

# Impressão tridimensional de medicamentos: desafios e perspectivas regulatórias

## Three-dimensional printing of medicines: Challenges and regulatory perspectives

Rodrigo Fonseca da Silva  
Ramos<sup>I,\*</sup> 

Beatriz Borges Correa<sup>I</sup> 

Amanda de Oliveira Esteves  
Moreira<sup>I</sup> 

Alessandra Lifitsch Viçosa<sup>I</sup> 

Jorge Carlos Santos da Costa<sup>II</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** A aplicação da tecnologia de impressão tridimensional (I3D) na produção de medicamentos vem ganhando destaque como alternativa ao modelo tradicional de fabricação, propiciando o desenvolvimento de medicamentos personalizados para cada paciente. **Objetivo:** Consolidar as informações atualmente disponíveis relativas às perspectivas regulatórias do uso da I3D na produção de medicamentos e discutir sobre os desafios a serem superados para que seja viabilizada sua ampla adoção. **Método:** O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura nas bases *National Library of Medicine* (PubMed) e *Web of Science*, abrangendo o período de dezembro de 2019 a dezembro de 2024, que abordam as bases regulatórias que orientam a aplicação da I3D na produção de medicamentos, em comparação com os métodos tradicionais de produção, e quais as principais lacunas e desafios associados a essas regulamentações. **Resultados:** Os artigos avaliados evidenciam a necessidade do estabelecimento de regulamentação específica voltada à qualidade e aos locais de fabricação de medicamentos produzidos por I3D, para viabilizar sua adoção como uma opção de fornecimento de medicamento personalizado. Os resultados relatados nesta revisão demonstram que *US Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) têm adotado o acompanhamento de novas tecnologias e o aconselhamento das instituições como formas de possibilitar a introdução no mercado desses medicamentos e para elaboração de novas regulamentações. **Conclusões:** As informações neste artigo de revisão servem como base preliminar para entender os desafios regulatórios existentes em relação a I3D de medicamentos e possibilitar uma visão dos cenários que estão sendo propostos para inserção desta tecnologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Impressão Tridimensional; Medicamentos; Legislação; Regulação Sanitária; Regulatório

### ABSTRACT

**Introduction:** The application of three-dimensional printing technology (3DP) has gained notoriety as an alternative to the traditional manufacturing model in the production of medicines, enabling the development of personalized medicines for each patient. **Objective:** To consolidate the currently available information regarding the regulatory perspectives on the use of 3DP in pharmaceutical manufacturing and to discuss the challenges that must be addressed to enable its broad adoption. **Method:** This work consists of an integrative literature review in the *National Library of Medicine* (PubMed) and *Web of Science* covering the period from December 2019 to December 2024, which approaches the regulatory basis that guide the application of 3DP in the medicine production, in comparison with the traditional production methods, and what are the main gaps and challenges associated with these regulations. **Results:** The evaluated articles highlight the need of establishing specific regulations focused on the quality and manufacturing sites of medications produced by 3DP, to enable their adoption as an option for supplying personalized medicines. The results reported in this review show that the

<sup>I</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>II</sup> Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\* E-mail: rodrigo.silva@fiocruz.br

Recebido: 30 jan 2025  
Aprovado: 26 ago 2025

**Como citar:** Ramos RFS, Correa BB, Moreira AOE, Viçosa AL, Costa JCS. Impressão tridimensional de medicamentos: desafios e perspectivas regulatórias. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02445. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02445>



US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), and Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) have adopted monitoring of new technologies and advising institutions as a way of enabling the introduction of these medicines in the market and prepare new regulations. **Conclusions:** The information in this article serves as a preliminary basis to understand the existing regulatory challenges in relation to 3DP of medicines and provide a vision of the scenarios that are being proposed for this technology insertion.

**KEYWORDS:** Three-dimensional Printing; Medicine; Legislation; Health Regulation; Regulatory

## INTRODUÇÃO

A impressão tridimensional (I3D) é uma tecnologia de manufatura aditiva definida como a produção camada por camada de objetos tridimensionais a partir de um modelo desenvolvido com auxílio de um computador (*computer-aided design* - CAD)<sup>1</sup>.

A tecnologia de I3D vem crescendo rapidamente e sendo aplicada na pesquisa e fabricação de produtos de várias indústrias, como indústrias automotivas, aeroespaciais e na arquitetura com a impressão de protótipos e modelos de estruturas<sup>2</sup>. Contudo, somente em 2000 foi iniciada a aplicação médica com a produção de implantes dentários e próteses e, apenas em 2015, o primeiro medicamento obtido por I3D foi aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA), o Spritam®, utilizado para epilepsia, cuja forma de liberação do fármaco é muito mais rápida do que a do medicamento convencional, favorecendo, assim, sua aplicação no tratamento de convulsões súbitas<sup>3,4</sup>. Na área de saúde, o tamanho do mercado global de I3D foi avaliado em US\$ 1,45 bilhão em 2021, podendo alcançar US\$ 6,21 bilhões até 2030, com uma taxa de crescimento anual composta de 17,54%<sup>5</sup>.

As iniciativas de aplicação da tecnologia de I3D na produção de medicamentos personalizados vêm ganhando destaque como alternativa ao modelo tradicional de fabricação, no qual ocorre a fabricação de lotes de medicamentos em grandes quantidades e em única concentração. Já no modelo personalizado há a fabricação no ponto de atendimento de quantidades específicas para cada paciente, ou seja, a concentração do medicamento é ajustada de acordo com as necessidades de cada tratamento<sup>5</sup>.

Essa tecnologia permite a fabricação de medicamentos com concentrações de ativos diferentes dos medicamentos comerciais existentes, modulação da liberação, formatos diferentes e uma variedade de recursos para mascaramento de sabor, favorecimento da deglutição e a produção de medicamentos multifármacos, possibilitando assim uma melhor adesão e eficácia terapêutica para os pacientes. Adicionalmente, podemos destacar que a I3D permite a produção do medicamento no local onde o paciente esteja e com a urgência necessária, como, por exemplo: hospitais, áreas de guerra e em regiões remotas<sup>6</sup>.

A utilização da I3D para a produção de medicamentos leva à necessidade de avaliação dos requisitos regulatórios existentes para identificar lacunas e a proposição de ações de forma a viabilizar que essa nova tecnologia esteja disponível para uso e a gerar medicamentos com qualidade, segurança e eficácia para a sociedade<sup>7</sup>.

A I3D enfrenta diversos desafios para ser amplamente adotada na área da saúde, especialmente em setores altamente regulamentados, como o farmacêutico. Um dos principais obstáculos é a ausência de regulamentações específicas para medicamentos personalizados produzidos por I3D, o que exige a criação de novos marcos regulatórios, de forma que os medicamentos produzidos por essa tecnologia não apresentem um risco aos pacientes, e sim uma nova solução de tratamento que possibilite a melhoria na adesão ao tratamento, sobretudo com medicamentos e tratamentos personalizados<sup>8</sup>.

Com base no cenário apresentado foi realizada uma revisão de artigos de I3D de medicamentos que abordasse o panorama regulatório dessa tecnologia, para identificar e avaliar as lacunas, necessidades e estratégias regulatórias para uso da I3D na produção de medicamentos, de forma a possibilitar que os pacientes tenham acesso a tratamentos personalizados. Nesse sentido, o objetivo deste artigo foi consolidar as informações atualmente disponíveis relativas às perspectivas regulatórias do uso da tecnologia de I3D na produção de medicamentos e discutir sobre os desafios a serem superados.

## MÉTODO

### Desenho do estudo

Esse trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, considerada o tipo mais abrangente dos métodos de revisão e que permite a inclusão simultânea de pesquisa experimental e não experimental para entender mais completamente um fenômeno de interesse<sup>9</sup>. Para o relato dessa revisão, as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR): Lista de Verificação e Explicação<sup>10</sup> foram adaptadas.

