

Conception de médication à libération contrôlée par impression  
tridimensionnelle

par

Isabelle Cantin-Savoie

mémoire présenté au Département de chimie  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke (Qc), Canada, juillet 2018

Le 16 juillet 2018

*le jury a accepté le mémoire de Isabelle Cantin-Savoie dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Jérôme Clavérie

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur Yves L. Dory

Président rapporteur

Département de chimie

Professeur Michel Huneault

Membre interne

Département de génie chimique

*«You will never reach your destination if you stop and throw stones at every dog that barks.»*

Winston S. Churchill

## Sommaire

Les méthodes traditionnelles de fabrication des médicaments présentent plusieurs désavantages pour le développement en formulation pharmaceutique. Principalement, leur complexité est un obstacle à la création de meilleurs produits pharmaceutiques – plus complexes en termes de relargage, plus flexibles pour l’adaptation aux besoins particuliers des patients et plus accessibles. L’extrusion de fondus et l’impression 3D sont des technologies de fabrication alternatives largement étudiées de nos jours pour la fabrication de ce type de produits. Elles permettent de palier à certains des désavantages des méthodes usuelles de fabrication.

Ce mémoire présente les travaux portant sur le développement d’un modèle de fabrication de dispositifs pharmaceutiques constitués de matrices de polymères thermoplastiques pouvant relarguer des composés selon différentes cinétiques. La méthode de fabrication repose sur la technologie d’impression tridimensionnelle (3D), conjointement à l’extrusion de fondus. Avec cette dernière, un filament pharmaceutique imprimable en 3D – dans lequel un composé modèle est incorporé – est conçu. Afin d’évaluer la modulabilité du relargage du dispositif imprimé en fonction de son contenu, les filaments sont faits à partir de mélanges contenant différents excipients pharmaceutiques. Ceux-ci sont connus pour leur plus ou moins grande capacité de retarder le relargage ou de le cibler selon un endroit précis au sein du système gastro-intestinal – en fonction du pH. Le composé modèle utilisé dans cette étude est la caféine et les excipients choisis sont des polymères de poly(vinylpyrrolidone), un mélange de poly(vinylpyrrolidone) et de poly(acétate de vinyle) (20 :80) et le poly(acide méthacrylique-co- méthacrylate de méthyle) de ratios (1 :1) et (1 :2). L’extrudeuse utilisée est le modèle HAAKE MiniLab CTW Rheomex 5 de Thermo Scientific et l’imprimante 3D est System 30M de Hyrel 3D. Les fichiers de stéréo lithographie (.stl) utilisés par le logiciel d’impression

sont produits à l'aide de *FreeCAD*, logiciel de dessin assisté par ordinateur. Le relargage à partir des dispositifs imprimés est ensuite testé afin d'évaluer les hypothèses.

Les résultats issus de ces travaux permettent d'évaluer la faisabilité de la production, par impression 3D, de dispositifs à partir d'un composé modèle. L'influence des différentes composantes sur le relargage est évaluée et certains principes définis au cours de ce projet peuvent être appliqués dans le cadre de l'élaboration d'un modèle plus complexe ou encore servir à l'élaboration d'études plus exhaustives dans ce domaine. Par exemple, la nature du principe actif pourrait être variée tandis que les facteurs à considérer et la suite d'étapes expérimentales à entreprendre seraient les mêmes.

Une partie des résultats présentés dans ce mémoire ont également été présentés lors du 9<sup>e</sup> colloque annuel du Centre Québécois sur les Matériaux Fonctionnels (CQMF) à Montréal (par affiche) et lors de la 100<sup>e</sup> conférence annuelle de la Société Canadienne de Chimie (*Canadian Chemistry Conference and Exhibition*) à Toronto (oralement).

**Mots clés :** Extrusion de fondus, impression tridimensionnelle (3D), formulation pharmaceutique, pilules, relargage, polymères thermoplastiques

# Remerciements

Je désire remercier plusieurs personnes sans lesquelles ce mémoire ne serait pas.

D'abord, mes sincères remerciements au Pr. Jérôme Claverie pour avoir attrapé le présent projet (et son étudiante) en pleine lancée et avoir su aider à les réaligner et supporter efficacement afin d'en permettre le meilleur développement en fin de parcours. Comme premier directeur de recherche, source de financement et surtout d'idées ambitieuses pour la naissance de ce projet : Olivier R. Bolduc, Ph D (professeur au département de chimie (2014-2016)).

Pour le support technique et l'accès à des instruments et plateformes de recherche déjà existantes : Pr. Gwenaël Chamoulad (UQÀM) ; René Gagnon, Ph.D (département de chimie, UdeS) ; Pr. Michel Huneault et Shant Shahbikian, Ph.D (département de génie chimique, UdeS); Pr. Milan Marić et Roya Jamarani, M.Sc (Université McGill) ; Olivier Savary, M.Sc (département de génie civil, UdeS) et Pr. Armand Soldera (département de chimie, UdeS).

Je remercie également les gens qui ont contribué, de manière plus générale, à la vitalité de mon environnement. Collègues, amis et famille pour le support moral. Pour la torsion du bras hésitant à poursuivre les études universitaires au 2<sup>e</sup> cycle (sans rancune), mes collègues Alexandre Fleury et Vincent St-Onge. Pour le critique support logistique et les étincelles philosophiques : Patrick Ayotte, Jean-Marc Chapuzet et Serge Lacelle.

Un merci particulier à *Evonik Industries* pour le don généreux des excipients pharmaceutiques Eudragit® L100 et S100, utilisés dans mes travaux, et au Centre Québécois sur les Matériaux Fonctionnels (CQMF) pour le financement.

# Table des matières

Sommaire .....	iv
Remerciements.....	vi
Table des matières .....	vii
Liste des abréviations.....	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures .....	xi
Introduction.....	1
Mise en contexte .....	1
Solutions .....	2
Objectifs généraux & structure du mémoire.....	8
Chapitre 1 Théorie .....	9
1.1 Introduction .....	9
1.1.1 Formulation pharmaceutique .....	9
1.1.2 Développement en formulation.....	14
1.2 Mise en forme.....	18
1.2.1 Extrusion de fondus .....	19
1.2.2 Impression tridimensionnelle.....	25
1.3 Matériaux et polymères .....	31
1.4 Objectifs et Hypothèses.....	39
1.4.1 Préformulation .....	40
Chapitre 2 Partie expérimentale.....	48

2.1	Appareillage et matériel .....	48
2.2	Fabrication des filaments .....	49
2.2.1	Paramètres d'extrusion.....	50
2.3	Impression tridimensionnelle .....	51
2.3.1	Paramètres d'impression.....	53
2.4	Caractérisation.....	54
2.4.1	Matériaux et mélanges .....	54
2.4.2	Filaments et dispositifs .....	55
2.4.3	Analyse du composé pharmaceutique.....	56
<b>Chapitre 3 Résultats &amp; Discussion .....</b>		<b>59</b>
3.1	Préformulation.....	59
3.2	Mise en forme.....	60
3.2.1	Extrusion de fondus .....	60
3.2.2	Impression tridimensionnelle.....	75
3.3	Dissolutions.....	84
3.3.1	Méthodes.....	84
3.3.2	Résultats.....	89
<b>Conclusion .....</b>		<b>98</b>
Perspective .....		98
Critique du travail & contribution.....		99
A.1.1	Thermogrammes comparatifs pour la plastification des excipients .....	101
A.1.2	Thermogrammes des mélanges pharmaceutiques de Eudragit® L100 et S100 avec 30 % de caféine – 20 % et 30 % de TEC .....	106
A.1.3	Thermogramme de la caféine .....	111
<b>Bibliographie.....</b>		<b>113</b>

## Liste des abréviations

CAD	Dessin assisté par ordinateur ( <i>Computer Assisted Design</i> )
DAD	Détecteur à barrettes de diodes ( <i>Diode Array Detector</i> )
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage ( <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
FDA	Administration des aliments et médicaments ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FDM	Dépôt de fils fondus ( <i>Fused Deposition Modeling</i> )
GRAS	<i>Generally recognised as safe</i>
HME	Extrusion de fondus ( <i>Hot Melt Extrusion</i> )
HPLC	Chromatographie liquide haute performance ( <i>High-Performance Liquid Chromatography</i> )
MP	Mégapixel
PA	Principe actif (ou composé actif)
TEC	Citrate de triéthyle ( <i>Triethyl Citrate</i> )
TGA	Analyse thermogravimétrique ( <i>Thermogravimetric Analysis</i> )
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
Polymères :	
K25	Kollidon <sup>®</sup> 25
KSR	Kollidon <sup>®</sup> SR
L100	Eudragit <sup>®</sup> L100 (Evonik Industries)
PEG	Poly(éthylène glycol)
PEO	Oxyde de poly(éthylène) ( <i>poly(ethylene oxide)</i> )
PVP	Poly(vinylpyrrolidone)
P(MAA-MMA)	Poly(acide méthacrylique-co-méthacrylate de méthyle) <i>Poly(methacrylic acid – methylmethacrylate)</i>
S100	Eudragit <sup>®</sup> S100 (Evonik Industries)

## Liste des tableaux

Tableau 1 – Avantages et inconvénients des procédés de mise en forme .....	3
Tableau 2 – Nombres de donneurs et accepteurs de ponts hydrogène .....	43
Tableau 3 – Températures de manipulation et de dégradation des excipients.....	44
Tableau 4 – Températures de manipulation et de dégradation des excipients avec plastifiants .....	45
Tableau 5 – Mélanges extrudés et paramètres d’extrusion utilisés.....	50
Tableau 6 – Conditions de mise en forme par impression 3D.....	53
Tableau 7 – Détail des analyses par calorimétrie différentielle à balayage .....	54
Tableau 8 – Mélanges extrudés et imprimabilité des filaments produits.....	70
Tableau 9 – Exemples des qualités des dispositifs .....	80
Tableau 10 – Dispositifs imprimés et qualité .....	81
Tableau 11 – Contenu en principe actif aux différentes étapes de fabrication .....	89

## Liste des figures

Figure 1 – Importance historique de la technologie d’extrusion de fondus.....	5
Figure 2 – Importance historique de la technologie d’impression 3D.....	7
Figure 3 – Schémas de profils de relargage conventionnel vs contrôlé (soutenu).....	11
Figure 4 – Ligne d'extrusion standard et ses principales parties identifiées .....	19
Figure 5 – Schéma du fonctionnement d'une extrudeuse. ....	20
Figure 6 – Dépendance en température de la viscosité d'un polymère .....	22
Figure 7 – Image de l’extrudeuse HAAKE MiniLab CTW 5 Rheomex .....	24
Figure 8 – Imprimante 3D de type FDM .....	26
Figure 9 – Schéma d’une buse chauffante et fonctionnement de l’impression 3D .....	27
Figure 10 – Programmation de la largeur des traits déposés .....	29
Figure 11 – Schéma représentant l’ajustement des vitesses d’alimentation .....	29
Figure 12 – Figure 4 (a) et figure 5 (b) de l’article de Goyanes <i>et al.</i> en 2014 démontrant l’impact de la densité d’impression sur le relargage d’un composé modèle. ....	31
Figure 13 – Structures moléculaires des excipients pharmaceutiques Eudragit® .....	32
Figure 14 – Schéma comparatif entre l’organisation au sein d’un cristal et d’un polymère ...	35
Figure 15 – Schéma de l’impact du volume libre sur la température de transition vitreuse....	36
Figure 16 – Thermogrammes d’un mélange de polymère thermoplastique et plastifiant .....	38
Figure 17 – Composés pharmaceutiques modèles choisis.....	41
Figure 18 – Structures moléculaires des excipients pharmaceutiques Kollidon® .....	42
Figure 19 – Structure moléculaire de la théophylline.....	42
Figure 20 – Thermogramme pour L100_T30_C30 .....	47
Figure 21 – Dessin du modèle 3D à imprimer.....	51
Figure 22 – Schéma et photographie de l’engrenage d’une tête d’impression .....	52
Figure 23 – Distances caractéristiques mesurées systématiquement.....	56

Figure 24 – Extrudeuse de type « filamenteur », modèle <i>Filabot original</i> <sup>TM</sup> .....	61
Figure 25 – Défauts (bulles) causés par la dégradation thermique ou la présence d'eau.....	66
Figure 26 – Résultats des TGA des excipients pharmaceutiques S100 et L100,.....	67
Figure 27 – Schéma représentant différentes qualités de filaments.....	69
Figure 28 – Photographie de l'intérieur de l'extrudeuse après extrusion du S100_P20_C30. .	71
Figure 29 – Filament L100_T30_C30, deux semaines après extrusion.....	72
Figure 30 – Photo et schéma d'un filament présentant des « trous ».....	73
Figure 31 – Dispositifs imprimés avec S100_T30_A30.....	74
Figure 32 – Modèle 3D d'une pilule ronde.....	76
Figure 33 – Essais d'impression du filament L100_T30_C30.....	81
Figure 34 – Dispositifs imprimés avec le filament S100_T30_C30.....	82
Figure 35 – Dispositifs imprimés avec le filament S100_T30_∅.....	82
Figure 36 – Dispositifs imprimés avec le filament L100_T30_∅.....	83
Figure 37 – Dispositifs imprimés avec le filament S100_T25_C30.....	83
Figure 38 – Photo du montage expérimental utilisé (a) et image de celui proposé par la convention de la pharmacopée américaine, mélangeur de type « pale » (b). .....	85
Figure 39 – Droite d'étalonnage pour dosage de la caféine.....	88
Figure 40 – Relargage de la caféine en fonction du temps à partir de deux dispositifs.....	93
Figure 41 – Graphique comparatif pour la dissolution de deux dispositifs .....	94
Figure 42 – Résultats de tests de dissolution effectués sur des filaments et pilule d'un même matériau.....	95

# Introduction

Ce chapitre met en contexte le projet de recherche et ses différents objectifs par rapport à la problématique actuelle. Il présente ainsi le « pourquoi » du projet.

## Mise en contexte

La formulation pharmaceutique est responsable de la conception et de la mise en forme des médicaments. L'efficacité et le caractère sécuritaire des médicaments sont fournis par les doses et les taux de relargage qu'ils proposent. Ceux-ci sont assurés par le choix judicieux des ingrédients et des méthodes de fabrication.

Traditionnellement, la fabrication des pilules est effectuée par compression directe. Plusieurs étapes peuvent précéder, comme le mélange des différents ingrédients – actifs et non-actifs – sous forme de poudres, la granulation – l'agglomération des particules de poudre par l'incorporation d'un solvant – et le séchage du mélange granulé. La compression peut ensuite être suivie d'une étape de recouvrement : les comprimés sont recouverts d'une couche d'ingrédients inactifs qui peut servir par exemple à protéger, améliorer le goût ou faciliter la consommation du médicament. Ces méthodes sont très robustes et servent encore à ce jour à produire les produits pharmaceutiques courants.

Le développement en formulation pharmaceutique vise à la fabrication, plus efficace, de meilleurs produits pharmaceutiques. L'un des objectifs est la conception de produits personnalisés de manière individuelle. L'avantage principal de tels produits est d'améliorer le traitement reçu pour chaque patient. De plus, la modification individuelle des produits pharmaceutiques pourrait permettre l'utilisation de molécules actives à faibles indices thérapeutiques – i.e. dont l'écart entre les doses efficace et toxique est faible. Ainsi, des

agents thérapeutiques actuellement considérés comme dangereux pourraient être formulés de manières sécuritaire et adaptée.

Le traitement personnalisé implique la considération des données physiologiques particulières d'un patient dans la conception du médicament : la dose et l'activité de ce dernier sont ajustées en conséquence. Il est donc nécessaire que la fabrication des produits pharmaceutiques permette ce type de modifications, de manière précise, au besoin. Cependant, les méthodes de fabrication usuelles ne sont pas suffisamment flexibles pour cette application. Par exemple, la modification de la dose d'une pilule implique nécessairement un changement au niveau de son volume ou de sa composition. Au niveau de la fabrication, un volume ou une forme de pilule différente implique nécessairement le changement des moules de la presse. De plus, l'atteinte d'un relargage particulier est possible grâce à l'ajustement de la composition exacte du mélange à compresser. Par conséquent, pour modifier un médicament pour un patient en particulier, un nouveau mélange d'ingrédients devrait être conçu. Ce type d'ajustement serait excessivement laborieux – il serait donc difficile d'implémenter le traitement personnalisé avec les méthodes et technologies courantes.

L'utilisation de méthodes de fabrication plus flexibles est donc nécessaire pour le développement en formulation pharmaceutique. La fabrication de produits d'une plus grande complexité – qui fournissent de meilleures propriétés thérapeutiques –, qui peuvent être personnalisés sur demande et qui peuvent être fabriqués à un point de service sont des exemples d'améliorations possibles par rapport à la production actuelle. Notamment, la réduction du nombre d'étapes pourrait simplifier la fabrication des médicaments. Ceci pourrait permettre également de faciliter l'optimisation des nouvelles formulations lors de leur conception.

## **Solutions**

Pour répondre à cette problématique, de nouvelles technologies sont implémentées dans le domaine de la formulation pharmaceutique. Notamment, l'extrusion de fondus et l'impression tridimensionnelle (3D) sont utilisées pour la recherche et le développement.

Elles présentent plusieurs avantages lorsque comparées aux méthodes de fabrication traditionnelles des médicaments. Leur atout majeur est la modulabilité des résultats : les propriétés des médicaments (p.ex. leurs doses ou les taux de relargage) peuvent être modulées en fonction des conditions de fabrication ou des formes imprimées. Notamment, l'impression 3D permet de fabriquer des objets de diverses formes sans nécessiter la modification de l'instrument utilisé – contrairement aux moules d'une presse, par exemple. Ceci souligne l'énorme potentiel de cette technologie en formulation pharmaceutique : la possibilité d'ajuster les médicaments selon les besoins individuels d'un usager et d'ainsi répondre aux critères de la médecine personnalisée (1–4). Au Tableau 1 sont comparés les différents avantages et désavantages des méthodes traditionnelles et de ces nouvelles technologies de fabrication.

Tableau 1 – Avantages et inconvénients des procédés de mise en forme traditionnels vs en développement dans l'industrie pharmaceutique

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Méthodes traditionnelles</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût/pilule</li> <li>- Matériaux et procédés bien connus</li> <li>- Rapidité/pilule</li> <li>- Reproductibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrastructures complexes</li> <li>- Étapes du procédé discontinues</li> <li>- Formes standards, peu modulables</li> <li>- Non convenable pour la médecine personnalisée</li> </ul>
<b>Impression 3D et Extrusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifications simples               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Forme, densité, etc.</li> </ul> </li> <li>- Modulabilité/Contrôle du relargage</li> <li>- Mise en forme continue possible</li> <li>- Potentiel pour médecine personnalisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nouvelle technologie; développement nécessaire               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Matériaux méconnus</li> </ul> </li> <li>- Temps/pilule</li> </ul>

Le fonctionnement des nouvelles technologies mentionnées sera présenté au chapitre suivant, « Théorie ». Les différents avantages précédemment énoncés pourront alors être mis en

lumière par la compréhension de celui-ci. Un bref historique de leurs entrées et de leur importance dans le domaine de la formulation pharmaceutique est présenté aux sous-sections suivantes.

## Historique

### Extrusion & extrusion de fondus

L'extrusion est une technologie très importante dans plusieurs domaines industriels dont, depuis le début des années soixante, l'industrie pharmaceutique. De nos jours, dans ce domaine, l'extrusion de fondus est utilisée comme technologie de mise en forme pour la fabrication des médicaments (5). L'extrusion permet de mélanger les différents ingrédients, actifs et non actifs, d'une manière rigoureuse et sans solvant, en plus de mener à une excellente homogénéité du produit final (6–8). Elle est notamment reconnue pour sa capacité à former des matrices polymériques contenant un principe actif (9). En comparaison à un simple mélange « physique » des composantes, l'extrusion favorise la formation d'interactions intermoléculaires et de mélanges homogènes par son action de malaxage. Également, étant une méthode performée « à sec », l'extrusion de fondus permet d'éliminer certaines étapes de séchage et de granulation, utilisées traditionnellement en formulation pharmaceutique.

La Figure 1 présente les résultats d'une recherche de mots clés<sup>1</sup> pour les publications traitant d'extrusion de fondus (*Hot Melt Extrusion – HME*), de pharmaceutique et de relargage de médicaments (*Drug Delivery*).<sup>2</sup> Cette figure permet d'observer l'impact de l'extrusion de fondus en formulation pharmaceutique, historiquement, dans la littérature scientifique.

---

<sup>1</sup> Faites avec l'engin de recherche « *Scholar* » de *Google*, présentant des nombres approximatifs d'articles liés aux différents mots clés utilisés. Paramètres variables tels les pages d'années et l'inclusion ou non de brevets. (<https://scholar.google.ca>; consulté le 08/09/2017)

<sup>2</sup> Les recherches sont faites avec les mots clés anglophones afin d'obtenir une représentation adéquate.

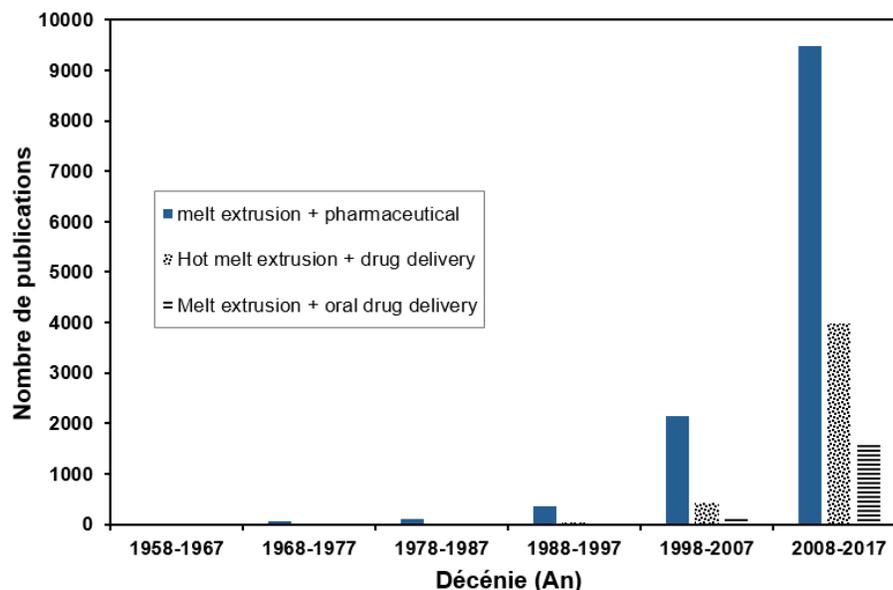


Figure 1 – Importance historique de la technologie d’extrusion de fondus (*hot melt extrusion*) en sciences et en formulation pharmaceutiques. L’abscisse montre des tranches de 10 ans à partir de l’année courante (2017) et l’ordonnée le nombre de publications trouvées, incluant les brevets.

D’abord, on peut y voir que les premières publications liées à l’utilisation de l’extrusion de fondus dans le domaine pharmaceutique datent environ des années 1960. Bien que certains des premiers articles mentionnent la possibilité éventuelle d’utiliser la technologie dans la production de médicaments comme tels, celle-ci n’est alors pas entreprise ; l’extrusion est plutôt utilisée pour la mise en forme de différents objets liés de près ou de loin au domaine pharmaceutique – la mise en forme de produits d’emballage, par exemple.

C’est plutôt à partir des années 90 qu’est remarquée dans la littérature l’extrusion de fondus appliquée au relargage de composés actifs (*drug delivery*). À ce moment, les produits conçus ne sont pas nécessairement des dispositifs oraux. En effet, les formes produites comprennent d’abord des films adhésifs, des implants, etc. C’est plutôt vers la fin des années 90 que l’extrusion est utilisée dans la fabrication de pilules comme telles. En remplaçant certaines méthodes de mélange, l’extrusion peut faire partie d’une suite de procédés pour la fabrication des médicaments. Elle a notamment été utilisée pour la fabrication de pilules par moulage par injection (10–12).

### Impression 3D

L'impression 3D est utilisée en industrie depuis plusieurs décennies comme outil de fabrication pour des prototypes et maquettes. Elle est récemment passée d'instrument de recherche surprenant au dernier gadget tendance pour le grand public. Malgré qu'elle ne soit utilisée dans le domaine de la formulation pharmaceutique que depuis récemment, le nombre d'études à ce sujet et le grand intérêt porté par la communauté scientifique l'aident à gagner rapidement en notoriété. En 2015, la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis approuve un premier médicament imprimé en 3D – Spritam® – « comprimé » à relargage instantané pour le traitement de l'épilepsie (13,14).

Les avantages de l'utilisation de l'impression 3D en formulation pharmaceutique sont nombreux. Elle permet de produire facilement et rapidement un dispositif de forme spéciale, et ce de manière reproductible (15). L'élaboration de formes particulières – comme des pilules multicouches ou multi-réservoirs – peut être faite et permet à un même dispositif de présenter différents modes de relargage simultanés (16). En effet, la forme même des objets contenant le composé actif influence l'action du médicament (1). L'objet imprimé peut être modifié simplement à partir d'un logiciel de dessin assisté par ordinateur (CAD) à partir duquel il est conçu. Les propriétés du dessin ont ainsi une influence directe sur le relargage (4).

Une figure similaire à la figure 1 est présentée ci-dessous, où les mots clés utilisés sont plutôt en lien avec l'impression 3D (*3D printing*).

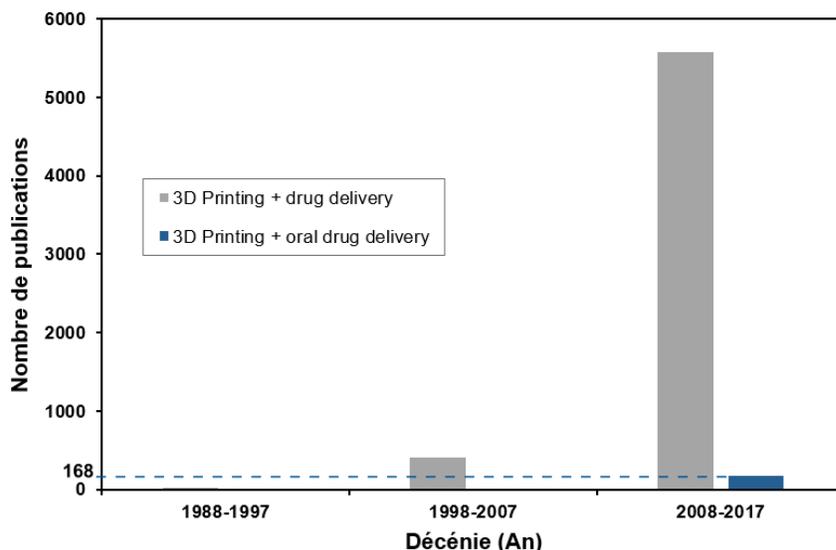


Figure 2 – Importance historique de la technologie d’impression 3D dans la littérature scientifique les brevets publiés. L’application au développement de formulations orales est très récente.

L’impression 3D est d’abord utilisée pour la formulation de différents produits pharmaceutiques, notamment des implants. En effet, la fabrication de dispositifs pharmaceutiques oraux (« pilules ») n’est effectuée globalement que depuis une dizaine d’années. Elle représente encore à ce jour un faible pourcentage des publications produites concernant l’impression 3D et la production de médicaments.

Dans l’optique de prouver les avantages et les capacités de la technologie d’impression 3D pour l’industrie pharmaceutique, plusieurs tentatives de validation ont été faites. Par exemple, des médicaments standards commerciaux fabriqués de manière traditionnelle, par compression directe, ont été reproduits de manière très fidèle (17). Aussi tôt qu’en 2000 (18), il est montré que les propriétés de relargage des pilules imprimées peuvent être contrôlées à partir des paramètres d’impression 3D (15,19). Par exemple, la densité d’impression – contrôlée à partir du paramètre de remplissage du logiciel de l’imprimante 3D – modifie le profil de relargage, donc l’action du médicament (20). Cette nouvelle modulabilité représente l’atout majeur de cette technologie pour l’industrie pharmaceutique. En effet, le fait de

pouvoir modifier le produit sur demande est très prometteur – pour la médecine personnalisée, par exemple.

En observant conjointement les Figure 1 et Figure 2, il est possible d’imaginer que le nombre de publications ayant trait au développement de formulations orales par l’utilisation combinée de l’impression 3D et l’extrusion de fondus est encore plus faible. Cependant, grâce aux avantages des deux technologies, il paraît seulement dans l’ordre des choses de tenter leur agencement pour la production de médicaments. Utilisées conjointement, elles permettraient de fabriquer des « pilules » de manière quasi continue, dont les propriétés peuvent être modifiées au besoin par les conditions de mise en forme et les paramètres d’impression. Ainsi, la mise en forme serait simplifiée par rapport aux méthodes traditionnelles et la flexibilité des produits augmentée.

## **Objectifs généraux & structure du mémoire**

Les objectifs du projet sont d’utiliser les technologies d’impression 3D et d’extrusion de fondus afin de produire un dispositif pharmaceutique modèle. La conception de l’objet imprimé comme telle pourra servir de preuve de concept en plus de permettre de développer et d’approfondir certaines notions de fabrication pharmaceutique en lien avec ces nouvelles technologies. Les objectifs spécifiques seront présentés à la fin du chapitre suivant.

Au chapitre premier sont présentés les concepts théoriques impliqués dans l’utilisation des différentes technologies ainsi que dans l’ébauche de la suite d’étapes expérimentales à effectuer pour la réalisation du projet. Au chapitre second sont décrites les méthodes expérimentales utilisées. Les résultats à l’issue de celles-ci sont discutés au chapitre troisième. Le dernier chapitre conclut ce mémoire en rappelant les principaux objectifs fixés ainsi que les résultats obtenus. Ils sont alors mis en perspective et les avenues de recherche qui en découlent sont brièvement discutées.

# Chapitre 1

## Théorie

Ce chapitre présente la théorie supportant le projet de recherche et permettant une compréhension des méthodes utilisées. Les différents concepts sont exposés de manière générale et concise, en plus de fournir une brève revue de la littérature dans ce domaine.

### 1.1 Introduction

Tout d'abord, avant de considérer les développements qui sont faits en formulation pharmaceutique, certains concepts de base et prérequis de cette science sont présentés

#### 1.1.1 Formulation pharmaceutique

##### Généralités et définitions

La conception et la mise en forme de médicaments sont assurées par la formulation pharmaceutique, une branche de la pharmacie. Les formulateurs s'assurent de concevoir des produits pharmaceutiques efficaces et sécuritaires pour les consommateurs. Pour ce faire, certains critères doivent être respectés, tels la dose et le type de relargage du principe actif (PA).

Le PA est le composé entraînant un effet physiologique. La nature de son effet, bénéfique ou toxique, est déterminée par sa concentration. Le médicament – entraînant un effet physiologique bénéfique pour le consommateur – doit donc contenir une dose précise du PA. La fenêtre entre les concentrations auxquelles un PA entraîne cet effet bénéfique se nomme la « fenêtre thérapeutique ». Une concentration en-deçà ou au-dessus des limites de cette fenêtre

entraîne aucun effet ou l'apparition d'effets toxiques, respectivement. Une telle fenêtre est schématisée à la Figure 3 (partie de gauche) à la sous-section suivante.

Les formes des médicaments sont diverses : elles peuvent être définies par la voie d'administration dans l'organisme (intraveineuse, suppositoire, orale, etc.) et par leur forme physique (dispersion colloïdale, solide, gazeuse, etc.). De manière générale, la voie d'administration orale est préférée (21) puisque, entre autres, elle est non invasive pour l'organisme. Dans le cadre de ce projet, la conception de « pilules » (appelées « dispositifs ») par impression 3D est visée. Ainsi, par soucis de simplicité, les concepts théoriques et les exemples seront liés à cette forme pharmaceutique précise, soit solide et destinée à la consommation par la voie orale.

Enfin, les produits pharmaceutiques conçus doivent être approuvés par les agences réglementaires appropriées – Santé Canada ou la FDA (*Food and Drug Administration* aux États-Unis), par exemple – afin d'en permettre la commercialisation. Les différentes balises qui doivent être respectées – en termes de qualité, relargage, etc. – pour qu'un produit soit conforme sont établies par ces organisations et sont donc prises en compte lors de la formulation.

#### Relargage et sécurité

En plus de la dose de PA, l'action du médicament est influencée par le type de relargage qu'il présente. Ainsi, ce dernier affecte directement l'efficacité et la sécurité. La figure ci-dessous illustre ce concept.

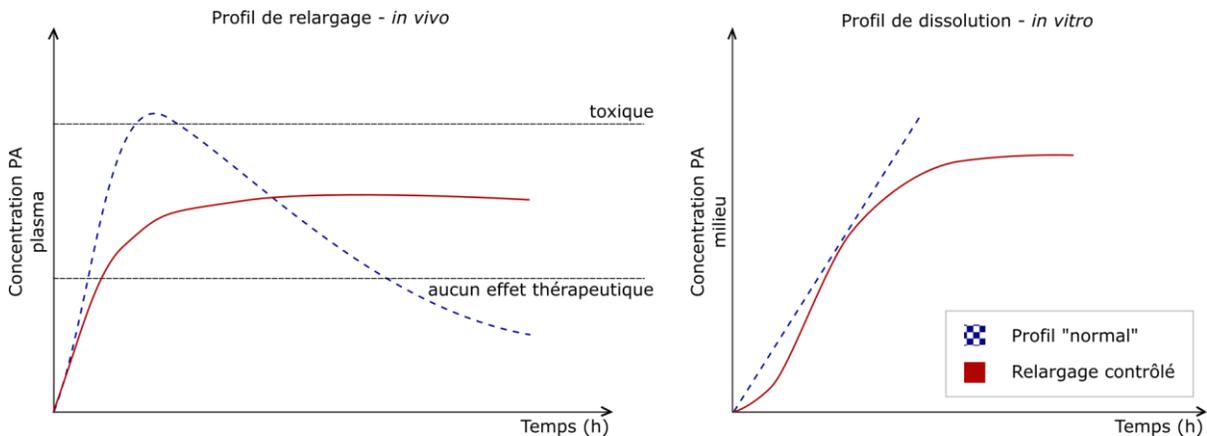


Figure 3 – Schémas de profils de relargage conventionnel vs contrôlé (soutenu) d'un principe actif. Le graphique de gauche représente la concentration du composé dans l'organisme (i.e. plasma sanguin) – résultats de tests de dissolution *in vivo*. Le graphique de droite représente les résultats de tests de dissolution *in vitro*.

Au graphique de gauche à la figure ci-dessus, on remarque que la durée de l'action thérapeutique obtenue de la formulation qui propose un relargage « contrôlé » est maximisée par rapport à celle présentant un relargage « normal ». Les profils de relargage (ou de dissolution) à partir des deux formulations peuvent être observés au graphique de droite sur cette même figure. Les différences entre les deux modes de dissolution pour un même PA sont responsables des variations au niveau des effets physiologiques engendrés – de l'action thérapeutique.

