



# Nanos zdravilnih učinkovin na biokompatibilne podlage z metodo 2D tiskanja za izdelavo farmacevtskih oblik, prilagojenih bolnikom

Deposition of drugs on biocompatible substrates using the 2D printing method for the preparation of personalized dosage forms

Barbara Sterle Zorec, Rok Dreu

## Izvleček

Pomen personaliziranega načina zdravljenja se iz leta v leto povečuje, saj je zavedanje, da ljudje nismo popolnoma enaki in da vsak organizem potrebuje sebi lastno terapijo, vedno večje. Poznavanje genetike in njenega vpliva na izvor in potek nekaterih bolezni pomen personaliziranega zdravljenja še povečuje. Zato se trenutne raziskave v farmacevtski stroki vedno bolj nagibajo k razvoju in optimizaciji zdravil, ki bi omogočala tak način zdravljenja. V ta namen je dandanes vedno več raziskovalcev, usmerjenih v razvoj nanosa zdravilnih učinkovin (ZU) na podlage z metodo 2D tiskanja, ki zaradi svoje priročnosti, možnosti široke uporabe in enostavnega prilagajanja odmerkov iz dneva v dan pridobiva na vrednosti. Princip tiskanja poteka na enak način kot tiskanje besedilnih dokumentov, le da črnila zamenjamo z disperzijo ZU, medtem ko namesto listov papirja uporabimo različne biološko kompatibilne podlage, ki skupaj z natisnjeno zdravilno učinkovino služijo kot per oralna farmacevtska oblika. Pri tiskanju ZU lahko uporabimo različne vrste tiskalnikov, pri čemer pa vsak izmed njih za uspešno tiskanje zahteva izpolnitev določenih specifikacijskih zahtev. Prednosti, ki jih nanos ZU z metodo 2D tiskanja prinaša, so poleg hitre izdelave personalizirane farmacevtske oblike (FO) z natančnim odmerjanjem tudi hkratno tiskanje in s tem združevanje več ZU hkrati v eno samo FO. Kljub vsemu omenjenemu pa na tem področju še vedno obstaja veliko izzivov, s katerimi se bo potrebno spopasti, preden bo tak način izdelave in odmerjanja zdravil dosegel trg in bil na voljo pacientom.

## Abstract

The importance of personalized treatment is drastically growing since the awareness of people's diversity, especially of the diversity of their organisms, is increasing every year. Discoveries in genetics and their influence on the development of some diseases confirm the value of such treatment. Therefore, current research in pharmaceutical technology

Katedra za farmacevtsko tehnologijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Barbara Sterle Zorec, e: [barbara.sterle.zorec@ffa.uni-lj.si](mailto:barbara.sterle.zorec@ffa.uni-lj.si)

**Ključne besede:** personalizirano zdravljenje; brizgalni tiskalnik; črnila za tiskanje; disperzije nanodelcev; biokompatibilne podlage za tiskanje

**Key words:** personalized therapy; inkjet printer; ink for 2D printing; nanoparticle dispersion; biocompatible printing substrates

**Prispelo / Received:** 22. 3. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 23. 1. 2023

**Citirajte kot/Cite as:** Sterle Zorec B, Dreu R. Nanos zdravilnih učinkovin na biokompatibilne podlage z metodo 2D tiskanja za izdelavo farmacevtskih oblik, prilagojenih bolnikom. Zdrav Vestn. 2023;92(5–6):221–32. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3347>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

is increasingly leaning towards developing and optimizing dosage forms suitable for it. In this regard, more and more researchers are focusing on the development of 2D printing technology. Its convenience, the possibility of its extensive use, and the possibility for simple drug concentration adjustment are bringing this technology to the forefront. The drug inject printing principle is the same as printing text documents, yet the ink is replaced by drug dispersion, while paper sheets are replaced by various biocompatible substrates that serve as oral dosage forms. For this purpose, different types of printers meeting different specifications can be used to print drugs successfully. The advantages of such technology are the rapid production of personalized medicine and the ability to combine several different drugs simultaneously in a single dosage form. Despite all the advantages of printing technology, there are still some challenges that must be addressed before such a drug delivery system will reach the market and be available to patients.