### Questionamento central

A elaboração da pergunta norteadora baseou-se no acrônimo PICO (*Population, Intervention, Comparison e Outcome*). Assim, a revisão foi guiada pelas seguintes questões: há bases regulatórias (I) que orientam a aplicação da I3D na produção de medicamentos (P), em comparação com os métodos tradicionais de produção (C), e quais são as principais lacunas e desafios associados a essas regulamentações (O)?



### Crítérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados nesta revisão contemplaram estudos primários e secundários indexados nos idiomas inglês e português, publicados no período de dezembro de 2019 a dezembro de 2024, que abordam questões regulatórias relacionadas à produção de medicamentos por tecnologia de I3D. O período definido de busca foi baseado em onde as discussões regulatórias foram intensificadas devido ao avanço das pesquisas com aplicação da I3D de medicamentos.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos de I3D de dispositivos médicos, bioimpressão, engenharia de tecidos, tecnologias emergentes (sem I3D), alimentos e artigos que não abordaram os aspectos regulatórios da I3D de medicamentos.

### Estratégia de busca

O processo de busca dos artigos foi realizado em dezembro de 2024, nas bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed) e *Web of Science*. Para isso, foram utilizadas palavras-chave sobre o tema, operadores booleanos e o descritor *Medical Subject Headings* (MeSH).

Foi elaborada uma estratégia de busca adaptada a cada base de dados. Busca realizada na PubMed: (“Additive Manufacturing” OR “Emerging technologies” OR “Printing, Three-Dimensional”[Mesh]) AND (“Regulation” OR “Regulations” OR “Regulatory” OR “Regulatory Affairs” OR “Legislation” OR “Guideline”) AND (“Medicine” OR “Drug” OR “Pharmaceutical Preparations” OR “Pharmacy” OR “Pharmaceutical” OR “Point of care”) delimitada aos últimos cinco anos.

Busca realizada no *Web of Science*: (“Additive Manufacturing” OR “Emerging technologies” OR “Printing, Three Dimensional” OR “Printings, Three-Dimensional” OR “Three-Dimensional Printings” OR “Three-dimensional Printing” OR “Three Dimensional Printing” OR “3D Printing” OR “3D Printings” OR “Printing, 3D” OR “Printings, 3D” OR “3-D Printing” OR “3 D Printing” OR “3-D Printings” OR “Printing, 3-D” OR “Printings, 3-D” OR “3-Dimensional Printing” OR “3 Dimensional Printing” OR “3-Dimensional Printings” OR “Printing, 3-Dimensional” OR “Printings, 3-Dimensional”) AND (“Regulation” OR “Regulations” OR “Regulatory” OR “Regulatory Affairs” OR “Legislation” OR “Guideline”) AND (“Medicine” OR “Drug” OR “Pharmaceutical Preparations” OR “Pharmacy” OR “Pharmaceutical” OR “Point of care”) delimitada aos últimos cinco anos.

Após essa etapa, os arquivos em formato .nbib, exportados do PubMed, e .ris, do *Web of Science*, foram importados para o Rayyan® Systems Inc., um aplicativo web desenvolvido para agilizar a triagem inicial dos estudos por meio de um processo semiautomatizado que otimiza o fluxo de trabalho com uma interface intuitiva<sup>11</sup>. No aplicativo, os estudos duplicados foram excluídos, em seguida, os títulos e resumos foram avaliados de forma independente pelos revisores, com base nos critérios de elegibilidade estabelecidos. Os estudos selecionados nessa triagem inicial foram analisados na íntegra, utilizando os mesmos critérios de exclusão anteriormente aplicados, mantendo somente os artigos que abordassem I3D de medicamentos e discutissem os aspectos regulatórios dessa tecnologia.

### Extração dos dados

A extração de dados para o presente estudo foi realizada em uma planilha de Excel desenvolvida especificamente para essa revisão pelos mesmos revisores. As seguintes informações foram extraídas dos artigos: título, autores, ano de publicação, aspectos regulatórios da tecnologia de I3D presentes no documento e avaliação da elegibilidade.

## RESULTADOS

A Figura apresenta um resumo dos resultados obtidos na seleção dos artigos de acordo os critérios e bases científicas adotadas nesse estudo.

Inicialmente foram obtidos 1.012 artigos nas duas bases de busca, cujos dados foram exportados para o aplicativo Rayyan® para ser realizada a triagem dos artigos. O aplicativo Rayyan® identificou 262 artigos em duplicata, nos quais foram avaliadas pelos autores e excluídos. Os 750 artigos mantidos após exclusão das duplicatas tiveram os resumos avaliados conforme critérios estabelecidos nesse estudo e 650 foram excluídos por não se enquadrarem no tema e objetivo da pesquisa conforme a Figura.

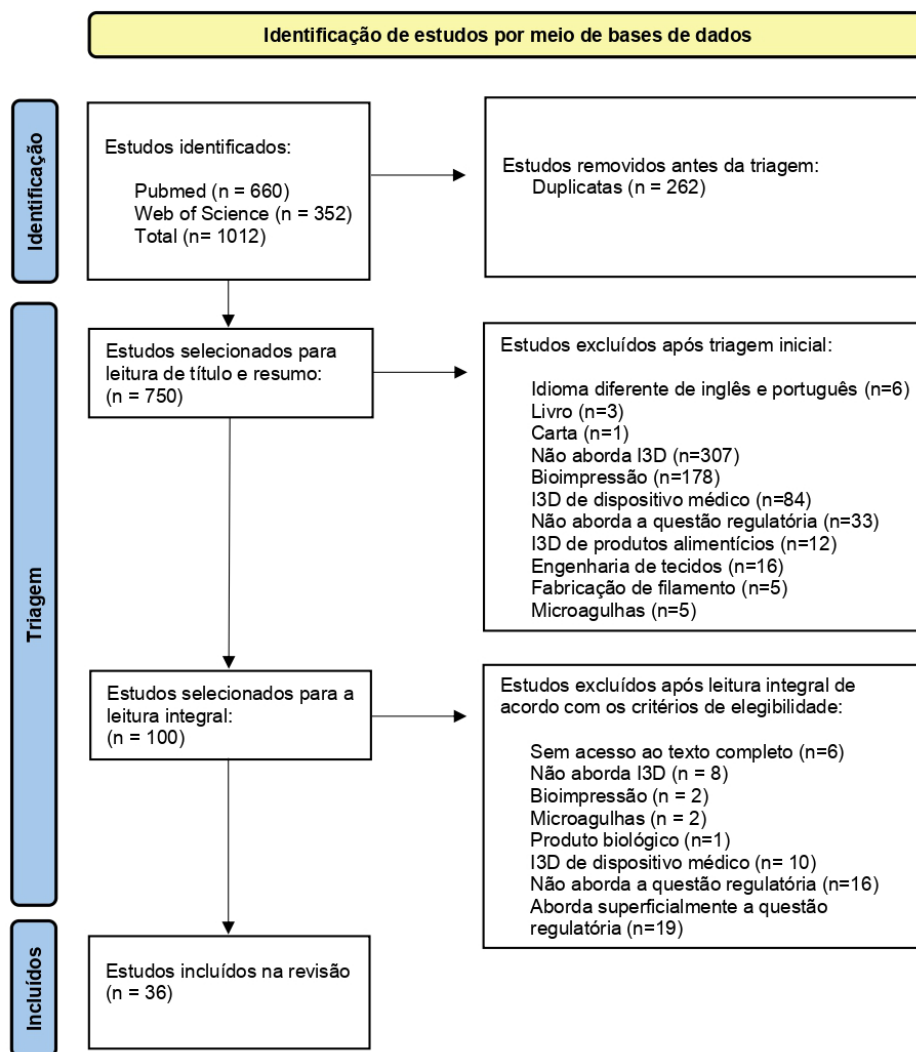
Os mesmos critérios foram aplicados na avaliação dos textos completos dos 100 artigos mantidos após a triagem inicial e 64 foram excluídos. No final, 36 artigos foram elegíveis para o trabalho por apresentarem como escopo a I3D de medicamentos e discussão sobre os aspectos regulatórios dessa tecnologia.