Le relargage d'un PA à partir d'un dispositif est contrôlé afin de maximiser les effets bénéfiques et d'éviter le plus possible les effets indésirables. Il peut l'être de différentes manières : L'activité peut être retardée, la durée d'action peut être modifiée, le relargage peut se produire à un endroit précis ou selon des conditions physiologiques particulières. Un profil de relargage contrôlé peut ainsi rendre un médicament dangereux plus sécuritaire ou en améliorer son côté pratique. Par exemple, un comprimé à relargage soutenu qui permet un effet thérapeutique de douze heures par rapport au comprimé standard dont l'effet dure quatre heures permet d'améliorer la commodité du produit. Un meilleur accord patient-médicament peut ainsi être obtenu et la portée des effets thérapeutiques souhaités est augmentée (22).

Lors du développement d'un produit pharmaceutique, les propriétés pharmacologiques des PAs sont prises en compte. Notamment, les renseignements quant aux doses efficaces et toxiques, aux mécanismes d'action, à la biodisponibilité et au site d'absorption du composé sont considérés. Ceci assure qu'il y ait une cohérence entre l'action du PA et la formulation conçue, avec ses propriétés de relargage. Ainsi, un PA dont l'absorption est rapide et la demi-vie est courte pourrait être formulé de manière à ce que le médicament présente un relargage soutenu. L'explication en détails des phénomènes biologiques et pharmacologiques mentionnés n'est pas visée dans le cadre de ce mémoire. Les données pharmacologiques importantes par rapport aux composés à formuler sont accessibles par les pharmacopées des différentes agences de réglementation – par exemple, la pharmacopée américaine aux États-Unis, *USP*. Chaque PA connu est effectivement répertorié dans ces documents.

Les propriétés de relargage du dispositif proviennent des propriétés physiques et chimiques du matériau duquel il est fait. Celles-ci proviennent, à leur tour, des propriétés de ses composantes et de la nature de leurs interactions. Les composantes comprennent les excipients (ingrédients non actifs) et le composé actif. En général, les produits pharmaceutiques oraux sont fabriqués avec des excipients non toxiques ; biocompatibles ; solubles ou insolubles (22). Les excipients pharmaceutiques utilisés sont bien souvent des polymères, de longues chaînes d'unités monomériques répétées. Ils sont utilisés principalement pour les propriétés de relargage qu'ils peuvent fournir à la formulation et pour la stabilisation du composé. D'autres excipients, des adjuvants, peuvent être ajoutés au mélange afin d'en faciliter la mise en forme. En effet, les propriétés du mélange influencent également les procédés de fabrication. La prise en compte de l'influence de chacune des composantes est donc nécessaire afin que des produits pharmaceutiques adéquats puissent être conçus et les objectifs thérapeutiques atteints.

### Tests de dissolution

Les tests de dissolution permettent de caractériser le relargage des produits pharmaceutiques et vérifier l'atteinte des caractéristiques de relargage voulues. La concentration du composé relâché dans le milieu de dissolution permet de tracer le profil de relargage en fonction du

temps et des conditions du test. Le caractère « soutenu » ou « retardé » du relargage peut ainsi être confirmé, tel que schématisé à droite à la Figure 3.

Généralement, les tests de dissolution simulent l'utilisation du dispositif afin d'en observer le comportement : ils sont réalisés selon des conditions – durée, température, agitation, etc. – et dans des milieux qui miment l'environnement dans lequel le médicament devrait être administré. Ainsi, des conditions mimant le transit gastro-intestinal sont utilisées pour les tests d'un dispositif destiné à la consommation orale.

La nature exacte des tests à effectuer – conditions, durées, types d'appareils et de milieux – est décrite dans des guides normatifs tels que ceux précédemment mentionnés. L'objectif de ces documents est d'harmoniser les tests en exposant les prérequis pour chacun.<sup>3</sup> Les résultats à atteindre pour chaque type de formulation y sont également exposés. Par exemple, pour qu'une formulation soit considérée gastro-résistante ou « entérique », il est impératif que moins de 10 % massiques du PA aient été relargués durant la première phase (mimant l'environnement gastrique, à pH très bas) du test de dissolution (23). Bien entendu, selon les objectifs des tests, il est possible de n'observer le relargage qu'au travers l'une de ces phases ou d'utiliser des modèles d'une complexité variée.

### Matériaux et mise en forme

La conception de dispositifs à relargage contrôlé à partir d'un PA en particulier est possible grâce au choix judicieux des composantes et des méthodes de mise en forme. Les procédés de mise en forme sont effectivement en mesure d'influencer les propriétés du produit conçu et doivent donc être pris en compte dans le développement de la formulation. Les procédés utilisés dans ce projet pour la mise en forme seront exposés à la section suivante, « Mise en forme ». Les différentes composantes sont donc choisies pour leur convenabilité par rapport

---

<sup>3</sup> Le document « <711> Dissolution » de la convention de la pharmacopée américaine (23) est généralement consulté pour la description des montages et des conditions.

au PA et aux propriétés pharmacologiques qu'on désire obtenir ainsi que par rapport aux procédés de fabrication utilisés.

Les propriétés de relargage des médicaments sont fournies par les propriétés des composantes du matériau, y compris les plastifiants. En effet, ceux-ci – ou autres adjuvants – peuvent altérer les taux de relargage des PAs (6). Par exemple, le polyéthylène glycol (PEG), souvent utilisé comme plastifiant, est hydrosoluble et hygroscopique. Son incorporation dans un mélange a donc généralement pour effet d'augmenter l'hydratation du dispositif et d'ainsi augmenter le taux de dissolution à partir de celui-ci (24). Également, les propriétés du matériau sont en mesure d'affecter la mise en forme et, par le fait même, le relargage du PA (25). Par exemple, le recouvrement de pilules avec un même excipient pharmaceutique (polymère) de viscosités différentes (différents grades) peut modifier le profil de relargage du PA (26,27).

L'influence des propriétés individuelles des matériaux sur les mélanges et les formulations ainsi que les différents concepts théoriques qui y sont liés seront élaborés davantage à la section « Matériaux & polymères ». La sous-section suivante donne un aperçu du développement dans le domaine de la formulation pharmaceutique.

### **1.1.2 Développement en formulation**

#### Développement – différentes approches

Le développement en formulation pharmaceutique a pour but d'améliorer les produits pharmaceutiques ou leur conception. La recherche et le développement peuvent être faits à différents niveaux. Par exemple, ils peuvent être abordés d'un angle théorique ou expérimental. L'élaboration de modèles mathématiques servant à prévoir les différents impacts des paramètres de fabrication sur les dispositifs produits (27,28) ou pour caractériser les modes de dissolutions (29) est l'une des approches possibles. Des approches expérimentales ont plutôt servi d'exemple pour le présent projet.

La recherche peut être axée sur l'un des différents aspects de la fabrication de produits pharmaceutiques. Les matériaux et leurs mélanges, les divers procédés de fabrication ou les méthodes analytiques utilisées en sont des exemples. Ces différents axes sont présentés aux sous-sections suivantes, avec quelques exemples d'avancées qu'ils permettent.

### Analytique

Le développement des méthodes analytiques est un axe de recherche pertinent en formulation pharmaceutique. Les différents tests de dissolution sur les dispositifs produits peuvent être faits avec des méthodes ou des milieux différents. L'étude de différentes conditions pour ces tests a pu montrer que certains tampons permettent un meilleur contrôle des valeurs de pH du milieu tandis que d'autres sont considérés plus « biopertinents » grâce aux différents sels qu'ils comprennent (30,31). Ainsi, le choix d'une méthode analytique avancée, adaptée au développement d'une formulation en particulier, peut être fait. Par ailleurs, les profils de dissolution permettent de déduire les mécanismes impliqués dans le relargage d'un PA. Les mécanismes de solubilisation, de transport, de formation de gels ou d'interfaces dispositif-solvant (médium de dissolution) peuvent également être étudiés en détail dans le but d'approfondir leur compréhension (32).

### Méthodes de fabrication

De nombreuses études sont publiées chaque année faisant état de nouvelles méthodes de fabrication ou proposant des ajustements à des méthodes existantes. De nouvelles technologies peuvent également être étudiées en profondeur. Ainsi, leurs impacts sur les produits pharmaceutiques peuvent être étudiés et la compréhension des phénomènes impliqués dans leur utilisation peut être développée. Bien que ce projet soit basé sur l'utilisation de ce type de technologies – l'extrusion de fondus et l'impression 3D – l'étude en profondeur des phénomènes qui s'y produisent n'est pas effectuée.

Certaines avancées n'auraient pu être faites, aussi simplement, avec l'utilisation des méthodes de fabrication traditionnelles. Notamment, une fabrication simple et rapide d'une multitude de formes de dispositifs à partir d'un même matériau est permise par l'utilisation

des nouvelles technologies. Par exemple, dans un article publié en 2015, Goyanes et al. étudie l'effet de la forme sur le relargage d'un PA (1). Les différents dispositifs de formes différentes – cinq – sont conçues de manière à avoir une masse constante, une surface constante ou un ratio surface/volume constant. Dans cette étude, le relargage du paracétamol – par un mécanisme d'érosion – semble davantage influencé par le ratio surface/volume que par la surface uniquement. Globalement, ce type d'études permet d'améliorer la conception de nouveaux médicaments, permettant le choix rationnel de la forme à produire en fonction des propriétés de relargage désirées.

De plus, des dispositifs qui possèdent des distributions particulières du matériau ou du PA peuvent être fabriqués. Par exemple, plusieurs PAs, présentant des propriétés ou mécanismes de relargage distincts, peuvent être incorporés dans un même dispositif (16,34). En effectuant différents mélanges de composantes et en les positionnant à différents endroits dans la formulation, des dispositifs avec des profils de relargage complexes sont conçus. La possibilité de moduler le relargage davantage, plus finement – et ce pour plusieurs PAs – au sein d'un même dispositif est considéré comme un pas de l'avant dans la conception de médicaments personnalisés.

Toute nouvelle méthode de fabrication doit bien entendu être validée. À cet effet, la reproduction conforme d'un médicament standard peut être tentée. Les résultats issus des analyses de la nouvelle formulation peuvent être comparés à ceux des formulations déjà existantes et leur conformité permet d'appuyer directement la nouvelle méthode de fabrication. Dans tous les cas, le choix de composés modèles doit être raisonnable. Afin de démontrer qu'une technique particulière permet la mise en forme d'un PA hydrophobe, l'utilisation d'un composé modèle hydrophobe est essentielle. À l'inverse, le choix d'un PA sensible à la chaleur est peu avisé pour tester la mise en forme par impression 3D, qui doit chauffer les matériaux à des températures élevées (20).

### Matériaux

L'étude des matériaux en lien avec le développement de la formulation pharmaceutique peut être faite selon différents angles. Quelques exemples sont présentés aux paragraphes suivants. Les effets des procédés de mise en forme sur les matériaux seront plutôt discutés à la section « Mise en forme ». De plus amples détails concernant les propriétés et l'impact des matériaux sur la formulation seront donnés à la section « Matériaux & polymères ».

De manière générale, le passage de l'industrie des méthodes traditionnelles aux plus récentes technologies comme l'impression 3D requiert l'adaptation des composantes. Traditionnellement, avec la fabrication de pilules par compression directe, la compressibilité des matériaux utilisés est considérée. Maintenant, avec les méthodes thermiques d'extrusion de fondus et d'impression 3D, leurs propriétés thermiques doivent plutôt être considérées. Par ailleurs, les divers excipients utilisés traditionnellement ne peuvent plus l'être de la même manière, avec les mêmes adjuvants. Par exemple, certains lubrifiants utilisés pour la compression ne sont plus nécessaires pour la production de filaments pharmaceutiques pour impression 3D.

L'extrusion de fondus étant déjà utilisée en formulation pharmaceutique depuis quelques décennies, une grande gamme de matériaux, polymères et adjuvants sont déjà connus et peuvent être utilisés avec cette technologie (7,35,36). Cependant, leur utilisation en extrusion seule ne garantit pas un passage vers la technologie d'impression 3D. Ainsi, le développement au niveau du potentiel d'utilisation des matériaux pour les deux technologies doit être fait : les mélanges et les conditions de mise en forme doivent être adaptés. À ce jour, encore peu de travaux sur l'adaptation d'excipients pharmaceutiques ont été effectués (37).

De pair avec l'utilisation de nouvelles technologies, l'étude des formes physiques des matériaux conçus a permis de prouver que la distribution et la forme physique du PA dans la matrice de polymère affectent le relargage. Plus spécifiquement, la biodisponibilité et la solubilité d'un PA peuvent être améliorées par la formation d'une dispersion solide amorphe par extrusion de fondus (36–39). En effet, l'augmentation de l'énergie du PA liée à sa forme amorphe améliore son affinité avec le milieu de dissolution en comparaison avec sa forme cristalline, plus stable en soi et donc moins soluble (36,40).

Les mécanismes de relargage – déduits à partir des tests de dissolution – peuvent également être liés aux propriétés des matériaux. Les deux principaux mécanismes par lesquels un PA est relargué à partir d'un dispositif pharmaceutique sont l'érosion et la diffusion (18). L'érosion provient de la dissolution ou de la dégradation, à la surface du dispositif, du matériau dans lequel le PA est distribué. La diffusion comporte plutôt la dissolution du PA dans le médium de dissolution au fur et à mesure que celui-ci pénètre à l'intérieur de l'objet ou qu'il diffuse vers l'extérieur. Bien souvent, une combinaison des deux mécanismes se produit au même moment. Pour un dispositif duquel le mécanisme de relargage dominant est l'érosion, le contenu en polymère influence directement la durée totale, le délai avant ainsi que le taux de relargage ; Pour un dispositif dont le relargage est majoritairement contrôlé par la diffusion, la diffusivité du PA au sein du dispositif dépend plutôt de la fraction volumique du polymère dans le mélange (18). La diffusion d'un PA peut être accélérée grâce à l'érosion du dispositif et la quantité de PA soluble dans le médium de dissolution contenue dans un dispositif peut augmenter son taux d'érosion.

La stabilité des composantes et des mélanges produits par les nouvelles technologies peut également être étudiée (38). Des études de vieillissement des filaments et des pilules produits permettent de déterminer l'influence de la température et de l'humidité sur la stabilité d'un produit pharmaceutique durant l'entreposage. Ce type de travaux a permis de montrer que la stabilité d'une pilule à base de PEO (oxyde de poly(éthylène)) produite par extrusion de fondus est influencée par les conditions d'entreposage, les températures de fabrication ainsi que la masse moléculaire du polymère (39). Ceci met en lumière l'importance du choix des conditions de fabrication, en plus des polymères adéquats, pour la conception des produits pharmaceutiques.

## **1.2 Mise en forme**

Dans cette section sont expliqués le fonctionnement des technologies de mise en forme d'extrusion de fondus et d'impression tridimensionnelle par dépôt de filaments. Les concepts théoriques principaux qui y sont liés sont également soulignés.

### 1.2.1 Extrusion de fondus

Dans le cadre du présent projet, la technologie d'extrusion de fondus est utilisée pour la mise en forme des filaments pharmaceutiques – contenant le PA – pour impression 3D. Le fonctionnement de l'extrusion de fondus est présenté aux paragraphes suivants.

#### Fonctionnement

La fabrication des filaments pour impression 3D est effectuée industriellement par extrusion de fondus. Une ligne d'extrusion standard est illustrée à la figure ci-dessous.

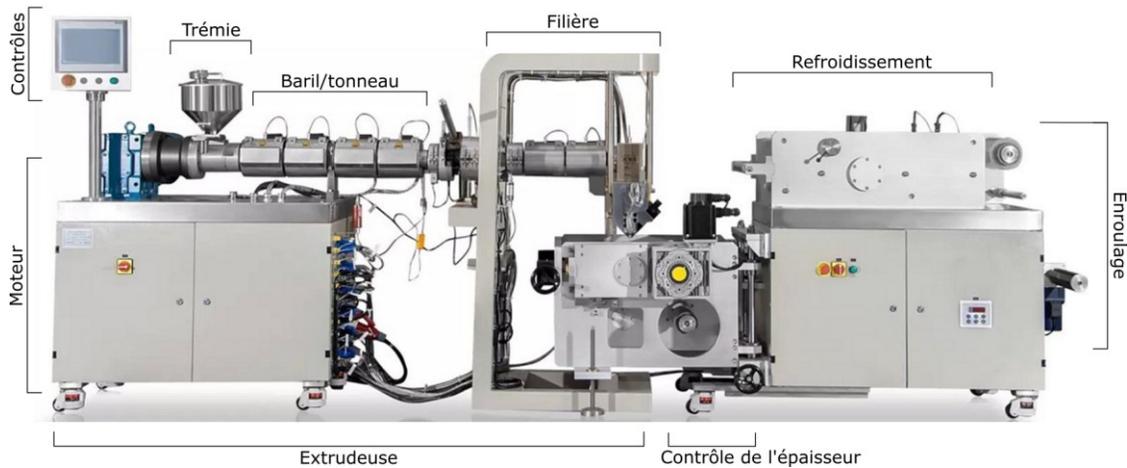


Figure 4 – Ligne d'extrusion standard et ses principales parties identifiées

À l'extrudeuse comme telle sont joints différents modules : Contrôle de l'épaisseur de l'extrudât ; système de refroidissement (souvent un bain) et système d'enroulage. Bien qu'ils ne fassent pas partie intégrante de l'extrudeuse, ils sont communément utilisés. De tels modules n'ont pas été utilisés dans le cadre du projet de recherche et ne seront donc pas décrits davantage.

En extrusion, c'est le passage du matériel au travers une filière – un embout d'une forme particulière – qui est responsable de la mise en forme. À cette fin, l'extrudeuse exerce une pression sur le matériel par le biais de la rotation continue d'une ou plusieurs vis d'Archimède – sans fin. Une pression suffisamment élevée est nécessaire pour pousser le

matériau au travers la filière et que celle-ci lui confère la forme voulue. Pour la formation de filaments, la filière est constituée d'une ou de plusieurs ouverture(s) circulaire(s).

En extrusion de fondus, le matériel est chauffé au sein du baril. Ainsi, des matériaux thermoplastiques peuvent être mis en forme : Ils peuvent être fondus avec l'augmentation de la température, ce qui permet leur écoulement dans la filière. Les principes d'exercice de pression, de fonte et de convoyage dans l'extrudeuse avec un matériau thermoplastique sont illustrés à la figure ci-dessous.

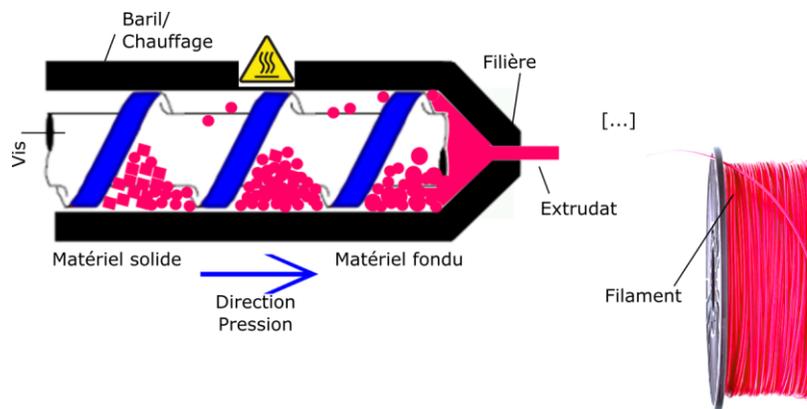


Figure 5 – Schéma du fonctionnement d'une extrudeuse. Fonte du matériel ; pression vers la filière ; formation d'un filament/extrudât.

Le matériel sous forme solide est d'abord introduit dans le baril par la trémie. La rotation continue de la vis entraîne le matériel vers le devant de l'extrudeuse. Au cours de sa progression dans le tonneau chauffé, la viscosité du matériel thermoplastique diminue. La pression générée à l'approche de la filière – par les forces de cisaillement et la viscosité du mélange – pousse le matériau fluidifié à sortir de l'extrudeuse. L'extrudât, pour la formation d'un filament, est alors entraîné, mesuré, refroidi et enroulé avec des équipements tels que ceux présentés à la Figure 4. La perte de fluidité du matériau thermoplastique lors du refroidissement lui permet de conserver la forme donnée par l'extrusion.

### Géométrie

La propension de la vis à être en mesure de bien convoier le matériel, engendrer une pression ou effectuer un mélange dépend de sa géométrie. En effet, certaines sections de vis peuvent être davantage utilisées pour le malaxage tandis que d'autres sont plus appropriées pour le convoyage. Leurs géométries et la géométrie de l'instrument comme tel influencent ainsi la mise en forme. Les vis des extrudeuses peuvent donc être modulables et adaptées au mélange à mettre en forme. Par exemple, de plus longues vis dans un baril comprenant de multiples zones de chauffage permettent un fin ajustement des conditions de mise en forme.

Le schéma à la Figure 5 présente l'intérieur d'une extrudeuse avec une seule vis. Ce type d'extrudeuse, dite « monovis », est plus adaptée pour le convoyage du matériel et l'application de pression. Elle fonctionne ainsi comme un piston. Une extrudeuse « bivis », munie de deux vis – qui peuvent tourner dans le même sens ou dans le sens contraire l'une par rapport à l'autre –, est plus adaptée pour le mélange du matériel. La contribution des deux vis d'Archimède au sein d'un même baril modifie le parcours en plus d'augmenter le cisaillement du matériel par rapport à une monovis. Ainsi, son action de malaxage et d'incorporation des composantes est plus importante (40).

#### Autres dépendances et paramètres importants

Tel que mentionné précédemment, la mise en forme d'un matériau par extrusion de fondus nécessite qu'une pression soit ressentie au bout de l'extrudeuse. Cette pression est dépendante de la viscosité du matériau extrudé ainsi que de la vitesse de rotation des vis. Elle influence directement le débit de sortie de l'extrudât. La viscosité du matériau influence également la qualité du mélange et du matériau produit. Puisque la viscosité d'un matériau thermoplastique est dépendante de la température, celle-ci et la vitesse de rotation des vis d'Archimède sont les paramètres variables principaux dont on doit se soucier lors de l'extrusion.

La vitesse doit être telle que la pression générée soit suffisante à la sortie du matériau sans qu'elle ne nuise à la rotation des vis. En effet, une vitesse trop élevée pourrait augmenter significativement les forces de cisaillement au sein du matériau, ce qui nuirait à son

écoulement et pourrait causer une surcharge du moteur. D'un autre côté, un débit insuffisant pour la mise en forme adéquate pourrait être causé par une vitesse de rotation trop basse.

Pour que la pression puisse être générée par la rotation des vis d'Archimède, la viscosité du matériel doit être adéquate. Un matériau trop fluide n'engendrerait pas une pression suffisante et ne pourrait pas être mis en forme par extrusion. Par ailleurs, un tel matériau compromettrait la mise en forme par son incapacité à se solidifier et maintenir la forme une fois refroidi. À l'inverse, un matériau trop visqueux ne pourrait pas être extrudé puisqu'il demanderait trop de force au moteur. La dépendance en température de la viscosité d'un matériau thermoplastique est illustrée sous forme de schéma à la figure ci-dessous.

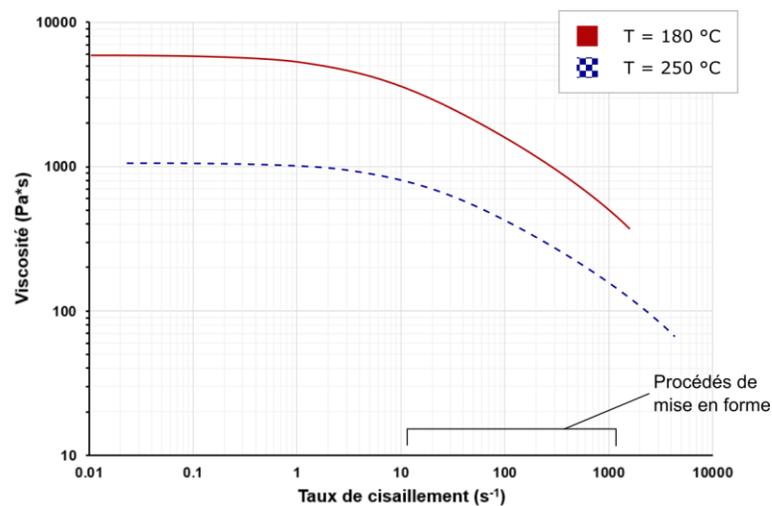


Figure 6 – Dépendance en température de la viscosité d'un polymère thermoplastique rhéofluidifiant.

Par ce graphique, on comprend que la viscosité d'un même matériau, chauffé à une température supérieure, est moindre. Ainsi, sa mise en forme par extrusion de fondus est facilitée. Le refroidissement du matériau à la sortie de l'extrudeuse entraîne sa perte de fluidité et ainsi sa solidification.

Les polymères thermoplastiques en phase vitreuse, avant d'être chauffés, présentent une viscosité trop élevée pour permettre l'extrusion. Une fois fluidifiés, leur écoulement et leur malaxage sont possibles. Leurs viscosités, même réduites par la température, sont suffisantes

pour la génération d'une pression adéquate pour la mise en forme. En effet, les polymères thermoplastiques dans cet état présentent généralement une viscosité de l'ordre d'environ 1000 Pa\*s.<sup>4</sup>

#### Impact sur la forme produite

L'utilisation de l'extrusion pour la mise en forme permet la formation de mélanges homogènes. En effet, dû au malaxage au sein de l'extrudeuse, les différentes composantes sont finement dispersées et entrent en contact les unes avec les autres. La formation d'interactions intermoléculaires est donc favorisée. C'est par ce principe que l'extrusion de fondus permet la solubilisation d'un PA au sein d'une matrice de polymères. Des produits pharmaceutiques présentant de meilleures propriétés peuvent ainsi être formés (41,42).

#### Extrudeuse utilisée

À la figure ci-dessous, l'extrudeuse utilisée pour la formation des filaments pharmaceutiques dans le cadre du présent projet est illustrée.

---

<sup>4</sup> Notes du cours GCH 746 – Ingénierie des Polymères par Pr. Huneault, Université de Sherbrooke, 2016

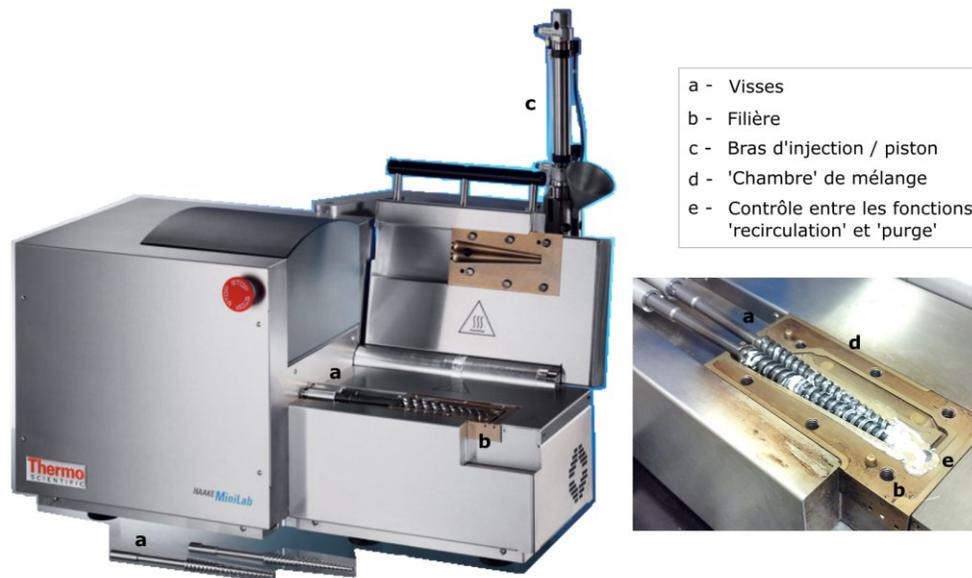


Figure 7 – Image de l’extrudeuse HAAKE MiniLab CTW 5 Rheomex de Thermo Scientific (gauche) et photographie de l’intérieur après une extrusion (droite). Les vis de contra-rotation sont utilisées. Le mode « purge » est sélectionné – il n’y a pas de matériel dans la chambre de mélange (d).

À droite à la Figure 7, on peut voir une photographie de la chambre de mélange (d). L’extrudeuse HAAKE MiniLab CTW 5 Rheomex (Thermo Scientific) (MiniLab) permet normalement la recirculation interne du matériel extrudé, favorisant ainsi la qualité du mélange des composantes. En effet, un des contrôles de l’appareil permet de sélectionner les modes « purge » ou « recirculation » : le clapet (e à la figure précédente) peut tourner et permettre le passage du matériau vers la filière ou vers la chambre de recirculation. Cependant, la fonction « recirculation » – la rotation du clapet – est défectueuse auprès de l’extrudeuse utilisée. Le matériel doit donc être recirculé manuellement afin d’obtenir tout de même un mélange adéquat des composantes. Cette procédure est détaillée au chapitre suivant, « Partie expérimentale ». L’impact de cette recirculation manuelle par rapport à ce qu’aurait pu être le mélange interne est ensuite brièvement discuté au chapitre subséquent, « Résultats et discussion ». Par ailleurs, les vis de l’extrudeuse sont d’une conception fixe : la géométrie de l’instrument ne peut être modifiée.

## 1.2.2 Impression tridimensionnelle

L'impression 3D est utilisée dans ce projet afin de fabriquer les dispositifs pharmaceutiques. Son fonctionnement est exposé aux paragraphes suivants.

### Fonctionnement

Il existe plusieurs types d'imprimantes 3D basées sur des technologies différentes (43). De manière générale, l'impression 3D est basée sur un principe de fabrication additive. En effet, une action répétée – comme l'ajout d'une couche de matériau d'une infime épaisseur – en un même endroit produira éventuellement un objet en 3D. L'objet en 3D qu'on désire produire est généralement une forme solide. Le matériau de départ peut se trouver sous différentes formes et, au final, il peut être solidifié de différentes manières. Notamment, l'évaporation d'un solvant ; le refroidissement d'un matériau thermoplastique ou la photopolymérisation sont des exemples de voies de solidification pour la formation de l'objet solide.

C'est la technologie « poudres & liants » qui est utilisée en formulation pharmaceutique depuis le plus longtemps, et avec laquelle le premier médicament imprimé en 3D approuvé par la FDA a été fabriqué (Spritam®). Ainsi, c'est avec cette technologie qu'a d'abord été montrée la modulabilité du temps de délai et des taux de relargage en fonction des paramètres d'impression (la quantité de polymère déposé, contenu dans le lit de poudre) (44). Également, des dispositifs au contenu et au dosage très uniformes et précis, au-delà des résultats qu'il était possible d'atteindre avec les procédés traditionnels de mélange et compression, ont pu être produits (18).

Avec cette technologie, le dépôt d'une solution liante sur un lit de poudre – à la manière d'une imprimante à jet d'encre –, de manière répétée, permet de former un objet en 3D. Après le dépôt de la solution liante, une nouvelle couche de poudre est déposée, et ainsi de suite. La technologie d'impression 3D la plus commune est celle du dépôt de fils fondus (FDM) avec laquelle un objet en trois dimensions est construit à partir d'un filament thermoplastique. C'est de cette technologie dont il est question dans le cadre de ce projet.

## FDM

Comme la technologie de poudre et liants, l'impression 3D de type FDM est basée sur un principe de fabrication additive : L'objet en 3D est conçu par le dépôt répété de couches de matériel sur deux dimensions. Le matériel déposé est un filament thermoplastique fluidifié à l'aide d'une buse chauffante, rattachée à la tête d'impression. Une imprimante 3D de ce type est illustrée à la Figure 8. L'imprimante illustrée est celle qui a été utilisée dans le cadre du projet.

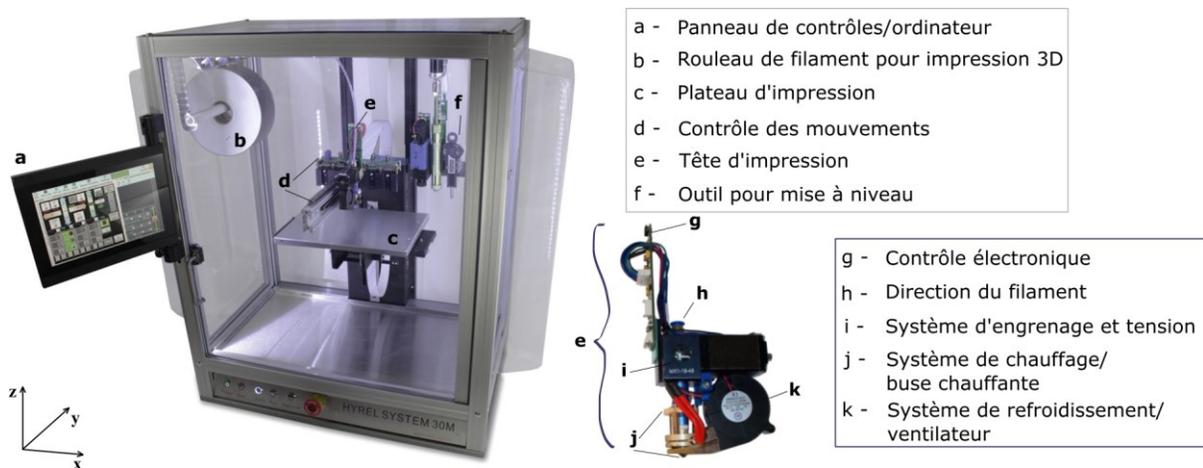


Figure 8 – Imprimante 3D de type FDM(System 30M, Hyrel 3D) à gauche et tête d'impression (MK1-250, Hyrel 3D) avec les différentes parties identifiées. (Images en provenance du site [www.hyrel3d.com](http://www.hyrel3d.com).)

De la même manière qu'avec l'extrusion de fondus, c'est le passage au travers une filière (dans ce cas-ci l'embout (buse) chauffé de la tête d'impression) qui est responsable de la mise en forme du matériau. Le matériau ramolli est ainsi déposé, couche par couche, selon les axes  $x$  et  $y$  sur le plateau d'impression. Celui-ci est également chauffé afin de permettre l'adhésion et la solidification du matériel à sa surface. En effet, la température du plateau d'impression est moindre par rapport à celle de la buse chauffante. La solidification peut également être encouragée par un apport d'air via le système de refroidissement (ventilateur).

Durant l'impression, la tête d'impression est déplacée le long du module de contrôle des mouvements selon l'axe  $y$ . Le plateau d'impression est quant à lui responsable des

mouvements dans les axes x et z. En effet, il se déplace latéralement (x) durant l'impression de chacune des couches et verticalement (z) entre chacune des couches. Le principe d'impression par fabrication additive est illustré à la Figure 9.