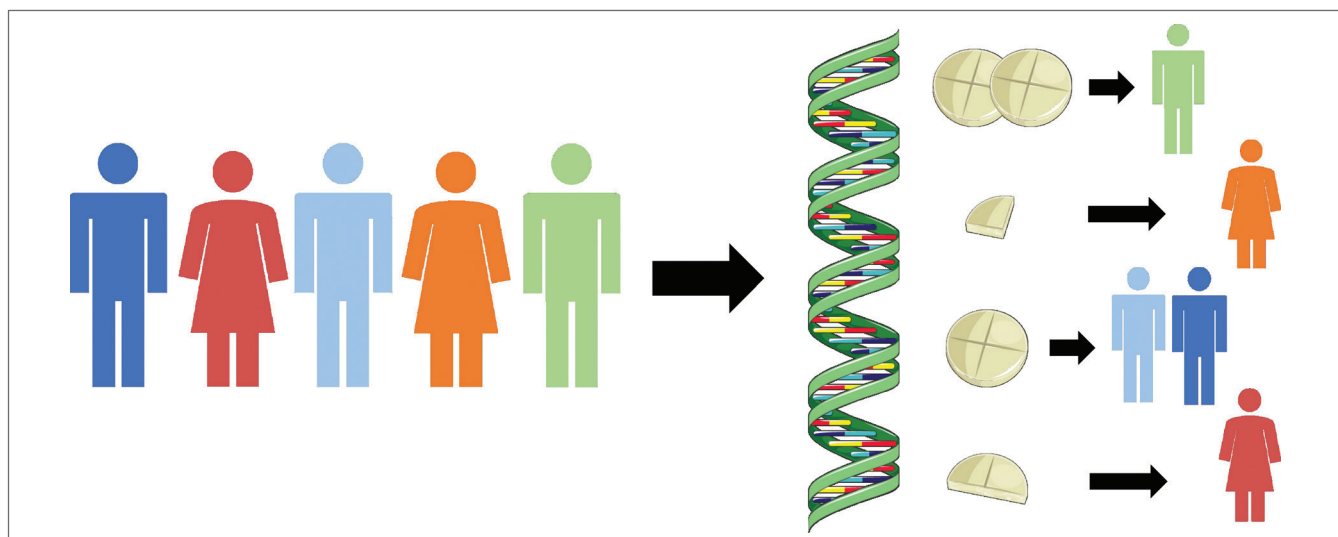
## 1 Uvod

Komercialno dostopna zdravila so v današnjem času še vedno na voljo le v nekaj različnih odmerkih, ki pa v večini primerov ne izpolnjujejo terapevtskih potreb vsakega posameznika. Zato še vedno ostaja nerešena velika potreba po prilagajanju odmerka zdravilnih učinkovin (ZU), kar je še posebej pomembno pri zdravljenju otrok, starostnikov, pri bolnikih z zmanjšano ledvično in jetrno funkcijo ter pri zdravilih z zelo močnim učinkom in/ali ozkim terapevtskim oknom (1,2). Za uvajanje individualiziranega pristopa zdravljenja so v zadnjih desetletjih namenili višja sredstva za razvoj in napredek klinične medicine (3). Ugotovili so namreč, da so pri terapiji bolezni poleg bolnikove starosti in fiziološkega stanja pomembne tudi njegove farmakogenomske lastnosti (Slika 1). Tako je vse bolj intenzivno raziskovanje človeškega genoma prineslo nova, še bolj specifična dognanja o njegovem vplivu na razvoj in terapijo številnih bolezni, kar v praksi pomeni, da na tak način ne ugotavljajo samo vzrokov genetsko pogojenih bolezni, ampak tudi napovedujejo optimalni odmerek zdravila, ustreznega za uspešno zdravljenje posameznika (4,5). Ta odkritja so

spodbudila razvoj novih pristopov k oblikovanju zdravil, ki bodo v prihodnosti predstavljala boljše alternativo trenutni razpoložljivi proizvodnji zdravil.

Natančnost odmerjanja klasičnih farmacevtskih oblik (FO), npr. tekočih FO s priloženim odmernikom in trdnih FO z deljenjem tablet v manjše podenote, ki še vedno veljajo za najbolj pogoste načine prilagajanja odmerka, je z vidika ustreznosti odmerjanja vprašljivo, predvsem pri samozdravljenju oz. oskrbi na domu (6,7).

Eden od uspešnih formulacijskih pristopov za prilagajanje odmerka ZU je mini tableta. Natančnost in enakomernost vsebnosti v posamezno enoto vgrajene ZU sicer še vedno predstavlja tehnološki izziv, prav tako mini tablete ne omogočajo zveznega prilagajanja odmerka, saj slednjega lahko spreminjamo le s spremembo števila predpisanih mini tablet (8). Nadaljnji razvoj v smeri bolj personaliziranega odmerjanja zdravil omogoča t.i. nanomedicina, katere izdelki naj bi zaradi svoje majhnosti, specifičnih terapevtskih koristi in raznovrstnosti aplikacij zagotavljali številne nove terapevtske in tudi diagnostične možnosti (9,10). Nanodelci lahko namreč



**Slika 1:** Načelo personaliziranega zdravljenja na osnovi genetskih razlik posameznih bolnikov.

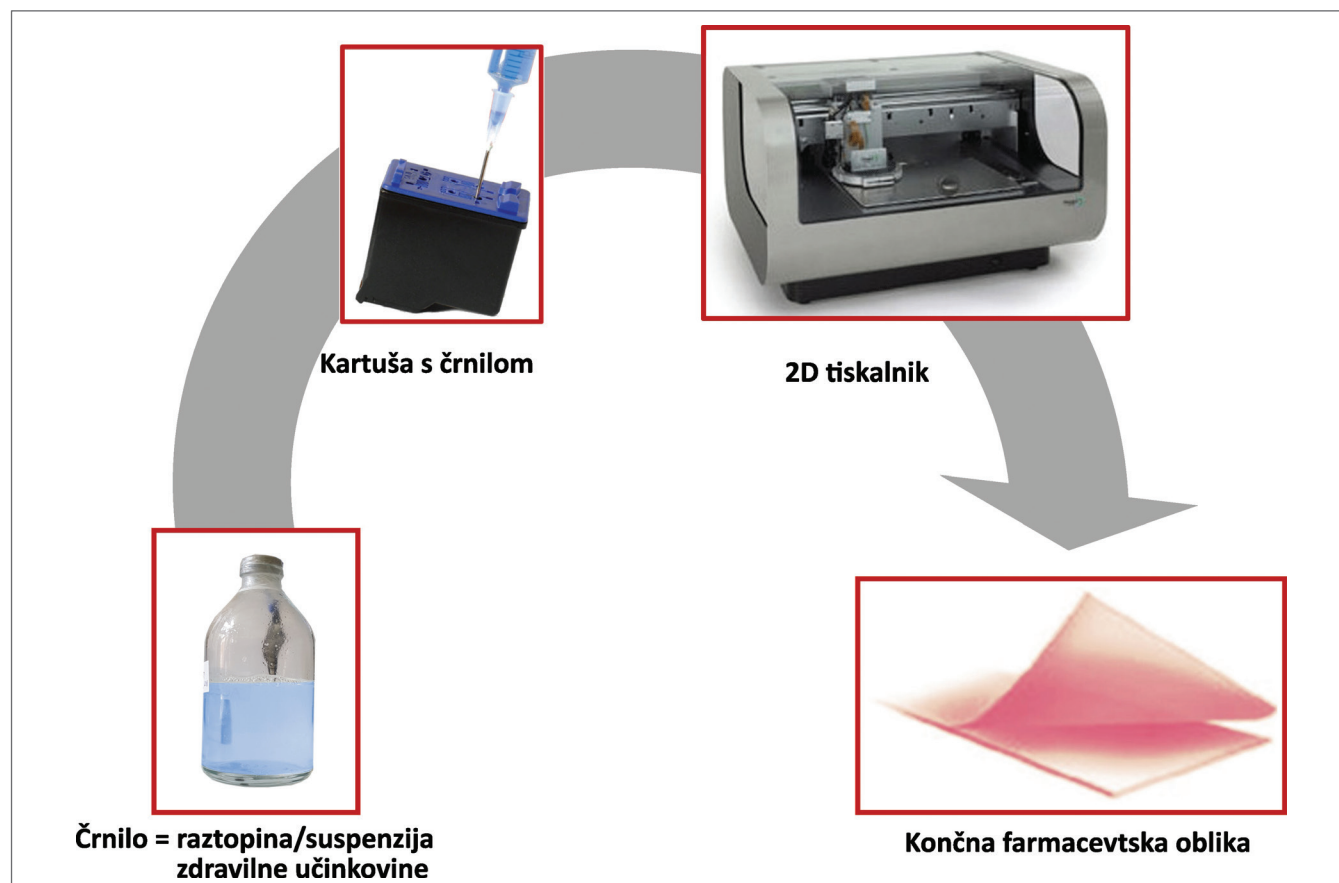
omogočajo vgradnjo in zaščito tako majhnih kot tudi makromolekularnih ZU z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi ter zagotavljajo tako njihovo nadzorovano sproščanje kot tudi ciljno dostavo in od odmerka odvisno uporabo. Poleg tega se je z vgradnjo ZU v nanodelce možno izogniti slabostim določenih ZU, kot so nizka vodotopnost, kemijska nestabilnost in nizka biološka uporabnost (11). Kljub potencialu te tehnologije pa je do danes na trgu prisotnih zelo malo zdravil, ki temeljijo na nanodostavnih sistemih (12,13), saj se farmacevtska industrija še vedno osredinja na obstoječo velikoserijsko proizvodnjo zdravil.