### Perspectivas regulatórias

Todos os artigos selecionados abordavam a necessidade do estabelecimento de requisitos regulatórios aplicáveis ao uso da I3D na produção de medicamentos como uma questão fundamental para o desenvolvimento dessa tecnologia. Assim, faz-se necessária uma discussão ampla para proposição de iniciativas para a regulamentação com as autoridades regulatórias, a indústria, centro de pesquisas e a sociedade.

Enquanto não há uma regulamentação específica para uso da I3D na produção de medicamentos, alguns autores abordam a possibilidade de se utilizar as normas vigentes para viabilizar esse uso. Rahman e Quodbach<sup>13</sup> descreveram em seu artigo que nos Estados Unidos da América (EUA), a legislação 21 CFR 820 do FDA relativa à fabricação de medicamentos em indústrias farmacêuticas poderia ser aplicável ao uso da tecnologia de I3D. Charoo et al.<sup>14</sup> relataram que o Spritam® foi o primeiro medicamento fabricado por I3D aprovado, em 2015, sob a via regulatória 505(b)(2) do FDA. Outra abordagem possível seria a fabricação individualizada no ponto de atendimento, como em farmácia de manipulação e em hospitais, regulamentada pela seção 501(a)(2)(B) e nas seções 503A e 503B do FDA<sup>13,14,15,16</sup>.

Já Al-Litani et al.<sup>17</sup> destacaram que, caso a aplicação da I3D de medicamentos ocorra em escala comercial, utilizando os padrões tradicionais, as normas de boas práticas de fabricação (BPF) vigentes nos EUA, Reino Unido e União Europeia poderiam ser aplicadas. No entanto, como um dos principais benefícios da



Fonte: Adaptado de Page et al.<sup>12</sup>.

Figura. Fluxograma da seleção de artigos.

tecnologia é a possibilidade de fabricação personalizada, seria necessário a definição de legislação específica.

Parhi<sup>18</sup> e Parhi e Jena<sup>19</sup> apresentaram em seu artigo que, enquanto não há uma regulamentação específica para a produção de medicamentos por I3D, deve-se utilizar os requisitos regulatórios existentes para garantir segurança e eficácia desses medicamentos. Os autores citaram a regulação do FDA 505 (b) (1)-*New Drug Application* (NDA), 505 (j)-*Abbreviated New Drug Application* (ANDA) e 505 (b)(2)-NDA como aplicáveis para produção em grande escala. Além disso, mencionam a necessidade do cumprimento dos requisitos do capítulo geral 795 da *United States Pharmacopeia* (USP), referente à conformidade de formulações não estéreis. Kulkarni et al.<sup>5</sup> destacaram que a *European Medicines Agency* (EMA) ainda não possui diretrizes específicas para medicamentos por I3D, no entanto, aplica as regulamentações existentes para medicamentos e dispositivos médicos.

Diante da inexistência de uma regulamentação específica para abordar a produção de medicamentos por I3D, Parhi e Jena<sup>19</sup> levantaram questões que precisam ser discutidas e incluídas em uma proposta de legislação, como: os parâmetros críticos de processos que impactam a capacidade de impressão de diferentes tipos de materiais, a influência dos *designs* no desempenho do medicamento, as seleções de variáveis dependentes e independentes que resultem no perfil de produto alvo de qualidade desejado, métodos de teste *in vitro* a serem seguidos para o controle de qualidade e se os produtos obtidos por I3D devem seguir as mesmas regulamentações e diretrizes aplicáveis a outras formas de dosagem.

Awad et al.<sup>20</sup> relataram que autoridades regulatórias estão incentivando a inovação na fabricação farmacêutica, como é o caso da I3D, recomendando o uso das diretrizes da *International Council for Harmonization* (ICH) Q8, Q9, Q10 e Q11.



Saxena e Malviya<sup>21</sup> descreveram que algumas legislações indianas podem comportar o uso da I3D na indústria farmacêutica. No entanto, é necessário o desenvolvimento de uma política específica, com princípios orientadores para essa tecnologia, destacando-se aspectos como a qualidade dos insumos e do produto final, o uso de impressoras, a classificação dos projetos (CAD) como bem ou serviço, os processos de fabricação e normatização.

Deng, Wu e Ning<sup>22</sup> relataram que diversos medicamentos de liberação controlada fabricados com I3D na indústria estão em estágios avançados de ensaios clínicos e podem ser aprovados para uso nos próximos anos. Muitos artigos<sup>17,18,19,21,22,23,24,25,26</sup> destacaram a empresa Triastek da China, que está trabalhando com a I3D de medicamentos e recebeu aprovação do FDA para a realização de ensaios clínicos com o medicamento T19 (para artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante), T20 (para fibrilação atrial e tromboembolismo venoso), e T21 (para colite ulcerativa). Adicionalmente, podemos destacar que o medicamento T19 também recebeu aprovação da *National Medical Products Administration* (NMPA) da China para a realização de ensaios clínicos, sendo considerado o primeiro medicamento impresso 3D autorizado na China e com previsão de submissão do pedido de registro em 2025. Outros medicamentos impressos em 3D da empresa Triastek, como o T22 (para hipertensão arterial pulmonar) e o D23 (para nefropatia por IgA), estão em desenvolvimento e em fase pré-clínica<sup>22</sup>.

Diversos autores<sup>16,17,24,27,28</sup> destacaram o papel do FDA por meio da equipe de tecnologia emergente da EMA, com a *Innovation Task Force* (ITF), da *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão<sup>5</sup>, além de outras agências regulatórias, que promovem o acompanhamento dessas tecnologias, oferecendo o aconselhamento científico para identificar as lacunas regulatórias existentes e possibilitar as adequações necessárias à sua implementação. Um exemplo desses trabalhos são os avanços com a regulamentação de dispositivos médicos produzidos por I3D, realizada em 2017 pelo FDA<sup>16,23,28,29</sup> e em 2021 pela *Health Sciences Authority* (HAS) de Singapura<sup>17</sup>.

Algorria et al.<sup>30</sup>, bem como Vass et al.<sup>31</sup>, afirmaram que um dos principais objetivos estratégicos da EMA e da Rede Europeia de Regulamentação de Medicamentos é a promoção da pesquisa e a adoção de métodos inovadores no desenvolvimento de medicamentos, conforme estabelecido na “Estratégia Científica Regulatória para 2025” e na “Estratégia da Rede de Agências Europeias de Medicamentos para 2025”. A ITF, nesse contexto, disponibiliza um ponto de contato inicial para as instituições realizarem uma discussão sobre aspectos técnicos, científicos e legais de novas tecnologias. Entre 2019 e 2022, a I3D foi umas das tecnologias mais avaliadas pelo ITF, sendo considerada essencial para respostas a emergências de saúde pública e na produção de medicamentos em menos etapas, menos tempo e em menor escala<sup>31</sup>.

Alzhrani et al.<sup>32</sup> relataram que a região do Oriente Médio e o norte da África estão atrasadas com relação à pesquisa e aplicações da tecnologia de I3D. No entanto, enfatizaram iniciativas de alguns países que buscam contornar essa condição, como o caso do programa INVEST SAUDI, da Arábia Saudita, que visa promover

inovações industriais e aproximar empresas especializadas em I3D com os fabricantes farmacêuticos, e o caso do programa “Estratégias de I3D em Dubai”, dos Emirados Árabes Unidos, que buscam se posicionar como um líder em I3D até 2030, com foco específico em construção, produtos de consumo e produtos médicos e farmacêuticos.

