpose Vaginal Ring: findings from a phase i trial in the u.s. and dominican republic. **Journal Of Women's Health**, v. 31, n. 9, p. 1343-1352, 2022. <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2021.0394>.

WANG, X.; LIU, S.; GUAN, Y.; DING, J.; MA, C.; XIE, Z. Vaginal drug delivery approaches for localized management of cervical cancer. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 174, p. 114-126, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.009>.

WELSH, N.R.; MALCOLM, R.K.; DEVLIN, B.; BOYD, P. Dapivirine-releasing vaginal rings produced by plastic freeforming additive manufacturing. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 572, p. 118725-118734, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118725>.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **European Medicines Agency (EMA) approval of the dapivirine ring for HIV prevention for women in high HIV burden settings**. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/24-07-2020-european-medicines-agency-\(ema\)-approval-of-the-dapivirine-ring-for-hiv-prevention-for-women-in-high-hiv-burden-settings](https://www.who.int/news/item/24-07-2020-european-medicines-agency-(ema)-approval-of-the-dapivirine-ring-for-hiv-prevention-for-women-in-high-hiv-burden-settings). Acesso em: 10 nov. 2022.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **WHO recommends the dapivirine vaginal ring as a new choice for HIV prevention for women at substantial risk of HIV infection**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/26-01-2021-who-recommends-the-dapivirine-vaginal-ring-as-a-new-choice-for-hiv-prevention-for-women-at-substantial-risk-of-hiv-infection>. Acesso em: 10 nov. 2022.

YOUNG, V. **A modular device for vaginal administration of multiple therapeutic agents**. 2021. 190 f. Tese (Doutorado) - School Of Pharmacy, Queen's University Belfast, Belfast, 2021.

APÊNDICE A – Questionário mulheres

Questionário 1: Usuárias

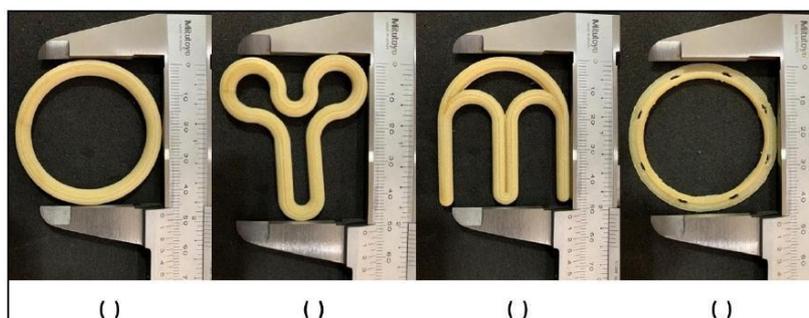
- 1- Número de identificação _____
- 2- Idade _____
- 3- Escolaridade
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Fundamental incompleto | <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Stricto sensu</i> , nível mestrado) incompleto |
| <input type="checkbox"/> Fundamental completo | <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Stricto sensu</i> , nível mestrado) completo |
| <input type="checkbox"/> Médio incompleto | <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Stricto sensu</i> , nível doutor) incompleto |
| <input type="checkbox"/> Médio completo | <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Stricto sensu</i> , nível doutor) completo |
| <input type="checkbox"/> Superior incompleto | |
| <input type="checkbox"/> Superior Completo | |
| <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Lato sensu</i>) incompleto | |
| <input type="checkbox"/> Pós-graduação (<i>Lato sensu</i>) completo | |
- 4- Renda Familiar
- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma renda | <input type="checkbox"/> De 6 a 9 salários mínimos |
| <input type="checkbox"/> Até 1 salário mínimo | <input type="checkbox"/> De 9 a 12 salários mínimos |
| <input type="checkbox"/> De 1 a 3 salários mínimos | <input type="checkbox"/> De 12 a 15 salários mínimos |
| <input type="checkbox"/> De 3 a 6 salários mínimos | <input type="checkbox"/> Mais de 15 salários mínimos |
- 5- Quais desses tipos de medicamentos você já utilizou pela via vaginal?
- | | | |
|---|---|-------|
| <input type="checkbox"/> Gel/creme/pomada | <input type="checkbox"/> Outros | Qual? |
| <input type="checkbox"/> Anel vaginal | _____ | |
| <input type="checkbox"/> Supositório | <input type="checkbox"/> Nunca utilizei nenhum medicamento pela via vaginal | |
| <input type="checkbox"/> filme | | |
| <input type="checkbox"/> Comprimido | | |

6- Em caso de necessidade terapêutica, você usaria os dispositivos abaixo? Avaliar todos os dispositivos, individualmente.