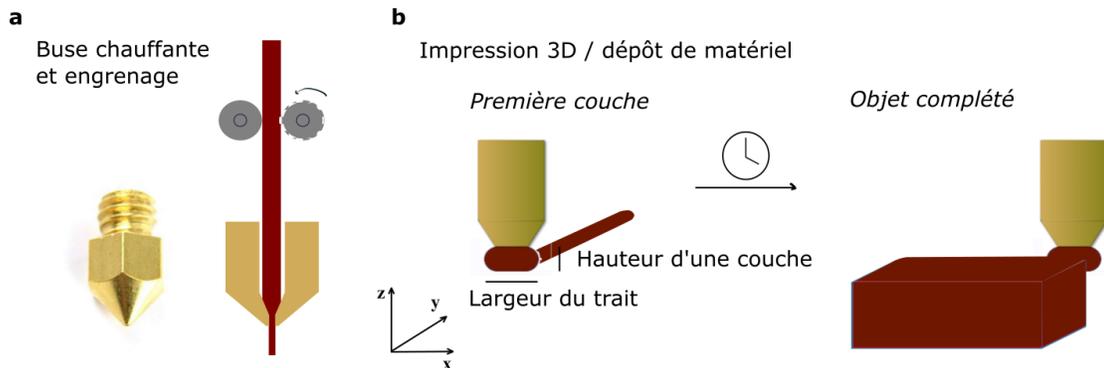


Figure 9 – Schéma d'une buse chauffante et fonctionnement de l'impression 3D (a et b) ; dépôt de couches sur 2D jusqu'à 3D.

Le modèle à imprimer est d'abord produit à l'aide d'un logiciel de dessin assisté par ordinateur (CAD) et exporté en format *.stl*. Ce fichier est ensuite importé dans le logiciel de tranchage de l'imprimante. Les mouvements que doit effectuer l'instrument afin d'imprimer l'objet y sont programmés.

Des informations liées au filament et aux conditions d'impression sont entrées au niveau du logiciel et un fichier de type « *g.code* » est produit. C'est ce code qui est lu par l'imprimante et détermine ses mouvements. Après sa production, le code est modifiable manuellement.<sup>5</sup> Également, certains des paramètres principaux (largeur et hauteur des traits, températures, etc.) peuvent être variés directement auprès du panneau de contrôle de l'imprimante. Ceci permet de modifier les conditions sans avoir à produire un nouveau fichier « *g.code* » à partir du logiciel pour chacun des incréments lors de l'optimisation de l'impression.

Par ailleurs, les différentes conditions d'impression doivent être modifiées et ajustées pour chacun des filaments de matériaux différents à imprimer. En effet, ceux-ci possèdent des

<sup>5</sup> De nombreuses ressources et groupes d'entraide sont accessibles via le *web* afin d'assister et d'informer ce type de manipulations.

propriétés distinctes et leur impression optimale nécessite l'ajustement des paramètres de manière individuelle.

### Dépendances et paramètres importants

Il existe un nombre important de paramètres qu'il est possible de modifier auprès de l'imprimante 3D. Quelques exemples saillants sont exposés dans cette sous-section, mais celle-ci ne consiste aucunement en une revue complète des possibilités que présentent l'impression 3D et sa programmation.

Les effets de la température sont les mêmes en impression 3D de type FDM qu'avec l'extrusion de fondus : chauffer le matériel diminue sa viscosité et permet sa mise en forme. Il est nécessaire que la mise en forme soit effectuée sous la température de dégradation thermique du matériau et que les températures de la tête d'impression et du plateau d'impression permettent une solidification adéquate du matériau pour qu'il conserve la forme conférée par l'impression 3D.

Auprès du logiciel, certains paramètres peuvent être variés afin d'influencer la division des couches et la programmation des mouvements de l'instrument. Par exemple, le motif avec lequel on souhaite que l'objet soit imprimé peut être déterminé. Il est possible de contrôler le dépôt des traits d'impression, la distance entre chacun des traits, l'angle entre les traits d'une couche vis-à-vis l'autre, l'épaisseur de chacun des traits, etc. Ces options permettent d'ajuster l'impression au matériau utilisé afin d'obtenir un résultat final adéquat. Par exemple, l'impression d'un matériau très fluide dont les traits déposés ont tendance à être très larges en comparaison avec ce qui est obtenu normalement à partir de la buse peut profiter d'un ajustement au niveau la distance entre les traits. La modification de la largeur du dépôt au niveau du logiciel entraîne automatiquement ce type d'ajustement : Les traits peuvent être déposés côte à côte, à la bonne distance les uns des autres et ceci améliore la qualité de l'impression.

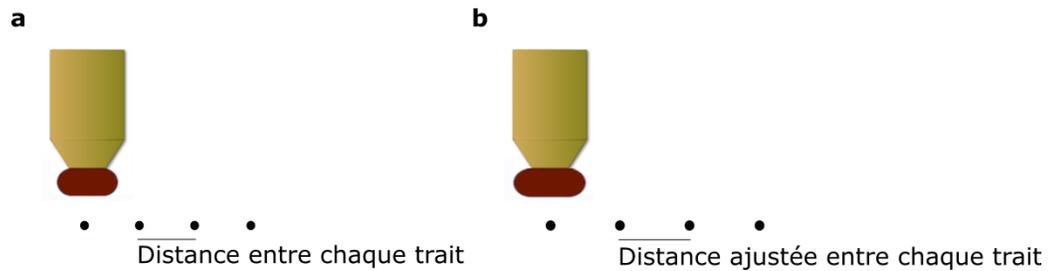


Figure 10 – Programmation de la largeur des traits déposés et ajustement de la distance entre eux. En b), la largeur du trait est plus grande qu'en a). Ainsi, la distance entre chacun des traits déposés est supérieure pour le matériau en b) par rapport à a).

Les mouvements programmés auprès du logiciel comprennent également ceux de l'engrenage de la tête d'impression, comme le sens (l'entraînement ou la rétraction) et la vitesse de rotation, les moments et les durées d'activité. Ces mouvements peuvent également être modifiés au besoin. Par exemple, l'entrée auprès du logiciel d'un diamètre de filament différent de 1.75 mm (sous « paramètres du filament ») engendre l'ajustement du mécanisme en conséquence : le volume de matériel qui doit être « consommé » pour une même impression est conservé. Ainsi, un filament de diamètre plus petit occasionnera au niveau du code une vitesse d'alimentation de l'extrudeur supérieure et vice versa. Ceci est schématisé à la figure ci-dessous.

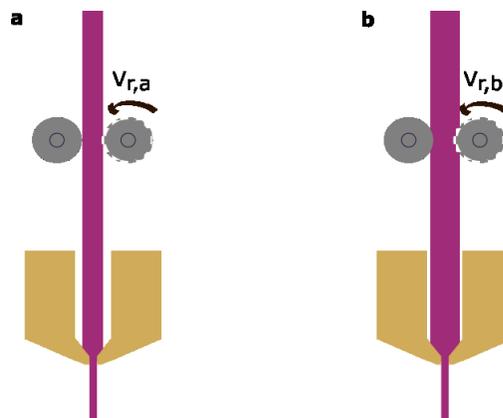


Figure 11 – Schéma représentant l'ajustement des vitesses d'alimentation dans le cas de filaments de diamètres différents ; a) et b) représentent un filament plus fin ou plus épais que le 1.75 mm recommandé, par exemple 1.70 mm (a) et 1.80 mm (b). Suite à l'entrée des

valeurs de diamètre au niveau du logiciel, la vitesse de rotation de l'engrenage sera ajustée.  $V_{r,a}$  est plus grande que  $V_{r,b}$ .

Autrement, la qualité des filaments utilisés impacte nécessairement la qualité des objets imprimés. Un filament régulier, en composition, en densité et en diamètre, assure que celui-ci soit entraîné, fondu et déposé aussi régulièrement que possible par l'appareil.

### Influences sur le produit conçu

Avec la technologie d'impression 3D FDM, en 2014, le groupe de Goyanes *et al.* a démontré qu'il est possible de modifier le relargage d'un composé modèle en fonction des paramètres d'impression du filament. En effet, l'impact de la taille et la densité des dispositifs imprimés sur les profils de dissolution obtenus a été démontré (19).

Dans cette étude, la fluorescéine, utilisée comme composé modèle, a été incorporée dans un filament pour impression 3D commercial d'alcool polyvinylique (PVA) par diffusion passive à partir d'une solution d'éthanol. La fluorescéine n'étant pas un composé thermolabile, l'impression des dispositifs à 220 °C n'a pas engendré de manière importante la dégradation thermique du composé. Des objets d'une densité variable ont été imprimés en modifiant le facteur de remplissage des objets (*infill*). La variation de l'espacement entre les différents traits imprimés à l'intérieur de l'objet permet la production d'un objet en 3D dans lequel il y aura plus ou moins de matériel, tel que représenté à la Figure 12 a).

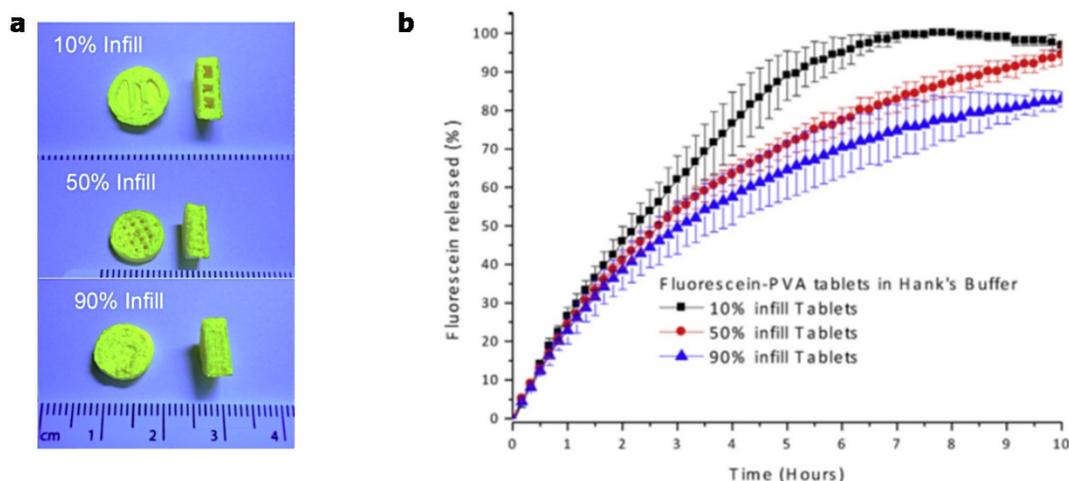


Figure 12 – Figure 4 (a) et figure 5 (b) de l'article de Goyanes *et al.* en 2014 démontrant l'impact de la densité d'impression sur le relargage d'un composé modèle. a) photographies d'un dispositif imprimé en 3D à différents remplissages (10, 50 et 90) % et b) profils de dissolution des dispositifs à différents remplissages dans un tampon de type *Hank's* modifié.

La figure ci-dessus présente des résultats issus de l'article de Goyanes *et al.*<sup>6</sup> On observe qu'un relargage plus lent est obtenu d'un objet de densité supérieure. Inversement, les espaces vides supplémentaires dans un dispositif de densité moindre permettent la pénétration du milieu de dissolution et l'accélèrent. Par ailleurs, la quantité maximale de fluorescéine n'a pas été relarguée durant les dix premières heures des tests de dissolution effectués, pour les dispositifs plus denses de 50 % et 90 % de remplissage. En effet, ceux-ci nécessitaient plutôt 15 h et 20 h pour la dissolution complète, respectivement.

### 1.3 Matériaux et polymères

Tel que présenté à la section d'introduction du présent chapitre, les caractéristiques de relargage sont conférées par les propriétés du matériau du dispositif ; les propriétés de ses composantes et leurs interactions intermoléculaires. Ainsi, les excipients sont choisis pour

<sup>6</sup> Reproductions avec autorisation.

leurs propriétés et les propriétés qu'ils sont en mesure de conférer à la formulation. Ces propos seront élaborés aux paragraphes suivants.

### Influence des propriétés individuelles

Les excipients peuvent être choisis pour les propriétés qu'ils fournissent à la formulation grâce à leurs propriétés chimiques. En effet, les propriétés d'une composante en particulier peuvent être portées aux propriétés du matériau formé. Par exemple, la conception d'un matériau duquel le relargage du PA est soutenu peut être faite à partir d'un excipient peu soluble. De la même manière, la gastro-résistance d'un dispositif peut être obtenue par l'utilisation d'un excipient non soluble en deçà de certaines valeurs de pH. Des excipients de ce type, Eudragit® L100 et Eudragit® S100 (L100 et S100), sont présentés à la figure ci-dessous.

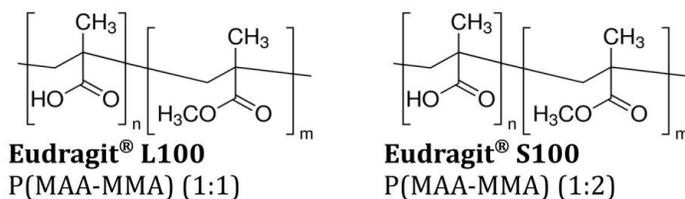


Figure 13 – Structures moléculaires des excipients pharmaceutiques Eudragit® L100 et Eudragit® S100, des polymères « anioniques », solubles à pH > 6 et pH > 7, respectivement.

Les polymères montrés à la Figure 13 sont des excipients pharmaceutiques gastro-résistants. Leur résistance à l'acide provient de leur structure moléculaire – de leurs groupements acides. En conditions très acides (comme à l'intérieur de l'estomac) ces groupements fonctionnels sont protonés et les polymères ne sont pas solubles. Au-dessus de valeurs de pH = 6 et pH = 7 respectivement, L100 et S100 sont déprotonés. Les polymères anioniques sont alors solubles dans le milieu aqueux et permettent de relâcher le PA du matériau.

Chacune des composantes ajoutées a un effet sur le relargage. Par exemple, une étude sur le retardement du relargage d'un composé modèle a pu souligner que l'utilisation de différents additifs (dodécylsulfate de sodium (SLS) ; l'acide stéarique (SA) ; le polymère Eudragit® RS-

100 et l'éthylcellulose (EC)) retarde différemment le début du relargage (33). Le caractère hydrophobe de l'éthylcellulose prévient la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du dispositif, retardant ainsi son érosion ou diminuant le taux de diffusion du composé actif.

### Mélanges, interactions et miscibilité

Lorsqu'on désire contrôler précisément les propriétés d'un matériau, il est important de prendre en considération les interactions entre ses composantes. L'utilisation d'un même excipient n'assure pas, par exemple, l'obtention d'un profil de relargage similaire lorsqu'utilisé pour formuler des PAs différents : les interactions intermoléculaires entre les différentes composantes et les propriétés du matériau généré sont responsables des différences obtenues. Par exemple, de très fortes interactions intermoléculaires entre le PA et les excipients peuvent ralentir le relargage. Par ailleurs, l'exploitation de ces interactions permet la stabilisation ou la protection d'un PA, autrement instable ou sensible, dans un matériau (45,46). À l'inverse, de trop faibles interactions peuvent causer une mauvaise distribution des composantes dans le matériau – par exemple la coalescence, la cristallisation ou éventuellement la dégradation du PA – et ainsi affecter négativement les propriétés de relargage et les procédés de mise en forme.

La miscibilité des composantes peut être définie comme leur capacité, à une concentration donnée, à former un matériau ne comprenant qu'une seule phase. Ainsi, si les composantes étaient non miscibles, le matériau obtenu comprendrait plusieurs phases. La miscibilité polymère-PA est fonction de la magnitude des interactions intermoléculaires entre eux (41). Les propriétés au niveau moléculaire de chacune des composantes déterminent le type et la force de ces interactions. Lors du choix des composantes, la maximisation des interactions excipient-composé est donc considérée.

Il existe plusieurs moyens pour tenter de prédire la miscibilité des composantes d'un mélange. Par exemple, les paramètres de solubilité – qui déterminent la solubilité aqueuse d'un produit – peuvent être calculés pour chacune des composantes et comparés entre eux. Selon la littérature, la proximité numérique des paramètres de solubilité des différentes

composantes est un bon indicateur de la miscibilité du mélange (47,48). Également, les caractères « donneur » ou « accepteur » de ponts hydrogènes des différents groupements des molécules ou polymères utilisés (HD et HA) peuvent être considérés (49–51). Ceci permet d'évaluer la propension des différentes composantes à former des liaisons hydrogène entre elles.

Les propriétés physiques du matériau sont également affectées par les interactions intermoléculaires entre les composantes et ceci influence directement la mise en forme : La modification des propriétés thermiques et rhéologiques impacte la manufacturabilité du mélange. L'extrusion, par exemple, est grandement influencée par les interactions polymère-PA, principalement les liaisons ioniques et ponts-H (25). Certains agents de remplissage utilisés avec les méthodes traditionnelles de fabrication, lorsqu'ajoutés à un mélange mis en forme par extrusion de fondus, ont pour effet d'augmenter sa viscosité (6). Un matériau plus visqueux nécessite d'être mis en forme à une température supérieure, ce qui peut être un désavantage en formulation pharmaceutique (52).

### Propriétés pour mise en forme

Tel que mentionné à la section « Mise en forme », les matériaux utilisés – le matériau du filament et ses composantes – doivent être des thermoplastiques : Ils doivent pouvoir être fluidifiés et solidifiés de manière réversible en fonction de la température. Tandis que les propriétés rhéologiques ont été introduites précédemment, les paragraphes suivants traitent des propriétés thermiques des polymères.

#### Thermiques

La température de transition vitreuse ( $T_g$ ) d'un polymère thermoplastique est la température caractéristique à laquelle il passe d'une phase « solide » (vitreuse) à « fluide » (visqueuse). La réduction de la viscosité du matériau est typique de ce changement.

Comme beaucoup de propriétés physiques, les transitions thermiques peuvent être expliquées à partir du niveau moléculaire. En effet, les propriétés du polymère – sa masse molaire, ses

groupements fonctionnels, le niveau d'enchevêtrement de ses chaînes, etc. – ont un impact sur cette transition. Les polymères sont constitués de chaînes plus ou moins longues de monomères, liés les uns à la suite des autres. Ils sont le plus souvent amorphes – i.e. leur arrangement est aléatoire et ne présente pas de motif répété de manière périodique – dû à leurs grandes masses moléculaires, la longueur de leurs chaînes et l'enchevêtrement de celles-ci. La Figure 14 présente un solide cristallin en comparaison avec un polymère amorphe.

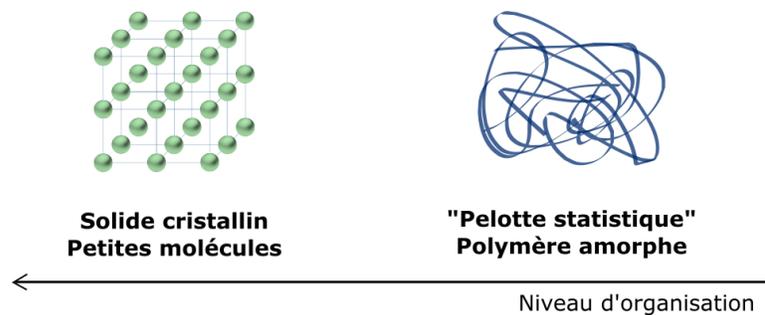


Figure 14 – Schéma comparatif entre l'organisation au sein d'un cristal et d'un polymère amorphe. La phase « solide » d'un polymère amorphe est l'état vitreux. L'enchevêtrement des chaînes de polymères prévient leur organisation spatiale périodique.

À basse température, les chaînes de polymère sont à toutes fins pratiques « figées » dans l'espace et ne peuvent pas bouger les unes par rapport aux autres. Les mouvements permis au niveau moléculaire ne sont pas suffisants pour engendrer la déstructuration du matériau. Celui-ci est alors très peu fluide et sa viscosité est généralement très élevée – c'est l'état vitreux. La  $T_g$  a lieu lorsque les mouvements des chaînes de polymère augmentent de manière à permettre leur réorganisation spatiale (relaxation) et leur écoulement. L'augmentation de la température a pour effet de fournir au système l'énergie suffisante pour permettre ces réorganisations au niveau moléculaire. Le polymère passe alors de l'état vitreux à un état plus fluide – visqueux : la viscosité du matériau diminue et il devient significativement plus flexible.

La quantité d'énergie nécessaire pour atteindre la  $T_g$  dépend de la facilité initiale des chaînes à se mouvoir. Le concept du « volume libre » dans un polymère explique sa facilité ou

difficulté à changer de phase. Selon ce concept, les bouts de chaînes de polymère et la présence d'impuretés – des petites molécules, par exemple – dans le matériau augmentent le volume libre. Lorsque celui-ci est plus grand au sein d'un polymère, les mouvements sont plus faciles et la transition de phase demande moins d'énergie. Ainsi, un polymère avec des chaînes plus courtes – avec plus de bouts de chaînes – a une  $T_g$  plus basse que le même polymère avec des chaînes plus longues. L'influence du volume libre sur la  $T_g$  est illustrée à la figure ci-dessous.

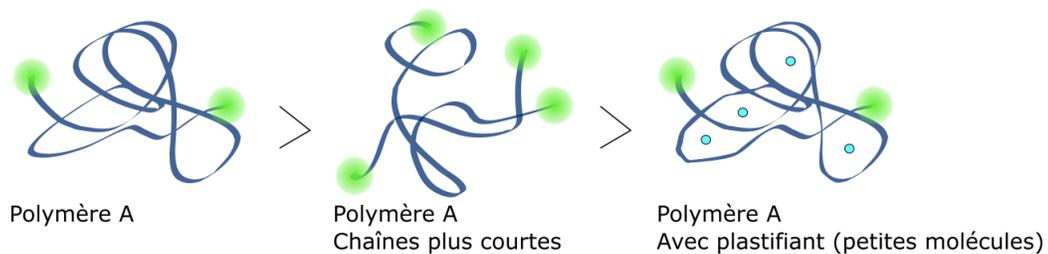


Figure 15 – Schéma de l'impact du volume libre sur la température de transition vitreuse d'un polymère.  $T_g$  décroissante de gauche à droite.

Dans le domaine de la mise en forme par extrusion de fondus et impression 3D, il y a une « règle de pouce » concernant les températures à utiliser par rapport aux températures de transitions : L'extrusion se fait à environ 30 °C au-dessus de la  $T_g$  tandis que l'impression 3D se fait à environ 50 °C au-dessus de celle-ci (52). Également, les températures de mise en forme doivent être inférieures aux températures de dégradation thermique afin que l'intégrité du matériau – donc ses propriétés de relargage – puisse être conservée. Ainsi, c'est principalement la  $T_g$  et la température de dégradation qui déterminent si les polymères thermoplastiques peuvent ou non être mis en forme par les méthodes thermiques choisies, et selon quelles conditions ils doivent être traités.

Les températures de transition peuvent être mesurées à l'aide de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Celle-ci permet également de confirmer la miscibilité des composantes. Quant à la température de dégradation, elle peut être mesurée à l'aide de l'analyse thermogravimétrique (TGA) qui permet d'observer la perte de masse d'un échantillon en

fonction de la température et donc d'observer sa dégradation. Le fonctionnement de la DSC est développé à la sous-section suivante.

### Plastification

La plastification a pour but d'améliorer la manufacturabilité du mélange. Elle est définie comme l'abaissement de sa  $T_g$  par l'ajout d'un plastifiant – une petite molécule ou un polymère de faible masse moléculaire. L'ajout du plastifiant a pour effet d'augmenter le volume libre, augmentant la mobilité des chaînes polymériques au sein du matériau. Ceci réduit la quantité d'énergie nécessaire à son passage en phase visqueuse et diminue la  $T_g$ .

Les excipients pharmaceutiques utilisés en extrusion de fondus nécessitent typiquement l'ajout d'un plastifiant (53,54). La faible  $T_g$  ou température de fusion du plastifiant a pour effet de réduire la  $T_g$  du mélange par sa contribution. En effet, lorsqu'un mélange d'un polymère et d'un plastifiant miscibles est effectué, une nouvelle  $T_g$  unique est obtenue pour le matériau produit. Celle-ci peut être estimée à l'aide de l'équation de Fox (Équation 1.1), où  $T_g$  est la nouvelle température de transition,  $\chi$  et  $T_{g}$  sont les fractions massiques et  $T_{g}$  respectives des polymères ou composantes a et b. Lorsque la  $T_g$  d'un plastifiant (liquide) est inconnue, on l'estime à  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  pour effectuer les calculs.

$$\frac{1}{T_g} = \frac{\chi_a}{T_{g,a}} + \frac{\chi_b}{T_{g,b}} \quad [1.1]$$

Tel que mentionné plus haut, les composantes ne peuvent être miscibles que selon certaines proportions. Lorsque les composantes sont miscibles, leurs températures de transitions individuelles ne sont plus retrouvées dans le mélange : seule la nouvelle transition est « effective ». Cependant, lorsque les deux composantes ne sont plus miscibles, on peut alors retrouver deux phases, et identifier deux transitions de phase. Par exemple, lorsqu'une trop forte concentration de plastifiant est incorporée, les transitions correspondant à la portion du polymère plastifié et à la fraction non miscible du plastifiant ( $T_g$  ou  $T_m$ ) sont observées. Les températures de fusion et de transition vitreuse ( $T_m$  et  $T_g$ ) des matériaux peuvent être identifiées par DSC. La plastification adéquate d'un polymère et la miscibilité de celui-ci

avec le plastifiant peuvent ainsi être suivies. À partir de ces informations, les différentes températures auxquelles devront être mis en forme les matériaux peuvent être estimées (20).

### DSC

La DSC mesure la différence de chaleur fournie à un échantillon en comparaison à un blanc (une capsule vide) afin de les maintenir à la même température. Les réarrangements de phase au sein de l'échantillon sont caractérisés par des changements au niveau du tracé de la différence de chaleur en fonction de la différence de température ( $\Delta H/\Delta T$ ). Un changement de pente indique une transition vitreuse tandis qu'un pic indique plutôt une cristallisation ou une fusion. La direction du signal, exothermique ou endothermique, nous informe de la nature de la transition – cristallisation ou fusion, respectivement. Un schéma du type de thermogrammes obtenus pour le mélange d'un polymère (excipient) et d'un plastifiant à différents ratios massiques est présenté à la Figure 16.

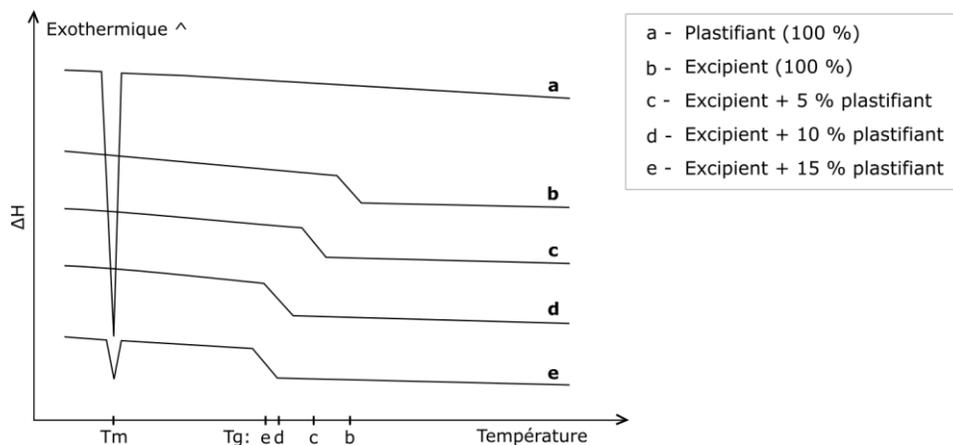


Figure 16 – Thermogrammes d'un mélange de polymère thermoplastique et plastifiant à différentes concentrations.

À la Figure 16, les tracés a et e présentent un signal de fusion pour le plastifiant. Entre les tracés c à e, la  $T_g$  du polymère (tracé b) est réduite par la plastification. La perte de miscibilité observée au tracé e indique que 15 % de plastifiant est un ratio trop élevé pour l'obtention d'un mélange miscible. En effet, la réapparition du signal de fusion du plastifiant seul – en plus de la présence de la  $T_g$  du polymère plastifié – indique une séparation de phases. Donc, à

partir de ces thermogrammes, on déduit que la proportion maximale miscible du plastifiant ajouté est entre 10 % et 15 %.

En somme, les analyses de DSC permettent d'identifier les nouvelles  $T_g$  des mélanges et d'observer la perte de miscibilité lorsqu'il y a lieu. L'analyse méthodique de plusieurs mélanges de différents ratios permet ainsi d'évaluer la convenance de l'incorporation d'un composé dans le mélange. Les fractions massiques idéales (ou maximales) des composantes pour chacun des mélanges peuvent être identifiées et ceci permet d'en optimiser le contenu et les conditions de mise en forme. Par ailleurs, certains effets de plastification ou anti-plastification peuvent survenir lors du mélange d'un PA avec un polymère (55–57) et ceux-ci peuvent être pris en compte ou exploités dans la conception de la formulation.

## 1.4 Objectifs et Hypothèses

L'objectif de ce projet est la mise en place d'une méthode de conception d'un dispositif pharmaceutique oral à relargage contrôlé à l'aide de la technologie d'impression 3D par dépôt de fils fondus (FDM). À cette fin, des filaments pharmaceutiques – matériau thermoplastique contenant un principe actif (PA) modèle – sont d'abord fabriqués par extrusion de fondus. Les propriétés thermiques des mélanges sont analysées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et analyse thermogravimétrique (TGA). Le profil de relargage du composé modèle à partir des matériaux et des dispositifs produits est ensuite évalué à l'aide de tests de dissolutions. Les différentes manipulations effectuées sont décrites au chapitre suivant, « Partie expérimentale ».

Les résultats obtenus fourniront une preuve de concept quant à la possibilité de modifier le profil de relargage à partir du contenu et/ou des paramètres d'impression 3D du dispositif. De plus, ils serviront de base sur laquelle il sera possible d'élaborer des expérimentations subséquentes sur le sujet et de futurs projets de recherche pourront être conçus. Par ailleurs, les connaissances et le savoir-faire acquis en lien avec les notions de mise en forme de dispositifs pharmaceutiques et les technologies de fabrication pourront être appliqués au développement d'autres dispositifs pour différents PAs et mélanges de matériaux.

Le composé modèle utilisé est la caféine. Les excipients pharmaceutiques choisis sont les produits Kollidon<sup>®</sup> 25, Kollidon<sup>®</sup> SR, Eudragit<sup>®</sup> L100 Eudragit<sup>®</sup> S100. Les plastifiants étudiés sont le poly(éthylène glycol) (PEG 4600) et le citrate de triéthyle (TEC). Par souci de simplicité, la justification du choix des diverses composantes pour la mise en forme du dispositif est présentée à la sous-section suivante, « Préformulation ».

### 1.4.1 Préformulation

La préformulation consiste en le choix judicieux des différents excipients qui seront mélangés avec le PA pour former le matériau à imprimer. Les différents choix sont faits en prenant en considération certains facteurs, notamment les propriétés thermiques et la miscibilité des composantes.

#### Principes actifs

Les composés pharmaceutiques modèles d'abord choisis pour ce projet sont l'acide L-ascorbique (vitamine C) et la caféine (illustrés à la Figure 17). Ce sont des composés hydrosolubles avec des températures de fusion suffisamment élevées – 190°C et 236°C, respectivement (58,59) – pour permettre, *a priori*, la mise en forme à l'aide des méthodes thermiques d'extrusion et d'impression 3D. Par ailleurs, la caféine a déjà été formulée à l'aide de la technologie d'extrusion de fondus (60). Toutefois, la température de fusion de la vitamine C correspond également à sa température de dégradation.<sup>7</sup> De plus, ce composé est très sensible à l'oxydation (58). Dû aux complications que cela peut engendrer, la formulation de la vitamine C a éventuellement été abandonnée. Les informations en lien avec ce composé ne sont donc pas présentées dans le corps de ce mémoire.

---

<sup>7</sup> O'Neil, M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 136 – Acide ascorbique -> Tm = 190-192 °C = Tdec

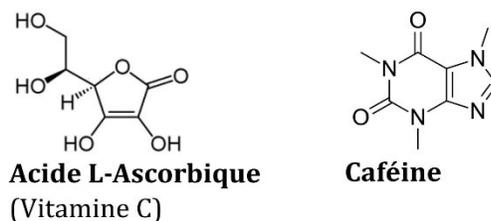


Figure 17 – Composés pharmaceutiques modèles choisis. La vitamine C est exclue du corps de ce mémoire.

### Excipients pharmaceutiques

Les excipients pharmaceutiques ont été sélectionnés pour leur potentielle affinité avec le composé modèle, les propriétés qu'ils peuvent fournir aux dispositifs ainsi que la possibilité de les mettre en forme avec les méthodes choisies.

Les excipients Kollidon<sup>®</sup> 25 et Kollidon<sup>®</sup> SR (K25 et KSR) sont des polymères amorphes utilisés pour la formulation de composés hydrosolubles. Le K25 est un polymère de poly(vinylpyrrolidone) (PVP) d'une masse moléculaire moyenne d'environ 30 000 tandis que le KSR est un mélange de deux polymères : poly(acétate de vinyle) (masse moyenne de 450 000) et PVP (masse moyenne de 50 000), dans un rapport massique de 8 :2. Ces polymères sont légèrement solubles et, par leur structure chimique, peuvent stabiliser les PAs qui y sont incorporés de manière matricielle (61). Le PVP a précédemment été utilisé dans le domaine de la formulation pharmaceutique pour des systèmes contenant différents composés solubles, notamment indométacine, nifedipine, lacidipine, et tolbutamide (49). Le KSR étant moins hydrosoluble que le K25, il fournit au dispositif un relargage soutenu du PA. Le K25 et le KSR ont tous deux déjà été utilisés pour la formulation par extrusion de fondus (49,52,62). Les excipients sont illustrés à la figure ci-dessous.

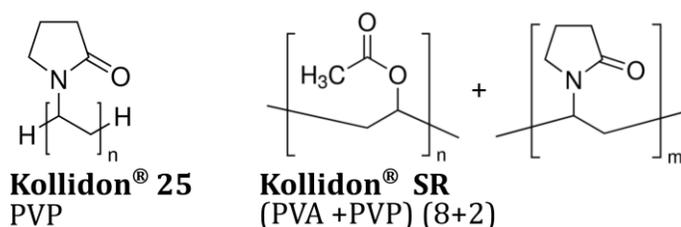


Figure 18 – Structures moléculaires des excipients pharmaceutiques Kollidon®

De plus, ces excipients ont tous deux déjà été utilisés pour la formulation de la théophylline (39,53), un composé actif dont la structure est très semblable à celle de la caféine (voir la Figure 19). La caféine pourrait donc également être formulée avec ces excipients : Les interactions intermoléculaires pourraient être favorisées entre K25 ou KSR avec le composé choisi.