Destacou-se também a consulta pública realizada em 2021 e com os resultados publicados em 2023 pela *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)<sup>33</sup>, do Reino Unido, sobre a fabricação de medicamentos por I3D no ponto de atendimento com o objetivo de identificar as necessidades regulatórias para viabilizar o seu uso<sup>16,17,34,35</sup>. Essa consulta pública apresentou diversos modelos descentralizados de produção, como fabricação modular (unidades de fabricação autônomas pré-fabricadas), fabricação móvel (microfábricas em veículos especializados) e fabricação domiciliar ou no ponto de atendimento<sup>34</sup>. Uma característica essencial, segundo Jewell e Stones<sup>35</sup>, é a exigência de um “local de controle”, responsável por supervisionar todos os aspectos do sistema de fabricação no ponto de atendimento e autorizar todos os locais individuais de fabricação no ponto de atendimento.

Jørgensen et al.<sup>36</sup> relataram que, em 2022, o FDA publicou o documento FDA-2022-N-2316, abordando a fabricação de medicamentos descentralizada e no ponto de atendimento. Esse documento apresentou informações importantes sobre esses processos e a manufatura aditiva, incluindo uma série de perguntas para obter *feedback* da sociedade para a construção de uma política voltada para essas questões, sendo um dos desdobramentos do programa de tecnologias emergentes da agência.

Tracy et al.<sup>16</sup> destacaram uma publicação de 2021 da *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM), solicitada pelo *Center for Drug Evaluation and Research* da FDA intitulada “*Innovations in Pharmaceutical Manufacturing on the Horizon: Technical Challenges, Regulatory Issues, and Recommendations*”. A publicação apresenta uma visão de futuro das tecnologias emergentes na fabricação de medicamentos, discutindo estratégias, desafios técnicos e questões regulatórias, e propondo novas abordagens de controle para desenvolver essas tecnologias, incluindo a I3D.

Seoane-Viaño et al.<sup>37</sup> discutiram a possibilidade de fabricação de medicamento por I3D no espaço. Segundo os autores, a *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) possui o projeto *In-Space Manufacturing* que utiliza a manufatura aditiva para o reparo de peças no espaço e que aliado ao conhecimento já existente na terra sobre I3D de medicamentos torna possível essa aplicação.

O'Donovan et al.<sup>38</sup> abordaram os medicamentos especiais no Reino Unido, produzidos sem licenciamento em farmácia e hospitais para atender aos requisitos de uma prescrição específica para um determinado paciente, cuja concentração do medicamento não está disponível comercialmente e licenciada no país ou estão disponíveis em outros países. Esses locais de fabricação são regularmente inspecionados e possuem licenças



para fabricação desse tipo de medicamento. Essa viabilidade regulatória foi sugerida como uma alternativa para o uso da I3D na fabricação de medicamentos definidos como especiais no Reino Unido.

Anwar-Fadzil et al.<sup>39</sup> afirmaram que a farmácia de manipulação seria uma ótima opção para aplicação da tecnologia de I3D, dada a sua capacidade de fornecer medicamentos altamente personalizados. Ressaltaram, no entanto, que essas farmácias, na Austrália, devem obter licença de fabricação da *Therapeutic Goods Administration* (TGA) e seguir o guia de BPF de Produtos Medicinais para poder funcionar. Nesse estudo, um modelo de fabricação por I3D de medicamento foi apresentado, no qual a indústria farmacêutica é responsável por fabricar o produto intermediário e a farmácia é responsável por imprimir o medicamento de acordo com a prescrição e necessidade do paciente.

Similar ao apresentado por Anwar-Fadzil et al.<sup>39</sup>, Kreft, Fanous e Möckel<sup>40</sup> descreveram um modelo de fabricação descentralizado, no qual a indústria farmacêutica seria responsável por fornecer os produtos intermediários, juntamente com as instruções de impressão e recomendações de dosagem, para centros de manipulação (farmácias especializadas, farmácias hospitalares ou, até mesmo, por fornecedores especializados em I3D), onde os medicamentos seriam impressos e embalados no ponto de atendimento. Um ponto de atenção importante destacado nesse modelo foi as limitações relativas ao controle de qualidade, pois a avaliação da qualidade final não estaria mais sob a responsabilidade da indústria farmacêutica, e sim dos centros de manipulação. Esses centros, por sua vez, devem buscar e desenvolver métodos analíticos alternativos não destrutíveis para avaliar os medicamentos impressos em 3D, como o uso de tecnologias analíticas de processo (*Process Analytical Technologies-PAT*).

Dois artigos<sup>41,42</sup> apresentaram uma investigação do futuro papel da I3D de medicamentos na Europa. No estudo realizado, foram entrevistados representantes de diversas instituições públicas e privadas da área da saúde, na Holanda, sobre a aplicação da I3D na fabricação de medicamentos em farmácias de manipulação no país. No estudo apresentado por Beer et al.<sup>42</sup>, os entrevistados informaram que o uso da I3D nas farmácias seria uma alternativa de tecnologia viável para personalização de medicamentos para os pacientes, permitindo a melhoria da qualidade dos medicamentos, uma vez que o processo automatizado, diminuindo erros humanos que podem ocorrer no modelo tradicional de fabricação nas farmácias de manipulação. Uma preocupação relatada nesse estudo foi a necessidade de se estabelecer métodos analíticos não destrutivos, bem como a de se realizar a validação do processo, da limpeza e dos *softwares* utilizados na tecnologia de I3D no ambiente das farmácias de manipulação.

#### Aspectos relacionados a qualidade

Uma das principais preocupações relacionadas à I3D de medicamentos personalizados no ponto de atendimento está em como se garantir a qualidade desse produto quando comparado ao modelo tradicional de fabricação, no qual são aplicados testes destrutivos de controle de qualidade. Dois artigos<sup>27,37</sup> destacaram

a necessidade de revisão das técnicas analíticas atuais aplicadas a medicamentos fabricados da forma tradicional, presentes nas farmacopeias, com o objetivo de viabilizar sua aplicação para a avaliação da qualidade de medicamentos obtidos por I3D, que apresentam características diferentes das formas convencionais, como comprimidos e cápsulas.

Diversos artigos<sup>20,22,24,26,37,39,40,42,43,44,45,46</sup> apresentaram alternativas para avaliar a qualidade dos medicamentos obtidos por I3D. Entre elas, destaca-se o uso da PAT como forma de controlar o processo e garantir a qualidade do medicamento durante sua produção, por ser uma técnica não destrutiva e poder ser utilizada de forma *online* combinada com ferramentas de análise de dados simultâneos. Destaque para uso das técnicas espectroscópicas, como espectroscopia no infravermelho próximo e espectroscopia Raman, que são capazes de fornecer informações sobre o teor do fármaco, sua distribuição e as propriedades de estado sólido.

Uma alternativa destacada por alguns autores<sup>24,26,28,36,44</sup> foi o emprego do *quality by design* (QbD), que auxilia na definição de parâmetros críticos de processo e atributos críticos de qualidade de insumos e produtos. Cinco artigos<sup>5,22,26,37,45</sup> destacaram ainda o uso da inteligência artificial e *machine learning* para a otimização de parâmetros de processos, monitoramento de defeitos nos processos e previsão de resultados de formulações, como alternativa ao controle de qualidade tradicional.

Ragelle et al.<sup>24</sup> apresentaram em seu trabalho outros pontos que devem ser considerados no uso da I3D na fabricação de medicamentos. Um deles é a matéria-prima utilizada, dada a característica do processo, é necessário o uso de matérias-primas específicas como termoplásticos, que, em muitos casos, não são de uso comum em processos farmacêuticos. Isso exige uma avaliação e regulação adequadas para garantir que essas matérias-primas não impactem na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Outra preocupação é referente aos *softwares* utilizados no processo, como o aplicado para a realização do fatiamento em camadas do modelo 3D e o próprio *software* utilizado na impressora, que devem manter a integridade de dados e serem passíveis de validação de *software* conforme 21CFR 211.68 parte 11 do FDA. Por fim, os autores também apontam a necessidade de validação de limpeza, considerando que a impressora seria utilizada como equipamento multipropósito, o que dificulta a limpeza e o cumprimento dos limites aceitáveis para evitar a contaminação cruzada. Awad et al.<sup>20</sup> também relataram as mesmas preocupações apresentadas por Ragelle<sup>24</sup>, relacionadas às matérias-primas, aos *softwares* e à limpeza nos processos de I3D de medicamentos.