- | A | B | C | D |
|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Não usaria de forma nenhuma | <input type="checkbox"/> Não usaria de forma nenhuma | <input type="checkbox"/> Não usaria de forma nenhuma | <input type="checkbox"/> Não usaria de forma nenhuma |
| <input type="checkbox"/> Não usaria | <input type="checkbox"/> Não usaria | <input type="checkbox"/> Não usaria | <input type="checkbox"/> Não usaria |
| <input type="checkbox"/> Talvez usaria | <input type="checkbox"/> Talvez usaria | <input type="checkbox"/> Talvez usaria | <input type="checkbox"/> Talvez usaria |
| <input type="checkbox"/> Usaria | <input type="checkbox"/> Usaria | <input type="checkbox"/> Usaria | <input type="checkbox"/> Usaria |
| <input type="checkbox"/> Usaria com certeza | <input type="checkbox"/> Usaria com certeza | <input type="checkbox"/> Usaria com certeza | <input type="checkbox"/> Usaria com certeza |

7- Numere os dispositivos de 1 a 4, de acordo com a sua preferência por cada um, de forma que o número 1 será o seu preferido e o número 4 o que você menos gostou.



8- Eu me sentiria confortável ao utilizar algum dos dispositivos

Discordo completamente

Concordo

Discordo

Concordo completamente

Nem concordo nem discordo

9- A flexibilidade do dispositivo influencia minha vontade de utilizá-lo

Discordo completamente

Concordo

Discordo

Concordo completamente

Nem concordo nem discordo

10- Qual tipo de dispositivo você preferiria utilizar?

Flexível

Rígido

APÊNDICE B – Questionário ginecologistas

Questionário 2: Prescritores

- 1- Número de identificação _____
 2- Idade _____ 3- Sexo _____
 4- Dispositivo A



Você prescreveria esse formato?

- Não prescreveria de forma nenhuma
 Não prescreveria
 Talvez prescreveria
 Prescreveria
 Prescreveria com certeza

Na sua opinião, esse formato está em conformidade com a anatomia vaginal?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade durante a inserção vaginal desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Você acha que esse formato será confortável para a mulher utilizar?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade para a manipulação desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Na sua opinião esse formato terá influência negativa durante a relação sexual

- Sim
 Não
 Talvez

Algum comentário sobre esse formato? _____

5- Dispositivo B



Você prescreveria esse formato?

- Não prescreveria de forma nenhuma
 Não prescreveria
 Talvez prescreveria
 Prescreveria
 Prescreveria com certeza

Na sua opinião, esse formato está em conformidade com a anatomia vaginal?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade durante a inserção vaginal desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Você acha que esse formato será confortável para a mulher utilizar?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade para a manipulação desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Na sua opinião esse formato terá influência negativa durante a relação sexual

- Sim
 Não
 Talvez

Algum comentário sobre esse formato? _____

6- Dispositivo C



Você prescreveria esse formato?

- Não prescreveria de forma nenhuma
 Não prescreveria
 Talvez prescreveria
 Prescreveria
 Prescreveria com certeza

Na sua opinião, esse formato está em conformidade com a anatomia vaginal?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade durante a inserção vaginal desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Você acha que esse formato será confortável para a mulher utilizar?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade para a manipulação desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Na sua opinião esse formato terá influência negativa durante a relação sexual

- Sim
 Não
 Talvez

Algum comentário sobre esse formato? _____

7- Dispositivo D



Você prescreveria esse formato?

- Não prescreveria de forma nenhuma
 Não prescreveria
 Talvez prescreveria
 Prescreveria
 Prescreveria com certeza

Na sua opinião, esse formato está em conformidade com a anatomia vaginal?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade durante a inserção vaginal desse formato pela mulher

- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Você acha que esse formato será confortável para a mulher utilizar?