Poleg prej omenjenih poskusov uvedbe personaliziranega zdravljenja se raziskovalci pospešeno usmerjajo tudi v razvoj t.i. 3D in 2D tiskanja za izdelavo končnih FO. 3D tiskanje je v osnovi alternativna tehnologija izdelave trdnih FO, a s to razliko, da lahko vsaki enoti (npr. tableti) posebej prilagajamo tako delež ZU kot tudi delež ostalih pomožnih snovi, ki so v izdelku prisotne. Ta tehnologija veliko obeta, kar je potrdila tudi ameriška Agencija za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA), ki je avgusta 2015 odobrila prvi komercialni izdelek zdravila, izdelanega s 3D tiskanjem

(14,15). Prav tako se pa razvija tudi tehnologija 2D tiskanja, ki omogoča nanašanje natančne količine ZU iz disperzije osnovnega medija, t.i. črnila na različne biokompatibilne porozne podlage. Rezultat slednje je prav tako trdna farmacevtska oblika, primerna za peroralno jemanje (16). Zaradi sposobnosti enostavnega prilagajanja odmerkov in široke možnosti uporabe ima tehnologija 2D tiskanja zelo velik potencial pri uvajanju personaliziranega zdravljenja.

## 2 2D tiskanje zdravilnih učinkovin

Tehnologija 2D tiskanja, ki jo tradicionalno uporabljajo za grafično tiskanje besedilnih dokumentov, je v zadnjem času pokazala potencial tudi kot sodoben pristop za izdelavo zdravil. Princip delovanja 2D tiskalnikov je zasnovan na natančnem prenosu črnila na različne podlage za tiskanje. Za razliko od tiskalnikov, ki se uporabljajo za tiskanje besedilnega črnila na papir, se v primeru tiskanja farmacevtskih izdelkov uporablja kartuša s polnilom, v katerem je ZU bodisi raztopljena ali drugače dispergirana (Slika 2) (17). Glavne prednosti te tehnike za izdelavo FO vključujejo: a) možnost hitre



**Slika 2:** Shematski prikaz tehnologije 2D tiskanja in priprave končne peroralne farmacevtske oblike z natančno odmerjeno zdravilno učinkovino, prilagojeno posameznemu bolniku.

izdelave personalizirane peroralne FO z bolniku prilagojenim (natančnim) odmerkom ZU, b) natančno odmerjanje visoko potentnih ZU in/ali ZU z ozkim terapevtskim oknom, c) hkratno tiskanje in s tem sočasno odmerjanje več ZU na eno samo podlago (18) in d) v primeru 2D tehnologije ni potrebe po razvoju kompleksnih formulacij (npr. večplastne tablete) (19). Poleg tega je naprava za 2D tiskanje majhna in zelo kompaktna, zato bi bila primerna tudi za izdelavo zdravil na zahtevo kar na samem mestu izdaje, kot so lekarne in bolnišnice (20,21).

Poznamo dva načina za prenos črnila na podlago, ki temeljita na uporabi dveh različnih vrst tiskalnikov, in sicer brizgalne ter fleksografske tiskalnice. Fleksografski tiskalniki so bolj znani kot tiskalniki industrijskega tipa z manjšo sposobnostjo prilagajanja odmerka posameznemu bolniku, medtem ko so brizgalni tiskalniki zaradi svoje enostavnosti in visoke natančnosti tiskanja primernejši za tiskanje personaliziranih FO. Znotraj slednjih lahko razlikujemo med kontinuiranimi tiskalniki in tiskalniki, ki tiskajo po principu kapljice na zahtevo. Zaradi enostavnosti, nižjih stroškov in visoke natančnosti tiskanja je tiskalnik po principu kapljice na zahtevo primernejši in se najpogosteje uporablja za 2D tiskanje (22). Glede na pretvornik, ki ga uporabljajo za oblikovanje kapljic črnila na zahtevo, razlikujemo med a) termičnim (z uporabo termičnega elementa kot pretvornika) in b) piezoelektričnim brizgalnim tiskalnikom (z uporabo piezoelektričnega kristala kot pretvornika) (23).