Figure 19 – Structure moléculaire de la théophylline

Chez l'humain, la caféine est absorbée au niveau du petit intestin (63). Afin de fournir un relargage au bon endroit dans le système digestif, des excipients entériques sont donc choisis. Les excipients pharmaceutiques Eudragit® L100 et Eudragit® S100 (L100 et S100) sont des copolymères aléatoires d'acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle (P(MAA-MMA)) de ratios (1 :1) et (1 :2), respectivement. Ils sont illustrés à la Figure 13. Ces polymères dits anioniques ont la particularité d'être solubles au-dessus de certaines valeurs de pH seulement, tel que présenté à la section « Matériaux et polymères ». Ces produits sont annoncés comme pouvant fournir un relargage au niveau du jéjunum (L100) et de l'iléon (S100), à des valeurs de pH entre 6 et 7 (L100) et au-dessus de 7 (S100) (64). Ils ont également déjà été utilisés dans des méthodes faisant intervenir l'extrusion de fondus (54,65). Ainsi, leur incorporation dans le mélange pourra fournir à la caféine un relargage ciblé en fonction du pH en accord avec son site d'absorption, en plus de l'empêcher au niveau de l'estomac.

Afin d'évaluer la compatibilité entre les composantes, leur propension à former des ponts hydrogènes (ponts H) entre eux a été prise en compte : les valeurs en nombre d'accepteurs ou donneurs de ponts H de chacun des composés ont été comptabilisées et sont présentées au Tableau 2. En principe, un composé actif ayant plusieurs sites donneurs pourra avoir de

meilleures interactions avec un excipient comportant plusieurs sites accepteurs de ponts H, et vice versa.

Tableau 2 – Nombres de donneurs et accepteurs de ponts hydrogène

	Accepteurs H	Donneurs H
K25	2	0
KSR	10	0
L100	4	1
S100	6	1
Caféine	6	0

Tel que vu au tableau ci-dessus et à la Figure 17, la caféine ne comporte aucune fonction donneur et présente six accepteurs. Ses interactions par ponts H seraient donc favorisées avec un polymère qui comporte un grand nombre de sites donneurs. Les excipients L100 et S100, comportant une fonction donneur, peuvent être mélangés avec la caféine. Dans ce cas, il se peut que le L100 présente plus d'affinité avec la caféine que le S100 dû à son ratio plus faible d'accepteurs/donneurs. Le K25 présente un plus faible ratio accepteurs/donneurs, ce qui pourrait le favoriser par rapport à KSR pour la formation d'un matériau avec la caféine. En somme, avec les excipients choisis, (K25, KSR, L100 et S100) un matériau contenant la caféine pourra être formulé. Le PA pourra être stabilisé dans une matrice polymère ; son relargage à pH acide sera empêché (gastro-résistance) et il pourra être soutenu dans le temps. Par rapport au composé actif à formuler, le choix des excipients semble donc adéquat.

#### Mélanges et manufacturabilité

Il est ensuite important d'évaluer si les différents mélanges conçus pourront être manipulés avec les techniques utilisées. Bien que tous les excipients choisis aient déjà été utilisés pour la mise en forme par extrusion de fondus, leur imprimabilité demeure incertaine. Les considérations par rapport à ce point sont présentées aux paragraphes suivants.

Tel que mentionné précédemment, l'extrusion de fondus et l'impression 3D sont normalement réalisées à environ 30 °C et 50 °C au-dessus de la  $T_g$  (52). Ces températures

doivent être inférieures à la température de dégradation ( $T_{dég}$ ) et, préférablement, être les plus éloignées possible de cette dernière. Ainsi, la manufacturabilité des différents mélanges a été évaluée en portant attention aux  $T_g$ s des excipients choisis. Puisque la température maximale qui doit être utilisée correspond à celle de l'étape d'impression 3D, des calculs simples ( $T_{impression} = T_g + 50 \text{ °C}$ ) ont été faits pour chacun des excipients. Les valeurs obtenues sont ensuite comparées avec les  $T_{dég}$  afin d'évaluer le potentiel d'imprimabilité de chacun. Ces valeurs sont présentées au tableau ci-dessous.

Tableau 3 – Températures de manipulation et de dégradation des excipients

Nom	Composé Formule chimique	Températures (°C)		
		$T_g$	$T_{impression}$	$T_{dég}$
K25	PVP	158	208	173
KSR	(PVA+PVP) (8+2)	154*	204	210
L100	P(MAA-MMA) (1:1)	172	222	201
S100	P(MAA-MMA) (1:2)	152	202	197

\*Le KSR possède en fait une 2<sup>ème</sup>  $T_g$ , correspondant à la portion de PVA, mesurée à 40 °C. Cette température n'est pas considérée dans les calculs puisque la température supérieure doit être dépassée pour la mise en forme.

Les températures de transition et de dégradation rapportées dans ce tableau ont été mesurées par DSC et TGA. On y observe que les températures d'impression calculées de tous les excipients sont supérieures aux températures de dégradation, à l'exception du KSR dont la  $T_{impression}$  calculée est à seulement 6 °C au-dessous de la  $T_{dég}$ . Ils ne peuvent donc pas être mis en œuvre, comme tels, avec les méthodes thermiques choisies. Ils doivent être plastifiés : Leurs  $T_g$  – et ainsi leurs températures de manipulation – doivent être réduites par l'ajout d'un plastifiant.

À cet effet, le poly(éthylène glycol) de masse moléculaire moyenne de 4600 (PEG 4600) et le citrate de triéthyle (TEC) sont choisis comme plastifiants. Le PEG est un polymère semi-cristallin qu'il est possible de trouver en phase liquide à température pièce selon sa masse moléculaire. Il est utilisé comme plastifiant dans plusieurs milieux de formulation, dont la pharmaceutique, dû à ses propriétés – non toxique et biocompatible. Le PEG 4600, dû à sa

faible masse moléculaire, peut être utilisé comme plastifiant lorsque mélangé à un polymère de plus grande masse moléculaire. De la même manière, l'utilisation du PEG 6000 comme plastifiant a été démontrée pour un mélange avec le PEO (masse moléculaire de 120 000) (38). Le TEC est une petite molécule de masse moléculaire 276.29 g/mol. Il est souvent utilisé comme plastifiant et, étant « généralement reconnu comme sécuritaire » (GRAS – *Generally Recognized as Safe*), il peut ainsi être utilisé, entre autres, en alimentation et en pharmacie selon certaines conditions. Les deux plastifiants ont déjà été utilisés pour des formulations extrudées (34,66).

Afin d'évaluer la compatibilité des plastifiants avec les excipients choisis, des analyses de DSC sont faites. Ceci permet d'observer une réduction de la  $T_g$ , s'il y a lieu, en plus de la possible perte de miscibilité entre les composantes. À cette fin, les deux plastifiants ont été ajoutés à chacun des excipients à un taux de 20 % massiques. Les résultats des températures de transition trouvées après l'ajout des plastifiants ainsi que les températures d'impression recalculées sont présentés au Tableau 4 ci-dessous. Les thermogrammes comparatifs des différents excipients purs et mélangés à 20 % de PEG ou de TEC se trouvent en annexe (Annexe 1.1).

Tableau 4 – Températures de manipulation et de dégradation des excipients avec plastifiants

Nom	Composé Formule chimique	$T_g$ avec plastifiants (°C)			$T_{impression}$ (°C) ajustées			$T_{dég}$ (°C)
		Ø	20 % PEG	20 % TEC	Ø	20 % PEG	20 % TEC	
K25	PVP	158	157	137	208	207	187	173
KSR	(PVA+PVP) (8+2)	154*	152	96	204	202	146	210
L100	P(MAA-MMA) (1:1)	172	149	93	222	199	143	201
S100	P(MAA-MMA) (1:2)	152	146	74	202	196	124	197

Dans tous les cas, l'effet de plastification a été observé avec 20 % de plastifiant. Dans certains cas, la réduction de la température d'impression sous la température de dégradation a été atteinte. Ainsi, une fois plastifiés, les excipients peuvent être utilisés pour la formulation du PA par les méthodes choisies et les expériences de mise en forme peuvent être entreprises.

### Contenu en principe actif

Le contenu en PA fixé à 30 % pour les différents mélanges. Afin de s'assurer de la miscibilité du PA dans le matériau à cette teneur, les analyses par DSC ont été effectuées pour les essais principaux, soient L100\_T20\_C30, L100\_T30\_C30, S100\_T20\_C30 et S100\_T30\_C30. Les noms des matériaux produits sont expliqués comme suit :

- [Abréviat ion Excipient]\_[Lettre Plastifiant et ratio par rapport à l'excipient]\_[Lettre Principe actif et ratio par rapport au mélange total]
- Les plastifiants « P » et « T » représentent le PEG 4600 et le TEC ; « C » représente la Caféine.
- Les ratios sont donnés en pourcentages massiques.

Par exemple, le mélange L100\_T30\_C30 comprend 30 % massiques de caféine. Il est fait à base de l'excipient Eudragit® L100 avec 30 % de citrate de triéthyle (m/m) par rapport à l'excipient.

Les thermogrammes issus de ces analyses se trouvent en annexe (Annexe 1.2). Celui correspondant au mélange L100\_T30\_C30 est montré à titre d'exemple à la Figure 20. Les analyses ne sont pas réalisées avec les autres excipients pharmaceutiques, K25 et KSR : la miscibilité de la caféine avec ceux-ci n'est donc pas confirmée. Les expériences de mise en forme sont tout de même poursuivies.

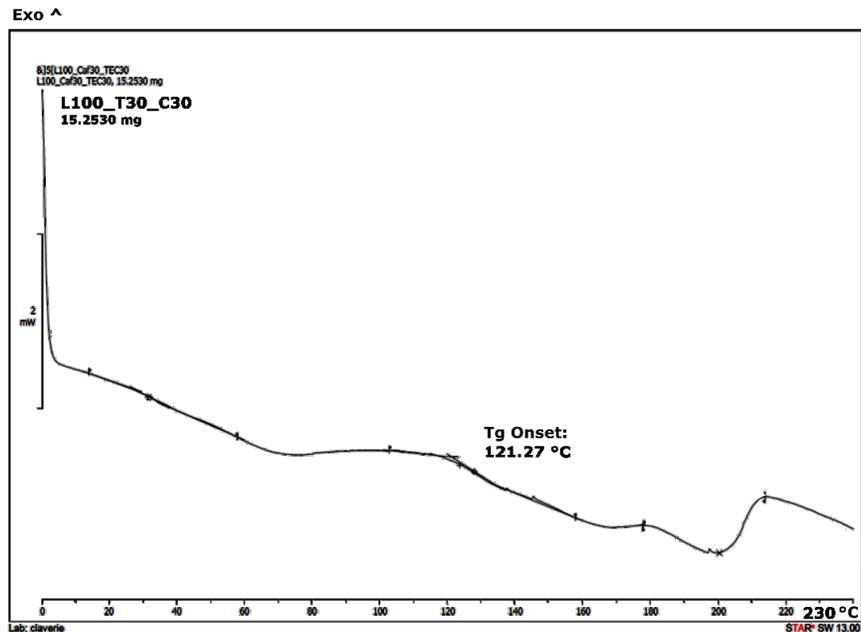


Figure 20 – Thermogramme pour L100\_T30\_C30 ; température en °C en abscisse et différence de puissance en mW en ordonnée.

Tel que vu dans le thermogramme, la caféine, introduite à 30 % massiques du mélange, semble miscible avec celui-ci. L'insertion d'un trop grand pourcentage de caféine dans le mélange aurait pu occasionner une perte de miscibilité : Un signal de fusion pour la caféine autour de 235 °C aurait été observé. La miscibilité des composantes au ratio choisi devrait donc permettre l'obtention de filaments homogènes. Par ailleurs, le TEC est introduit à 30 % massiques par rapport à l'excipient dans ces mélanges en accord avec une publication antérieure traitant de la formulation de la théophylline avec S100 et 30 % de TEC (65). Le groupe de Schilling et al. a également évalué la compatibilité de Eudragit S100 avec cinq plastifiants, dont le PEG et le TEC. La température de transition vitreuse observée par MDSC est réduite davantage à 30 % qu'à 20% de TEC, démontrant que 20% n'est pas le ratio maximal de ce plastifiant qu'il est possible d'intégrer au polymère pour obtenir une plastification (65).

## Chapitre 2

### Partie expérimentale

Ce présent chapitre décrit les différents protocoles expérimentaux appliqués dans le cadre du projet, de la préparation des différents objets jusqu'aux dosages des tests de dissolution. Les résultats obtenus à partir de ces expériences seront présentés et discutés au chapitre suivant.

#### 2.1 Appareillage et matériel

Le composé pharmaceutique modèle, la caféine (Alfa Aesar), est obtenu via VWR. La formulation commerciale utilisée de ce composé est *Wake Ups<sup>TM</sup>* (100 mg) de Adrem Pharma. Les excipients pharmaceutiques de poly(vinylpyrrolidone), Kollidon<sup>®</sup> 25 (K25) et Kollidon<sup>®</sup> SR (KSR), ont été achetés via Sigma-Aldrich<sup>®</sup> tandis que les copolymères de poly(acide méthacrylique-co-méthacrylate de méthyle) (P(MAA-MMA)) Eudragit<sup>®</sup> L100 et Eudragit<sup>®</sup> S100 ont été généreusement offerts par la compagnie Evonik Industries (Evonik Röhm GmbH). Le poly(éthylène glycol) (PEG 4600) (Aldrich) et le citrate de triéthyle (TEC) (Sigma-Aldrich), utilisés comme plastifiants ont été obtenus via Sigma-Aldrich<sup>®</sup>. Les renseignements supplémentaires sur ces produits ont été présentés au chapitre précédent, « Théorie » sous la section préformulation. Le tripolyphosphate de sodium, utilisé pour la fabrication du médium de dissolution, a également été obtenu via Sigma-Aldrich<sup>®</sup>.

La colle hydrosoluble pour modèles 3D *Cube Glue* (3D Systems, Inc) a été obtenue via *Cubify.com*. L'eau déionisée par osmose inverse utilisée provient directement des lignes du département de chimie (D1) sur le campus principal de l'Université de Sherbrooke.

## 2.2 Fabrication des filaments

Les filaments pharmaceutiques pour impression 3D sont fabriqués par extrusion de fondus avec l'instrument HAAKE MiniLab CTW 5 Rheomex (Thermo Scientific) (MiniLab) muni d'une filière de 2 mm de diamètre. La Figure 7 au chapitre précédent illustre l'appareil utilisé et décrit ses principales parties. Le diamètre des filaments produits est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse numérique (MasterCraft, Canadian Tire).

Les quantités adéquates des différentes composantes solides du mélange sont pesées sur une balance analytique. Les quantités de plastifiant liquide (i.e. TEC) sont plutôt ajoutées à l'aide d'une micropipette de 1.0 mL munie d'un embout en plastique. L'excipient pharmaceutique est d'abord déposé dans un mortier auquel le plastifiant est ajouté. Le mélange est fait à l'aide d'un pilon jusqu'à l'obtention d'une consistance homogène (environ 1 min). Le principe actif est ensuite ajouté et incorporé durant environ 1 min avant que le tout soit divisé en portions d'environ 3 g. Les quantités totales de mélange extrudées sont donc généralement de 12 g, 15 g ou 18 g.<sup>8</sup> Ces portions sont introduites une à une dans l'extrudeuse par le biais du bras d'injection à piston. La première portion d'extrudât produit est rejetée afin de prévenir la contamination avec des extrusions précédentes. Les portions suivantes d'extrudât produit sont immédiatement coupées en granules d'environ un demi-centimètre de longueur. Ces morceaux sont mélangés dans un bécher et redivisés en portions d'environ 2.7 g avant d'être réintroduits au sein de l'extrudeuse pour produire un filament homogène. Cette étape est la recirculation (manuelle) du matériel. Elle doit être effectuée à cause de l'utilisation du mode « purge » de l'extrudeuse, tel qu'exposé au chapitre précédent. L'extrudât du matériau recirculé est doucement étiré à la sortie de la filière afin de former des filaments du diamètre voulu de 1.75 mm. En effet, l'imprimante 3D utilisée pour la fabrication des dispositifs admet les filaments de ce diamètre seulement.

---

<sup>8</sup> 12 grammes est une quantité suffisante pour produire environ 1.5 m de filament dont environ 50 % aura le bon diamètre.

Le diamètre est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse et les parties du filament dont le diamètre serait inadéquat – soit inférieur à 1.66 mm ou supérieur à 1.82 mm – sont coupées et recirculées tel que décrit précédemment. Les parties du filament de diamètre adéquat dont la longueur est inférieure à 15 cm sont également coupées et recirculées dans le but de produire un filament avec un diamètre et une longueur adéquats. En effet, une longueur de filament inférieure à 15 cm est insuffisante pour effectuer des tentatives d'impression 3D – évaluer l'imprimabilité ou fabriquer un dispositif. Après leur fabrication, les filaments sont entreposés dans des grands sacs de plastique (*Ziploc*<sup>®</sup> congélation) avec un sachet de dessiccant de 3 g jusqu'à leur utilisation en impression 3D.

## 2.2.1 Paramètres d'extrusion

Les conditions d'extrusion utilisées pour les différents mélanges sont exposées au Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 – Mélanges extrudés et paramètres d'extrusion utilisés

Polymère	Plastifiant (vs polymère)		Principe actif (vs mélange)		Noms des mélanges*	Température d'extrusion (°C)	Vitesse de rotation (RPM)
	%(m/m)	Type	%(m/m)	Type			
Kollidon 25	20	TEC	0	Caféine	K25_T20_∅	115	40
	30	TEC	0	Caféine	K25_T30_∅	115	55
Eudragit <sup>®</sup> L100	20	TEC	30	Caféine	K25_T20_C30	140	50
	20	TEC	30	Caféine	L100_T20_C30	155	75
	30	TEC	30	Caféine	L100_T30_C30	150	50
	30	TEC	30	Caféine	L100_T30_C30	180	40
	30	TEC	0	Caféine	L100_T30_∅	170	50 → 30
Eudragit <sup>®</sup> S100	20	TEC	30	Caféine	S100_T20_C30	140	75
	25	TEC	30	Caféine	S100_T25_C30	155	50 → 35
	30	TEC	0	Caféine	S100_T30_∅	155	70 → 50
	30	TEC	30	Caféine	S100_T30_C30	140	50
	20	PEG 4600	30	Caféine	S100_P20_C30		

\*Les noms des mélanges/matériaux sous cette forme seront utilisés dans la suite du mémoire pour l'identification des filaments.

Les conditions – principalement la température d’extrusion et la vitesse de rotation des vis – ont été adaptées aux différents mélanges et ajustées de manière à améliorer la qualité des filaments produits au fur et à mesure. Tel qu’indiqué au tableau précédent, les vitesses de rotation peuvent avoir été modifiées (réduites) lors de l’étape de recirculation et de fabrication du filament comme tel, afin de permettre une sortie plus lente du matériau. Ceci permettait un étirement plus facile à la sortie de la filière.

## 2.3 Impression tridimensionnelle

Les dessins représentant les objets à imprimer sont produits à l’aide du logiciel de dessin assisté par ordinateur *FreeCAD* (version 0.16) et exportés en format *.stl* pour l’importation dans le logiciel de l’imprimante 3D. Une représentation du modèle principal utilisé est montrée à la figure ci-dessous.

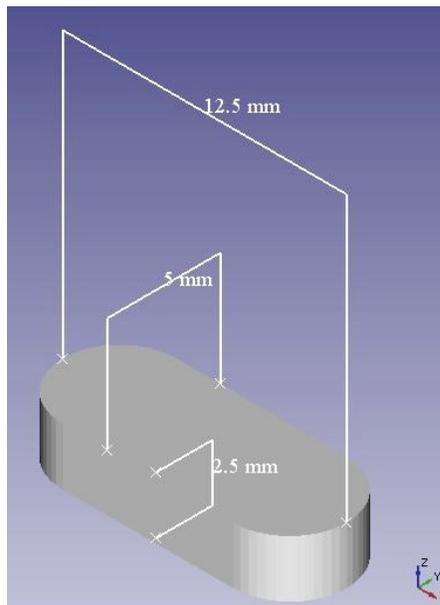


Figure 21 – Dessin du modèle 3D à imprimer. Fait avec le logiciel *FreeCAD*.

L’imprimante System 30M de Hyrel 3D est utilisée dans le cadre de ce projet pour l’impression des dispositifs pharmaceutiques. Elle est munie du logiciel propriétaire *Repetrel* et les têtes d’impression utilisées sont du modèle MK1-250 – permettant un chauffage

jusqu'à 250 °C et acceptant les filaments de diamètre de 1.75 mm – avec embouts de 0.50 mm de diamètre. Le plateau d'impression, en aluminium, est recouvert d'une plaque en verre maintenue en place avec du ruban adhésif bleu pour peintre. L'imprimante en question est illustrée à la Figure 8 au chapitre précédent.

Le système d'engrenage sur les têtes d'impression est modifié afin d'augmenter la flexibilité du système, afin d'admettre des filaments plus cassants. Les vis du module de tension du ressort sont changées pour des vis plus longues afin de réduire la tension minimale mise sur le filament. La Figure 22 représente la modification qui a été portée à l'engrenage de la tête d'impression. Une photographie des paires de vis interchangeables y est également montrée.

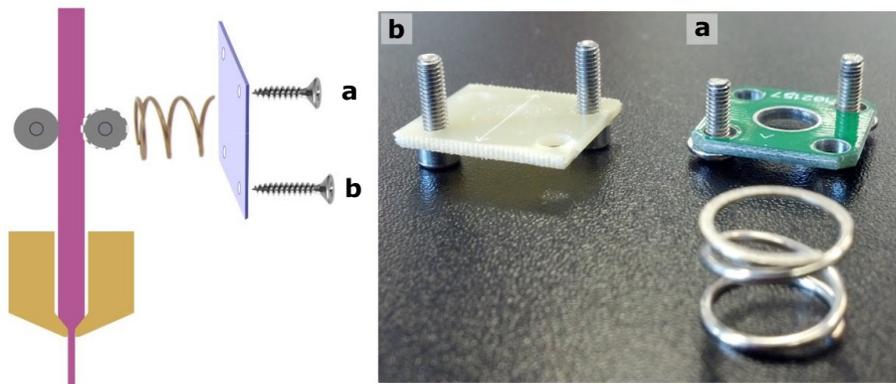


Figure 22 – Schéma et photographie de l'engrenage d'une tête d'impression avec les vis interchangeables ; a) originales et b) utilisées/remplacées. Les longueurs des filets sont d'environ 0.8 cm (a) et environ 1.0 cm (b). Avant les impressions, le plateau de l'imprimante est d'abord mis à niveau avec l'outil fourni par la compagnie. Cette étape consiste à ajuster les quatre coins du plateau de sorte que la distance entre celui-ci et la buse d'impression soit toujours égale, peu importe où elle se trouve selon les axes x et y pour une position en z donnée. Ceci assure que ses déplacements durant une impression se fassent toujours à la bonne hauteur par rapport au plateau et par rapport aux couches précédemment imprimées. Le plateau est ensuite recouvert d'une colle hydrosoluble pour imprimante 3D pour permettre une meilleure adhérence de la première couche de matériau déposée. Les impressions sont effectuées à un endroit différent par rapport aux axes x et y à chaque trois impressions. Ceci assure que le dispositif soit imprimé sur une portion de colle fraîche.

### 2.3.1 Paramètres d'impression

Le fichier *.stl* correspondant au modèle à imprimer est importé dans le logiciel et l'outil de tranchage *Slic3r* est utilisé pour la programmation des mouvements de l'appareil. Les différents paramètres d'impression sont être ajustés pour chaque filament afin d'optimiser la qualité du dispositif imprimé. Les paramètres variés sont montrés au Tableau 6 pour l'impression des différents filaments. Leur influence sera discutée brièvement au chapitre suivant.

Tableau 6 – Conditions de mise en forme par impression 3D

Matériau imprimé	Températures (°C)		Vitesses (mm/s)		Mouvements en z (mm)	Taux d'alimentation (%)
	Embout	Plateau	Impression	Voyage		
L100_T20_C30	190	80	10-20	30	0.07-0.1	1-1.25
L100_T30_∅	200	80	20	30	0.075-0.1	0.95-1.10
L100_T30_C30	185	80	20	30	0.1	1
S100_T20_C30	170	80	20	30	0.1	1
S100_T25_C30	185	60	20	30	0.095	1
S100_T30_∅	195-200	80	15-25	30	0.15	1.15
S100_T30_àC30	165-180	80	20	30	0.05	1.15-1.25

De plus, le diamètre du filament imprimé est entré sous « paramètres du filament » dans le logiciel d'impression. Celui-ci peut ainsi ajuster les débits et les taux d'alimentation de l'engrenage et de la tête d'impression en fonction du filament utilisé.

Autrement, certains paramètres ne sont pas variés pour les différentes impressions : La densité d'impression est toujours à 100 % ; le système de refroidissement (ventilateur) n'est pas utilisé ; le motif d'impression est concentrique ; la largeur de l'embout est programmée à 0.5 mm. Avant chacune des impressions, l'engrenage est activé à basse vitesse (1/5) afin de s'assurer d'un écoulement constant dès le début de l'impression.

## 2.4 Caractérisation

Les différentes étapes et méthodes de caractérisation effectuées au cours du projet sont décrites dans les sous-sections suivantes. Les propriétés thermiques des différents matériaux ont été évaluées préalablement aux étapes de mise en forme. Suite à l'extrusion des différents mélanges, l'évaluation des filaments produits est effectuée (diamètre et qualité). Pour finir, le contenu en PA des filaments et des dispositifs est analysé et le profil de relargage en fonction du pH est évalué. Les résultats et leur interprétation seront exposés au chapitre suivant.

### 2.4.1 Matériaux et mélanges

La DSC est effectuée avec l'appareil Mettler Toledo. Les données sont analysées avec le logiciel Star<sup>E</sup> SW (version 13.00). Les mélanges des différentes composantes sont effectués directement dans des capsules d'aluminium de 40 µL percées à l'aide d'une microbalance Sartorius de modèle Micro BPEM S64. La méthode décrite au paragraphe suivant est utilisée.

Un premier cycle de chauffe est effectué de 0 °C à 200 °C à un taux de 10 °C/min puis refroidi à un taux de -5 °C/min. Les mesures sont ensuite prises de 0 °C à 240 °C. Seul le PEG 4600 est soumis à des conditions différentes, soit de 0 °C à 100 °C et de 0 °C à 120 °C pour les deux cycles de chauffe, respectivement. Les produits et mélanges analysés par DSC sont montrés au Tableau 7.

Tableau 7 – Détail des analyses par calorimétrie différentielle à balayage

Analyses	Produits et masses (mg)								Ratios	
	Excipients				PA	Plastifiants			%API	%Plast/Excip.
	K-25	K-SR	L100	S100	Caf.	PEG	TEC	TEC (µL)		
Produits purs	10								0	0
		10							0	0
			10						0	0
				10					0	0
					10				0	0
Plastification	8						10		0	100
						2			0	20

(PEG vs TEC)	8			2		0	20
		8		2		0	20
			8	2		0	20
	8				2	1.75	0
		8			2	1.75	0
			8		2	1.75	0
			8		2	1.75	0
			8.4	4.5	2.1	1.84	30
		8.4		4.5	2.1	1.84	30
			7.35	4.5	3.15	2.76	30
Mélanges vs Extrudâts	7.35		4.5	3.15	2.76	30	30
			S100_T20_C30			30	20
	Extrudâts (Filaments)		L100_T20_C30			30	20
			S100_T30_C30			30	30
			L100_T30_C30			30	30

Les analyses thermogravimétriques sont faites avec l'instrument 404F3 de NETZSCH (température maximale de 1500 °C). Les échantillons sont soumis à des températures de 25 °C à 350 °C à un taux de chauffe de 10 K/min sous atmosphère d'argon.

## 2.4.2 Filaments et dispositifs

La caractérisation des matériaux produits est effectuée de manière qualitative seulement. Les filaments sont d'abord évalués afin de s'assurer qu'ils possèdent les propriétés adéquates pour l'impression 3D. La qualité et le relargage des dispositifs imprimés à l'aide de ces filaments sont analysés par la suite. Des photographies des dispositifs imprimés ont été prises avec l'appareil d'un téléphone portable de marque *Motorola* modèle *XT910* de 8 MP.

La qualité des filaments produits est évaluée au cours de leur fabrication par extrusion de fondus. D'abord, le diamètre du filament – qui doit être de 1.75 mm pour être accepté par l'imprimante utilisée – est surveillé. Le potentiel d'imprimabilité des différents filaments est ensuite testé en tentant d'insérer le filament dans le mécanisme d'engrenage de la tête d'impression afin d'obtenir un écoulement du matériau à la sortie de la buse chauffante.

Un filament est jugé non imprimable lorsque celui-ci ne peut être introduit avec succès dans l'engrenage après plusieurs essais, sur plusieurs parties du filament. En effet, si une partie du filament ne peut être introduite, elle est coupée afin qu'une autre portion puisse être essayée. Un filament trop mou (que l'engrenage écrase) ou trop cassant (qui se fragmente à l'intérieur de l'engrenage) sera jugé non imprimable après plusieurs ajustements incrémentaux de la tension appliquée par le mécanisme sur le filament. Une texture inadéquate pourrait empêcher un filament d'être entraîné proprement dans l'engrenage et ainsi d'être imprimé. Les dimensions des dispositifs imprimés sont mesurées avec un pied à coulisse numérique. Les endroits mesurés sur les dispositifs sont décrits à la Figure 23. La qualité des impressions est évaluée selon différents critères, notamment la régularité des dimensions sur les axes normal, transversal et longitudinal et leur fidélité par rapport à celles du dessin du modèle.

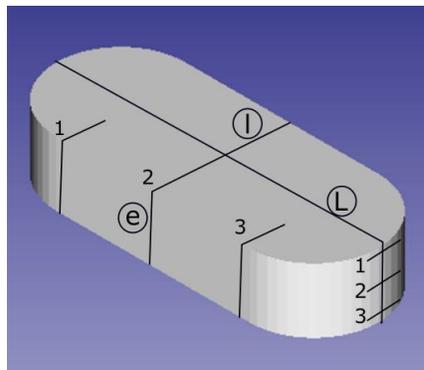


Figure 23 – Distances caractéristiques mesurées systématiquement (e: épaisseur; l: largeur; L: Longueur)

La qualité d'impression pour chaque dispositif est notée entre 1 et 10 et seuls ceux de qualité supérieure à 7 sont soumis aux conditions de dissolution. Le détail par rapport à l'évaluation de la qualité des dispositifs est exposé au chapitre suivant, avec les résultats.

### 2.4.3 Analyse du composé pharmaceutique

Les filaments ainsi que les dispositifs imprimés sont testés pour leur contenu et leur profil de relargage du principe actif. La méthode de dissolution, adaptée du document d'harmonisation de la pharmacopée États-Unienne (USP) (67), modèle à pale, est utilisée avec le montage décrit à la sous-section suivante.

## Méthode de dissolution

### Profil de relargage

Un réacteur en verre de capacité d'un litre (Asynt) est utilisé avec un agitateur rotatif (Eurostar40 digital, IKA®) à 100 RPM et un bain thermostaté (Julabo ME-6). Les ajustements de pH sont suivis avec un pH-mètre (Accumet® basic, AB15 ; ( $\Delta_{\text{pH}} \pm 0.01$ )).

Une solution de HCl d'environ 0.1 N (pH 1.2) est préparée à partir d'eau déionisée et de HCl concentré. 750 mL ( fioles jaugées de 250 mL et 500 mL) de cette solution sont ajoutés au réacteur thermostaté à 37.00 °C. Les ouvertures du réacteur sont autrement recouvertes de septums. Une fois la température stabilisée (environ 30 min), le dispositif à tester est ajouté au réacteur. Un échantillon de 4.00 mL du médium est aussitôt prélevé (temps 0). Après 2 h, le pH est ajusté à 6.8 avec l'ajout d'environ 250 mL d'une solution tampon de triphosphate de sodium 0.2 M. Après 6 h (à 8 h du temps 0), le pH est ajusté à 7.4 à l'aide d'une solution de NaOH 10 M (environ 2 mL). Des échantillons de 4.00 mL sont prélevés à des temps précis et entreposés dans des vials de 20 mL. Le dosage du composé actif contenu dans ces échantillons est effectué ultérieurement par chromatographie liquide haute performance (HPLC), tel que décrit ci-dessous.

### Contenu en composé actif

Le contenu en principe actif d'un dispositif ou d'un filament est obtenu à partir de la concentration maximale trouvée par le dosage à l'issue des tests de dissolution. L'objet est alors totalement dissout.

### Méthode de dosage

Un système HPLC (série 1100, Agilent Technologies®) muni d'une colonne inverse de dimensions 150 mm x 4.60 mm avec pores de 3 microns (Luna 3  $\mu\text{m}$  C18(2) 100A, Phenomenex®) et couplé avec un détecteur à barrettes de diodes (DAD) est utilisé pour doser

le composé pharmaceutique. Le logiciel utilisé pour le contrôle de l'appareil et l'analyse des données est *ChemStation for LC 3D* (version A 10.02).

Les différents échantillons de 4.00 mL provenant de la dissolution en réacteur sont filtrés sur filtres de poly(éthèresulfone) de 0.22  $\mu\text{m}$  (Millex<sup>TM</sup>) directement dans les vials HPLC (Agilent technologies<sup>®</sup>, 2 mL). Une solution standard de caféine d'environ 200 ppm est préparée dans un mélange 50 :50, méthanol :eau pour produire une droite de calibration entre les valeurs de 10 à 200 ppm. Ces échantillons sont pareillement filtrés avant d'être dosés avec la méthode suivante :

Éluant isocratique : 40 % méthanol – 60 % eau, débit 1 mL/min, volume d'injection 15  $\mu\text{L}$ , détection avec DAD à 275 nm. Le temps de rétention obtenu pour la caféine avec cette méthode est de 5 min. La durée de la méthode est de 8 min. Les résultats des quantités dosées sont portés en graphique en fonction du temps d'échantillonnage et du pH du milieu.

## Chapitre 3

### Résultats & Discussion

Dans ce chapitre sont présentés les différents résultats obtenus dans le cadre de ce projet ainsi que leur interprétation. Les méthodes décrites dans la partie expérimentale y sont également discutées.

#### 3.1 Préformulation

La préformulation est l'étape précédant la mise en forme durant laquelle on s'assure du choix adéquat des différentes composantes par rapport au produit voulu et aux méthodes de fabrication utilisées.