- Sim
 Não
 Talvez

Qual a sua opinião sobre o nível de dificuldade para a manipulação desse formato pela mulher

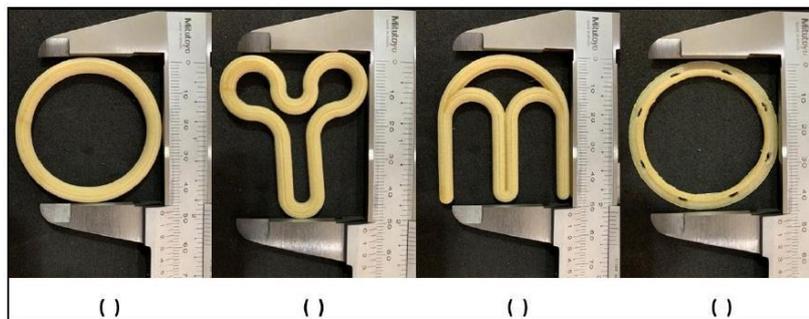
- Muito difícil
 Difícil
 Moderado
 Fácil
 Muito fácil

Na sua opinião esse formato terá influência negativa durante a relação sexual

- Sim
 Não
 Talvez

Algum comentário sobre esse formato? _____

- 8- Numere os dispositivos de 1 a 4, de acordo com a sua preferência para prescrever cada um, de forma que o número 1 será o seu preferido e o número 4 o que você menos gostou.



- 9- A flexibilidade do dispositivo influencia minha decisão de prescrevê-lo
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Discordo completamente | <input type="checkbox"/> Concordo |
| <input type="checkbox"/> Discordo | <input type="checkbox"/> Concordo completamente |
| <input type="checkbox"/> Nem concordo nem discordo | |
- 10- Qual tipo de dispositivo você escolheria para prescrever?
- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Flexível | <input type="checkbox"/> Rígido |
|-----------------------------------|---------------------------------|

ANEXO A – Depósito de patente de invenção

24/02/2021 870210018278
21:42

29409161928281540

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2021 003535 8

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 21195755000169

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36036900

Pais: Brasil

Telefone: (032)21023435

Fax: (032)2102-3435

Email: pc.critt@uff.edu.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/02/2021 às 21:42, Petição 870210018278

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): DISPOSITIVO INTRAVAGINAL PARA LIBERAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E/OU OUTROS INSUMOS QUÍMICOS E/OU BIOLÓGICOS

Resumo: trata-se o presente modelo de utilidade de um dispositivo intravaginal a ser utilizado no campo da Medicina e que tem por objetivo a liberação de insumos farmacêuticos ativos e/ou outros insumos químicos e/ou biológicos, com características diferenciadas de adaptação ao colo do útero e cúpula vaginal, que permitem uma maior superfície de liberação de tais insumos, com maior contato tecidual, sem retenção de fluidos biológicos e adequado conforto genital.

Figura a publicar: 1

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/02/2021 às 21:42, Petição 870210018278

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 5**Nome:** GERALDO SÉRGIO FARINAZZO VITRAL**CPF:** 49714066620**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** Rua Guiseppe Verdi, 891 - São Pedro**Cidade:** Juiz de Fora**Estado:** MG**CEP:** 36036-643**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 5****Nome:** FRANCISCO JOSÉ RAPOSO**CPF:** 57502323600**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Engenheiro, arquiteto e afins**Endereço:** Av Barão do Rio Branco, 3470/902**Cidade:** Juiz de Fora**Estado:** MG**CEP:** 36025-020**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 5****PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/02/2021 às 21:42, Petição 870210018278

Nome: LAURA DE ANDRADE JUNQUEIRA FARMACÊUTICA
111.877.036-64 16.143.565 SSPMG SOLTEIRA
(32)991193430 LAURA.DEANDRADE@HOTMAIL.COM
36015-350 OLEGÁRIO MACIEL 435/700. SANTA
HELENA
CPF: 11187703664