## 2.1 Termični brizgalni tiskalnik

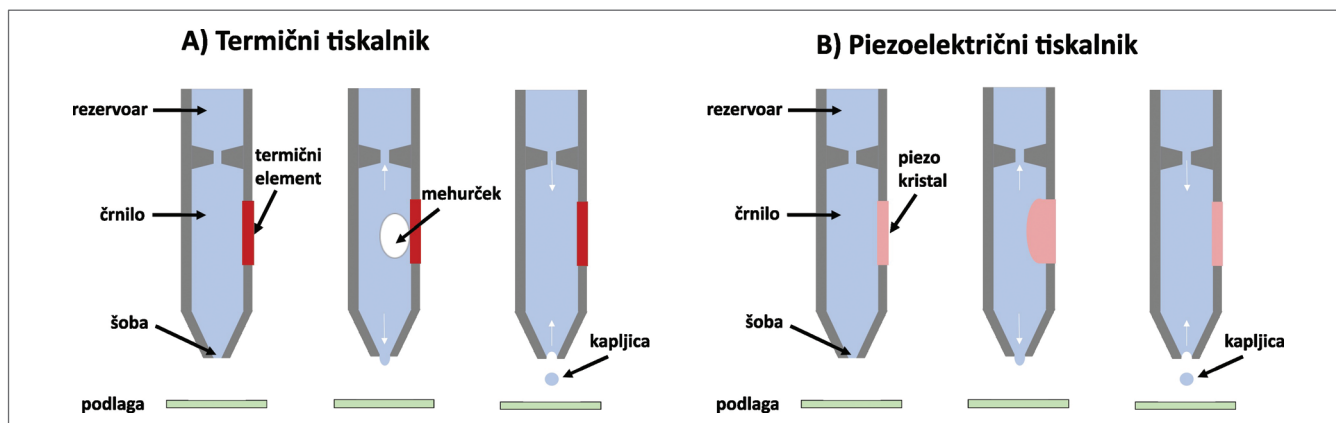
Termični brizgalni tiskalnik je sestavljen iz rezervoarja za tekoče črnilo in tiskalne glave, sestavljene iz številnih majhnih šob, ki so opremljene s tankoslojnim

termičnim elementom, ki služi kot pretvornik. Z dovajanjem električnega toka skozi termični element se njegova temperatura hitro poviša in lahko doseže tudi do 350 °C – 400 °C. Tej temperaturi, ki jo element vzdržuje le nekaj milisekund, je izpostavljenega le približno 0,5 % prostornine črnila, ki naj običajno ne bi predstavljala težav za potencialno toplotno labilne komponente v črnilu (20,24). Kljub temu pa se tveganje za njihovo razgradnjo poveča ob ponavljanju tega cikla prav zaradi podaljšanja toplotne obremenitve črnila.

Zaradi zvišanja temperature termičnega elementa se tanek sloj črnila nad njim upari, pri čemer nastane mehurček, ki zaradi svoje ekspanzije povzroči iztis kapljice črnila iz šobe. Vakuuum, ki ob iztisu nastane v šobi, hkrati zagotovi tudi njeno ponovno polnjenje s črnilom iz rezervoarja (Slika 3A). Z dovajanjem in prekinjanjem električnega toka, katerega posledica je nastajanje in kolabiranje mehurčka v črnilu, se oblikuje impulz tlaka, ki zagotovi ponovitev opisanega postopka in tako ustvarja kapljice na zahtevo. To ponavljanje poteka izjemno hitro, saj ekspanzija mehurčka traja le 3 do 10  $\mu$ s, medtem ko hitrost izmeta kapljice na podlago lahko doseže tudi do 10 m/s. Izziv, ki pa pri termičnem načinu tiskanja še vedno ostaja, pa je, kako se izogniti zamašitvi šobe zaradi posušenega črnila, do česar lahko pride zaradi povišane temperature med samim tiskanjem (25).

## 2.2 Piezoelektrični brizgalni tiskalnik

Piezoelektrični brizgalni tiskalnik je prav tako sestavljen iz rezervoarja s tekočim črnilom, glave s šobami in pretvornika. V tem primeru je to piezoelektrični kristal, ki je tako kot pri termičnem tiskalniku nameščen v vsaki šobi. Ta kristal pod vplivom električnega toka spremeni velikost in obliko, zaradi česar nastanejo kapljice in se izločijo. Po vrnitvi kristala v prvotno obliko v šobi nastane



**Slika 3:** Mehanizem nastanka kapljic pri A) termičnem in B) piezoelektričnem brizgalnem tiskalniku.

vakuum, ki zagotavlja ponovno napolnitev šobe s črnilom iz rezervoarja (Slika 3B). Enako kot pri termičnem brizgalnem tiskanju je tudi tukaj dovolj hitro in enostavno mogoče doseči nastanek dovolj majhnih kapljic, ki ponujajo velik potencial za izjemno natančno nanašanje materiala na podlago (26).

### 3 Lastnosti črnih, primernih za 2D tiskanje zdravilnih učinkovin

Disperzije, ki služijo kot mediji za črnila za 2D tiskanje, morajo izkazovati določene fizikalno-kemijske lastnosti, ki zagotavljajo njihovo uspešno in predvsem nadzorovano tiskanje (Slika 4). Formulacije črnila so lahko različnih vrst. Tako lahko ZU tiskamo iz raztopin, suspenzij ali tudi emulzij. Pri tem pa je pomembna predvsem enakomerna porazdelitev ZU v disperziji, kar kasneje zagotavlja tudi enakomerno porazdelitev ZU med posameznimi kapljicami (26).

Pomembno vlogo pri zagotavljanju enakomerne porazdelitve ZU v črnilu in kasneje tudi v končni FO ima predvsem topilo, ki uravnava topnost ZU. Od njegovih lastnosti pa je odvisno tudi izhlapevanje črnila in na sploh obnašanje kapljic med samim tiskanjem (26). Zaradi svoje univerzalnosti, netoksičnosti in možnosti široke uporabe je eno najbolj uporabljanih topil za pripravo črnila še vedno voda. Kot drugi najpogostejši se uporabljajo alkoholi (npr. etanol, metanol), ki pa

večinoma služijo kot sotopila z namenom povečati topnosti manj hidrofilnih učinkovin (18,27-36). Avtorji citiranih raziskav poročajo tudi o uporabi nepolarnih topil, ki pa jih lahko uporabljamo kot samostojna topila ali v kombinaciji z vodo in alkoholi. Med manj zaželeno pa sodijo topila, kot sta npr. diklorometan (37) in dimetil sulfoksid (18,38,39). Pri slednjih FDA zahteva previdnost in čim bolj omejeno uporabo predvsem zaradi njihovega toksičnega potenciala (40). Ob uporabi teh topil so zato potrebne temeljite študije, ali morebiti ti zaostajajo v končnem izdelku, saj se lahko le tako zagotovi varnost izdelanih zdravil.