#### Locais de fabricação dos medicamentos por I3D

No estudo apresentado por Beer et al.<sup>41</sup>, foram propostos cinco modelos de fabricação de medicamentos por I3D para serem avaliados pelos entrevistados, com o objetivo de identificar aspectos que poderiam impactar na implementação desse processo. Esses modelos foram baseados em possíveis locais para a instalação da impressora 3D, conforme descrito abaixo:



Modelo 1 - Indústria farmacêutica: neste modelo, a indústria farmacêutica seria responsável por todo o processo de fabricação do medicamento por I3D, a partir de um pedido direto do prescritor ou por intermédio de uma farmácia comunitária que tenha recebido um pedido de um prescritor ou paciente. O medicamento produzido seria entregue ao paciente diretamente pela indústria ou farmácia comunitária, respectivamente<sup>41</sup>.

Modelo 2 - Farmácia comunitária: a farmácia comunitária seria responsável por todo o processo de fabricação do medicamento por I3D a partir de um pedido direto do prescritor ou paciente. A fabricação na farmácia comunitária poderia ser compartilhada com a indústria farmacêutica ou farmácias de manipulação, que seriam responsáveis por fabricar produtos intermediários para serem impressos na farmácia comunitária. O medicamento produzido seria entregue ao paciente diretamente pela farmácia comunitária<sup>41</sup>.

Modelo 3 - Farmácia hospitalar: neste, a farmácia hospitalar seria responsável por todo o processo de fabricação do medicamento por I3D, a partir de um pedido direto do prescritor do mesmo hospital de um paciente internado. A fabricação na farmácia hospitalar poderia ser compartilhada com a indústria farmacêutica ou instalações centrais de manipulação, que seriam responsáveis por fabricar produtos intermediários para serem impressos na farmácia hospitalar ou até mesmo ser totalmente fabricado em farmácias de manipulação. O medicamento produzido seria entregue ao profissional de saúde para ser administrado pelo paciente diretamente pela farmácia hospitalar<sup>41</sup>.

Modelo 4 - Farmácia de manipulação: a farmácia de manipulação seria responsável por todo o processo de fabricação do medicamento por I3D, a partir de um pedido de uma farmácia comunitária que tenha recebido um pedido de um prescritor ou paciente. A fabricação em farmácia de manipulação poderia ser compartilhada com a indústria farmacêutica, que seria responsável por fabricar produtos intermediários para serem impressos nas farmácias de manipulação. O medicamento produzido seria entregue ao paciente diretamente pelas farmácias de manipulação ou pela farmácia comunitária<sup>41</sup>.

Modelo 5 - Casa do paciente: a impressão do medicamento seria realizada na casa do paciente, a partir de produtos intermediários fornecidos pela farmácia comunitária, indústria farmacêutica ou farmácia de manipulação<sup>41</sup>.

Como resultado da avaliação realizada pelos entrevistados dos cinco modelos apresentados por Beer et al.<sup>41</sup>, o modelo de impressão na casa do paciente foi definido como o menos viável e mais distante para ser implementado, pela necessidade de grandes mudanças regulatórias e alto impacto financeiro para o paciente, devido à necessidade de aquisição de uma impressora. Já os modelos em que as instalações já possuem estrutura e conhecimento sobre manipulação de medicamentos, como farmácias de manipulação e hospitalar, foram considerados as mais promissoras, devido à necessidade de mudanças regulatórias moderadas e de baixo a moderado impacto econômico. Nesse estudo, o modelo de fabricação completo na indústria farmacêutica foi

avaliado como o mais crítico, por ser um ambiente altamente regulado e pela necessidade de grandes mudanças regulatórias, bem como pelo impacto ético relacionado ao paciente<sup>41</sup>.

Seoane-Viaño et al.<sup>34</sup> apresentaram em seu artigo um estudo de caso de fabricação do medicamento efavirenz por I3D no ponto de atendimento. A base desse medicamento foi produzida por uma indústria farmacêutica sob condições de BPF e impressa na escola de farmácia da *University College London*. Esse estudo demonstrou a viabilidade do uso da I3D na fabricação de medicamentos que, nesse caso, usou uma concepção de fabricação que vem sendo discutido pelas autoridades regulatórias, que é modelo híbrido, no qual a indústria farmacêutica produz um produto intermediário impresso por outra instituição no ponto de atendimento. Cabe destacar que, nesse trabalho, também foi usado o PAT como ferramenta para controle em processo, usando a espectroscopia no infravermelho próximo, possibilitando, assim, a verificação de que os atributos de críticos de qualidade finais foram adequados e permitindo a liberação de lote em tempo real.

Deon et al.<sup>47</sup> propuseram um modelo de fabricação de medicamento por I3D similar ao que foi apresentado por Seoane-Viaño et al.<sup>34</sup> e por Farin e Maisha<sup>25</sup>, no qual as indústrias farmacêuticas seriam responsáveis por fabricar, avaliar a qualidade e estabilidade de produtos intermediários. Posteriormente, as unidades de saúde, hospitais e farmácias produziriam o medicamento usando a I3D a partir desse produto intermediário, sendo responsáveis pela validação do processo e teste complementares de qualidade não destrutivos, usando o PAT para determinação do teor e testes físicos como peso e desintegração.

No processo de fabricação de medicamento por I3D no espaço, Seoane-Viaño et al.<sup>37</sup> destacaram a necessidade de criação de uma agência médica internacional para abordar a discussão regulatória relativa à fabricação de medicamento no espaço, incluindo os requisitos de BPF, bem como todo o controle sobre essa produção. A proposta apresentada no artigo sobre o processo de fabricação no espaço foi baseada na estrutura descrita na consulta pública do MHRA sobre fabricação no ponto de atendimento do Reino Unido, onde um local de controle (por exemplo: uma estação espacial) seria responsável por supervisionar o fornecimento de insumos, avaliar incidentes, realizar auditorias para avaliar a conformidade do local de fabricação e o envio periódico de relatórios para uma unidade estabelecida na terra, que teria a função de controle da missão. Já o local de fabricação apresentado poderia ser uma nave espacial ou, até mesmo, estações espaciais.

Ragelle et al.<sup>24</sup> sugeriram uma mudança no modelo atual da indústria farmacêutica, propondo a criação de unidades menores, com estrutura flexível e ágil, responsável pela produção e controle de qualidade de pequenos lotes de medicamentos personalizados para um paciente ou grupo específico de pacientes. Essas unidades menores seriam ligadas à indústria farmacêutica tradicional, que compartilharia todo o conhecimento sobre o desenvolvimento, a produção, a gestão da qualidade e analítico,



de forma similar ao que já ocorre para a produção e liberação de produtos de terapia avançada. Outra abordagem sugerida foi a produção de medicamentos por I3D em farmácias hospitalares. Neste modelo, a indústria farmacêutica forneceria o produto intermediário analisado e fabricado em condições de BPF e a farmácia hospitalar realizaria a impressão e liberação do medicamento para o paciente.

Jørgensen et al.<sup>36</sup> propuseram em seu artigo, três modelos de fabricação de medicamento por I3D, são eles:

**Modelo 1 - Ponto de atendimento:** processo integral realizado no ponto de atendimento, envolvendo a aquisição e o controle de qualidade de insumos, desenvolvimento da formulação, fabricação, controle de qualidade do produto final e distribuição para o paciente.

**Modelo 2 - Híbrido:** a indústria farmacêutica seria responsável pela aquisição e pelo controle de qualidade de insumos e desenvolvimento da formulação, e o ponto de atendimento seria responsável pela fabricação, pelo controle de qualidade do produto final e pela distribuição para o paciente.