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins

Endereço: Olegário Maciel 435/700. Santa Helena

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36015-350

Pais: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 4 de 5

Nome: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO
CPF: 82991960604

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av Barão do Rio Branco, 3470/902

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36025-020

Pais: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Inventor 5 de 5

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/02/2021 às 21:42, Petição 870210018278

Nome: MARCOS ANTÔNIO FERNANDES BRANDÃO PROFESSOR
 DA UFJF 558.385.456-15 M-3.237.691 SSP/MG
 CASADO (32)984286067
 MARCOSBRAND2012@GMAIL.COM 36033-240
 RUA LUZ INTERIOR, Nº 105/804, ESTRELA SUL
CPF: 55838545615

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Luz Interior, nº 105/804, Estrela Sul

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36033-240

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Resumo	Resumo - DISPOSITIVO INTRAVAGINAL PARA LIBERAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS.pdf
Relatório Descritivo	RELATORIO DESCRITIVO - RELATORIO DESCRITIVO - DISPOSITIVO INTRAVAGINAL PARA LIBERAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS.pdf
Reivindicação	REVINDICAÇÃO - DISPOSITIVO INTRAVAGINAL PARA LIBERAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS.pdf
Desenho	Figuras - DISPOSITIVO INTRAVAGINAL PARA LIBERAÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	2021GR800021.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

PETICIONAMENTO ELETRÔNICO

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 24/02/2021 às 21:42, Petição 870210018278

ANEXO B – Depósito desenho industrial

15/03/2021 870210024473
19:07

29409231930525242

Pedido de registro de desenho industrial

Número do Processo: BR 30 2021 001147 6

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 21195755000169

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: José Lourenço Kelmer, s/n, Martelos

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36036900

Pais: Brasil

Telefone: (032)21023435

Fax: (032)2102-3435

Email: pc.critt@ufff.edu.br

Dados do Registro de DI

Objeto do Desenho: Tridimensional

Natureza: Depósito de Pedidos de Registro de Desenho Industrial (DI)

Título: Configuração aplicada a/em dispositivo intravaginal

Campo de Aplicação Principal: 23-99 DIVERSOS

Demais Campos de Aplicação: 23-08 OUTROS EQUIPAMENTOS SANITÁRIOS E ACESSÓRIOS,
NÃO INCLuíDOS EM OUTRAS CLASSES

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 15/03/2021 às 19:07, Petição 870210024473

Dados do Autor (72)

Autor 1 de 5

Nome: GERALDO SÉRGIO FARINAZZO VITRAL

CPF: 49714066620

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Guiseppe Verdi, 891 - São Pedro

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36036-643

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Autor 2 de 5

Nome: FRANCISCO JOSÉ RAPOSO

CPF: 57502323600

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Engenheiro, arquiteto e afins

Endereço: Av Barão do Rio Branco, 3470/902

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36025-020

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Autor 3 de 5

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 15/03/2021 às 19:07, Petição 870210024473

Nome: LAURA DE ANDRADE JUNQUEIRA

CPF: 11187703664

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins

Endereço: Av. Olegário Maciel 435/700. Santa Helena

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36015-350

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Autor 4 de 5

Nome: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

CPF: 82991960604

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av Barão do Rio Branco, 3470/902

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36025-020

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Autor 5 de 5

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 15/03/2021 às 19:07, Petição 870210024473

Nome: MARCOS ANTÔNIO FERNANDES BRANDÃO

CPF: 55838545615

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Luz Interior, nº 105/804, Estrela Sul

Cidade: Juiz de Fora

Estado: MG

CEP: 36033-240

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	Relatório Descritivo - dispositivo intravaginal .pdf
Reivindicações	Reivindicação - dispositivo intravaginal .pdf
Desenhos e/ou Fotografias	Figuras - dispositivo intravaginal .pdf
GRU	2021GR800039.pdf

Declaração de veracidade

Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 15/03/2021 às 19:07, Petição 870210024473

ANEXO C – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa humana da UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da opinião de usuárias e médicos ginecologistas sobre novos designs de dispositivos intravaginais produzidos por impressão 3D

Pesquisador: Marcos Antônio Fernandes Brandão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45565321.6.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.743.407