Ker se tehnike tiskanja in uporabljeni tiskalniki med seboj razlikujejo, je tudi njihova občutljivost na reološke lastnosti črnih različna. S stališča uspešnega tiskanja so najpomembnejši predvsem fizikalno-kemijski parametri črnila, kot so viskoznost, gostota in površinska napetost (26). Sledi hitrost izparevanja topila, ki z vsemi prej omenjenimi parametri vpliva na mehanizem tvorbe padca curka pri tiskanju in na velikost tega padca pri določeni napetosti v tiskalniku. Vse te lastnosti skupaj pa so ključne za ustrezno brizganje kapljic na podlago za tiskanje, njihovo ustrezno strjevanje in sposobnost, da tvorijo želeni dostavni sistem (22,41-43).

Dinamična viskoznost črnih, ki jo avtorji različnih študij opredeljujejo kot ustrezno za uspešno 2D tiskanje učinkovin, se giblje med 1 in 30 mPa.s, medtem ko



**Slika 4:** Procesne in formulacijske spremenljivke, ki so pomembne za uspešen nanos zdravilnih učinkovin na podlago z metodo 2D tiskanja za pripravo končnih peroralnih farmacevtskih oblik.

je za njihovo površinsko napetost zaželeno, da je med 25 in 50 mN/m (44-48). Modifikacija obeh fizikalnih spremenljivk je pri vodnih medijih mogoča z dodatkom pomožnih snovi, kot so propilen glikol, glicerol, polivinilni alkohol ali karboksimetil celuloza (20,33). Možno je tudi dodajanje makrogolov (34) ali pa povečanje koncentracije sestavin (ZU, ostale pomožne snovi), ki so že prisotne v črnilu (49). Površinsko napetost lahko modificiramo tudi s površinsko aktivnimi snovmi, kot so npr. polisorbati, ali z dodatki sotopil (npr. alkoholov) (50).

Z numeričnega vidika so za razvoj ustreznega črnila pomembna 3 števila, ki izražajo t.i. printabilnost črnila na podlagi njegove površinske napetosti, viskoznosti, gostote in premera šobe tiskalnika (26,51). Vrednosti teh parametrov variirajo glede na uporabljeni tiskalnik (termični, piezoelektrični) in proizvajalca le-tega, zato je v splošnem težko določiti mejne vrednosti teh 3 števil, ki bi določale printabilnost črnil s širokim naborom tiskalnikov. So pa te vrednosti pomembne, saj nam zagotavljajo informacije, ki so potrebne za ustrezen razvoj črnila, omogočajo nam pa tudi napovedi o sposobnosti tiskanja ter obnašanju tiskalnika na biokompatibilni podlagi (52,53).

Prvo število je Reynoldsovo število ( $Re$ ), ki je določeno kot razmerje, pri katerem v števcu nastopa zmnožek značilne dolžine v prečnem prerezu  $l$  (npr. premer šobe, po kateri teče tekočina), gostota tekočine  $\rho$  in povprečna hitrost gibanja tekočine  $v$ , v imenovalcu pa (absolutna) dinamična viskoznost  $\eta$ :

$$Re = \rho v l / \eta$$

Naslednje je Webrovo število ( $We$ ), ki v svoji enačbi namesto viskoznosti vključuje površinsko napetost:

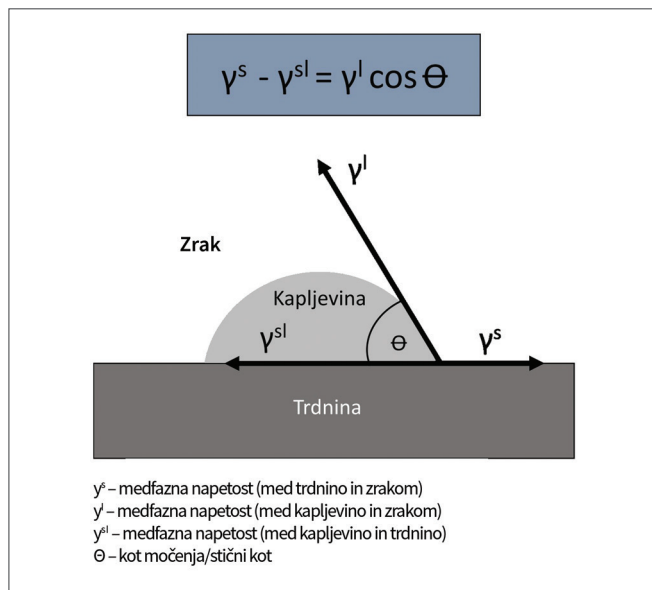
$$We = (\rho v^2 l) / \gamma$$

ter tako imenovano število  $Z$ , ki je opredeljeno kot razmerje med Reynoldsovim številom in kvadratnim korenem Weberjevega števila.

$$Z = Re / \sqrt{We}$$

#### 4 Izbira ustrezne podlage za tiskanje

Odlaganje kapljic na ustrezno podlago za tiskanje in njuno medsebojno učinkovanje sta naslednja pomembna dejavnika, ki ju je treba upoštevati pri



**Slika 5:** Shematska ponazoritev kapljice črnila na podlagi s površinsko prosto energijo in stičnim kotom, kot ga opisuje Youngova enačba. Povzeto po Soleimani-Gorgani A, 2016 (54).

zagotavljanju uspešnega tiskanja. Lastnosti, kot so različna velikost kapljic, njihovo obnašanje pri sušenju in adsorpcija na površino podlage, lahko kasneje pomembno vplivajo tudi na farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti ZU v človeškem organizmu. Izbira podlage za tiskanje tako ključno vpliva tudi na raztapljanje in absorpcijo ZU v prebavilih bolnika, kar je pogoj za učinkovito in kakovostno zdravljenje.

Podlage za 2D tiskanje najpogosteje predstavljajo različni biokompatibilni polimeri, katerih molekulska masa, optimalna »delovna« temperatura, kristaliničnost, prepustnost za vlago, dielektrične lastnosti ter občutljivost na razgradnjo površine pred, med in po tiskanju, se zelo razlikujejo in s tem tudi pomembno vplivajo na sam proces tiskanja (54). Poleg tega je možnost tiskanja na podlage povezana tudi z njihovo poroznostjo in lastnostmi, kot sta hidrofilnost oz. hidrofobnost. Poroznost in druge lastnosti površine so pomembne za prepustnost in adsorpcijo črnila na površino, medtem ko je površinska prosta energija ključni dejavnik za optimalno močenje in oprijem črnila na podlago, opredeljena pa je z Youngovo enačbo (Slika 5) (54-56). Zato je izbira ustrezne podlage za tiskanje izredno pomemben dejavnik, ki ga je treba optimizirati glede na lastnosti izbranega črnila in v njem dispergirane ZU.