Afin de pouvoir mettre en forme et contrôler le relargage de la caféine, les excipients pharmaceutiques K25, KSR, L100 et S100 ont été choisis. Pour faciliter la mise en forme, ces excipients ont été plastifiés. Afin de déterminer quels plastifiants étaient compatibles et s'ils pouvaient suffisamment réduire leurs  $T_g$ s, des analyses des mélanges avec 20 % de chacun des plastifiants choisis (PEG 4600 et TEC) a été faite par DSC pour chacun des excipients. Seul ce pourcentage a été utilisé pour ce test, le but n'étant que d'observer une réduction de  $T_g$  et la possible perte de miscibilité. En effet, une fois la confirmation de la plastification des excipients obtenue, les expériences de mise en forme ont été poursuivies. De plus, vu les  $T_g$  inférieures atteintes avec le TEC, ce plastifiant a été principalement utilisé dans les mélanges extrudés. Les différents mélanges et les conditions utilisées ont été présentés au Tableau 5 au chapitre précédent. Bien qu'en général seulement 10 % (m/m) de plastifiant est suffisant pour réduire la température d'extrusion pour un polymère (7) et que 20 % aient été utilisés pour les analyses de plastification, jusqu'à 30 % de TEC ont été utilisés pour la fabrication de certains

filaments. Les températures d'extrusion pouvaient en effet être davantage diminuées et l'étirement pour la formation de filaments de 1.75 mm de diamètre était facilité.

Le contenu en composé modèle a été fixé à 30 % massiques pour les différents mélanges mis en forme. En comparaison avec d'autres études de formulation, dans lesquelles les PAs peuvent être incorporés jusqu'à un ratio de 70 % (68), 30 % de caféine semblait suffisamment faible pour ne pas causer la perte de miscibilité au sein des mélanges. Le contenu aurait pu être varié – afin d'évaluer l'effet sur la mise en forme ou le relargage obtenu ou dans le but de le maximiser dans les formulations. Cependant, pour les essais effectués dans le cadre de ce projet, il était plus simple de travailler avec un seul contenu de PA.

Afin d'évaluer la miscibilité des mélanges et le contenu en PA choisi, les mélanges principaux ont été analysés par DSC (L100\_T20\_C30, L100\_T30\_C30, S100\_T20\_C30 et S100\_T30\_C30). Ces analyses auraient pu être effectuées sur l'ensemble des mélanges mis en forme au cours du projet mais, suite à ces analyses concises, les manipulations ont plutôt été poursuivies – La fabrication de filaments par extrusion de fondus. Bien que les mélanges aient été rationalisés et la miscibilité assurée par la DSC, il n'était pas possible de prédire les propriétés mécaniques des mélanges une fois ceux-ci extrudés. Ainsi, la tentative de mettre en forme les filaments était nécessaire afin de l'évaluer.

## **3.2 Mise en forme**

Dans cette section sont revues les différentes étapes de mise en forme des matériaux à partir des poudres jusqu'aux dispositifs pharmaceutiques imprimés. Quelques considérations par rapport aux méthodes ou aux instruments utilisés sont d'abord soulevées avant que soient présentés les résultats.

### **3.2.1 Extrusion de fondus**

La mise en forme des filaments pharmaceutiques pour impression 3D a été effectuée par extrusion de fondus. Cette étape aurait pu être réalisée avec différents instruments. L'extrudeuse utilisée dans le cadre de ce projet est HAAKE MiniLab CTW Rheomex 5 de

Thermo Scientific. Celle-ci a été préférée à un appareil de type « filamenteur » ; les raisons le justifiant sont exposées à la sous-section suivante.

### Instrument

Un « filamenteur » est une extrudeuse « grand public » pour la production de filaments de plastiques pour imprimantes 3D. Un instrument de ce type – qui a fait l’objet de plusieurs tentatives au début de la recherche – est montré à la Figure 24. Les expériences effectuées avec cet instrument sont exclues du corps de ce mémoire.

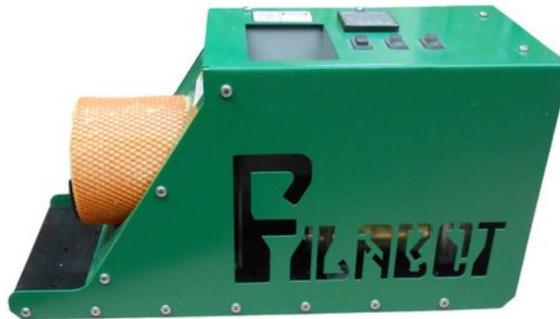


Figure 24 – Extrudeuse de type « filamenteur », modèle *Filabot original<sup>TM</sup>* de la compagnie Triex<sup>®</sup> LLC (Vermont, USA)

L’avantage principal de l’utilisation d’un « filamenteur » est sa grande accessibilité. En effet, ces instruments sont généralement peu coûteux et simples d’utilisation et de conception – si bien qu’il existe énormément de ressources et guides « faites-le vous-mêmes » (*DIY – do it yourself*) pour les fabriquer soi-même.<sup>9</sup> Également, ces instruments permettent d’atteindre des températures élevées et peuvent contenir un moteur puissant, fournissant une grande puissance/couple. Dans le cas du Filabot, des températures jusqu’à 400 °C peuvent être atteintes et le moteur utilise entre 400 W et 600 W. Ceci permet de fabriquer des filaments à partir d’une vaste gamme de thermoplastiques, incluant des matériaux plus visqueux et difficiles à extruder.

---

<sup>9</sup> Une simple recherche avec les mots clés « *DIY filament maker* » convaincra le lecteur.

Bien que l'utilisation de tels appareils pour la formulation pharmaceutique ait déjà été effectuée, elle pose certains problèmes. Tout d'abord, ils fonctionnent le plus souvent à partir du matériel sous forme de granules. Puisque les divers mélanges conçus dans le cadre du projet sont sous forme de poudres, il est avantageux d'utiliser plutôt un instrument qui les accepte convenablement, tel que Haake MiniLab. En effet, les filamenteurs, dû à leur conception rudimentaire, n'acceptent généralement pas adéquatement les poudres comme matériau de départ. L'incorporation des composantes devient alors difficile et il peut survenir plusieurs problèmes : notamment, la conception de filaments ne présentant qu'un très faible contenu en PA (1,69–71).

De plus, le volume interne d'un filamenteur peut être considérablement plus élevé que celui d'un « *micro compounder* » tel que Haake MiniLab. Il nécessite alors des quantités de matériel de départ beaucoup plus élevées. En effet, l'extrudeuse utilisée peut effectuer des mélanges avec aussi peu que 5 g<sup>10</sup> de matériel (tandis qu'environ 100 g est recommandé avec le Filabot<sup>11</sup>). L'utilisation de Haake MiniLab permet donc d'effectuer davantage de mélanges avec la même quantité de matériel.

En résumé, l'utilisation de l'instrument choisi (MiniLab) permet de mélanger les composantes sous forme de poudres et en faibles quantités. Cela permet d'éviter certains problèmes : La production de filaments contenant un ratio inapproprié en PA, la nécessité d'effectuer une forme de prétraitement des poudres pour augmenter leur acceptabilité par le filamenteur et le gaspillage des matériaux de départ. Toutefois, la méthode de fabrication des filaments n'est pas idéale : certaines caractéristiques de l'instrument rendent la production de filaments complexe. Elles sont présentées aux sous-sections suivantes.

### Filière

---

<sup>10</sup> Thermo Scientific – *Thermo Scientific Twin-Screw Extruders ; a Better Mix of Science and Technology* Brochure, 20 pages.

<sup>11</sup> Selon le manuel de l'utilisateur, les granules doivent être ajoutées pour remplir la moitié de la trémie, ce qui correspond à environ 100-120 mL de granules, et peut peser facilement >100 g, dépendamment du matériau.

Premièrement, nous cherchons à produire des filaments de 1.75 mm de diamètre afin qu'ils soient acceptés par l'imprimante 3D utilisée, soit System 30M de Hyrel 3D. Toutefois, la filière de l'extrudeuse a un diamètre de 2 mm. Ainsi, il est difficile de produire des filaments du diamètre voulu. Une modification au niveau de la filière de l'appareil pour que soient produits directement des filaments de 1.75 mm aurait pu être tentée. Cependant, les taux de gonflement à la filière ne sont pas les mêmes pour chacun des matériaux extrudés. Il ne serait donc pas efficace de modifier la filière pour parvenir à atteindre le diamètre adéquat. En effet, le diamètre idéal de la filière varierait en fonction du mélange à extruder. La modification de la température d'extrusion peut également produire des changements au niveau du diamètre de l'extrudât. Cependant, seules, ces modifications ne sont pas suffisantes pour produire un filament adéquat. Une trop grande augmentation de la température afin de réduire le diamètre de l'extrudât peut par exemple mener à l'obtention d'un matériau très fluide presque impossible à manipuler. Les extrudâts doivent donc, dans tous les cas, être étirés jusqu'au diamètre voulu, soit 1.75 mm, à partir de la filière de 2 mm.

#### Montage/ligne d'extrusion

Deuxièmement, l'extrudeuse utilisée, n'étant normalement pas utilisée pour la production de filaments pour impression 3D, n'est pas couplée aux différents modules qui servent à la production de filaments. Un tel montage comprend notamment des systèmes d'enroulage et de refroidissement. Également, un système de détection du diamètre peut être couplé à ce montage et même, dans certains cas, entraîner la modification des paramètres d'extrusion (température ou vitesse de rotation). (Voir la figure « – Ligne d'extrusion standard et ses principales parties identifiées » au chapitre « Théorie »). Les filaments produits doivent donc être dirigés manuellement à partir de la filière durant leur refroidissement à l'air afin de leur fournir la forme et le diamètre voulus. Bien que le refroidissement des filaments ne semble pas problématique, l'opération d'entraînement des filaments nécessite une attention et une minutie exceptionnelles. Dans l'éventualité où l'extrudeuse devait être utilisée davantage pour la production de filaments supplémentaires, l'ajout au montage d'une enrouleuse pour faciliter les opérations pourrait être avantageux.

### Recirculation

Finalemment, Haake MiniLab permet normalement la recirculation interne du matériel dans une chambre de mélange – telle qu’illustrée à la Figure 7 au chapitre « Théorie ». Cependant, cette fonction est défectueuse chez l’instrument utilisé et la recirculation doit se faire manuellement, tel que décrit à la partie expérimentale de ce présent rapport. La recirculation automatique du matériel aurait pu entraîner une meilleure reproductibilité au niveau des matériaux produits, ne dépendant pas du manipulateur. Cependant, elle aurait pu occasionner une plus grande perte de matériel au niveau du réservoir de recirculation. Également, la recirculation manuelle a potentiellement permis la formation de meilleurs filaments, en permettant de retirer l’humidité du mélange, tel que décrit à la sous-section suivante. Ceci n’aurait pu être effectué avec la fonction de recirculation interne de l’appareil.

### Conditions & mélanges

Les conditions utilisées pour l’extrusion de tous les mélanges sont montrées au Tableau 5 au chapitre précédent. Elles sont d’abord une adaptation des conditions présentées dans la publication de Schilling *et al.* en 2010 (65) pour la formulation de la théophylline avec l’excipient pharmaceutique S100, pour formuler la caféine avec S100 et TEC. Avec les mélanges conçus et les conditions d’extrusion utilisées, la production de filaments pharmaceutiques imprimables en 3D était visée et cet objectif a été accompli.

Les paramètres ont été ajustés pour les différents mélanges au courant de la fabrication de manière à améliorer la qualité des filaments produits. Toutefois, ces ajustements ne constituent pas une optimisation. En effet, il aurait été possible d’améliorer les conditions davantage. Par exemple, le filament L100\_T30\_C30 a été produit à plusieurs reprises. Les conditions utilisées pour le dernier essai (température plus élevée) semblaient faciliter la formation du filament. Par ailleurs, les différents mélanges extrudés auraient également pu être modifiés pour améliorer la qualité des filaments produits. Par exemple, la force exercée par le moteur peut être observée et minimisée par l’optimisation des ratios de plastifiant dans les mélanges. Ces étapes incrémentales d’amélioration par essai/erreur représentaient

beaucoup de temps et la poursuite des manipulations avec les mélanges les plus prometteurs a été priorisée. Ainsi, des mélanges extrudés qui n'ont pu mener à l'obtention de filaments adéquats ont été abandonnés plutôt que modifiés.

### **3.2.1.1 Qualité des filaments & Imprimabilité**

La qualité des filaments influence d'une part leur acceptabilité par l'imprimante 3D et, d'autre part, la qualité des dispositifs imprimés. Elle est observée qualitativement durant l'extrusion : notamment le diamètre, la densité et la texture des filaments ont été considérés. Les différents critères sont décrits plus amplement dans les sous-sections suivantes.

#### Diamètre

Le diamètre est la première caractéristique évaluée pour les filaments produits : ils sont étirés à la sortie de la filière afin de leur conférer un diamètre de 1.75 mm. En effet, selon ses spécifications, l'imprimante utilisée n'accepte que les filaments de cette taille. Cependant, l'observation de filaments commerciaux permet de constater un certain écart par rapport à cette valeur. De plus, le logiciel de l'imprimante permet d'entrer des valeurs différentes de 1.75 mm sous « paramètres du filament » et ainsi d'imprimer correctement des filaments avec des diamètres moyens plus faibles ou plus élevés que 1.75 mm – 1.70 mm ou 1.80 mm, par exemple. Ainsi, les filaments produits dont le diamètre moyen est légèrement différent de 1.75 mm ont été conservés et regroupés afin de tenter leur impression.

#### Densité

La densité des filaments produits influencera la qualité des impressions. En effet, un matériau homogène de densité constante assurera un écoulement constant à la sortie de la buse chauffante de la tête d'impression. Ainsi, un objet fidèle au modèle à imprimer et aux mouvements de l'appareil sera produit. À l'inverse, un filament irrégulier ou avec des trous causera un dépôt irrégulier du matériel et engendrera des défauts au niveau de l'objet imprimé. Un tel filament ne serait pas considéré comme adéquat. La densité apparente des filaments, comme leur diamètre ou leur texture, est évaluée au courant de l'extrusion.

Durant l'extrusion des mélanges contenant les excipients S100 et L100, des bulles ont été observées. La formation de bulles au niveau de l'extrudât pourrait être due à divers facteurs, dont la dégradation thermique et la présence d'humidité. D'une part, la dégradation thermique pourrait engendrer une formation de gaz et causer l'apparition de bulles au niveau du filament. Ceci pourrait survenir dû à une température d'extrusion trop élevée. Afin de contrer une telle problématique, la température d'extrusion peut être diminuée. D'autre part, la présence d'humidité dans les mélanges extrudés pourrait causer elle aussi des bulles. En effet, l'eau adsorbée au niveau des poudres de matériaux peut atteindre, à l'intérieur de l'extrudeuse, la température d'ébullition et passer en phase vapeur au sein même du mélange. Puisque l'extrudeuse utilisée n'a pas de valve de sortie pour les gaz, ceux-ci se retrouvent piégés au sein du filament.

Afin de déterminer la nature de l'apparition des bulles, l'allure de celles-ci peut être observée. En effet, des bulles produites par la présence d'humidité pourraient être différentes de celles causées par la dégradation thermique. Tandis que la dégradation thermique des composantes devrait survenir tout au long de l'extrusion et affecter l'ensemble de l'extrudât, la présence d'humidité serait quant à elle en mesure de causer l'apparition de bulles uniquement au début de l'extrudât. Un schéma représentant ces différences est montré à la figure ci-dessous.

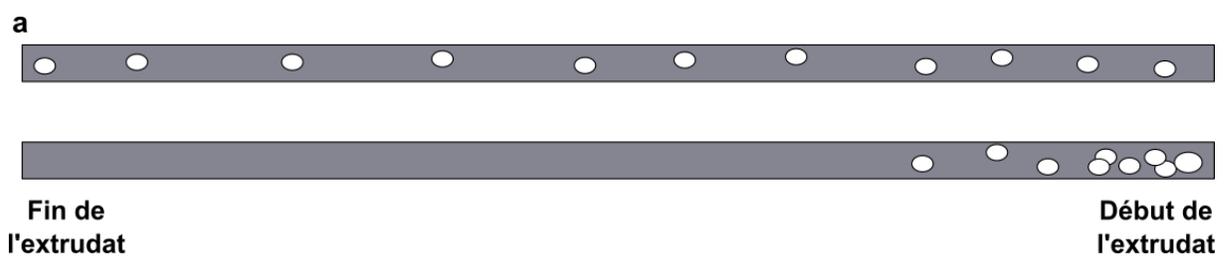


Figure 25 – Défauts (bulles) causés par la dégradation thermique ou la présence d'eau ; (a ou b, respectivement)

L'apparition de bulles au début de l'extrudât seulement peut être due à un phénomène similaire à l'effet cœur-peau. Celui-ci est caractérisé par une orientation moléculaire différente au centre d'un objet par rapport à ses parois ; avec un plus grand niveau d'orientation aux parois qu'au centre. Cette différence est due à la vitesse plus lente du

matériau à proximité des parois, dû à sa viscosité. La vapeur d'eau, étant beaucoup moins visqueuse que le reste du mélange, peut progresser plus rapidement dans l'extrudeuse et dans le mélange. Ainsi, les premières portions de l'extrudât peuvent présenter plus de ces bulles.

Puisque c'est seulement au début des extrudâts qu'ont été trouvées les bulles, l'hypothèse d'humidité au sein du mélange semble probable. De plus, les mélanges et les excipients, avant d'être extrudés, ne sont pas séchés de quelconque manière : Il est possible qu'ils contiennent une certaine quantité d'eau. Les analyses thermogravimétriques des excipients L100 et S100, réalisées à l'étape de préformulation, soutiennent cette hypothèse. Un schéma présentant le début des thermogrammes obtenus pour ces deux excipients, comparés, se trouve à la Figure 26.

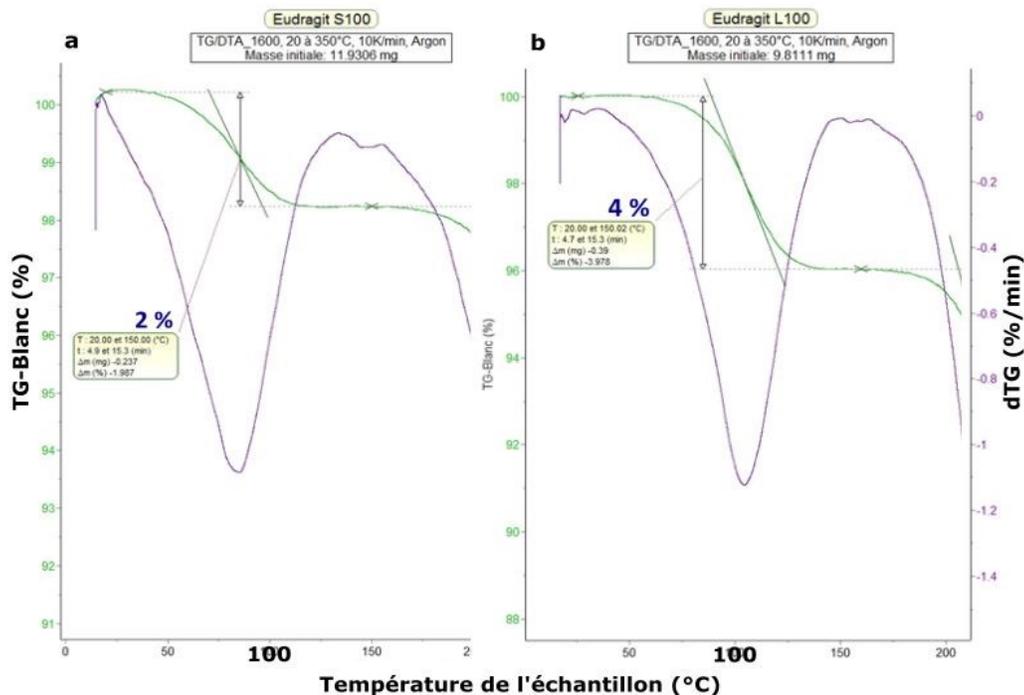


Figure 26 – Résultats des TGA des excipients pharmaceutiques S100 et L100, (a et b), de 0 °C à 200 °C. S100 et L100 ont des ratios MAA-MMA de 1 :2 et 1 :1, respectivement.

On peut voir qu'une perte de masse se produit autour de 100 °C pour les deux polymères. Le pourcentage de perte de masse plus faible pour le S100 que le L100 est en accord avec les ratios de la portion acide méthacrylique des deux excipients. En effet, le MAA représente la

portion la plus hygroscopique du polymère. Puisque les ratios de MAA-MMA pour le S100 et le L100 sont de 1 :2 et 1 :1 respectivement, il est normal de retrouver une plus grande portion d'eau dans le L100 que le S100. En effet, les ratios de MAA pour les deux polymères sont estimés à 33 % et 50 %, tandis que les pertes de masse associées à l'eau sont de 2 % et 4 %, respectivement.

L'hypothèse de la formation de bulles en raison de l'humidité du mélange est également testée de la manière suivante : Les morceaux de filaments contenant des bulles ont été coupés avant l'étape de recirculation, tel que décrit au chapitre « partie expérimentale ». Ces portions ont été soit recirculées avec le reste du mélange soit rejetées du reste du mélange. Avec l'utilisation des mêmes conditions, la recirculation des morceaux de filaments contenant des bulles a généré un extrudât qui présentait, dès les premiers centimètres, toujours des bulles ; tandis que la recirculation du matériel dont les bulles avaient été ôtées ont formé des extrudâts qui contiennent significativement moins de bulles. Ainsi, afin d'ajuster la production de filament à la problématique du mélange contenant de l'eau, les bouts de filament comprenant des bulles sont coupés dès la première extrusion et rejetés avant la recirculation.

### Texture

Tandis que la densité du filament et sa régularité influenceront la qualité de l'impression 3D, la texture du filament détermine s'il sera possible de l'imprimer. En effet, un filament rugueux ou cassant serait difficile à entraîner dans la tête chauffante par l'engrenage. Un schéma de l'impact des caractères « cassant » ou « mou » des filaments est montré à la figure ci-dessous.

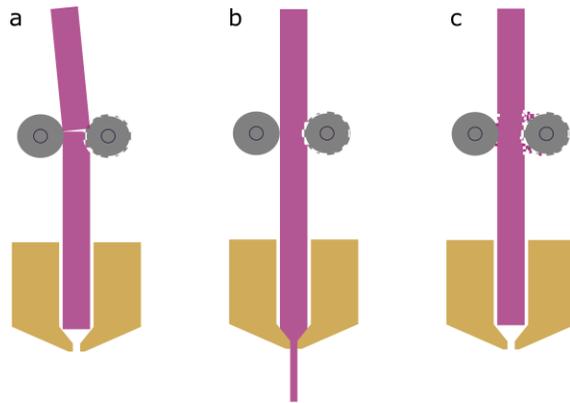


Figure 27 – Schéma représentant différentes qualités de filaments : a) cassant ; b) adéquat et c) mou ou érodable

Lorsque le filament est trop cassant, l'engrenage ne pourra l'entraîner vers la tête chauffante (en orange sur l'image), même lorsque la tension appliquée par celui-ci est réduite au minimum. L'engrenage doit être capable d'appliquer une certaine force sur le filament vers le bas pour qu'il puisse être extrudé normalement. Dans le cas d'un filament trop friable, rugueux ou même trop mou, l'engrenage pourra abîmer sa surface – l'effriter ou l'écraser – plutôt que de l'entraîner. Par ailleurs, un filament d'une telle texture qui serait imprimé tout de même peut engendrer des irrégularités au niveau de l'impression ou de l'écoulement du matériel ; l'engrenage étant tantôt en mesure et tantôt incapable d'entraîner le filament.

L'aspect physique de l'extrudât a donc été grossièrement évalué à savoir s'il est lisse ou rugueux et s'il est possible de le manipuler sans le casser. À la sortie de la filière, les filaments sont étirés et manipulés avec très grand soin. Ils sont considérés comme très cassants lorsqu'ils se brisent malgré les précautions du manipulateur. Lorsque le caractère cassant ou friable des filaments produits nuit à leur manutention et leur entreposage, ils sont presque automatiquement considérés comme non imprimables. Autrement, l'imprimabilité des filaments produits n'est jugée qu'au moment de l'impression. En effet, l'impression d'un filament très cassant peut tout de même être réussie. Ceci est discuté plus loin, sous la section « impression tridimensionnelle ».

Les essais de formulations comprenant le PVP (l'excipient K25) n'ont pas mené à des résultats concluants. En effet, les filaments produits étaient très cassants et ont été jugés non imprimables. Certains fragments de ces filaments pourraient tout de même être essayés en impression 3D afin de valider ou d'invalidier ce jugement. Ceci n'a toutefois pas été accompli à ce jour : La note « ? » est donc ajoutée sous « filament imprimable » au Tableau 8. Ce tableau présente l'ensemble des filaments produits et décrit leur imprimabilité.

Le fait d'avoir produit des filaments inadéquats pour l'impression 3D, malgré que le K25 ait déjà été utilisé en extrusion, s'explique facilement. En effet, l'extrusion de fondus pour la formulation de composés actifs peut être utilisée à d'autres fins que pour la production de filaments imprimables. Notamment, l'extrusion peut n'être utilisée que dans le but de former un matériau homogène à partir des composantes – une matrice de polymère dans laquelle est dispersé le PA, par exemple. Ce matériau peut ensuite être traité par des étapes de granulation et/ou de compression (24,65), ou être simplement coupé en forme de « pilules » (72).

Tableau 8 – Mélanges extrudés et imprimabilité des filaments produits

Mélanges*	Filament imprimable
K25_T20_Ø	?
K25_T30_Ø	?
K25_T20_C30	?
L100_T20_C30	Oui
L100_T30_C30	Oui
L100_T30_Ø	Oui
S100_T20_C30	Oui
S100_T25_C30	Oui
S100_T30_Ø	Oui
S100_T30_C30	Oui
S100_P20_C30	Non

Le mélange S100\_P20\_C30 a également produit un filament non imprimable. La texture de celui-ci en est responsable. En effet, l'extrudât produit présentait une texture filamenteuse très irrégulière. Bien que le plastifiant (PEG 4600) et le principe actif eussent déjà tous deux

été mélangés avec le S100 aux ratios utilisés et analysés par DSC, il semble que la combinaison des trois ne soit pas miscible. Des cristaux ont été observés à la surface des extrudats et à l'intérieur de l'instrument. Il est possible que la non-miscibilité du mélange et les conditions d'extrusion aient causé la sublimation de la caféine à l'intérieur de l'instrument. La Figure 28 est une photographie de l'intérieur de l'extrudeuse, après l'extrusion de S100\_P20\_C30, sur laquelle on peut voir des cristaux.



Figure 28 – Photographie de l'intérieur de l'extrudeuse après extrusion du S100\_P20\_C30. On peut y voir des cristaux de caféine.

L'aspect fibreux du filament S100\_P20\_C30 pourrait également avoir été causé par la cristallisation du PEG à la sortie de la filière. La non-miscibilité du mélange peut effectivement pousser à des séparations de phases. Autrement, la production d'un filament rugueux peut provenir d'une mauvaise cohésion entre les composantes : une température d'extrusion trop faible pourrait être suspectée. Dans ce cas-ci, cependant, la nature du mélange plutôt que les conditions de mise en forme semble être en cause. L'ajout d'un plastifiant à un filament trop cassant pourrait être en mesure de le rendre plus flexible, tandis qu'un mélange de composantes non miscibles ou non compatibles produira invariablement un filament non imprimable, et ce peu importe la température d'extrusion. Le fait de n'avoir pu produire adéquatement un filament à partir de l'extrusion de ce mélange explique l'absence de valeurs au Tableau 5 – présentant les conditions d'extrusion – au chapitre précédent.

### Stabilité

La stabilité du matériau aura un impact sur la stabilité du dispositif produit. En formulation pharmaceutique, il est important que les dispositifs produits soient stables. L'étude de la stabilité des matériaux ou des composés qu'ils contiennent en fonction du temps n'était pas visée dans le cadre de ce projet. Cependant, des modifications au niveau de l'aspect des filaments ont pu être observées durant l'entreposage et elles fournissent des indices quant à la stabilité du matériau.

L'extrusion du matériau L100\_T30\_C30, mis en forme à 150 °C et à 180 °C, a donné deux filaments très différents. Tandis que le premier était opaque et blanchâtre, le dernier était totalement transparent. Dans ce filament, la dispersion d'une forme amorphe du principe actif au sein de la matrice polymère était plausible. Après seulement deux semaines d'entreposage, cependant, des taches blanchâtres sont apparues à l'intérieur du filament (voir Figure 29). Le matériau initialement formé et la forme de ses composantes ne sont donc pas stables.



Figure 29 – Filament L100\_T30\_C30, deux semaines après extrusion.

En effet, l'apparition de ces « taches » est fort probablement due à la recristallisation de la caféine. À température ambiante, ni le TEC ni le polymère L100 ne sont normalement sous forme cristalline ; l'un étant liquide et l'autre totalement amorphe. Ceci aurait pu être vérifié à l'aide d'analyse de diffraction des rayons X ou par DSC. La transformation de la caféine peut avoir eu lieu à cause d'une trop faible température de transition vitreuse. En effet, une proximité entre la  $T_g$  et la température ambiante peut permettre les réarrangements au sein du matériau. Un trop grand volume libre peut également permettre les réarrangements. Une trop grande concentration de TEC ou de caféine, deux petites molécules, pourrait ainsi être en cause.

Avec la plastification, la mise en forme du matériau était facilitée. Cependant, en formulation, il est important de trouver une balance entre la manufacturabilité acquise et les

propriétés de l'objet conçu. Dans le cas de la formulation pharmaceutique, la mise en forme facilitée du composé ne doit pas compromettre les caractéristiques importantes telles la stabilisation du PA et ses propriétés de relargage. Ainsi, le mélange L100\_T30\_C30 devrait être adapté s'il devait être utilisé en pharmacie.

### Imprimabilité

En somme, l'évaluation visuelle du diamètre, de la densité et de la texture des filaments a permis de juger de la qualité de ceux-ci et de leur possible imprimabilité. Bien qu'elle ne nous ait pas permis d'obtenir des valeurs tangibles sur lesquelles se fier pour les améliorations et la caractérisation des matériaux produits, l'évaluation qualitative des extrudats a été utile. Elle a permis, lorsque possible, d'ajuster les paramètres d'extrusion de manière à obtenir de meilleurs filaments.

### Autres défauts

Il demeure cependant difficile d'observer tous les défauts qui peuvent être apparus au niveau des filaments. Par exemple, dans un certain cas, un filament avec des « trous » d'air a été produit et ceux-ci n'ont été aperçus qu'au moment de l'impression 3D. Ce filament est montré à la figure ci-dessous.

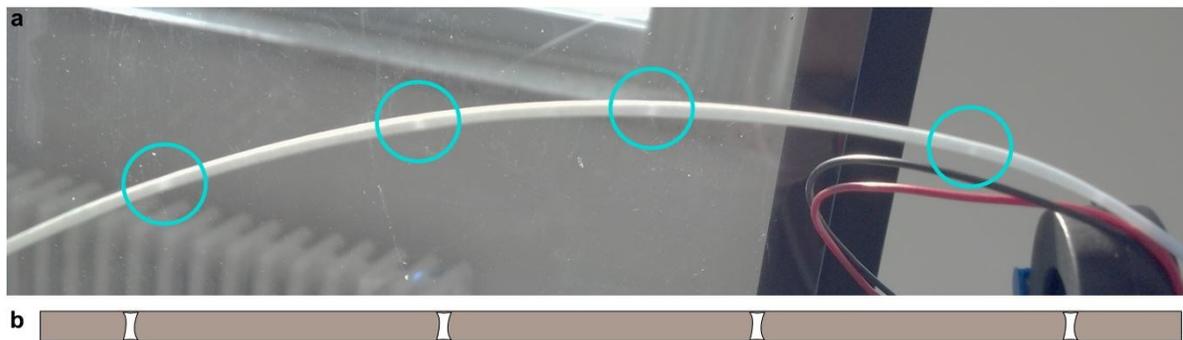


Figure 30 – Photo et schéma d'un filament présentant des « trous » (a et b). Le filament photographié est fait du matériau L100\_T30\_C30

La régularité des défauts porte à penser qu'ils sont causés par la sortie trop lente du matériel à la sortie de l'extrudeuse : le filament aurait été étiré aux moments où il n'y avait plus assez de matériel à la sortie de la filière, et ce de manière répétée. Ceci a pu être causé par une vitesse de rotation et une température d'extrusion incompatibles avec le pas de la vis, la viscosité du matériau et l'étirement de l'extrudât. Une température plus élevée aurait pu fluidifier le mélange davantage et permettre une vitesse de sortie constante à la filière. Une fois les trous remarqués, ce filament a été rejeté puisqu'il aurait invariablement mené à des défauts au niveau des dispositifs imprimés.

### Homogénéité

Tel que mentionné tout au long de ce mémoire, l'homogénéité des filaments est visée lors de leur fabrication. À cette fin, la recirculation du matériau produit dans l'extrudeuse est effectuée. Toutefois, l'homogénéité du filament ne peut pas être évaluée visuellement à la sortie de l'extrudeuse. Afin de mettre en lumière son importance pour l'impression 3D, les résultats de l'impression d'un filament contenant de l'acide L-ascorbique (vitamine C) sont montrés, exceptionnellement, à la Figure 31. Le changement de couleur engendré par la dégradation thermique du PA permet l'évaluation visuelle des différences entre les impressions.



Figure 31 – Dispositifs imprimés avec S100\_T30\_A30. Les mêmes conditions sont utilisées pour les impressions 13-18.

À la figure ci-dessus, on observe que les résultats sont très différents les uns des autres. Des conditions très similaires ont pourtant été utilisées. Par exemple, les impressions 15 et 16 sont effectuées avec exactement les mêmes paramètres, mais les deux dispositifs produits sont très

différents. En effet, l'un est beaucoup plus foncé que l'autre, et semble contenir plus de matériel. Ceci pourrait être dû à une quantité supérieure d'acide ascorbique dans le filament au moment de l'impression 15 par rapport à l'impression 16. Également, une plus grande portion de plastifiant dans la portion utilisée de filament aurait pu abaisser la  $T_g$  par rapport au reste du filament. Ceci aurait ainsi facilité l'écoulement et augmenté le volume déposé lors de l'impression, résultant en un plus gros dispositif. Dans tous les cas, la composition exacte du filament utilisé pour ces différentes impressions ne devait pas être constante.

Pour la production du filament de S100\_T30\_A30, des granules d'extrudât n'avaient pas été coupées et mélangées pour la recirculation au sein de l'extrudeuse, afin de prévenir une plus grande dégradation thermique. On remarque ainsi que la recirculation du matériau est potentiellement très importante pour l'obtention d'un filament homogène. En effet, le fait de ne pas recirculer le matériau produit un filament très inhomogène.

### **3.2.2 Impression tridimensionnelle**

L'impression 3D de type FDM est utilisée pour la fabrication des dispositifs pharmaceutiques. À cette fin, un modèle 3D simple a été conçu à l'aide du logiciel de CAD *FreeCAD*. Les résultats des différentes impressions sont présentés après une brève section traitant de la méthode utilisée.