CAPÍTULO 3

CONCLUSÃO

1 CONCLUSÃO GERAL

A impressão 3D foi desenvolvida inicialmente nos anos 1980, mas somente recentemente passou a ser aplicada na saúde, e mais especificamente na área farmacêutica para a produção de medicamentos. Por isso, a literatura científica sobre este tópico, embora já seja abrangente na língua inglesa, ainda é escassa em português. Assim, no primeiro capítulo, realizou-se extensa revisão bibliográfica sobre impressão 3D de medicamentos, visando contribuir para a produção de material científico sobre esta temática em português. Na revisão, foram abordados aspectos como: i) definição e terminologia; ii) fundamentos das diferentes tecnologias de impressão 3D; iii) suas aplicações na área da saúde; iv) a evolução da tecnologia, com o surgimento das impressões 4, 5 e 6D; v) motivações para a impressão 3D de medicamentos e vi) descrição dos métodos empregados para a incorporação de fármacos na FDM.

A FDM foi identificada como sendo a tecnologia de impressão 3D mais utilizada para a produção de medicamentos devido a sua versatilidade, baixo custo e facilidade no manuseio. Entretanto, para se produzir medicamentos empregando a FDM, é necessário realizar a incorporação do fármaco, o que pode ser realizado por extrusão a quente ou impregnação. No entanto, esses métodos apresentam limitações, assim visando superar esses problemas, o primeiro capítulo teve como objetivo o desenvolvimento de um novo método de incorporação de fármacos por FDM. O processo foi realizado em três etapas sequenciais, nas quais o método foi desenvolvido, aperfeiçoado e avaliado. Os resultados originaram três artigos científicos, os quais foram publicados nos periódicos “Journal of Mechanical Engineering Science and Technology”, “Pharmaceutics” e “Journal of Drug Delivery Science and Technology”. Ao final desse capítulo, foi possível desenvolver um método novo, totalmente automatizado para incorporação de fármacos usando a FDM, que possibilita a customização de doses e perfis de liberação, podendo ser utilizado futuramente nos pontos de atendimento para a personalização da terapêutica. O mesmo apresenta vantagens frente às técnicas tradicionais, tais como: precisão e reprodutibilidade, tempo reduzido de duração, sem desperdício de ativos, possibilidade de usar fármacos termolábeis e permite utilização de polímeros isolados que apresentam baixa printabilidade. Ainda, foi demonstrado que o tipo de liberação do fármaco pode ser controlado através da interação entre o polímero do

comprimido-base e o solvente da tinta, ou pela seleção de diferentes polímeros na composição das tintas.

A área da saúde da mulher já era alvo de estudos do nosso grupo de pesquisa (NUPICS) há muitos anos. Dessa forma, no segundo capítulo, a impressão 3D foi empregada no contexto da saúde feminina, visando a fabricação de anéis vaginais personalizados, os quais foram avaliados por mulheres e ginecologistas em uma pesquisa transversal e quantitativa. A utilização desta tecnologia emergente no desenvolvimento de dispositivos vaginais possibilita uma mudança de abordagem, em que a mulher passa a ser colocada no centro do processo. Sendo assim, além de se considerar aspectos técnicos (eficácia/segurança), também se leva em conta as características, opiniões e preferências das mulheres, os quais orientam a criação dos medicamentos vaginais, com o objetivo de aumentar a aceitação e, conseqüentemente, a adesão à terapêutica. Os resultados do segundo capítulo originaram o depósito de duas patentes junto ao INPI, além de um artigo científico que se encontra na etapa de submissão no periódico “Journal of Drug Delivery Science and Technology”. Os dados demonstraram que as mulheres e ginecologistas tiveram uma percepção positiva dos anéis impressos por 3D, aceitando geometrias tradicionais e inovadoras. A aceitação das mulheres em relação às diferentes geometrias foi influenciada por fatores como a idade, experiência prévia com a via vaginal e percepção de conforto. Os médicos demonstraram um perfil mais conservador, com tendência a prescrição da geometria tradicional. As mulheres apresentaram múltiplas preferências em relação à geometria, o que pode indicar que a disponibilidade de uma maior variedade de dispositivos (viável por meio da impressão 3D) poderia atender às preferências de um maior número de mulheres, melhorando a adesão terapêutica.