## 5 Uporaba tehnologije 2D tiskanja

### 5.1 Dosedanja uporaba 2D tiskanja zdravilnih učinkovin

Med razvijanjem zamisli so raziskovalci izvedli številne študije na področju 2D tiskanja z namenom izdelati končne FO za peroralno jemanje. Razvijali so metode in načine 2D tiskanja, ki bi omogočili najbolj uspešno prilagajanje odmerka izbrane ZU bolnikom ter hkrati ohranili stabilnost same molekule v končnem izdelku. V začetni fazi razvoja so se ukvarjali predvsem z modificiranjem raztopin ZU, vrednotenjem njihovih lastnosti in proučevanjem vpliva slednjih na uspešno printabilnost tako pripravljenih črnih. Za proučevanje le-tega so večinoma uporabljali modelne ZU, kot so paracetamol, kofein (48) in druge (16,29,32,34,45,57). Druge raziskave so se osredinjale na izdelavo produktov, namenjenih za natančno določeno dostavno pot (npr. pulmonalno) (49,58-60), mnogi raziskovalci pa so se usmerili tudi v izdelavo in proučevanje različnih biokompatibilnih podlag za tiskanje ter njihovega vpliva na lastnosti končnega produkta (31,42,61,62). Z 2D tiskanjem so Montenegro-Nicolini in sod. uspeli izdelati tudi FO s proteinskimi ZU, ne da bi se le-te že med samim procesom poškodovale ali denaturirale (63). Raziskovalcem je uspelo hkrati natisniti tudi več ZU na isto formulacijo, in sicer na način, da so tiskali večkomponentno raztopino, ki je vsebovala več ZU (64), ali pa so uporabljali več različnih kartuš hkrati, pri čemer je vsaka vsebovala svojo raztopino ZU (18). Erdigner in sod. so šli še korak naprej, saj so učinkovino haloperidol natisnili v obliki QR kode, ki ob branju le-te s pametnimi napravami tako bolnikom kot tudi ostalemu zdravstvenemu osebju posreduje informacije o zdravilu, koncentraciji ZU in njenem delovanju ter morebitnih stranskih učinkih (30).

Številne doslej omenjene raziskave so zajemale predvsem raztopine ZU kot medij črnih za 2D tiskanje, pri čemer pa se pojavi vprašanje uporabnosti te tehnologije za slabo topne molekule in predvsem tiste, ki v raztopinah niso fizikalno in kemijsko stabilne.

### 5.2 Uporaba nanosuspenzij in disperzij polimernih nanodelcev kot črnih za 2D tiskanje

Ker je večina na novo odkritih ZU v vodnih medijih slabo topnih, so Pardeike in sodelavci predlagali uporabo nanosuspenzij ZU kot formulacij za 2D tiskanje (19). Tiskanje slabo topnih ZU v mediju črnih

bi namreč pomenilo veliko težavo pri enakomernosti natisnjene odmerka (11), hkrati pa je lahko nizka topnost ZU razlog tudi za njeno nizko biološko uporabnost in kasnejšo slabšo absorpcijo (65). Za ZU, ki so topne v organskih topilih, bi slednje lahko izbrali kot alternativni medij, vendar pa se to redko uporablja zaradi nevarnosti zaostanka teh topil v končnem produktu kot tudi zaradi slabe topnosti nekaterih ZU v večini organskih topil.

Uporabo nanosuspeznij ZU kot črnih so raziskovalci predlagali predvsem zaradi majhne velikosti nanodelcev (manj kot 1000 nm) in njihove velike specifične površine, kar izboljša topnost ZU v mediju in hkrati preprečuje zamašitev šobe med samim tiskanjem. V tehnologiji 2D tiskanja pa se ne uporabljajo samo nanosuspenzije ZU, ampak tudi disperzije polimernih (in drugih) nano- ali tudi mikrodelcev z vgrajeno ZU. V slednje lahko vgradimo in s tem zaščitimo tako majhne kot tudi makromolekularne ZU z različnimi fizikalnimi in kemijskimi lastnostmi. Z vgradnjo v polimerne nanodelce lahko dosežemo prirejeno sproščanje ZU ter povečamo ciljano in od odmerka odvisno odmerjanje zdravil (11).

Izdelava črnih na osnovi nanosuspenzij ZU je doslej vključevala predvsem metode »top-down«, kot so visokotlačna homogenizacija (19) in mokro mletje (66), medtem ko se za izdelavo polimernih nanodelcev z vgrajeno ZU uporabljajo predvsem metoda nanoprecipitacije z uporabo sotopil, emulzijsko-difuzijska metoda (tudi v kombinaciji s postopkom liofolizacije) ter metoda kompleksiranja ZU s polisaharidi. Seznam učinkovin, ki so jih uspešno vgradili v polimerne nanodelce in natisnili na biokompatibilno podlago, obsega ZU, kot so ciprofloksacin, furosemid, naproksen, paklitaksel in tudi biološke molekule, kot sta insulin in rodamin (Tabela 1) (47,65,67-69).

Pomemben parameter pri uporabi disperzije nanodelcev kot medija črnih je tudi velikost nanodelcev z povezavi z velikostjo odprtine šobe tiskalnika. Vsak tiskalnik ima namreč lastno specifikacijo in s tem tudi zahteve za velikost delcev, ki je še sprejemljiva in ne povzroča neželenega mašenja šob. Zato je pri načrtovanju in izdelavi delcev potrebna tudi previdnost z vidika velikosti nastalih nanodelcev. Hkrati pa je pri oblikovanju črnih potrebno zavedanje, da je pri disperzijah nanodelcev mogoča tudi določena fizikalna nestabilnost sistema, ki lahko z vidika tiskanja in neenakomernega odlaganja ZU pomeni pomemben dodaten izziv.