#### **3.2.2.1 Méthode**

L'impression a été tentée avec tous les filaments produits qui semblaient adéquats et menée à terme lorsque possible. Les considérations par rapport au modèle imprimé et les différents ajustements qui ont dû être apportés pour l'impression des filaments sont présentés aux sous-sections suivantes.

##### Le modèle imprimé

Le modèle conçu sert de point de départ pour la fabrication des dispositifs. Il est utilisé afin d'évaluer s'il est possible d'imprimer des pilules à partir des filaments. Au départ, aucune considération n'est prise quant à la masse des objets produits ou la dose de PA que ceux-ci

contiendront. Un schéma du modèle à imprimer est montré à la Figure 21 au chapitre précédent. Entre ovale et rectangulaire, le modèle imprimé ne cause pas de phénomènes de résonance au niveau de l'imprimante. En effet, les mouvements de l'appareil produisent des vibrations et celles-ci peuvent entrer en résonance. Ceci dépend de la forme de l'objet imprimé, du matériau utilisé, de la vitesse et des mouvements d'impression en plus de l'imprimante elle-même. Lorsque la résonance survient, l'instrument se met à trembler et il est alors impossible de réussir une impression.

Afin d'être en mesure de produire des résultats comparables à ceux du groupe de recherche de Goyanes *et al.* publiés en 2014 (19) – où la densité des dispositifs imprimés est variée afin d'observer l'impact sur le relargage) – l'impression d'un modèle arrondi a été tentée. Cependant, le modèle montré à la Figure 32 – identique à celui présenté dans la référence en question – causait des phénomènes de résonance dans l'imprimante et ne pouvait donc pas être imprimé correctement. Afin d'imprimer ce modèle malgré la résonance, la vitesse d'impression aurait dû être réduite quatre fois, jusqu'à environ 5 mm/s. En effet, le modèle imprimé normalement l'est à 20 mm/s, ce qui est déjà considéré lent par rapport aux vitesses d'impression rapportées dans la littérature pour ce type d'études, qui se situent plutôt autour de 90 mm/s.

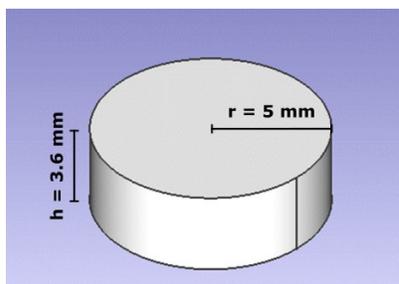


Figure 32 – Modèle 3D d'une pilule ronde dessinée dans le but de performer les mêmes expériences de densité de remplissage d'impression 3D que le groupe de Goyanes *et al.* en 2014. Hauteur de 3.6 mm et diamètre de 10 mm.

Ainsi, avec le modèle choisi, il a été possible d'imprimer les filaments sans phénomène de résonance. La forme et la taille exactes du modèle n'ont donc pas été autrement prises en compte : une fois des paramètres d'impression optimisés pour un modèle quelconque avec un

filament en particulier, le modèle peut être changé sans nécessiter trop d'ajustements des conditions. Il peut donc être adapté au projet selon différents critères. Par exemple, le contenu en PA du dispositif peut être ajusté en variant ses dimensions. L'application d'un simple facteur au niveau du logiciel de l'imprimante permet de modifier le volume (en %) d'un même modèle.

### Paramètres d'impression

Les conditions décrites au chapitre « Partie expérimentale » sont utilisées pour l'impression 3D des dispositifs. Elles ont principalement servi à vérifier s'il était possible ou non d'imprimer les filaments produits. Des paramètres d'impression prometteurs ont pu être établis, sans que ceux-ci ne soient optimisés. Ainsi, advenant que les filaments aient à être reproduits et réimprimés, les derniers paramètres utilisés peuvent servir de base pour une optimisation plus approfondie. Le choix de certains des paramètres est discuté aux paragraphes suivants.

Plusieurs motifs de déposition du matériel peuvent être choisis auprès du logiciel d'impression. Selon les paramètres de base, par défaut, six couches (les trois premières et les trois dernières) sont déposées dans un motif « rectiligne » et ce peu importe le motif de déposition du reste de l'objet. Ces couches sont déposées à 90 ° l'une par rapport à l'autre. Ceci a engendré une problématique de manière répétée. En effet, les objets avaient tendance à décoller du plateau dès le dépôt de la deuxième ou troisième couche de matériel. La raison est probablement l'application d'une force perpendiculaire au sens de la première couche et la très faible surface qu'occupe celle-ci. La modification de ce motif – concentrique incluant les trois premières et dernières couches – a permis une meilleure adhésion et ainsi la réussite de plus d'impressions.

### Ajustements aux filaments

Chaque filament pharmaceutique produit est unique et présente des différences au niveau de ses caractéristiques de base – par exemple sa flexibilité, sa friabilité, etc. À moins qu'il ait été impossible de le manipuler, l'impression a été tentée. Certains ajustements ont été faits aux

niveaux de l'imprimante et du programme d'impression afin d'être en mesure d'imprimer des filaments particuliers.

L'entrée de la valeur du diamètre « aberrant » au niveau du logiciel a permis l'impression de filaments plus fins ou plus épais que les dimensions prescrites par l'instrument. Ceci a permis notamment d'évaluer l'imprimabilité des matériaux fabriqués malgré leur diamètre « inadéquat ». *A priori*, puisque l'imprimante s'ajuste au diamètre du filament utilisé, il ne devrait pas y avoir d'impact sur l'objet produit. Toutefois, l'impact de ces ajustements ou des disparités au niveau du diamètre du filament n'a pas été étudié.

Par ailleurs, la modification de l'engrenage de la tête d'impression a permis d'imprimer des filaments qu'il aurait été impossible d'imprimer autrement. En effet, des filaments plus cassants que des filaments de plastiques pour impression 3D usuels (par exemple : PLA, ABS, PVA) ont été produits. Leur insertion dans la tête d'impression aux configurations initiales les brisait automatiquement. Une fois la pression relâchée au niveau du ressort de l'engrenage, davantage de filaments ont pu être imprimés.

#### Autres facteurs

En plus des paramètres d'impression, un grand nombre de facteurs influe sur la qualité et la reproductibilité des impressions. Par exemple, le groupe de Melocchi *et al.* a étudié en détail l'influence de la mise à niveau du plateau d'impression sur la masse des objets imprimés. Il a été prouvé que l'ajustement du plateau ainsi que le technicien responsable de l'effectuer influencent la reproductibilité des résultats (37). De plus, la fréquence à laquelle elle peut être effectuée peut varier. Pour le projet, la mise à niveau du plateau d'impression a été faite avant les impressions des filaments si l'imprimante avait été bougée ou modifiée de quelconque manière. Par exemple, elle n'est pas effectuée entre les impressions d'un même filament ou entre les filaments différents imprimés durant la même semaine. Ceci pourrait avoir influencé la reproductibilité des résultats.

Par ailleurs, dans le but d'effectuer plus d'essais pour un même dépôt de colle et de maximiser l'adhérence du dispositif, l'endroit où celui-ci est imprimé est varié à chaque trois

essais selon les axes X et Y. Bien qu'il soit ainsi possible d'effectuer plus d'essais plus rapidement, il se peut que la reproductibilité des impressions en ait été affectée. En effet, la déposition d'une nouvelle couche de colle nécessite le refroidissement et le nettoyage du plateau d'impression. Dans le cas où la vitre du plateau d'impression doit être ôtée pour son nettoyage, la mise à niveau du plateau devrait être refaite. Une mise à niveau automatique/mécanisée du plateau d'impression pourrait permettre d'éliminer une source d'erreur humaine.

### **3.2.2.2 Résultats**

L'impression 3D avec les filaments produits a été réussie et des dispositifs pharmaceutiques ont été fabriqués. Des photographies des dispositifs imprimés sont présentées aux Figure 33 à Figure 37.

Les dispositifs sont de qualité variable, présentant une plus ou moins grande fidélité par rapport au modèle. Afin d'évaluer la qualité générale des impressions, ils sont notés individuellement sur une échelle de 10. À titre d'exemple, le Tableau 9 montre des images de dispositifs de différentes qualités. Seuls les dispositifs de qualité  $> 7$  ont été utilisés pour les tests de dissolution. Aucun dispositif de qualité 10 n'a été imprimé ; un tel dispositif aurait été une copie conforme du modèle à imprimer (dimensions exactes) sans aucun défaut d'impression. En effet, tel qu'observé au tableau 9, des dimensions plus fidèles au modèle assurent une meilleure cote pour un dispositif. (Les dimensions caractéristiques mesurées sur les dispositifs ont été décrites à la Figure 23 au chapitre précédent.)

Tableau 9 – Exemples des qualités des dispositifs

Exemple qualité /10	Image	Matériau; # Impression	Dimensions	Moyenne des mesures (mm)		Écart-type (mm)	Masse (g ± 0.0001)
				Longueur	Largeur		
		<b>Modèle 3D à imprimer</b>		<b>12.50</b>	<b>5.00</b>		
				<b>2.50</b>			
2		L100_T30_C30	A	Longueur		non mesurés	
				Largeur			
				Épaisseur			
4		S100_T30_C30	2	Longueur	11.53	1.42	
				Largeur	6.13	0.24	0.1865
				Épaisseur	2.99	0.04	
6		L100_T30_∅	8	Longueur	11.46	0.24	
				Largeur	6.03	0.07	0.1398
				Épaisseur	2.93	0.06	
		S100_T30_∅	9	Longueur	10.50	0.22	
				Largeur	5.99	0.24	0.1722
				Épaisseur	3.20	0.21	
7		S100_T30_∅	11	Longueur	11.47	0.11	
				Largeur	4.66	0.38	0.1490
				Épaisseur	3.03	0.10	
		S100_T30_C30	11	Longueur	12.08	0.27	
				Largeur	4.94	0.04	0.1470
				Épaisseur	2.41	0.03	
8		S100_T30_∅	12	Longueur	11.84	0.22	
				Largeur	5.84	0.13	0.1927
				Épaisseur	3.09	0.23	
		S100_T30_∅	13	Longueur	11.85	0.49	
				Largeur	5.65	0.13	0.1904
				Épaisseur	3.02	0.04	
9		S100_T30_C30	10	Longueur	12.09	0.10	
				Largeur	5.13	0.10	0.1622
				Épaisseur	2.49	0.03	
		S100_T25_C30	10	Longueur	12.19	0.14	
				Largeur	5.15	0.05	0.1570
				Épaisseur	2.42	0.03	

Le Tableau 10 présente le nombre de dispositifs imprimés pour chacun des filaments et la qualité de ceux-ci. On observe que la qualité moyenne des impressions est parfois inférieure à 5. Ceci est dû au fait que les premiers essais d'impression ont été inclus dans cette compilation, malgré qu'ils aient été plus difficiles à produire.

Tableau 10 – Dispositifs imprimés et qualité

Matériau du filament	Nombre de dispositifs imprimés	Masse moyenne des dispositifs (g)	Qualité des dispositifs (/10)			Nombre de dispositifs dissouts
			moyenne	nb > 5	nb >7	
L100_T20_C30	11	-	< 5	0	0	0
L100_T30_∅	16	0.1742	6	9	1	0
L100_T30_C30	9	-	< 5	1	1	1
S100_T20_C30	6	-	< 5	1	0	0
S100_T25_C30	15	0.1750	7	10	7	0
S100_T30_∅	14	0.1781	6	8	4	0
S100_T30_A30*	19	-	< 5	7	4	1
S100_T30_C30	15	0.1612	5	8	6	2

Entre autres, le filament L100\_T30\_C30 a produit des dispositifs d'une qualité moyenne inférieure à 5. Les résultats des essais d'impression pour ce filament sont montrés à la Figure 33. Ce filament a été présenté plus tôt pour son défaut de texture (présence de trous dans le filament). Ceci explique que les résultats en aient été affectés.

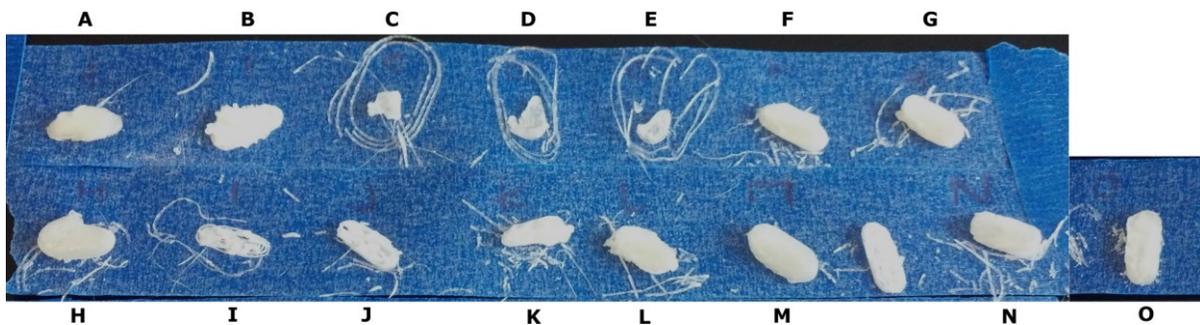


Figure 33 – Essais d'impression du filament L100\_T30\_C30. Le filament était défectueux (tel que montré à la Figure 30) ; Les essais c,d,e,i et j n'ont pas pu être complétés.

En effet, tel que vu à la figure ci-dessus, les impressions demeuraient problématiques tout au long des essais. Dû aux défauts du filament, l'écoulement de la buse chauffante n'était pas constant. Ainsi, certaines des impressions n'ont pas pu être complétées (c-e, i et j). Autrement, de manière générale, il devrait être possible de fabriquer des dispositifs dont la qualité augmente avec les essais. En effet, les paramètres sont ajustés de manière incrémentale afin d'observer leurs effets et l'amélioration du résultat. Seule le dispositif g a

été utilisé pour les tests de dissolution. À la Figure 34 sont montrés des résultats issus de l'impression du filament S100\_T30\_C30. Le filament ne présentait pas les mêmes défauts que celui de L100\_T30\_C30 et on peut voir que les dernières impressions sont qualitativement plus réussies que les premières. Il en est de même pour les dispositifs présentés à la Figure 35.

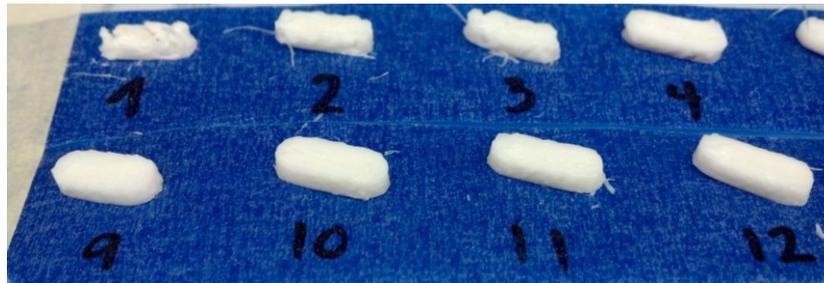


Figure 34 – Dispositifs imprimés avec le filament S100\_T30\_C30. Essais 1-4 et 9-12.



Figure 35 – Dispositifs imprimés avec le filament S100\_T30\_Ø. Les résultats semblent s'améliorer avec les essais.

Dans certains cas cependant, les dernières impressions ne sont pas les plus réussies. Il est possible de l'observer aux Figure 36 et Figure 37. Ceci dénote du fait que les paramètres d'impression utilisés et modifiés au courant des essais n'ont pas été tout à fait optimisés : Les derniers paramètres utilisés ne sont pas nécessairement les meilleurs. Également, d'autres facteurs pourraient influencer la qualité des impressions et la reproductibilité des résultats. En effet, des paramètres identiques ont parfois produit des dispositifs différents. Il a été présenté plus tôt dans ce chapitre que la mise à niveau du plateau peut affecter les résultats. Certaines des défauts observés pourraient également provenir de l'imprimante comme telle. En effet, le type d'imprimante et ses attributs – par exemple les buses utilisées sur les têtes

d'impression – influencent la qualité des résultats et la résolution maximale de l'objet par rapport au modèle à imprimer (73). Également, l'homogénéité des filaments peut avoir causé des disparités des résultats, tel que présenté à la Figure 31 à la section précédente.



Figure 36 – Dispositifs imprimés avec le filament L100\_T30\_Ø. Les dernières conditions utilisées ne semblent pas produire les meilleurs résultats. Les conditions d'impressions ne sont pas optimales.



Figure 37 – Dispositifs imprimés avec le filament S100\_T25\_C30. L'essai 2 a été cassé lorsque décollé du plateau d'impression. Les mêmes conditions produisent des résultats différents (12 à 15). La reproductibilité des impressions n'est pas idéale.

Les masses des différents objets ont également été mesurées afin de comparer les dispositifs entre eux. Une moyenne est faite sur les masses des dispositifs de qualité supérieure à 5. Une masse qui serait plus faible par rapport à cette moyenne pourrait indiquer des défauts au niveau de la densité des objets imprimés. Vu la qualité variable des résultats, dans la plupart des cas, ces défauts sont visibles. Par exemple, les pilules 9 et 10 à la Figure 37 pour l'impression du S100\_T25\_C30 sont de qualité 9. Leurs masses sont de 171.3 mg et 157.0 mg ( $\pm 0.1$  mg), respectivement. Ces valeurs sont plutôt près de la moyenne calculée (175.0 mg), tandis que les pilules 11 et 12, de qualité 5 et 7, pèsent plutôt 128.8 mg et

127.5 mg ( $\pm$  0.1 mg). Ces deux derniers dispositifs présentent des défauts visibles. En effet, il semble manquer de matériel en plusieurs endroits sur la forme.

Les mesures des masses perdent en précision et en exactitude dû à la difficulté de retirer les pièces du plateau d'impression. Dans certains cas, les objets sont friables et il est possible de les briser ou d'en perdre quelques fragments ou couches. Dans d'autres cas, une portion de la colle du plateau d'impression peut être entraînée lors du décollage et venir ajouter à la masse du dispositif. À la Figure 37, on observe que le dispositif 2 a été cassé ; il ne pourra donc pas être utilisé pour les tests de dissolution.

En somme, il a été possible de produire des dispositifs à partir de tous les filaments imprimés. La qualité est évaluée de manière à suivre la progression des impressions. La faible qualité des dispositifs est souvent due à l'inclusion des premiers essais dans les moyennes. Également, la reproductibilité des impressions ne semble pas idéale. En effet, il est possible d'obtenir des dispositifs de qualités différentes pour les mêmes paramètres d'impression utilisés. La qualité des filaments utilisés ou certaines caractéristiques de l'appareil pourraient donc être en cause pour les disparités observées.

### **3.3 Dissolutions**

Dans cette section sont rapportés les différents résultats à l'issue des tests de dissolution. Il a été possible d'observer, à l'aide de ces tests, l'influence des excipients pharmaceutiques sur le relargage des PAs. Également, le contenu en principe actif a pu être évalué. Comme aux sections précédentes seront d'abord brièvement présentées certaines considérations par rapport aux méthodes utilisées. Ensuite, les résultats issus des tests de dissolution seront exposés et discutés.

#### **3.3.1 Méthodes**

Les méthodes utilisées pour la dissolution des dispositifs et pour le dosage de la caféine dans les échantillons sont brièvement discutées dans les paragraphes suivants.

## Méthode de dissolution

Les différentes influences que la méthode de dissolution et le montage pourraient avoir sur les résultats obtenus sont d'abord présentées. Trois points sont discutés : la géométrie du montage, l'ajustement du pH et la vitesse de rotation de la pale du réacteur.

Le montage utilisé pour effectuer le protocole de dissolution est adapté d'un montage utilisé dans le cadre de tests standards de dissolution, prescrits par la convention pharmacopéenne des États-Unis (67). La principale différence se trouve dans la géométrie de la cellule de dissolution et de la pale. La raison de l'utilisation du montage présenté est l'accessibilité de l'appareillage. La Figure 38 ci-dessous illustre ce montage en comparaison avec celui prescrit par le document.

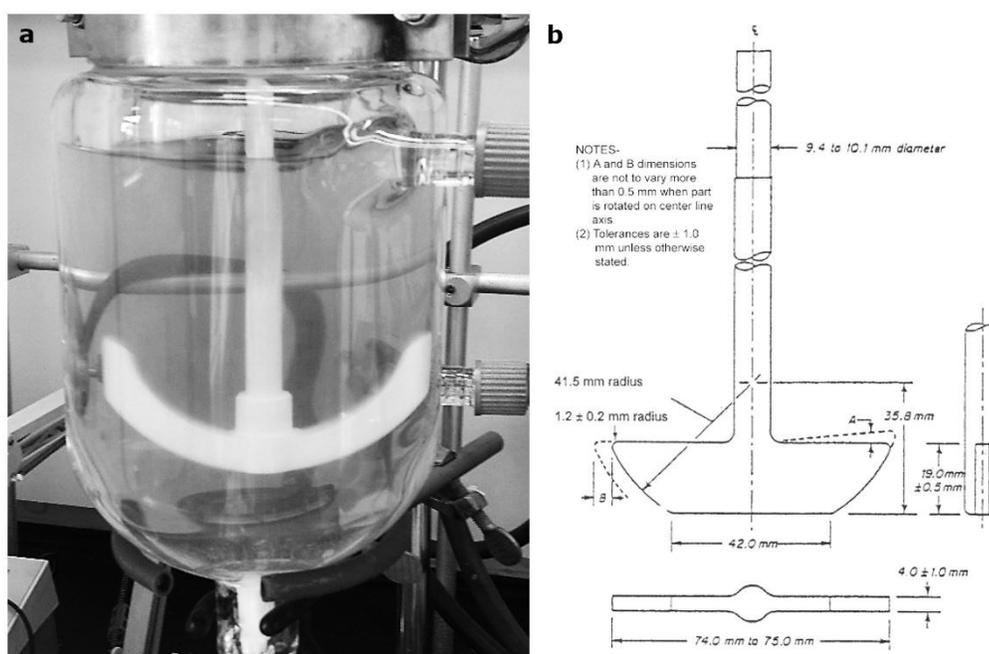


Figure 38 – Photo du montage expérimental utilisé (a) et image de celui proposé par la convention de la pharmacopée américaine, mélangeur de type « pale » (b). L'image b) est tirée du document d'harmonisation « <711> dissolution » précédemment référencé.

La pale de l'agitateur rotatif utilisé (a) à la figure ci-dessus) est arrondie tandis que celles des montages standards de type « pale » sont plutôt plates et ont une géométrie précise. L'impact

possible de cette différence d'avec le montage standard est l'augmentation de phénomènes de turbulence au sein de la cellule, pouvant ainsi affecter la dissolution du dispositif et le relargage du médicament. Les résultats obtenus à l'issue des tests de dissolution performés avec ce montage ne peuvent donc pas être directement comparés avec les résultats de la communauté scientifique. En effet, ceux-ci sont généralement obtenus à l'aide de montages standards.

La rotation de la pale pour les tests effectués est fixée à 100 RPM. Généralement, des vitesses de 100 ou de 50 RPM sont utilisées, dépendant du dispositif et du PA formulé à tester. L'utilisation de 100 RPM plutôt que de 50 RPM peut également engendrer plus de turbulence au sein de la cellule et influencer le profil de relargage obtenu. Les résultats ne peuvent donc pas être comparés à ceux d'études dont les tests de dissolution ont été performés à 50 RPM.

L'ajustement du pH est suivi avec un pH-mètre aux moments prescrits, soient 2 h et 8 h. Les valeurs de pH ne sont pas contrôlées à d'autres moments. Ainsi, il peut survenir des fluctuations du pH durant la dissolution. Par exemple, le pH fixé à 1.2 pour les deux premières heures de la dissolution est parfois retrouvé autour de 0.98 lors de l'ajustement à  $t = 2$  h. Également, la valeur de 6.8 (ajustée à  $t = 2$  h) est parfois trouvée inférieure à 6.6 lors de l'ajustement à pH 7.4 à  $t = 8$  h. Ces fluctuations peuvent également entraîner une erreur au niveau du profil de relargage obtenu. En effet, si le pH est trop faible par rapport aux valeurs auxquelles les tests doivent être réalisés, le taux de relargage pourrait en être affecté. La dissolution des excipients entériques utilisés dans cette étude dépend du pH du milieu. Ainsi, le relargage pourrait être plus faible lorsque le pH est plus faible, par exemple.

Cette modification du pH pourrait être due à la dissolution de l'excipient pharmaceutique dans le milieu. De plus, le fait que le système soit fermé (septums) pourrait empêcher le  $\text{CO}_2$  de quitter le milieu, poussant ainsi ses valeurs de pH vers le bas. Ce genre de fluctuation peut être compensé lorsqu'un montage de dissolution avec réglage de pH dynamique est utilisé. En effet, un appareil qui ajuste le bullage de gaz au niveau du médium de dissolution permet de conserver le pH aux valeurs adéquates de manière précise tout au long des tests. Par

exemple, le système *Auto pH System<sup>TM</sup>* comprend un senseur de pH connecté à des sources de gaz entraînant la réduction (CO<sub>2</sub>) ou l'augmentation (He) du pH (71).

Pour les différentes raisons mentionnées ci-haut, les résultats des tests de dissolution effectués dans le cadre de ce projet ne peuvent pas être comparés directement à ceux obtenus – par d'autres groupes dans le domaine de la formulation pharmaceutique – avec des montages standards ou automatisés. En effet, les différences notables entre le montage utilisé et les montages standards, ainsi que certaines fluctuations au niveau du pH, pourraient avoir affecté les résultats. Ceux-ci peuvent tout de même être comparés entre eux et fournir des informations pertinentes. Les résultats seront présentés à la sous-section suivante.

#### Méthode de dosage

Le dosage de la caféine dans les différents échantillons issus des tests de dissolution est effectué par HPLC. La méthode utilisée est décrite en détail au chapitre précédent. Cette dernière est discutée brièvement aux paragraphes suivants.

D'autres méthodes de dosage auraient pu être utilisées. Divers montages et méthodes de dosage permettent par exemple de suivre en direct le relargage du principe actif dans le médium de dissolution. Ces méthodes n'ont pas été présentées dans le présent document et, par souci de simplicité, l'analyse est performée par HPLC. La précision et l'exactitude de la méthode ont été évaluées par le dosage de la caféine dans des comprimés commerciaux. Trois comprimés ont été testés et le résultat moyen obtenu est de 101.6 ( $\pm$  1.1) mg de caféine par comprimé. Puisque ceux-ci doivent contenir 100 mg selon l'emballage, la méthode est considérée exacte. Puisque l'écart-type des résultats obtenus est faible, la méthode est considérée précise. Ainsi, la méthode utilisée est robuste et permet de doser les différentes quantités de PA des échantillons.

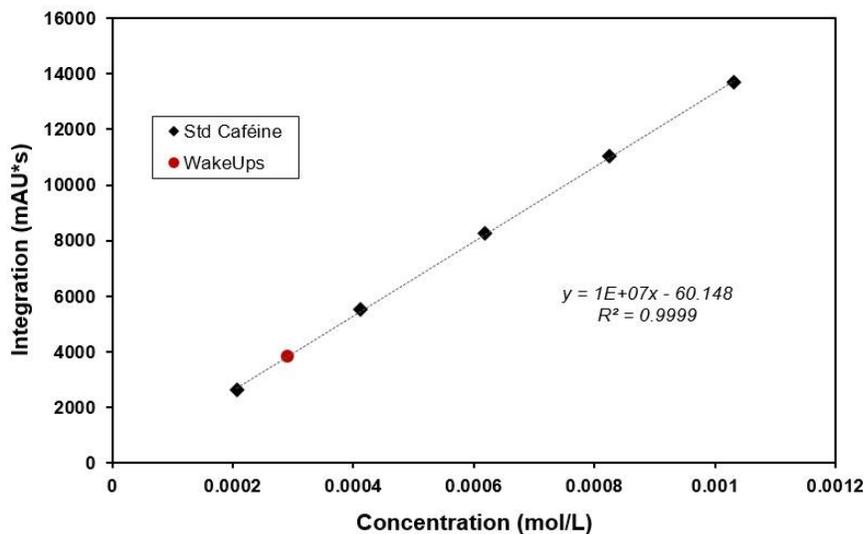


Figure 39 – Droite d'étalonnage pour dosage de la caféine dans une pilule commerciale de WakeUps™

La Figure 39 ci-dessus montre une droite d'étalonnage typique pour le dosage de la caféine dans les échantillons. Tandis que la figure présente le résultat de l'échantillon (issu de la dissolution d'un comprimé commercial de caféine) dans les concentrations de la droite d'étalonnage, ces dernières n'étaient pas assez étendues pour le dosage d'échantillons issus de la dissolution des dispositifs fabriqués. En effet, les échantillons des deux premières heures de la dissolution des dispositifs présentaient des concentrations plus faibles que le point inférieur de la droite d'étalonnage qui n'étaient donc pas comprises dans celle-ci. Puisque ces points pourraient se trouver hors du domaine de linéarité de la méthode, les valeurs dosées sont potentiellement moins exactes. La droite d'étalonnage devrait être adaptée afin de comprendre des valeurs de concentration plus faibles. La concentration du premier point, fixée à environ 20 ppm dans la méthode, devrait donc être réduite. Si possible, la plus faible concentration devrait être autour de 2 ppm, selon les dosages des échantillons. S'il advenait que la méthode ne soit plus linéaire en deçà de cette valeur, les échantillons recueillis pourraient être concentrés avant leur injection au HPLC.

En somme, la méthode HPLC utilisée pour les dosages est fiable et permet l'obtention de résultats valides : précis et exacts. Les résultats correspondant aux premières heures des

dissolutions pourraient toutefois ne pas être exacts, puisque ceux-ci sont exclus de la courbe de calibration.

### 3.3.2 Résultats

Les tests de dissolution et le dosage de la caféine ont été effectués sur quelques filaments et dispositifs. À l'aide des résultats obtenus, des graphiques de profil de dissolution ont pu être tracés. Il a été possible d'évaluer le contenu ainsi que le profil de relargage du PA. Des différences au niveau du contenu des filaments et des dispositifs par rapport au contenu désiré lors de la conception des mélanges ont été observées. Le relargage du PA à partir du filament ou du dispositif testé a également été observé, en fonction du temps et du pH du milieu. Ces résultats sont discutés aux paragraphes suivants.

#### Contenu

Le contenu en PA trouvé au sein des filaments ou des dispositifs nous renseigne sur la quantité introduite dans le matériau. Les valeurs en pourcentage massique de PA (par rapport à la masse totale) des différents objets dosés par HPLC sont présentées au tableau ci-dessous.

Tableau 11 – Contenu en principe actif aux différentes étapes de fabrication

Mélange et contenu théorique	Forme	Masse de l'objet testé (g)	Contenu théorique en PA (g)	Contenu en PA (% m/m)	% du PA relâché à t = 2 h		
L100_T30_C30	Filaments	0.2335	0.0701	39.3	7.69		
L100_T30_C30		0.1861	0.0558	39.4	4.66		
L100_T30_C30		0.1865	0.0560	38.7	9.94		
L100_T30_C30	Pilules	pilule G	0.1537	0.0461	31.4	7.66	
S100_T30_C30			pilule 1	0.2424	0.0727	32.0	2.33
S100_T30_C30				pilule 6	0.1993	0.0598	37.6

Les quantités de PA retrouvées peuvent être différentes entre le mélange prévu, le filament extrudé et le dispositif imprimé. Les différences observées nous permettent d'émettre certaines hypothèses par rapport aux manipulations effectuées et aux méthodes de fabrication

utilisées. Bien que tous les contenus en PA théoriques des mélanges présentés doivent être de 30 %, des valeurs supérieures ont systématiquement été retrouvées dans les filaments et les dispositifs testés. Les paragraphes suivants explorent les raisons qui peuvent expliquer ces différences.

D'abord, il est possible que les pesées des composantes n'aient pas été exactes. Bien que les matériaux soient pesés le plus exactement possible, les différences entre les masses voulue et pesée d'une composante en particulier influencent nécessairement les ratios finaux du mélange. Ensuite, le mélange initial des composantes, avant l'extrusion, entraîne une perte de matériel. En effet, une portion du mélange adhère toujours au mortier et ajoute ainsi une erreur sur les quantités réelles de mélange extrudé et sa composition exacte.

Également, le plus grand contenu en PA au niveau du filament ou du dispositif imprimé pourrait être dû aux méthodes de mise en forme. En effet, l'homogénéité du matériau formé par extrusion est influencée par la viscosité et la miscibilité des composantes, en plus des conditions d'extrusion. Les effets de traînée à l'intérieur des instruments chauffants sont en mesure d'affecter l'écoulement des composantes en fonction de leurs viscosités. Ainsi, les excipients pharmaceutiques, plus visqueux, pourraient être préférentiellement ralentis aux surfaces internes de l'instrument tandis qu'un mélange plus riche en plastifiant et en PA, moins visqueux, procéderait plus facilement et rapidement au centre des extrudeurs. L'extrusion de fondus et l'impression 3D de type FDM étant toutes deux des méthodes d'extrusion, le passage au travers les deux instruments est susceptible d'engendrer ces mêmes effets. De plus, après la mise en forme des filaments, une partie du matériel demeurerait à l'intérieur de l'extrudeuse. Si les filaments avaient été enrichis en principe actif, les résidus trouvés au sein de l'extrudeuse présenteraient une concentration plus grande en excipient pharmaceutique. Il aurait été intéressant de prélever ces résidus et d'analyser leur contenu en PA afin de vérifier cette hypothèse. Néanmoins, celle-ci demeure plausible et a déjà été observée dans la littérature (5).

Par ailleurs, les mélanges extrudés contenaient une certaine portion d'eau lors de la fabrication des filaments. Ceci a été présenté à la section « Mise en forme » de ce présent

chapitre. Les masses des excipients pharmaceutiques introduites dans les mélanges devaient donc être surestimées. De plus, la caféine, lorsqu'analysée par TGA, ne présentait pas de signaux dus à l'eau (voir thermogramme de la caféine en annexe). Ainsi, seules les masses des excipients devaient être affectées par cette erreur. Une plus faible portion d'excipients pharmaceutiques aurait réellement été introduite dans le mélange par rapport aux proportions visées. Les filaments produits, une fois secs, contiendraient ainsi un plus grand pourcentage en PA que ce qui était désiré.