Ao final, de maneira geral, conclui-se que a impressão 3D foi utilizada de maneira inovadora na área farmacêutica contribuindo para o desenvolvimento de novos processos e formas farmacêuticas diferenciadas, os quais representam avanços em direção a uma terapêutica mais personalizada. Ainda, cabe ressaltar a importância do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior, realizado na Universidade de Greenwich, sob supervisão do Professor Dennis Douroumis, para o desenvolvimento da presente tese, bem como para a formação da autora. O período no exterior proporcionou: i) o aprimoramento das habilidades de pesquisa e comunicação escrita/oral; ii) o aprofundamento dos conhecimentos em impressão

3D; iii) contato com novas tecnologias de manufatura aditiva e também técnicas analíticas; iv) aumento da produtividade e relevância da pesquisa, com a publicação de artigos científicos em revistas de alto impacto; v) a oportunidade de trabalhar em um ambiente multicultural e aperfeiçoar habilidades transferíveis; vi) o estabelecimento de uma parceria internacional sólida com o Prof. Dennis, além do desenvolvimento de *networking* com outros pesquisadores da instituição, o que representa uma forma de impulsionar a inovação.

2 DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA

Diferentes tópicos desta tese foram abordados em entrevistas para a televisão e reportagens em jornais locais/nacionais, os quais são listados abaixo. Dessa forma, o conhecimento gerado nesse trabalho não ficou restrito a comunidade acadêmica, mas foi também divulgado para a população geral.

- G1. **Estudo da UFJF foca em tecnologia 3D para produção de medicamentos.** 06 ago. 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/mg/zona-da-mata/noticia/2020/08/06/estudo-da-ufjf-foca-em-tecnologia-3d-para-producao-de-medicamentos.ghtml>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- TRIBUNA DE MINAS. **UFJF avança em estudos de impressoras 3D para a produção de medicamentos.** 06 ago. 2020. Acesso em: <https://tribunademinas.com.br/noticias/cidade/06-08-2020/ufjf-avanca-em-estudos-de-impressoras-3d-para-producao-de-medicamentos.html>. 06 ago. 2020.
- GLOBO. MGTV 1ª Edição – Zona da Mata. **Pesquisa da UFJF desenvolve medicamentos fabricados através de impressão 3D - 05/09/2020.** Vídeo. 2:47m. 05 set. 2020. Disponível em: <https://globoplay.globo.com/v/8833926/>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- TV ALTEROSA. **UFJF pesquisa novo formato de anel vaginal.** Vídeo. 3:19m. 21 mar. 2023. Disponível em: <https://www.alterosa.com.br/programas/alterosa-em-alerta-zona-da-mata/ufjf-pesquisa-novo-formato-de-anel-vaginal/>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- GLOBO. MGTV 1ª Edição – Zona da Mata. **MG Tec: quadro mostra os destaques tecnológicos, pesquisas e inovações - 26/04/2023.** Vídeo. 22m.

26 abr. 2023. Disponível em: <https://globoplay.globo.com/v/11567152/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

- TRIBUNA DE MINAS. **Pesquisadoras da UFJF desenvolvem modelo de anel vaginal com tecnologia 3D**. 30 abr. 2023. Disponível em: <https://tribunademinas.com.br/noticias/cidade/30-04-2023/pesquisadoras-da-uffj-desenvolvem-modelo-de-anel-vaginal-com-tecnologia-3d.html>. Acesso em: 06 jun. 2023.
- CORREIO BRAZILIENSE. **Anel vaginal com tecnologia 3D é desenvolvido por pesquisadoras mineiras**. 01 mai. 2023. Disponível em: <https://www.correio braziliense.com.br/ciencia-e-saude/2023/05/5091285-anel-vaginal-com-tecnologia-3d-e-desenvolvido-por-pesquisadoras-mineiras.html>. Acesso em: 06 jun. 2023.