**Tabela 1:** Pregled uporabe suspenzij nanodelcev z vgrajenimi zdravilnimi učinkovinami za 2D tiskanje.

Zdravilna učinkovina	Vrsta nanosistema	Vrsta tiskalnika	Črnilo	Podlaga za tiskanje	Ref.
Folna kislina	nanosuspenzija	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	Polisorbat 20 3% (m/m)	ni podatka	19
Ciprofloksacin	nanopleks (ZU-polisaharid kompleks)	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	Polietilen glikol 8000 5% (m/m)	HPMC* film	65
Furosemid	anorganski nanodelci	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	50% Propilen glikol v vodi	HPMC film	64
Cidofovir, palcitaksel	polimerni nanodelci	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	60% Propilen glikol v vodi	HPC** film	69
Oktenidin	polimerni nanodelci	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	Voda	polietilen tereftalat in polipropilen	77
Naprosken	nanosuspenzija	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	Voda, 30% (m/m) PVP in 0,5% (m/m) polisorbat 20	karbonski trak	78
Inzuln	lipidni miceli	termični brizgalni tiskalnik	Glicerol:voda (30:70)	HPMC film	79
Rodamin 123	lipidni miceli	termični brizgalni tiskalnik	Glicerol:voda (30:70)	HPMC film	79
Ovalbumin	polimerni nanodelci	piezoelektrični brizgalni tiskalnik	Voda	polilaktid	80

Legenda: \* – hidroksipropilmetil celuloza; \*\* – hidroksipropil celuloza; Ref. – referenca.

## 6 Obstoječi izzivi na področju tehnologije 2D tiskanja zdravilnih učinkovin

Za uporabo FO, pripravljenih s tehnologijo 2D tiskanja, je še kar nekaj izzivov, ki jih je treba rešiti pred povečanjem merila njihove proizvodnje na industrijsko raven in kasnejšo uspešno uporabo.

### 6.1 Koncentracija zdravilnih učinkovin v končnem produktu in doseganje terapevtskega odmerka

Eden od izzivov, ki se je izkazal za izredno pomembnega pri 2D tiskanju, je doseganje zadostne koncentracije ZU v končnem produktu in s tem povezan cilj doseči terapevtske odmerke. Natisnjeni odmerki, o katerih poročajo v objavljenih študijah, trenutno še ne dosežajo terapevtskih odmerkov (razen v nekaterih redkih primerih (42,61) in pri zdravljenju otrok do 50 kg (29), saj so koncentracije ZU v končnih izdelkih prenizke. Raziskovalci si zato prizadevajo, da bi z optimiziranjem različnih procesnih in formulacijskih parametrov lahko dosegali višjo končno vsebnost ZU (20).

Če želimo izdelati dostavni sistem z višjo koncentracijo ZU, moramo koncentracijo ZU povečati tudi v

črnilu, s katerim tiskamo. Največja težava takih črnil je predvsem ohranjanje printabilnosti formulacije in njene fizikalno-kemijske stabilnosti (26). S tega vidika je primernejša uporaba črnil z nižjo koncentracijo ZU, ki jih potem uporabimo za večslojno tiskanje. To pomeni, da na isto podlago natisnemo isti vzorec tolikokrat, kolikor je potrebno, da dosežemo terapevtski odmerek. Ena od pomanjkljivosti te metode je predvsem slaba korelacija med teoretičnimi in izmerjenimi koncentracijami ZU v končnem produktu in slaba ponovljivost med posameznimi tiskanji. Ugotovili so namreč, da je koncentracija ZU pri vsakem naslednjem nanosu manjša, kar bi bilo po mnenju raziskovalcev lahko povezano predvsem z erozijo, ki jo povzročajo strižne sile valjev med postopkom tiskanja na podlago (29,61). Če nam vrsta tiskalnika to omogoča (tj. predvsem termični brizgalni tiskalniki), se tem težavam lahko izognemo z odstranitvijo valjev tiskalnika, s čimer dobimo statični tiskalnik. V študijah je slednje izboljšalo korelacijo koncentracije učinkovine (35).

Zaradi variabilnosti objavljenih rezultatov ostaja ustrezno visoka korelacija med teoretičnimi in izmerjenimi koncentracijami natisnjene ZU v končnem produktu še vedno eden od pomembnih izzivov 2D tiskanja.



## 6.2 Stabilnost črnila

Naslednji izziv je ohranjanje fizikalno-kemijske stabilnosti tako črnih kot tudi končnih izdelkov, pripravljanih s tehnologijo 2D tiskanja. Z vidika odobritve velja, da je ustrezna stabilnost zdravil eden pomembnejših vidikov v farmacevtski industriji. Nobena formulacija ali končni izdelek, pa naj bo še tako obetaven in koristen, namreč ne bo dosegel trga in bil na voljo za bolnike, če ne izkazuje ustrezne fizikalno-kemijske stabilnosti. Le-ta je namreč ključni dejavnik za zagotavljanje kasnejše varne in učinkovite terapije.

Ker pa je nanašanje ZU na biokompatibilne filme z metodo 2D tiskanja namenjeno predvsem uporabi na samem mestu izdaje (tj. tiskanju neposredno v lekarni ali bolnišnici), pa je tako kot stabilnost končnega izdelka pomembna tudi stabilnost črnih, iz katerih tiskamo FO. Pomembni sta tako fizikalna stabilnost črnila kot tudi kemijska stabilnost ZU, ki morata biti zagotovljeni med celotnim obdobjem izdelave, shranjevanja in uporabe zdravila. Pomembna je pravilna izbira ZU in pomožnih snovi, da le-ti med seboj ne reagirajo, ne tvorijo agregatov ali kompleksov in se ne obarjajo, ker bi to pomenilo neustrezno tiskanje in s tem neučinkovitost ali celo toksičnost tako izdelanega dostavnega sistema (70). Trenutne študije se osredinjajo predvsem na nanašanje ZU iz vodnih raztopin, katerih kemijska stabilnost v teh pripravkih je lahko problematična (to velja zlasti za molekule, ki so nagnjene k hidrolizi, oksidaciji in so občutljive na UV žarke) (71). ZU v vodnih raztopinah so v primerjavi z ZU, ki so oblikovane kot suspenzije ali disperzije delcev, namreč bolj dovzetne za kemijsko razgradnjo (72). Zato je nadomestitev vodnih raztopin ZU z disperzijami delcev najbolj smiseln način za ohranitev kemijske stabilnosti ZU. Po drugi strani pa je težje zagotoviti fizikalno stabilnost takšne formulacije. Največji izziv je predvsem ohranjanje enakomernosti velikosti delcev med shranjevanjem. Delci namreč težijo k združevanju v večje skupke, ki predstavljajo termodinamsko stabilnejše stanje (t.i. Ostwaldova rast delcev s kasnejšo sedimentacijo ali flokulacijo) (73). To se zgodi predvsem zaradi visoke medfazne energije takšnega sistema, ki pomeni močno izražene privlačne interakcije med delci, kar se kaže kot neenakomerna razporeditev ZU v končni FO in zato tudi v neenakomernem odmerjanju.