Il est possible de comparer le contenu des filaments avec celui des dispositifs. Au Tableau 11, les pourcentages obtenus semblent plus élevés pour les filaments que pour les dispositifs. Cependant, cet écart n'est possiblement pas significatif. En effet, un nombre limité de valeurs a été obtenu : Les tendances observées ne peuvent pas être confirmées. Si toutefois le contenu des dispositifs était réellement moindre que celui des filaments, l'impression 3D pourrait être en cause. Une perte de PA pourrait survenir durant cette étape. Par exemple, la dégradation thermique d'un composé actif est possible et causerait la diminution du contenu dosé. Pour l'impression des dispositifs présentés, cependant, les températures utilisées étaient inférieures à la température de décomposition de la caféine. Néanmoins, elles étaient supérieures à sa température de sublimation ( $T_{\text{subl}} = 178 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (74). Ainsi, il est possible que le PA soit passé en phase vapeur et ait quitté le matériau une fois que celui-ci passe dans la tête d'impression. Celle-ci étant ouverte – contrairement à l'extrudeuse utilisée pour la mise en forme des filaments –, cette hypothèse est plausible. Une telle sublimation causerait probablement la cristallisation de la caféine sur des parois au sein de l'instrument, près de l'extrudeur de la tête d'impression.

Une fois la répétabilité de la mise en forme des filaments et des dispositifs atteinte, l'évaluation du contenu en PA des divers objets permet d'améliorer le produit. En effet, la dose du PA peut être ajustée afin de satisfaire à certains standards. Par exemple, dans le cas des dispositifs produits dans le cadre du projet, il semble que les doses attendues de caféine selon les masses des dispositifs et les chargements théoriques soient généralement inférieures à 75 mg. Puisque les comprimés commerciaux de caféine en contiennent 100 mg, le modèle à

imprimer pourrait être modifié. En effet, dans ce cas, il serait approprié de chercher à obtenir des dispositifs plus volumineux – en appliquant un facteur en % de la taille du modèle auprès du logiciel d'impression, par exemple. Ainsi, les dispositifs imprimés contiendraient une dose plus juste de PA.

En somme, le contenu en PA de certains échantillons (filaments et dispositifs imprimés) a été analysé. Il a été possible d'observer des quantités supérieures à celles désirées lors de la conception des mélanges. Les principales sources d'erreur concernent la manipulation des composantes avant l'extrusion ; les phénomènes de traînée lors de l'extrusion et la quantité d'eau adsorbée au niveau de certaines composantes, notamment les excipients pharmaceutiques. Afin d'être en mesure de produire des filaments au contenu plus fidèle, les excipients pourraient être séchés préalablement à leur utilisation. Ainsi, il serait possible d'observer plus clairement si un quelconque autre phénomène cause la variation du contenu en PA durant les étapes de mise en forme. Par ailleurs, la faible quantité de tests performés ne nous permet pas d'évaluer la reproductibilité de l'extrusion ou de l'impression 3D. Avec des échantillons plus nombreux, il aurait été possible de tirer davantage de conclusions, de manière plus importante. Par exemple, le dosage de plusieurs échantillons d'un même filament peut permettre de lier son contenu à l'homogénéité de celui-ci. Ainsi, une meilleure évaluation de l'efficacité des méthodes de mise en forme pourrait être effectuée.

### Profil

Les tests de dissolution ont également permis d'évaluer le profil de relargage des dispositifs. En effet, il a été possible d'observer un relargage dépendant du matériau du dispositif, du temps et des conditions des tests. Au départ, aucune forme particulière n'était désirée pour le relargage dans le cadre de ce projet ; seul le fait de prouver qu'il était possible de le moduler à l'aide du mélange et des différentes étapes de mise en forme était visé. Cet objectif a été atteint et les résultats suivants le soulèvent.

Premièrement, les deux principaux excipients pharmaceutiques utilisés, L100 et S100, ont présenté des modes de relargage fidèles à leurs spécifications. Celles-ci sont détaillées à la section « Préformulation » de ce présent rapport. La Figure 40 soutient cette remarque.

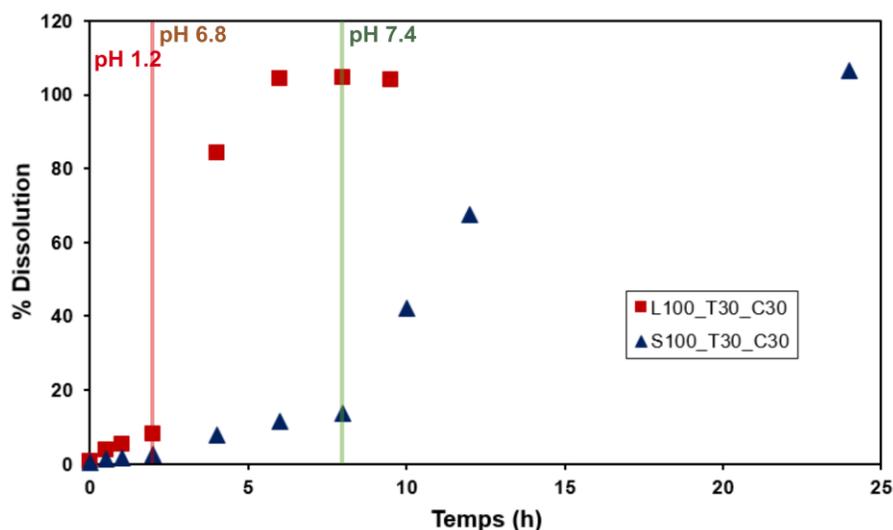


Figure 40 – Relargage de la caféine en fonction du temps à partir de deux dispositifs faits des matériaux L100\_T30\_C30 et S100\_T30\_C30. Le pourcentage de dissolution par rapport à la valeur attendue selon le chargement théorique est montré en ordonnée.

Tel que vu à la figure ci-dessus, le relargage de la caféine à partir des deux matériaux est retenu durant les deux premières heures du test de dissolution. Cette phase du test est faite à un pH de 1.2 et correspond au passage dans l'estomac du cycle de digestion. Ainsi, on peut dire que les dispositifs sont gastro-résistants. En effet, les valeurs de PA retrouvées dans le milieu inférieures à 10 % massiques pour les deux formulations. Les dispositifs répondent donc au critère USP pour obtenir la dénomination de relargage lent ou soutenu, tel que vu dans la théorie.

De plus, une différence significative dans le relargage à partir de L100\_T30\_C30 et S100\_T30\_C30 existe à une valeur de pH entre 6.8 et 7.4. En effet, le relargage du dispositif de S100\_T30\_C30 reste très faible (sous 15 %) jusqu'à ce que le pH soit ajusté à une valeur supérieure à 7 tandis que le relargage à partir de L100\_T30\_C30 a lieu à pH > 6. Tel qu'attendu, les dispositifs faits de matériaux différents présentent des propriétés de relargage

différentes. Il est cru qu'en formulant différents mélanges à partir des mêmes composantes (par exemple un mélange de L100 et S100 comme excipients pharmaceutiques pour la formulation de la caféine), un relargage différent serait atteint : ainsi, il serait modulable en fonction de son contenu.

Ces observations ne représentent que le début des résultats intéressants qu'il est possible d'obtenir à partir des tests de dissolution. En effet, après que plusieurs dispositifs du même type aient été analysés, il est possible de lier la forme de la dissolution en fonction du temps et du pH à un mécanisme de relargage. Dans le cas présenté ci-haut, le relargage du composé actif dépend définitivement de la dissolution du matériau. En effet, c'est lorsque celui-ci est permis qu'on observe l'augmentation de la concentration du PA dans le milieu. De plus, un des tests de dissolution a été fait à pH 6.8 seulement, sans l'ajustement du pH à 7.4 après 8 h. Les résultats obtenus sont présentés à la figure ci-dessous.

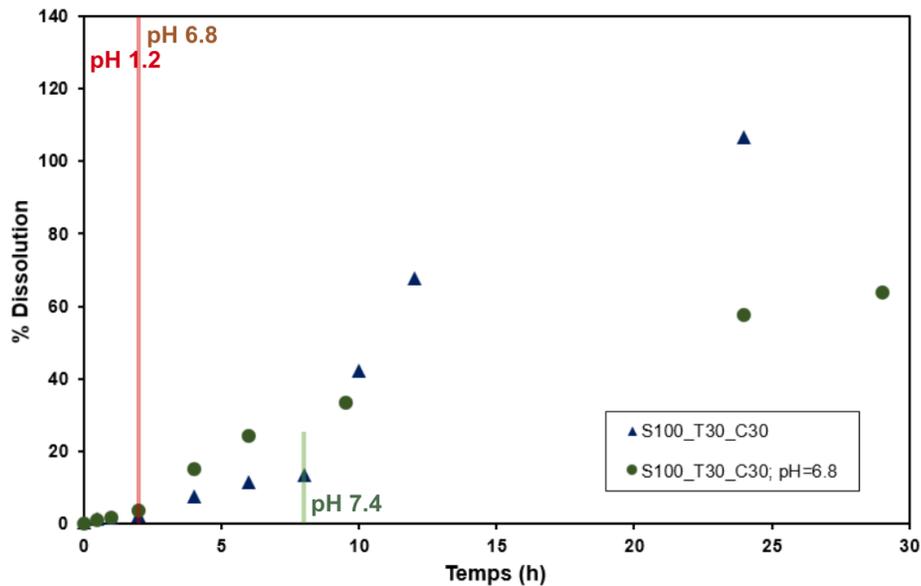


Figure 41 – Graphique comparatif pour la dissolution de deux dispositifs de S100\_T30\_C30 ; L'un ayant été testé normalement et l'autre laissée dans le milieu à pH = 6.8 pour > 24 h.

Tel que vu à la Figure 41, le changement de pH pour le dispositif du matériau S100\_T30\_C30 influence grandement le relargage. Lorsque le pH a été laissé à 6.8 durant plus de 24 h, la dissolution complète du dispositif et le relargage complet du PA n'ont pas eu

lieu. Par ailleurs, on observe que le dispositif laissé à pH 6.8 durant plus de 24 h présente un relargage plus important que celui testé selon les conditions normales – pH 7.4 à partir de 8 h – entre 2 h et 8 h. Ainsi, le pH seul ne contrôle pas nécessairement le relargage du composé actif. La qualité des dispositifs imprimés pourrait avoir influencé la dissolution. Par exemple, une pilule d’une qualité inférieure, présentant plus de défauts structurels, pourrait être plus perméable au milieu de dissolution. Ainsi, un relargage plus important pourrait être engendré à cause d’une plus grande surface de contact avec le milieu. Tel que survolé au chapitre « Théorie », la forme du dispositif a un impact sur la dissolution de celui-ci et le relargage du composé. Afin d’évaluer ceci davantage, des filaments ont également été soumis aux tests de dissolution. Les résultats de la dissolution de filaments comparés à la dissolution d’un dispositif d’un même matériau sont montrés à la Figure 42 ci-dessous.

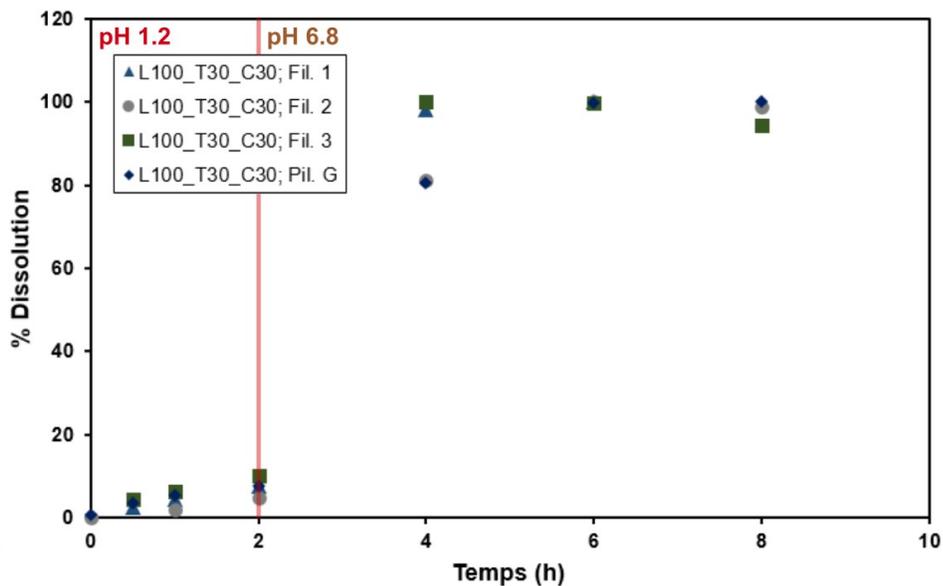


Figure 42 – Résultats de tests de dissolution effectués sur des filaments et pilule d’un même matériau, L100\_T30\_C30. L’axe en pourcentage massique de dissolution représente le pourcentage absolu : i.e. au moment où la pilule est complètement dissoute, la plus grande concentration trouvée est considérée comme 100 %.

Bien que l’influence de la surface ou du ratio surface/volume des objets sur le relargage des PAs ne soit pas étudiée dans le cadre de ce projet, on se serait attendu à ce que le relargage soit plus rapide à partir des filaments qu’à partir de la pilule. En effet, l’épaisseur des

filaments est moindre (1.75 mm) que celle des dispositifs (5 x 2.5) mm et les longueurs sont significativement différentes – environ 10 cm vs 12.5 mm respectivement. Ainsi, la surface en contact avec le milieu aurait dû être plus grande pour les filaments que pour les dispositifs et ainsi causer le relargage plus rapide. Cependant, ceci n'est pas observé au graphique de la Figure 42. En effet, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les relargages du dispositif par rapport aux filaments. Ceci pourrait être dû à une faible qualité du dispositif dissout. En effet, des défauts d'impression pourraient avoir comme effet d'accélérer le relargage à partir du dispositif. Ceci a été proposé dans le cas précédent pour expliquer les profils de dissolution différents de deux dispositifs d'un même matériau, S100\_T30\_C30. Par exemple, le manque de cohésion entre les différents traits imprimés pourrait représenter un tel défaut. Le dépôt du matériel lors de l'impression est d'environ 1 µm par 0.5 mm. Si un objet est formé sans qu'il y ait de cohésion suffisante entre les traits, il serait davantage un amas de très petits filaments plutôt qu'un objet dense aux dimensions déterminées par le modèle. Ceci pourrait augmenter significativement la surface en contact avec le milieu de dissolution et ainsi causer le relargage accéléré à partir du dispositif par rapport aux filaments. Ces derniers sont en effet formés d'un seul extrudât. Afin d'expliquer l'absence de différence observée entre les profils de dissolution à la Figure 42, d'autres hypothèses pourraient être émises. Cependant, les observations ne sont faites qu'avec la dissolution d'un seul dispositif par rapport à trois filaments. Afin de mieux observer les différences dans les profils de dissolution ainsi que d'émettre des hypothèses plus valables, les profils de dissolution de plus d'un dispositif de ce matériau devraient être considérés. Néanmoins, ceci n'a pas été effectué à ce jour et seulement ces observations peuvent être effectuées.

Pour conclure, les tests de dissolution ont permis d'évaluer le contenu ainsi que le profil de relargage des composés actifs à partir des filaments ou des dispositifs imprimés. Les principaux excipients utilisés, Eudragit® S100 et L100, fournissent des profils différents aux formulations, tel qu'attendu. Le mécanisme de relargage des dispositifs ne peut être déduit exactement à ce jour, bien qu'il semble être grandement dépendant de la dissolution du matériau. Aucune différence n'est observée dans le relargage du principe actif à partir du filament par rapport au dispositif. Des analyses supplémentaires devraient être faites afin de

valider ces observations et d'émettre des hypothèses conséquentes. Le prochain chapitre de ce présent mémoire met en perspective les différents résultats obtenus.

## Conclusion

Le présent chapitre conclut ce mémoire en rappelant rapidement les différents objectifs du projet et les résultats obtenus. Une courte critique du travail est présentée et ce dernier est mis en perspective en proposant quelques avenues pour des travaux futurs dans ce domaine.

### Perspective

Le développement en formulation pharmaceutique a pour but d'améliorer les produits conçus ou leurs méthodes de fabrication. Notamment, les changements aux niveaux des matériaux et des méthodes utilisés permettent une flexibilité accrue du contenu, de la forme et de la production des médicaments : de simplifier certaines étapes de fabrication et d'avancer vers la possibilité de formuler des médicaments personnalisés, sur demande.

Le présent projet visait à la conception d'un modèle de fabrication de dispositif à relargage contrôlé imprimé en 3D à l'aide d'une imprimante 3D simple de type FDM. À cette fin, des excipients pharmaceutiques et des plastifiants ont été choisis pour formuler un composé modèle, la caféine. L'extrusion de fondus a été utilisée pour la fabrication des filaments pharmaceutiques imprimables à partir de mélanges des composantes choisies. Les dispositifs imprimés à l'aide de ces filaments ont été testés pour leurs contenus en PA ainsi que leurs profils de dissolution. Les caractéristiques de relargage contrôlé étaient en accord avec les spécifications des excipients choisis. En somme, les étapes principales de la formulation de dispositifs pharmaceutiques par impression 3D ont été identifiées et entreprises ; les concepts de base liés à la formulation pharmaceutique, aux mélanges de matériaux et à leur mise en forme ont été tracés. Ce modèle de conception pourrait ainsi servir pour l'élaboration de formulations différentes.

Tel que mentionné dans l'introduction, les perspectives du développement de la formulation pharmaceutique à l'aide de nouvelles technologies sont extrêmement vastes et pourraient avoir un impact important sur la mise en forme des dispositifs, sur l'industrie pharmaceutique et sur la santé des consommateurs, dans un avenir rapproché. En effet, la fabrication améliorée de produits pharmaceutiques plus complexes permet de s'approcher de la médecine personnalisée, qui permet la prise en compte des données physiologiques d'une personne en particulier pour la conception d'un médicament adapté à ses besoins – améliorant ainsi la portée thérapeutique du traitement.

## **Critique du travail & contribution**

Tel que soulevé quelques fois dans le présent rapport, plusieurs autres voies auraient pu être prises pour la fabrication des dispositifs. En effet, chaque étape de fabrication était susceptible d'être modifiée et chacun des choix effectué aurait permis de recentrer le projet et ses expériences sur une facette différente de la formulation. Par exemple, la fabrication des filaments pharmaceutiques à partir de filaments thermoplastiques commerciaux pour impression 3D aurait permis d'éliminer les étapes de mise en forme par extrusion de fondus.

Par conséquent, plusieurs expériences infructueuses ont été performées dans le but de tenter de produire les dispositifs de manière simple et peu coûteuse. Notamment, l'utilisation d'une extrudeuse industrielle robuste telle que Haake MiniLab a été mise de côté très longtemps pendant que des expériences sur les poudres de matériaux de départ étaient réalisées afin de tenter de les rendre acceptables par une extrudeuse de type « filamenteur ». Ce type de manipulations et de considérations a engendré une perte de temps considérable.

Par ailleurs, le projet comprenait une suite exhaustive d'étapes ; de la compréhension des phénomènes impliqués dans les mélanges et dans le relargage des médicaments jusqu'aux analyses du relargage des dispositifs. Ainsi, plusieurs étapes importantes ont pu être seulement survolées et les résultats obtenus précipités. La faible quantité de résultats obtenus ne nous permet pas d'évaluer la reproductibilité des étapes, par exemple. Des résultats prometteurs mais non optimaux ont plutôt été obtenus ; chaque étape pourrait essentiellement

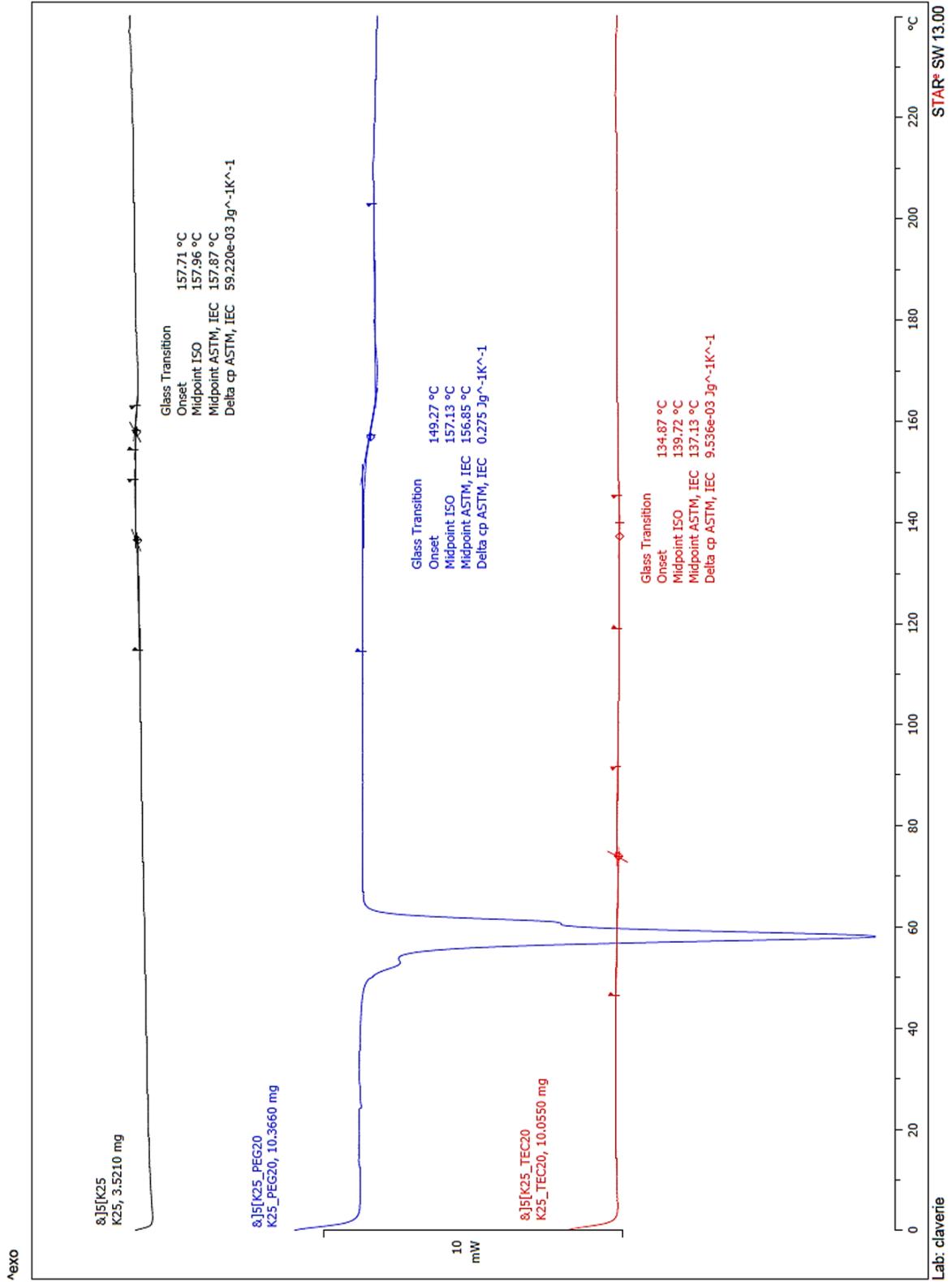
être refaite, réévaluée et améliorée et ceci permettrait d'adresser certaines lacunes. Par exemple, la méthode de dosage par HPLC devrait être adaptée aux faibles concentrations dosées dans les premières heures des tests de dissolution. Également, plus d'analyses et de caractérisation auraient pu être effectuées ; plus de conclusions à partir des mêmes résultats pourraient ainsi être posées. Par exemple : les interactions au sein des matériaux produits auraient pu être analysées par spectroscopie infrarouge, les structures formées par l'impression et la densité des matériaux auraient pu être observées par microscopie électronique, etc.

Les évaluations qualitatives faites au cours de ce projet ne donnent aucune valeur tangible. Ainsi, il est difficile d'évaluer l'ampleur du travail et de le comparer à celui d'autres groupes de recherche œuvrant dans ce domaine. En effet, plusieurs groupes étudient en détails la reproductibilité des différentes étapes ; les différents phénomènes impliqués dans la mise en forme et leurs impacts sur le relargage. Le spectre de leurs études est beaucoup moins large et cela leur permet d'accumuler plus de données par rapport à un facteur précis impliqué dans la formulation. Toutefois, l'étude d'un phénomène en particulier n'était pas visée, mais plutôt la production du dispositif afin de souligner les étapes clés dans la mise en forme. Ce but a été atteint.

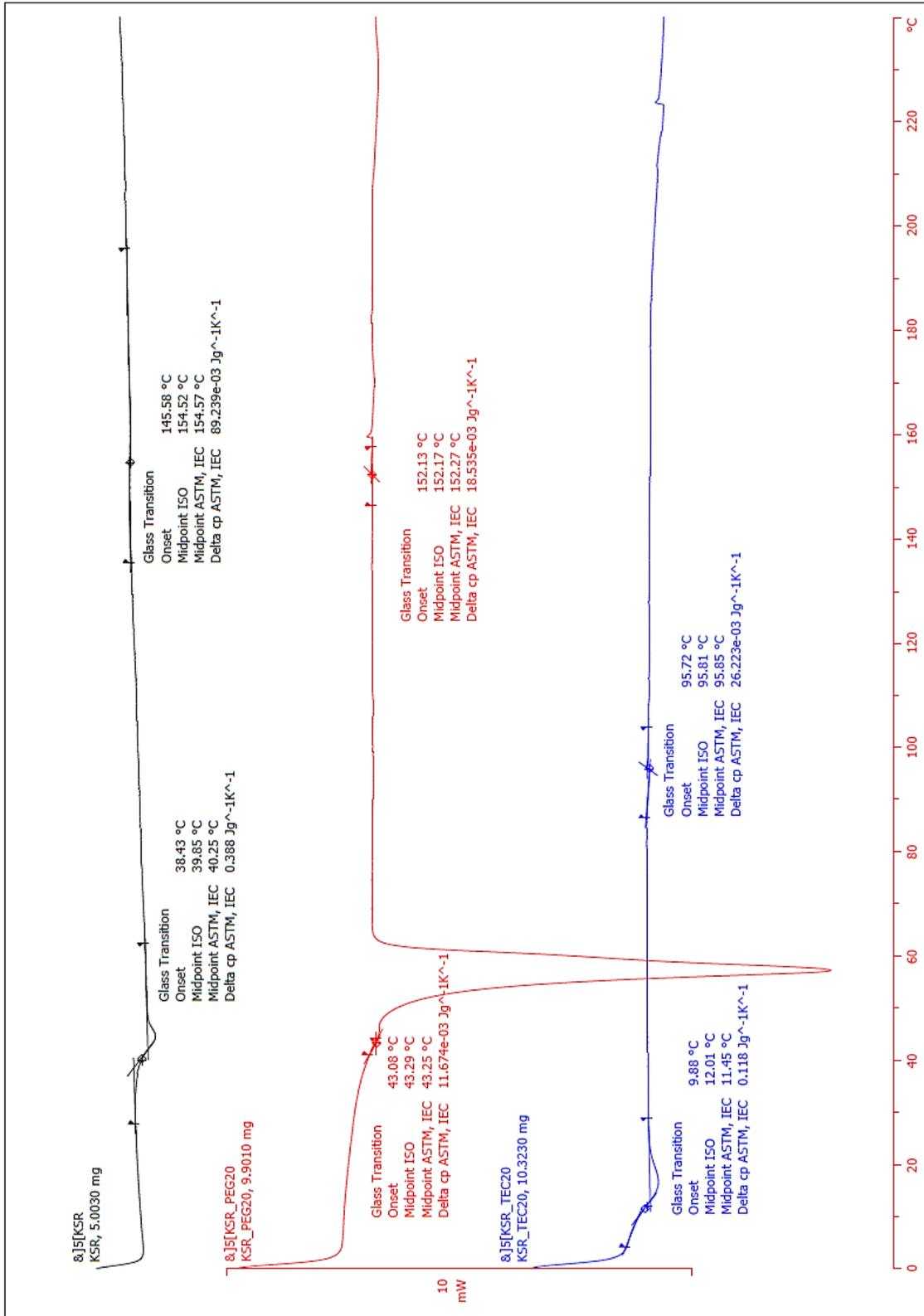
À partir du travail effectué, d'autres projets – de natures scientifique ou de production – peuvent être conçus. Par exemple, certains des problèmes et questions soulevés au cours de ce projet pourraient être isolés et former une base pour une étude plus approfondie en formulation ou pour optimiser les résultats. Plusieurs expériences supplémentaires pourraient être menées afin de répondre à des questions pertinentes découlant du projet ou de la recherche littéraire. Également, d'autres projets de formulation pourraient être conçus en modifiant le composé à formuler ou en ayant comme objectif un relargage précis. Un tel projet impliquerait de passer au travers la suite d'étapes importantes présentées dans ce mémoire. Le fait qu'elles aient ainsi été identifiées et décrites pourrait d'ailleurs faciliter l'exécution d'un tel projet.

### **A.1.1 Thermogrammes comparatifs pour la plastification des excipients**

Aux pages suivantes sont montrés les thermogrammes des différents plastifiants plastifiés avec 20 % de chacun des plastifiants.