**Modelo 3 - Indústria Farmacêutica:** processo integral realizado pela indústria farmacêutica, envolvendo a aquisição e controle de qualidade de insumos, desenvolvimento da formulação, fabricação, controle de qualidade do produto final e distribuição para o paciente.

Cabe destacar que nos modelos 2 e 3, nos quais a indústria farmacêutica atua na etapa de controle de qualidade, poderiam ser aplicados testes analíticos destrutivos tradicionais para análise dos insumos e do medicamento, garantindo assim uma maior robustez nesse processo. Já nos modelos 1 e 2, em que o ponto de atendimento realiza parte do controle de qualidade, métodos analíticos alternativos não destrutivos como o PAT deveriam ser aplicados.

Beer et al.<sup>42</sup>, assim como Lafeber et al.<sup>48</sup>, apresentaram dois modelos de fabricação de medicamentos por I3D: no primeiro, a indústria farmacêutica é responsável pela fabricação de produtos intermediários e pelo fornecimento para as farmácias de manipulação, que realizariam a impressão de acordo com a necessidade do paciente; no segundo modelo, a farmácia de manipulação é responsável pela fabricação integral do medicamento. Beer et al.<sup>42</sup> descreveram que, para o primeiro modelo, seriam necessárias mudanças regulatórias para viabilizar o uso da I3D, além de não ser um modelo de negócio atrativo para o setor. Já para o segundo modelo, os autores destacaram uma baixa necessidade de mudança regulatória e baixa mudança para instalações de grandes farmácias de manipulação.

Algorri et al.<sup>30</sup> abordaram o conceito de manufatura ágil, caracterizado pela descentralização da cadeia de suprimentos, adoção de inovações digitais em tecnologia de computação e automação, além da personalização aprimorada de produtos com foco nas melhorias operacionais, redução de custos e aumento da eficiência e flexibilidade do negócio. Esse conceito, embora já muito utilizado em vários setores, é considerado um tema emergente para a indústria farmacêutica. Nesse contexto, os autores discutem as diferenças entre os modelos de fabricação

centralizada e descentralizada: na fabricação centralizada, os processos começam em pequena escala e aumentam gradualmente, com novas fábricas sendo projetada se construídas de forma semelhante, mas não idênticas, em diferentes regiões para produção global em larga escala. Já na fabricação descentralizada, a produção é realizada em diversas fábricas de pequena escala, projetadas de forma idêntica, sendo cada local monitorada por uma instalação centralizada, que garante o processo e a qualidade do produto.

Outra abordagem trazida no artigo<sup>30</sup> é o conceito de fábricas modulares, compostas por módulos flexíveis que podem ser configurados/alterados de acordo com a necessidade de produção e de escala. Esse modelo permitiu dividir a produção em partes, proporcionando alto grau de flexibilidade e menor tempo de implementação. Trata-se de uma solução potencial para a produção farmacêutica ágil e sob demanda, condições essas essenciais para o propósito da produção personalizada de medicamento por I3D no ponto de atendimento. Associada aos conceitos de manufatura ágeis e fábricas modulares, ou autores<sup>30</sup> descreveram que o uso de técnicas analíticas portáteis e com acesso remoto assume grande necessidade para tomada de decisão em tempo real, como o caso do uso de técnicas de espectroscopia em equipamentos portáteis, similar ao descrito em outros artigos<sup>20,22,24,26,43,44,45,46</sup>.

## DISCUSSÃO

Na avaliação dos artigos selecionados, foi possível identificar os principais resultados que vieram ao encontro do objetivo desta revisão, ou seja, as bases regulatórias que têm sido aplicadas na I3D de medicamentos, bem como as principais lacunas e os desafios associados a essas regulamentações.

A introdução da tecnologia de I3D na produção de medicamentos vem sendo discutida como uma tecnologia promissora, especialmente para a personalização de tratamentos. No entanto, a falta de regulamentação específica foi considerada um fator importante nos artigos avaliados, que dificulta sua ampla adoção. Dez estudos identificaram como estratégia provisória a adoção das bases regulatórias vigentes aplicadas à indústria farmacêutica e às farmácias de manipulação, como as diretrizes da FDA, EMA e MHRA<sup>5,13,14,15,16,17,18,19,21,38</sup>. Um exemplo concreto foi a aprovação do medicamento Spritam® pelo FDA, o primeiro produto impresso em 3D autorizado, além de diversos medicamentos da empresa Triastek, que também receberam aprovação do FDA para testes clínicos.

Comparativamente, os métodos tradicionais de produção farmacêutica em escalas industriais limitam a flexibilidade e a viabilidade da personalização devido à padronização de doses e à produção em larga escala. Em contraste, o ambiente das farmácias de manipulação, cujo foco é a personalização de tratamentos, mostra-se mais compatível com os propósitos da I3D, mesmo diante da atual estrutura regulatória<sup>39,49</sup>.

Englezos et al.<sup>50</sup> destacaram em seu artigo que não existem políticas ou diretrizes internacionais que descrevam especificamente



a utilização da tecnologia de I3D para fabricação de medicamentos nos pontos de atendimento. No entanto, apresenta uma revisão dos marcos regulatórios existentes na Austrália, Europa, EUA, Brasil, Canadá e Reino Unido que poderiam ser utilizados como caminho para oferta desse tipo de medicamento. O enquadramento abordado foi a utilização da base legal que isenta o registro de medicamentos quando fabricados em farmácias de manipulação, seguindo a forma farmacêutica e dosagem prescrita pelo profissional de saúde. Por fim, os autores afirmam a necessidade de revisão da base legal de forma a comportar as implicações técnicas e clínicas da I3D.

A adoção de iniciativas para discutir as necessidades regulatórias e o acompanhamento das novas tecnologias, para viabilizar a introdução no mercado de medicamentos produzidos por essas tecnologias, incluindo a I3D, tem sido adotada por várias agências reguladoras, como FDA, EMA, MHRA e PMDA, conforme relatado em oito artigos. Essas iniciativas são fundamentais para aproximar o agente regulador do agente regulado e promover discussões, aconselhamentos, proposições de novas regulamentações para suprir as lacunas e barreiras que impedem o uso de novas tecnologias<sup>16,17,24,27,28,29,34,35</sup>.

Entre as iniciativas citadas para preencher as lacunas regulatórias, podemos destacar o programa de tecnologia emergente estabelecido desde 2014, pelo FDA, que desenvolve trabalhos em conjunto com as empresas para apoiar a adoção e o uso da manufatura aditiva para medicamentos novos e existentes. Nesse programa, as empresas são orientadas de forma a auxiliar na identificação e resolução de possíveis desafios científicos e regulatórios, bem como são orientadas para o desenvolvimento e implementação dessas tecnologias<sup>16,17,24,27,28,51</sup>.

Outra iniciativa importante apresentada nos artigos, foi a publicação de uma consulta pública pelo MHRA, em 2021, sobre as perspectivas de regulamentação de medicamentos fabricados no ponto de atendimento. Nessa consulta, os constantes avanços das tecnologias de fabricação e a possibilidade de produção de medicamentos inovadores e personalizados para uso imediato pelos de pacientes foram temas abordados, com o objetivo de entender as necessidades da sociedade e auxiliar no desenvolvimento de regulamentações específicas para essa finalidade<sup>16,17,33,34,35</sup>. O resultado dessa consulta pública foi divulgado em janeiro de 2023 e destacou a concordância entre os participantes quanto à necessidade de se estabelecer uma nova estrutura regulatória para os medicamentos produzidos no ponto de atendimento. A principal preocupação é garantir o mesmo nível de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos convencionais. Outro ponto de concordância foi que os diferentes cenários de fabricação apresentados devem ser considerados nessa nova estrutura regulatória, incluindo as manufaturas: modular (operações unitárias independentes), móvel (realizada em veículos equipados e especializados), no ponto de atendimento e a doméstica.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou em 2023 uma política de inovação (Portaria nº 1.100, de 28 de setembro de 2023) e, em 2024, lançou o edital de chamamento público nº 1, que estimula a inovação regulatória

com foco em medicamentos fitoterápicos, sintéticos e biológicos, podendo servir de base para orientar o desenvolvimento de tecnologias como a I3D<sup>52,53</sup>. Além disso, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007, que estabelece os requisitos de boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias, não apresenta restrição ao uso de novas tecnologias, permitindo, assim, sua aplicação na impressão 3D de medicamentos<sup>54</sup>.