3 PRÊMIOS

No contexto do segundo capítulo desta tese, o desenvolvimento de design inovador de anel vaginal recebeu menção honrosa no 1º Prêmio de Inovação do CRITT UFJF período 2021/2022. A inovação ‘dispositivo intravaginal para liberação de insumos farmacêuticos ativos e/ou outros insumos químicos/biológicos’, de autoria de Francisco José Raposo, Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral, Laura de Andrade Junqueira, Marcos Antônio Fernandes Brandão e Nádia Rezende Barbosa Raposo, foi contemplada com a menção honrosa pela contribuição nas atividades de inovação na categoria ‘Departamento Inovador’.

4 OUTROS ARTIGOS PUBLICADOS

Durante o período do doutorado, também foram desenvolvidos projetos paralelos de pesquisa, os quais não estavam diretamente relacionados com esta tese. Abaixo são listados os artigos científicos provenientes destes projetos.

- POLONINI, H.; CÂNDIDO, P.J.L.; JUNQUEIRA, L.A.; LOURES, S.; RAPOSO, N.R.; BRANDÃO, M.A.F; FERREIRA, A.O. Transdermal Delivery of Metformin Hydrochloride from a Semisolid Vehicle.

International Journal of Pharmaceutical Compounding, v. 23, n. 1, p. 65-69. 2019.

- JUNQUEIRA, L.A.; BEZERRA JÚNIOR, A.A; CÂNDIDO, P.A.; POLONINI, H.; FERREIRA, A.O.; RAPOSO, N.R.B.; BRANDÃO, M.A.F. Transdermal Desmopressin as an Alternative Dosage Form for the Treatment of Nocturia. **Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology**, v. 6, n. 10, p. 10888-10892, 2019.
- JUNQUEIRA, L.A.; POLONINI, H.; LOURES, S.; RAPOSO, N.R.B.; FERREIRA, A.O.; BRANDÃO, M.A.F. Permeation Efficacy of a Transdermal Vehicle with Steroidal Hormones and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents as Model Drugs. **Current Drug Delivery**, v. 16, n. 2, p. 136-141, 2018. <http://dx.doi.org/10.2174/1567201815666181024141849>.
- GONÇALVES, E.C.D.; ASSIS, P.M.; JUNQUEIRA, L.A.; COLA, M.; SANTOS, A.R.S.; RAPOSO, N.R.B.; DUTRA, R.C. Citral Inhibits the Inflammatory Response and Hyperalgesia in Mice: the role of tlr4, tlr2/dectin-1, and cb2 cannabinoid receptor/atp-sensitive k⁺ channel pathways. **Journal Of Natural Products**, v. 83, n. 4, p. 1190-1200, 2020. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01134>.
- LATALIZA, A.A.B.; JUNQUEIRA, L.A.; AMARANTE, C.B.; BRANDÃO, M.A.F.; DUTRA, R.C.; RAPOSO, N.R.B. Assessment of Different Pharmacological Activities of *Annona Ambotay* (Aubl.). **Biomedical Journal Of Scientific & Technical Research**, v. 35, n. 4, p. 27925-27931, 2021.
- GAMONAL, S.B.L; GAMONAL, A.C.C; BRANDÃO, M.A.F.; JUNQUEIRA, L.A.; ASSIS, P.M.; RAPOSO, N.R.B. Prevalence of psoriatic arthritis among patients with plaque psoriasis: a brazilian retrospective study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 139, n. 5, p. 476-480, 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0629.16032021>.
- BARCZEWSKI, B.F.; JUNQUEIRA, L.A.; RAPOSO, F.J.; BRANDÃO, M.A.F; RAPOSO, N.R.B. Aplicações da manufatura aditiva em oftalmologia. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 81, p. e0052, 2022. <http://dx.doi.org/10.37039/1982.8551.20220052>.

- MOCKDECI, H.R.; JUNQUEIRA, L.A.; DUARTE, L.M; MOREIRA, C.P.S; OLIVEIRA, M.A.L; BRANDÃO, M.A.F.; TAVARES, G.D.; RAPOSO, N.R.B. Improved anti-Candida activity of hydrogel containing tea tree oil-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of oropharyngeal candidiasis. **RPS Pharmacy And Pharmacology Reports**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2022. <http://dx.doi.org/10.1093/rpsppr/rqac010>.