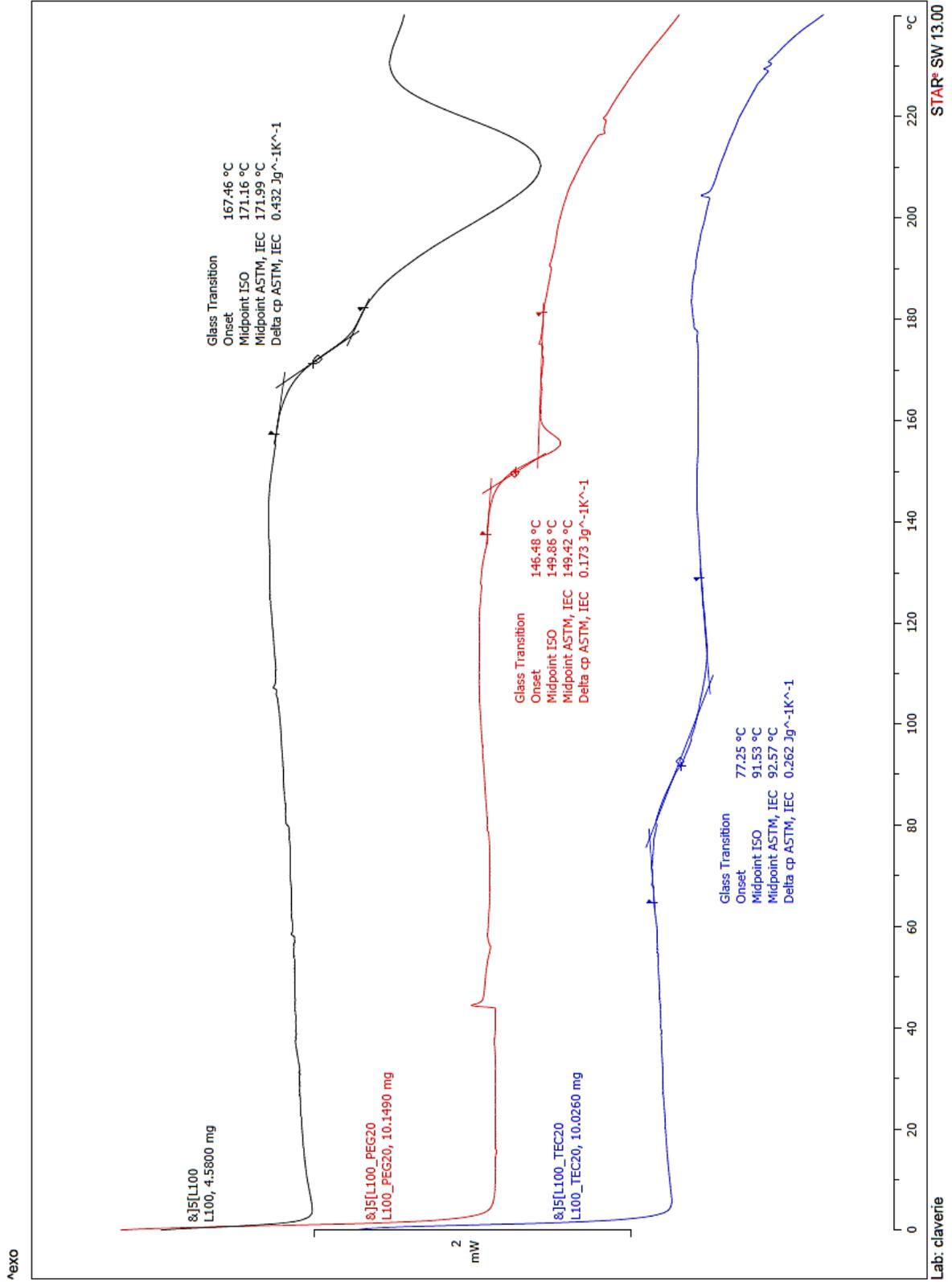


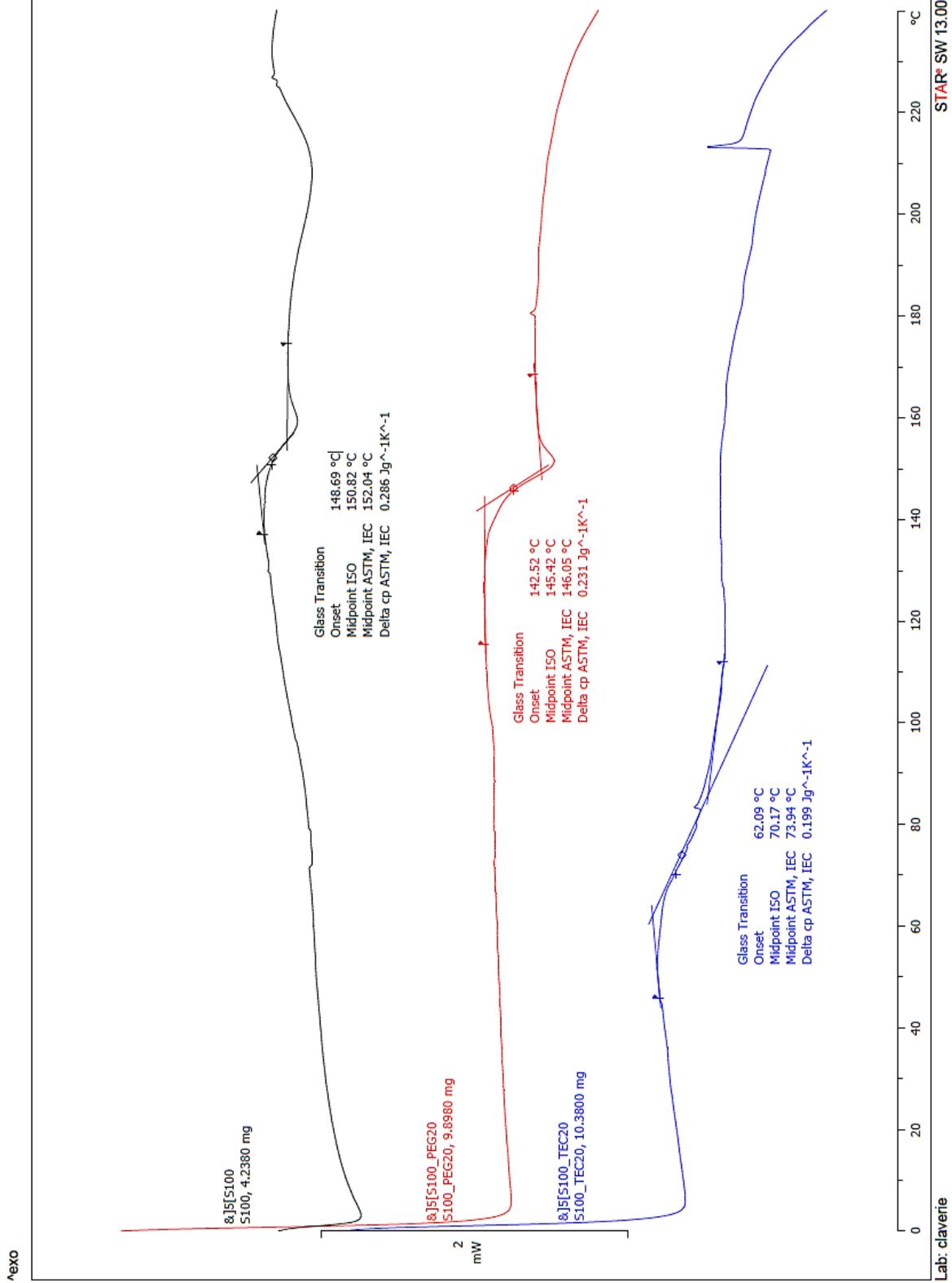
exo



Lab: claverie

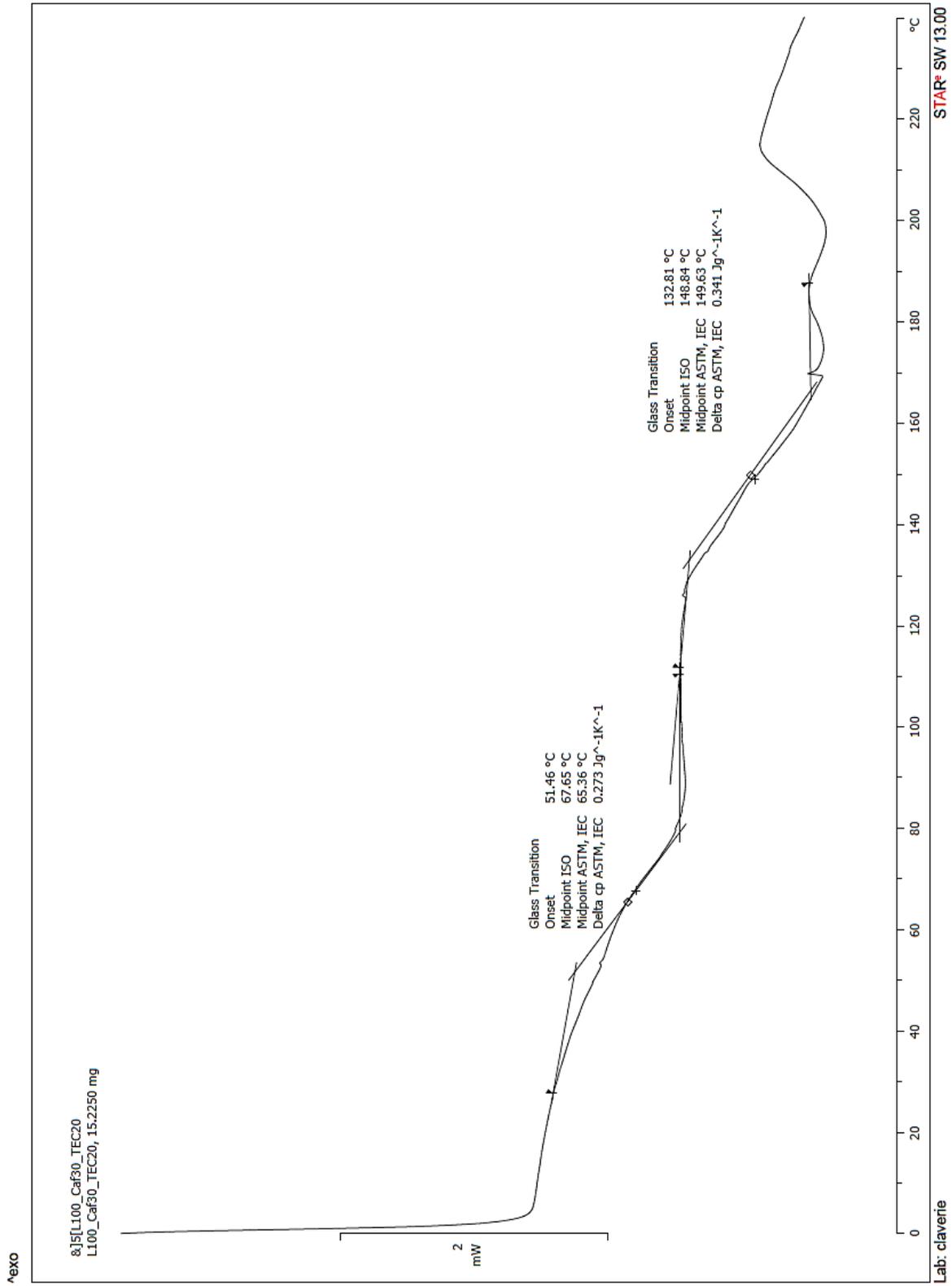
STAR® SW 13.00

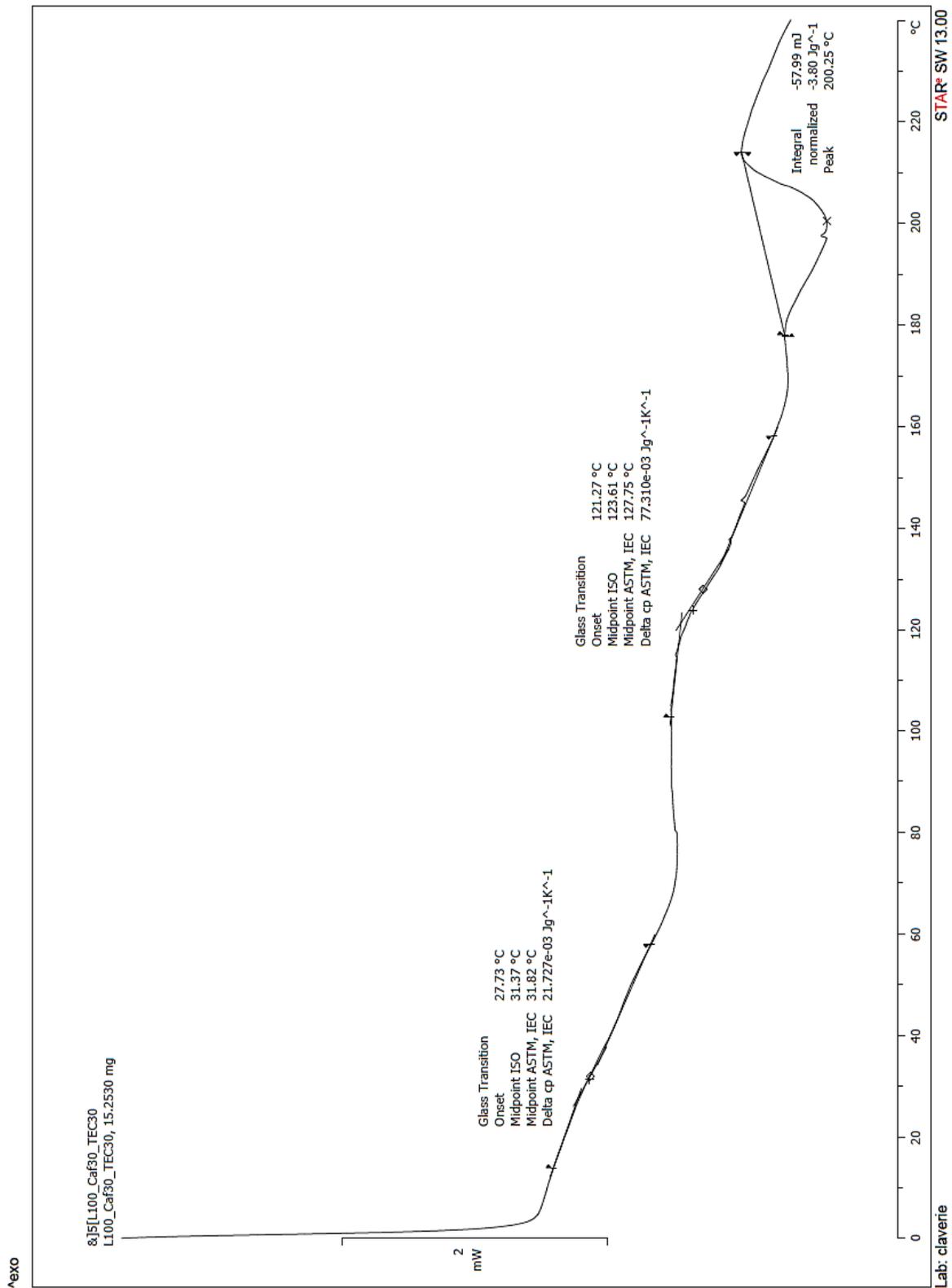


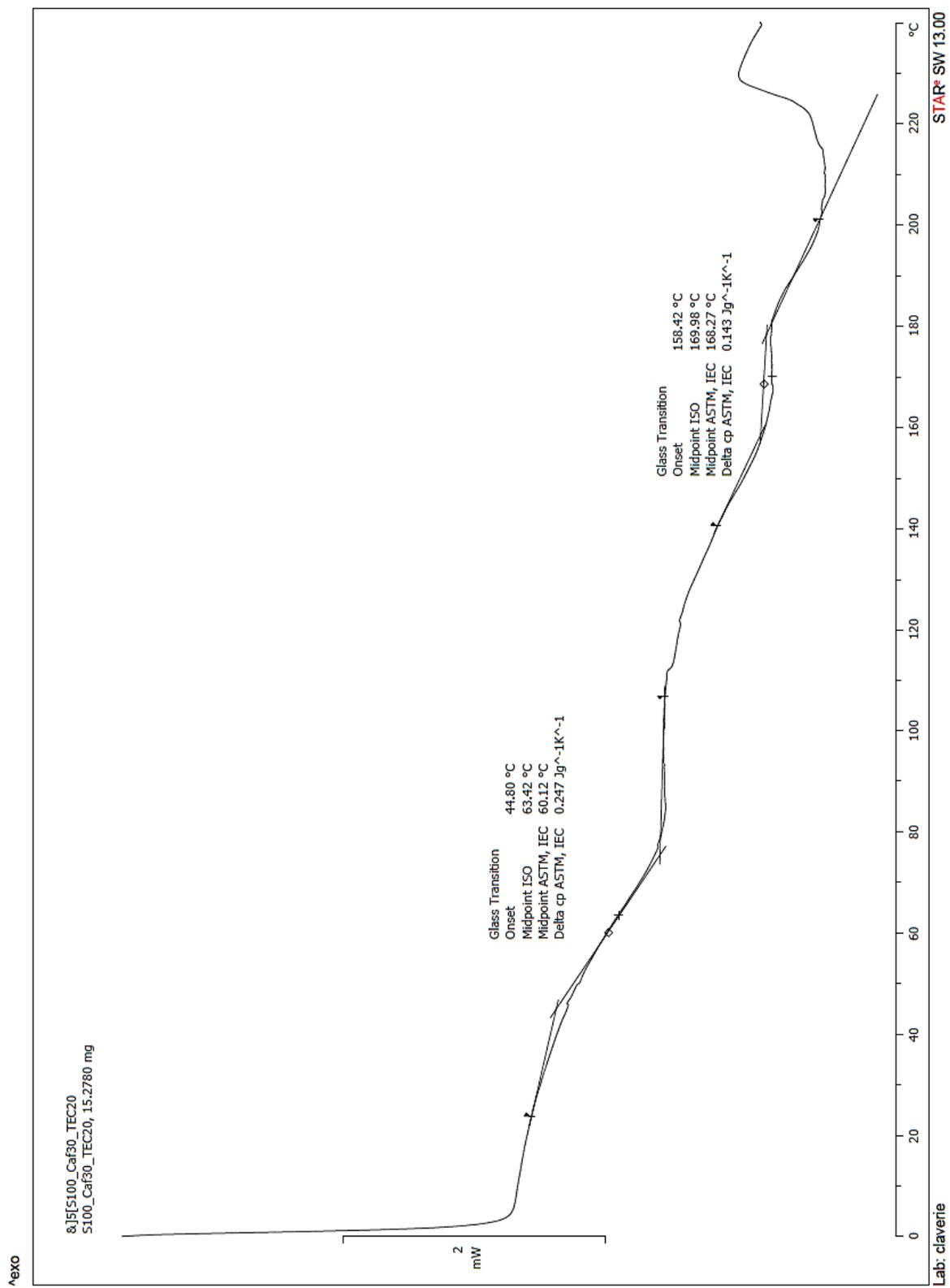


### **A.1.2 Thermogrammes des mélanges pharmaceutiques de Eudragit® L100 et S100 avec 30 % de caféine – 20 % et 30 % de TEC**

Aux pages suivantes sont montrés les thermogrammes des mélanges.

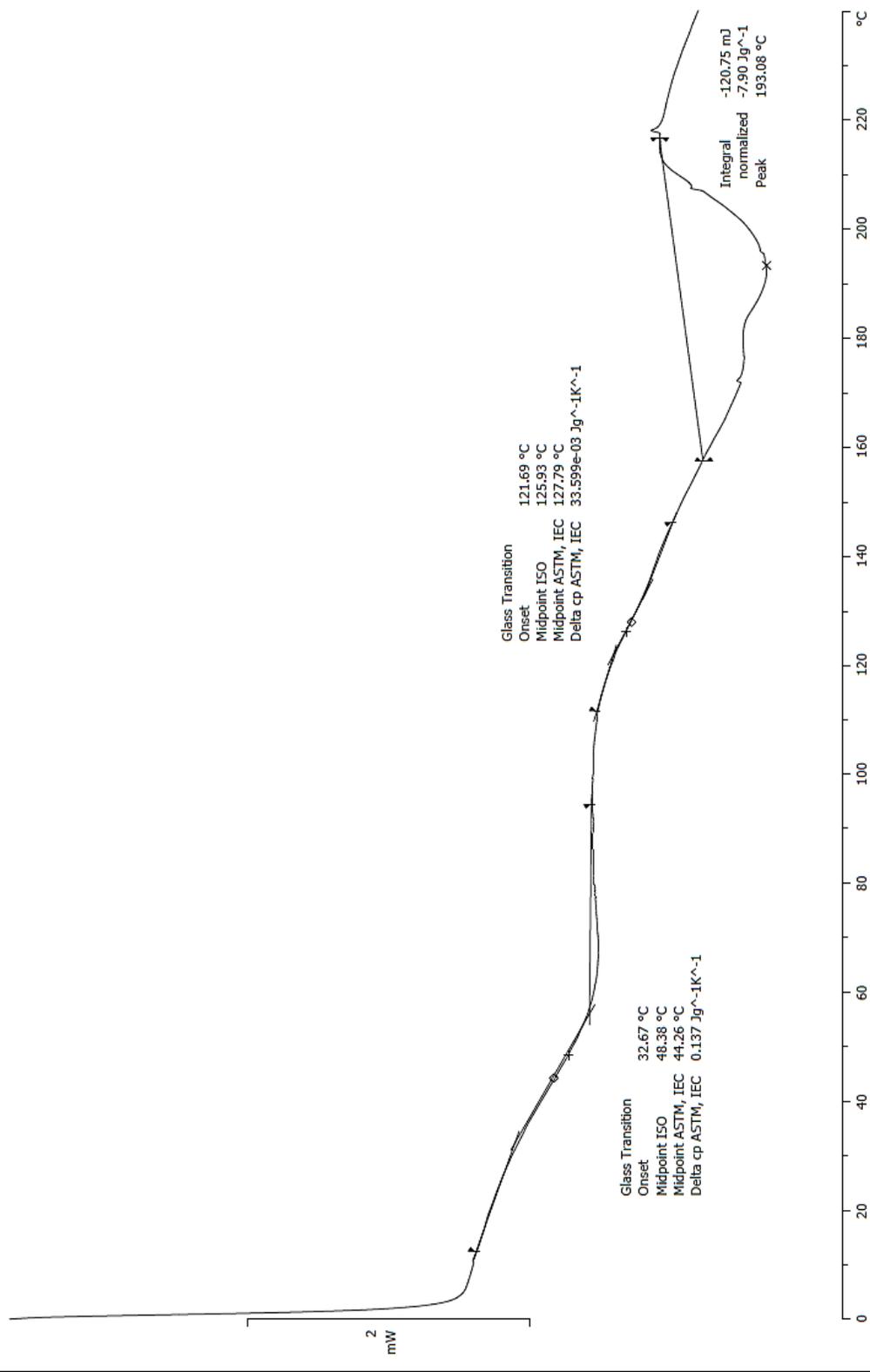






^exo

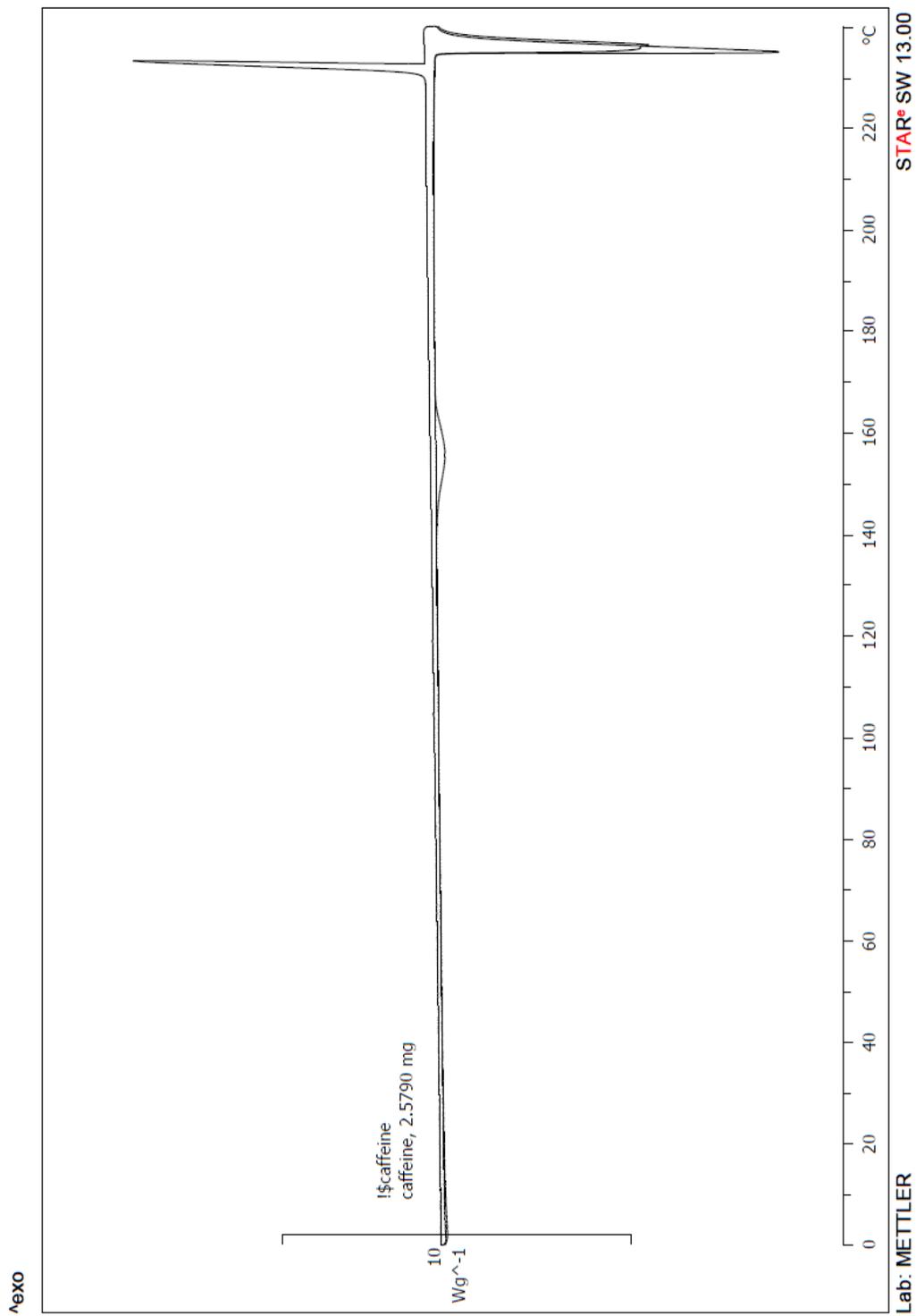
&I[S100\_Caf30\_TEC30  
S100\_Caf30\_TEC30, 15.2910 mg

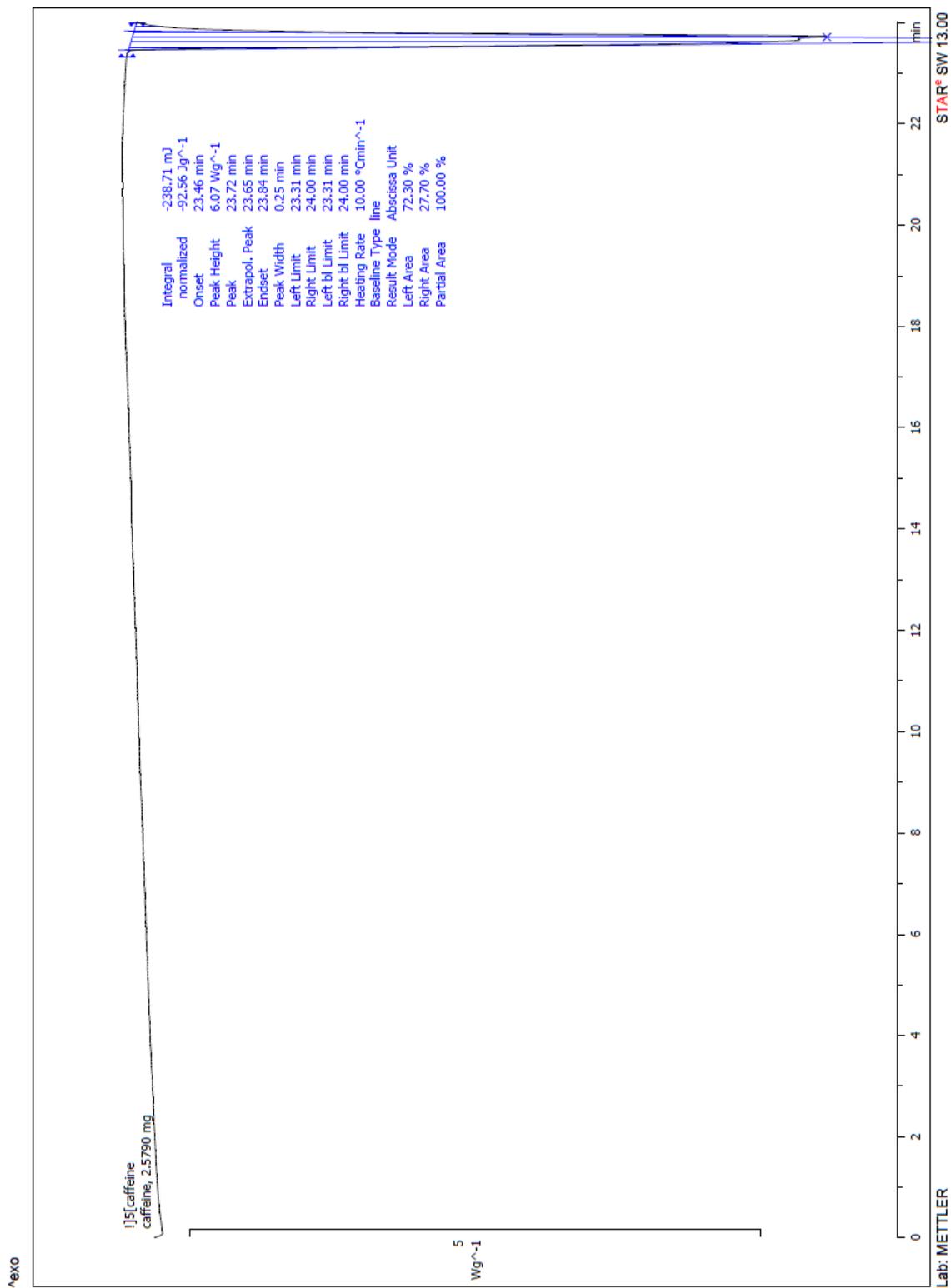


Lab: claverie

STAR SW 13.00

### A.1.3 Thermogramme de la caféine





## Bibliographie

1. Goyanes, A., Robles Martinez, P., Buanz, A., Basit, A. W. & Gaisford, S. *Int. J. Pharm.* **494**, 657–663 (2015).
2. Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S. & Basit, A. W. *Mol. Pharm.* **12**, 4077–4084 (2015).
3. Melocchi, A. Parietti, F., Loreti, G., Maroni, A., Gazzaniga, A. & Zema, L. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **30**, 360–367 (2015).
4. Skowyra, J., Pietrzak, K. & Alhnan, M. A. *Eur. J. Pharm. Sci.* **68**, 11–17 (2015).
5. Repka, M., Langley, N. & DiNunzio, J. *Springer* (2013). doi:10.1007/978-1-4419-7415-0\_4
6. Grehan, L. Killion, J. A., Devine, D. M., Kenny, E. K., Devery, S., Higginbotham, C. L. & Geever, L. M. *Int. J. Polym. Mater.* **63**, 476–485 (2014).
7. Karl, M., Djuric, D. & Kolter, K. *Pharm. Technol. Eur.* **23**, 20–28 (2011).
8. Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C. & McGinity, J. W. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **33**, 1043–1057 (2007).
9. Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Snowden, M. J. & Douroumis, D. *ISRN Pharm.* **2012**, 436763–436769 (2012).
10. Zema, L., Loreti, G., Melocchi, A., Maroni, A. & Gazzaniga, A. *J. Control. Release* **159**, 324–331 (2012).
11. Zema, L. Loreti, G., Melocchi, A., Maroni, A., Palugan, L., Gazzaniga, A. *Int. J. Pharm.* **440**, 264–272 (2013).
12. Melocchi, A. Loreti, G., Del Curto, M. D., Maroni, A., Gazzaniga, A. & Zema, L. *J. Pharm. Sci.* **104**, 1971–1980 (2015).
13. FDA. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/lab](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab) (2015).
14. Aprecia Pharmaceuticals. *Aprecia Pharmaceuticals Company* **44**, 2–4 (2015).

15. Yu, D. G. Branford-White, C., Ma, Z. H., Zhu, L. M., Li, X. Y. & Yang, X. L. *Int. J. Pharm.* **370**, 160–166 (2009).
16. Rowe, C. W. Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Giritlioglu, B. Teung, P. & Cima, M. J. *J. Control. Release* **66**, 11–17 (2000).
17. Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R. & Roberts, C. J. *Int. J. Pharm.* **461**, 105–111 (2014).
18. Rowe, C. W. Katstra, W. E., Palazzolo, R. D., Giritlioglu, B., Teung, P. & Cima, M. J. *J. Control. Release* **66**, 1–9 (2000).
19. Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Basit, A. W. & Gaisford, S. *Int. J. Pharm.* **476**, 88–92 (2014).
20. Goyanes, A., Buanz, A. B. M., Hatton, G. B., Gaisford, S. & Basit, A. W. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **89**, 157–162 (2015).
21. Patel, R. & Patel, J. *Syst. Rev. Pharm.* **1**, 128 (2010).
22. Goyanes, A. Scarpa, M., Kamlow, M., Gaisford, S., Basit, A. W. & Orlu, M. *Int. J. Pharm.* **530**, 71–78 (2017).
23. Schilling, S. U., Lirola, H. L., Shah, N. H., Malick, A. W. & McGinity, J. W. *J. Microencapsul.* **27**, 521–532 (2010).
24. Zhang, F. & McGinity, J. W. *Pharm. Dev. Technol.* **4**, 241–250 (1999).
25. Li, Y. Pang, H., Guo, Z., Lin, L., Dong, Y., Li, G., Lu, M. & Wu, C., *J. Pharm. Pharmacol.* **66**, 148–166 (2014).
26. Zema, L. Maroni, A., Foppoli, A., Palugan, L., Sangalli, M. E. & Gazzaniga, A. *J. Pharm. Sci.* **96**, 1527–1536 (2007).
27. Grassi, M. Zema, L., Sangalli, M. E., Maroni, A., Giordano, F. & Gazzaniga, A. *Int. J. Pharm.* **276**, 107–114 (2004).
28. Franceschinis, E. Grassi, M., Farra, R., Dapas, B., Perissutti, B., Voinovich, D., Hasa, D. & Grassi, G. 1–23 (University of Trieste)
29. Giri, T. K. Kumar, K., Alexander, A., Ajazuddin, Badwaik, H. & Tripathi, D. K. *Bull. Fac. Pharmacy, Cairo Univ.* **50**, 147–159 (2012).
30. Fadda, H. M., Merchant, H. A., Arafat, B. T. & Basit, A. W. *Int. J. Pharm.* **382**, 56–60

- (2009).
31. Liu, F., Merchant, H. A., Kulkarni, R. P., Alkademi, M. & Basit, A. W. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **78**, 151–157 (2011).
  32. Bettini, R., Colombo, P. & Peppas, N. A. *J. Control. Release* **37**, 105–111 (1995).
  33. Yu, D. G. Yang, X. L., Huang, W. D., Liu, J., Wang, Y. G. & Xu, H. *J. Pharm. Sci.* **96**, 2446–2456 (2007).
  34. Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J. & Roberts, C. J. *Int. J. Pharm.* **494**, 643–650 (2015).
  35. Stanković, M., Frijlink, H. W. & Hinrichs, W. L. *J. Drug Discov. Today* **20**, 812–823 (2015).
  36. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W. & Martin, C., et al. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **33**, 909–926 (2007).
  37. Melocchi, A., Parietti, F., Maroni, A., Foppoli, A., Gazzaniga, A. & Zema, L. *Int. J. Pharm.* **509**, 255–263 (2016).
  38. Crowley, M. M., Zhang, F., Koleng, J. J. & McGinity, J. W. *Biomaterials* **23**, 4241–4248 (2002).
  39. Schilling, S. U. & McGinity, J. W. *Int. J. Pharm.* **400**, 24–31 (2010).
  40. Singhal, S., Lohar, V. & Arora, V. *Webmed Cent.* **2**, 1–20 (2011).
  41. Maniruzzaman, M., Morgan, D. J., Mendham, A. P., Pang, J., Snowden, M. J. & Douroumis, D. *Int. J. Pharm.* **443**, 199–208 (2013).
  42. Lakshman, J. P. *Mol Pharm.* **6**, 994–1002 (2008).
  43. Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M. & Mülhaupt, R. *Chem. Rev.* **117**, 10212–10290 (2017).
  44. Guang Yu, D., Zhu, L., Branford-white, C. J. & Yang, X. L. *J. Pharm. Sci.* **97**, 3666–3690 (2008).
  45. Christina, B., Taylor, L. S. & Mauer, L. J. *Food Res. Int.* **76**, 867–877 (2015).
  46. Sakurai, A., Sakai, T., Sako, K. & Maitani, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **60**, 459–464 (2012).
  47. Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I. & Rades, T. *Int. J. Pharm.* **226**, 147–161

- (2001).
48. Li, S., Tian, Y., Jones, D. S. & Andrews, G. P. *AAPS PharmSciTech* **17**, (2016).
  49. Andrews, G. P., Abudiak, O. A. & Jones, D. S. *J. Pharm. Sci.* **99**, 1322–1335 (2010).
  50. Guo, Z. Lu, M., Li, Y., Pang, H., Lin, L., Liu, X. & Wu, C. *J. Pharm. Pharmacol.* **66**, 285–296 (2014).
  51. Surikutchi, B., Patil, S. & Shete, G. *J. Excipients ...* **4**, 70–94 (2013).
  52. Kolter, K., Karl, M. & Gryczke, A. *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers* (2012).
  53. Özgüney, I., Shuwisitkul, D. & Bodmeier, R. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **73**, 140–145 (2009).
  54. Zhu, Y., Shah, N. H., Waseem Malick, A., Infeld, M. H. & McGinity, J. W. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **32**, 569–583 (2006).
  55. Van den Mooter, G. Wuyts, M., Blaton, N., Busson, R., Grobet, P., Augustijns, P. & Kinget, R. *Eur. J. Pharm. Sci.* **12**, 261–269 (2000).
  56. Gupta, P., Kakumanu, V. K. & Bansal, A. K. *Pharm. Res.* **21**, 1762–1769 (2004).
  57. Jones, D. S., Tian, Y., Li, S., Yu, T., Abu-Diak, O. A. & Andrews, G. P. *J. Pharm. Sci.* **105**, 3064–3072 (2016).
  58. Juhász, M., Kitahara, Y., Takahashi, S. & Fujii, T. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **59**, 190–193 (2012).
  59. Liedana, N., Lozano, P., Galve, a, Tellez, C. & Coronas, J. *J. Mater. Chem. B* **2**, 1144–1151 (2014).
  60. Pimparade, M. B., Morott, J. T., Park, J. B., Kulkarni, V. I., Majumdar, S., Murthy, S. N., Lian, Z., Pinto, E., Bi, V., Durig, T., Murthy, R., Shivakumar, H. N., Vanaja, K., Kumar, P. C. & Repka, M. A. *Int. J. Pharm.* **487**, 167–176 (2015).
  61. Bühler, V. **9th**, 207–220 (2008).
  62. Leuner, C. & Dressman, J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 47–60 (2000).
  63. Liguori, A., Hughes, J. R. & Grass, J. A. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **58**, 721–726 (1997).
  64. Evonik Industries (2007).

65. Schilling, S. U., Shah, N. H., Waseem Malick, A. & McGinity, J. W. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **74**, 352–361 (2010).
66. Repka, M. A. & McGinity, J. W. *Int. J. Pharm.* **202**, 63–70 (2000).
67. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeial Convention Stage 6 Ha*, (2011).
68. Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Bonnefille, M., Aranyos, A., Mitchell, J. C. & Douroumis, D. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **80**, 433–442 (2012).
69. Goyanes, A., Robles Martinez, P., Buanz, A., Basit, A. W. & Gaisford, S. 3 (2014).
70. Nadgorny, M., Xiao, Z., Chen, C. & Connal, L. A. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **8**, 28946–28954 (2016).
71. Goyanes, A., Chang, H., Sedough, D., Hatton, G. B., Wang, J., Buanz, A., Gaisford, S. & Basit, A. W. *Int. J. Pharm.* **496**, 414–420 (2015).
72. Bruce, L. D., Shah, N. H., Waseem Malick, A., Infeld, M. H. & McGinity, J. W. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **59**, 85–97 (2005).
73. Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V, Khan, M. A. & Khairuzzaman, A. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **108**, 39–50 (2017).
74. Sigma-Aldrich. *Sigma-Aldrich* (2006).