As principais lacunas e os desafios regulatórios identificados com base na revisão da literatura, para I3D de medicamentos podem ser agrupados em dois eixos: aspectos relacionados à qualidade e locais de fabricação dos medicamentos.

Nos aspectos relacionados à qualidade, pode-se destacar a necessidade de revisão das técnicas analíticas para avaliação da qualidade dos medicamentos obtidos por I3D quando comparados aos medicamentos obtidos da forma tradicional, apresentado em dois artigos<sup>27,37</sup>. Complementarmente, 12 artigos apresentaram como alternativa o uso de técnicas analíticas não destrutivas aplicadas de forma *online* combinadas com ferramentas de análise de dados simultâneos, como o caso do PAT<sup>20,22,24,26,37,39,40,42,43,44,45,46</sup>.

Adicionalmente, foram identificadas alternativas para a avaliação da qualidade, como a necessidade da adoção dos requisitos de QbD para o desenvolvimento de medicamentos por I3D, descritos em cinco artigos<sup>24,26,28,36,44</sup> e o uso de inteligência artificial e *machine learning*, descritos em cinco artigos<sup>5,22,26,37,45</sup>.

Outros pontos relacionados à qualidade também foram evidenciados nos artigos como sendo importantes no uso da I3D na produção de medicamentos, tais como: validação de limpeza, aplicada às impressoras 3D; validação de *software*, incluindo as impressoras 3D e os *softwares* utilizados na modelagem e impressão; e requisitos de qualidade dos insumos, incluindo matérias-primas não tradicionais, como termoplásticos.

Já com relação aos locais de fabricação de medicamentos obtidos por I3D, foram propostos em oito artigos<sup>24,34,36,37,41,42,47,48</sup> modelos possíveis de serem utilizados. Esses modelos envolvem uma mudança do padrão de produção tradicional nas indústrias farmacêuticas, onde ocorre a fabricação de lotes de medicamentos em grandes quantidades e em única concentração, para uma produção personalizada no ponto de atendimento em quantidade e concentração específica por paciente. Esses modelos envolvem a produção centralizada na indústria farmacêutica, farmácia comunitária, farmácia hospitalar e farmácia de manipulação ou modelos híbridos que envolvem a fabricação de produtos intermediários na indústria farmacêutica ou farmácia de manipulação e a impressão no ponto de atendimento do paciente, como farmácia comunitária, farmácia hospitalar ou até mesmo na casa do paciente.

Além disso, a aplicação de novos paradigmas como manufatura ágil, fábricas modulares e descentralização traz desafios adicionais quanto à harmonização regulatória, validação em múltiplos ambientes e interoperabilidade entre sistemas digitais de produção.



## CONCLUSÕES

A presente revisão permitiu identificar que, embora já existam bases regulatórias sendo utilizadas na aplicação da I3D para a produção de medicamentos, ainda não há regulamentações específicas e abrangentes que orientem de forma clara e segura essa tecnologia, especialmente quando comparada aos métodos tradicionais de fabricação farmacêutica.

Enquanto os modelos convencionais de produção são estruturados para atender à fabricação em larga escala e à padronização de doses, a I3D propõe uma mudança de paradigma rumo à personalização e descentralização da produção, o que exige uma revisão regulatória profunda para considerar cenários como a produção no ponto de atendimento, em farmácias hospitalares, comunitárias e até em domicílio.

Dessa forma, as principais lacunas e desafios regulatórios identificados concentram-se em dois grandes eixos:

- Qualidade: incluindo validação de processos específicos à I3D, uso de matérias-primas não tradicionais, *softwares* e impressoras, bem como a aplicação de novas abordagens analíticas.
- Locais de fabricação: envolvendo a adequação da regulamentação atual à realidade de ambientes descentralizados,

modulares e flexíveis, o que implica novos desafios para a garantia da qualidade, rastreabilidade e segurança.

A literatura destaca também a importância do papel das agências reguladoras no incentivo às tecnologias emergentes, fundamental para fomentar a inovação na área farmacêutica. Nesse sentido, as práticas que têm sido adotadas por elas, como a criação de grupos de trabalho para fornecer suporte e orientação às empresas para o acompanhamento regulatório de novas tecnologias, incluindo a I3D, são cruciais para a saúde pública. É notório que o FDA, a EMA e a MHRA têm avançado significativamente nas discussões e ações sobre esse tema, sendo essencial dar continuidade a esse processo para que o acesso a novas tecnologias seja alcançado pela sociedade.

Diante do exposto, conclui-se que, embora existam algumas bases regulatórias aplicáveis à impressão 3D na produção de medicamentos, elas ainda são insuficientes para assegurar sua adoção plena e segura. Este artigo de revisão serve como base preliminar para entender os principais desafios regulatórios enfrentados pela tecnologia, além de apresentar os diferentes cenários propostos para sua integração no contexto farmacêutico. A elaboração de normas específicas, que considerem as particularidades técnicas e operacionais da I3D, é essencial para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos, promovendo, assim, a sua incorporação regulamentada e segura nos sistemas de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;108:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>
2. US Food & Drug Administration - FDA. Technical considerations for additive manufactured medical devices: guidance for industry and food and drug. Rockville: US Food & Drug Administration; 2017[acesso 2 jan 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices>
3. Vithani K, Goyanes A, Jannin V, Basit AW, Gaisford S, Boyd BJ. An overview of 3D printing technologies for soft materials and potential opportunities for lipid-based drug delivery systems. *Pharm Res.* 2018;36(1). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2531-1>
4. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R et al. Complex formulations, simple techniques: can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian J Pharm Sci.* 2019;14(5):465-79. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.008>
5. Kulkarni VR, Saha T, Raj Giri B, Lu A, Das SC, Maniruzzaman M. Recent advancements in pharmaceutical 3D printing industry. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024;100. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106072>
6. Trenfield SJ, Goyanes A, Telford R, Wilsdon D, Rowland M, Gaisford S et al. 3D printed drug products: non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach. *Int J Pharm.* 2018;549(1-2):283-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.002>
7. Xu X, Awad A, Robles-Martinez P, Gaisford S, Goyanes A, Basit AW. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *J Control Release.* 2021;329:743-57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>
8. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: personalised solutions for healthcare challenges. *J Control Release.* 2021;332:367-89. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>
9. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53.
10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *An Intern Med.* 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>



13. Rahman J, Quodbach J. Versatility on demand: the case for semi-solid micro-extrusion in pharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;172:104-26. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.013>
14. Charoo NA, Barakh Ali SF, Mohamed EM, Kuttolamadom MA, Ozkan T, Khan MA et al. Selective laser sintering 3D printing-an overview of the technology and pharmaceutical applications. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(6):869-77. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1764027>
15. Pawar R, Pawar A. 3D printing of pharmaceuticals: approach from bench scale to commercial development. *Futur J Pharm Sci.* 2022;8(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00439-z>
16. Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *Int J Pharm.* 2023;631:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122480>
17. Al-Litani K, Ali T, Robles Martinez P, Buanz A. 3D printed implantable drug delivery devices for women's health: formulation challenges and regulatory perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2023;198. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114859>
18. Parhi R. A review of three-dimensional printing for pharmaceutical applications: quality control, risk assessment and future perspectives. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;64. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102571>
19. Parhi R, Jena GK. An updated review on application of 3D printing in fabricating pharmaceutical dosage forms. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(10):2428-62. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01074-6>
20. Awad A, Goyanes A, Basit AW, Zidan AS, Xu C, Li W et al. A review of state-of-the-art on enabling additive manufacturing processes for precision medicine. *J Manuf Sci Eng.* 2023;145(1):1-20. <https://doi.org/10.1115/1.4056199>
21. Saxena A, Malviya R. 3D printable drug delivery systems: next-generation healthcare technology and regulatory aspects. *Curr Pharm Design.* 2023;29(35):2814-26. <https://doi.org/10.2174/0113816128275872231105183036>
22. Deng M, Wu S, Ning M. 3D printing for controlled release Pharmaceuticals: Current trends and future directions. *Int J Pharm.* 2025;669. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125089>
23. Domsta V, Seidlitz A. 3D-printing of drug-eluting implants: an overview of the current developments described in the literature. *Molecules.* 2021; 26(13). doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26134066>
24. Ragelle H, Rahimian S, Guzzi EA, Westenskow PD, Tibbitt MW, Schwach G et al. Additive manufacturing in drug delivery: Innovative drug product design and opportunities for industrial application. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;178. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113990>
25. Farin M, Maisha JT, Gibson I, Arafat MT. Additive manufacturing: a bespoke solution for drug delivery. *Rapid Prot J.* 2024;30(9):1717-36. <https://doi.org/10.1108/RPJ-09-2023-0326>
26. Milliken RL, Quinten T, Andersen SK, Lamprou DA. Application of 3D printing in early phase development of pharmaceutical solid dosage forms. *Int J Pharm.* 2024;653. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123902>
27. Gupta Dk, Ali MH, Ali A, Jain P, Anwer MK, Iqbal Z et al. 3D printing technology in healthcare: applications, regulatory understanding, IP repository and clinical trial status. *J Drug Target.* 2022;30(2):131-50. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2021.1935973>
28. BG PK, Mehrotra S, Marques SM, Kumar L, Verma R. 3D printing in personalized medicines: A focus on applications of the technology. *Mat Today Comm.* 2023;35. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105875>
29. Simon MC, Laios K, Nikolakakis I, Papaioannou TG. Three-dimensional printing technology in drug design and development: feasibility, challenges, and potential applications. *J Pers Med.* 2024;14(11). <https://doi.org/10.3390/jpm14111080>
30. Algorri M, Abernathy MJ, Cauchon NS, Christian TR, Lamm CF, Moore CMV. Re-envisioning pharmaceutical manufacturing: increasing agility for global patient access. *J Pharm Sci.* 2022;111(3):593-607. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.032>
31. Vass P, Akdag DS, Broholm GE, Kjaer J, Humphreys AJ, Ehmann F. Enabling technologies driving drug research and development. *Front Med.* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1122405>
32. Alzhirani RF, Alyahya MY, Algahtani MS, Fitaihi RA, Tawfik EA. Trend of pharmaceuticals 3D printing in the Middle East and North Africa (MENA) region: an overview, regulatory perspective and future outlook. *Saudi Pharm J.* 2024;32(6). <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2024.102098>
33. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (UK). Government response to consultation on proposals to support the regulation of medicines manufactured at the point of care. London, 2023[acesso 3 jan 2025]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/consultations/point-of-care-consultation/outcome/government-response-to-consultation-on-proposals-to-support-the-regulation-of-medicines-manufactured-at-the-point-of-care>
34. Seoane-Viaño I, Xu X, Ong JJ, Teyeb A, Gaisford S, Campos-Álvarez A et al. A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines. *Int J Pharm X.* 2023;5. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100184>
35. Jewell CM, Stones JA. Rise of the (3D printing) machines in healthcare. *Int J Pharm.* 2024;661. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124462>
36. Jørgensen AK, Ong JJ, Parhizkar M, Goyanes A, Basit AW. Advancing non-destructive analysis of 3D printed medicines. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(6):379-93. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.03.006>
37. Seoane-Viaño I, Ong JJ, Basit AW, Goyanes A. To infinity and beyond: strategies for fabricating medicines in outer space. *Int J Pharm X.* 2022;4:1-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100121>
38. O'Donovan A, Duncan JC, Li KY, Del-Nevo L, Gill A, Peak M et al. The use of special-order products in England between 2012 and 2020: an insight into the need for point-of-care manufacturing. *nt J Pharm.* 2023;637. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122801>



39. Anwar-Fadzil AFB, Yuan Y, Wang L, Kochhar JS, Kachouie NN, Kang L. Recent progress in three-dimensionally-printed dosage forms from a pharmacist perspective. *J Pharm Pharmacol*. 2022;74(10):1367-90. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab168>
40. Kreft K, Fanous M, Möckel V. The potential of three-dimensional printing for pediatric oral solid dosage forms. *Acta Pharm*. 2024;74(2):229-48. <https://doi.org/10.2478/acph-2024-0012>
41. Beer N, Hegger I, Kaae S, Bruin ML, Genina N, Alves TL et al. Scenarios for 3D printing of personalized medicines: a case study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2021;4. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100073>
42. Beer N, Kaae S, Genina N, Sporrang SK, Alves TL, Hoebert J et al. Magistral compounding with 3D printing: a promising way to achieve personalized medicine. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57(1):26-36. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00436-7>
43. Mahmood MA. 3D printing in drug delivery and biomedical applications: a state-of-the-art review. *Compounds*. 2021;1(3):94-115; <https://doi.org/10.3390/compounds1030009>
44. Pitzanti G, Mathew E, Andrews GP, Jones DS, Lamprou DA. 3D printing: an appealing technology for the manufacturing of solid oral dosage forms. *J Pharm Pharmacol*. 2022;74(10):1427-49. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab136>
45. Swain SK, Jena BR, Parhi R. Recent developments and applications of 3D-printing technology in pharmaceutical drug delivery systems: a new research direction and future trends. *Curr Pharm Des*. 2025;31(1):2-25. <https://doi.org/10.2174/0113816128309717240826101647>
46. Sultana N, Ali A, Waheed A, Aqil M. 3D Printing in pharmaceutical manufacturing: Current status and future prospects. *Mat Today Comm*. 2024;38. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.107987>
47. Deon M, Santos J, Andrade DF, Beck RCR. A critical review of traditional and advanced characterisation tools to drive formulators towards the rational development of 3D printed oral dosage forms. *Int J Pharm*. 2022;628:1-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122293>
48. Lafeber I, Ruijgrok EJ, Guchelaar HJ, Schimmel KJM. 3D printing of pediatric medication: the end of bad tasting oral liquids? A scoping review. *Pharmaceutics*. 2022;14(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020416>
49. Lima LG, Lima EC, Viçosa AL, Silva LC. 3D printing of medicines: benefits of personalization, regulatory challenges, and perspectives for healthcare optimization. *J Hosp Pharm Health Serv*. 2024;15(2):1-3. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2024.152.1176>
50. Englezos K, Wang L, Tan ECK, Kang L. 3D printing for personalised medicines: implications for policy and practice. *Int J Pharm*. 2023;635:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122785>
51. US Food & Drug Administration - FDA. About advanced manufacturing for public health emergency preparedness and response. Silver Spring: US Food & Drug Administration; 2023[acesso 06 jan 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/ocet-advanced-manufacturing/about-advanced-manufacturing-public-health-emergency-preparedness-and-response>
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria N° 1.100, de 28 de setembro de 2023. Institui a política de inovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diário Oficial União*. 2 out 2023
53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Edital de chamamento conjunto N° 1, de 5 de abril de 2024. Edital de Chamamento para participação de interessados em Projeto-piloto para avaliação regulatória de medicamento fitoterápico, medicamento sintético novo, e produto biológico de interesse em serviços de saúde no Brasil. *Diário Oficial União*. 9 abr 2024.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial União*. 9 out 2007.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ (número de concessão: E-26/211.549/2021), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo 440012/2022-8) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro sob a forma de bolsas de estudo.

#### Contribuição dos Autores

Ramos RFS, Moreira AOE, Correa BB - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Costa JCS, Viçosa AL - Concepção, planejamento (desenho do estudo), redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.