Ustrezno fizikalno stabilnost disperzij nanodelcev lahko zagotovimo z ohranitvijo lastnosti koloidne disperzije, kar pa lahko dosežemo le s prilagajanjem naboja površine delcev (z merjenjem zeta potenciala) in/ali z zmanjšanjem in homogeniziranjem velikosti

delcev, ki se zrcali v ozki porazdelitvi velikosti. Vse to je mogoče doseči z uporabo nekaterih alternativnih metod za pripravo nanodelcev, ki pa v doslej objavljenih študijah na področju 2D tiskanja še niso bile predstavljene (47,65,67,69). Izmed slednjih velja posebej omeniti predvsem metodi sušenja z razprševanjem in elektrostatskega razprševanja, ki sta primerni predvsem za pripravo polimernih nanodelcev. Z njima se ne izognemo le visokim temperaturam in visokim strižnim silam (to nam omogoča uporabo učinkovin in materialov, ki so občutljivi na povišano temperaturo), ampak omogočata tudi oblikovanje delcev enakomernih velikosti in oblik (74,75). Obe metodi sta primerni tudi za pripravo obloženih nanodelcev. Zunanja obloga slednjih nudi vgrajeni ZU dodatno zaščito pred kemijsko razgradnjo (tj. zaščita pred vlago, kisikom, svetlobo) za daljše obdobje v primerjavi z neobloženim (ti. ogrodnim) tipom nanodelcev. Pri oblikovanju tovrstnih črnih pa ne smemo pozabiti tudi na ohranjanje njihove mikrobiološke stabilnosti in želenega profila sproščanja vgrajene ZU.

## 6.3 Mehanizem nastanka kapljic pri različnih tiskalnikih

Poznavanje lastnosti tiskalnika in mehanizma nastanka kapljic je ključno za tiskanje dostavnih sistemov z natančno odmerjeno vsebnostjo ZU in visoko ponovljivostjo.

Temeljni del tiskalnika predstavlja tiskalna glava, ki vključuje tiskalne šobe, katerih oblike in velikosti lahko od proizvajalca do proizvajalca variirajo (tudi pri enaki vrsti tiskalnikov) in tako pomembno vplivajo na učinkovitost samega tiskanja. Prostornina kapljice in s tem tudi koncentracija ZU, ki jih šoba izbrizga, namreč določajo prav omenjene lastnosti šobe (26). Kiefer in Breitreutz sta ugotovila, da imata dve piezoelektrični tiskalni glavi različnih oblik različno tiskalno zmogljivost. Tiskalna glava z večjimi šobami je bila učinkovitejša pri tiskanju enega sloja ZU in je izkazovala boljše korelacijo teoretičnih in izmerjenih koncentracij ZU (76).

S tiskalno glavo lahko nadzorujemo tudi ponovljivost nastanka kapljic znotraj enega cikla tiskanja, kar pa je pomembno tako za enakomerno tiskanje kot tudi za natančno odmerjanje ZU.

Neustrezen tiskalni sistem lahko namreč zaradi različne hitrosti brizganja kapljic skozi šobe tvori neenakomerno velike kapljice – večje kapljice v kombinaciji z manjšimi, ali pa tako imenovane »satelite« (tj. kapljice z repi). S tem vodi do nenatančnega in neenakomernega nanosa ZU na podlago (70). Zato je potrebno vrsto

tiskalnika in njegove lastnosti skrbno izbrati in prilagajati glede na optimalni rezultat tiskanja in obnašanje končnega dostavnega sistema.

Ta ugotovitev pa pomeni tudi zadržke pri organih za registracijo takšnega izdelka. Rešitev za ta izziv bi predstavljala predvsem načrtna izdelava posebnih tiskalnikov z ustrežno širokim razponom specifikacijskih lastnosti, ki bi zagotavljali ustrežno in predvsem ponovljivo tiskanje FO iz različnih vrst črnih, k čemur trenutno raziskave tudi težijo. Hkrati pa bi bilo potrebno uvesti način zagotavljanja sprotne kontrole kakovosti takih dostavnih sistemov med celotnim postopkom njihove izdelave.

## 7 Zaključek

Zmožnost nanašanja različnih molekul na porozne in biokompatibilne podlage, ki jih tehnologija 2D tiskanja omogoča, je alternativa že uporabljanim peroralnim FO. Kljub potencialu pa ne pričakujemo, da bi ta tehnologija lahko v velikem obsegu nadomestila že uporabljana zdravila. 2D tiskane oblike so primerne le pri določenih zdravilnih učinkovinah in predvsem ko

je potreba po prilagajanju odmerkov ZU večja. Da bi pa ta cilj v prihodnosti lahko dosegli, bo potrebno rešiti še številne izzive, ki jih omenjeno 2D tiskanje prinaša. Izzivi so predvsem stabilnost zdravilnih učinkovin in njihovih formulacij, pa tudi izpolnjevanje zahtev GMP, predvsem z vidika kakovosti, ki so bistvene za odobritev takšne tehnologije in izdelkov pri regulatornih organih. To pa zahteva optimizacijo, ne samo pri oblikovanju medija črnila, temveč tudi pri prilagajanju nastavitve tiskalnika ter izbiri in oblikovanju primerne vrste podlage. Glede na vse to bi bila tehnologija 2D tiskanja, kakršno poznamo danes, večinoma najbolj primerna za tiskanje zdravil z močnim učinkom in zdravil z ozkim terapevtskim oknom, pri katerih so potrebni nižji terapevtski odmerki in so namenjeni najbolj ranljivim skupinam bolnikov (starejši, otroci).

## Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

## Zahvala

Delo je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (program P1-0189).

## Literatura

- Florence AT, Lee VH. Personalised medicines: more tailored drugs, more tailored delivery. *Int J Pharm.* 2011;415(1-2):29-33. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2011.04.047](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.047) PMID: 21565262
- Breitkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin on Drug Delivery.* 2007;4(1):37-45. DOI: [10.1517/17425247.4.1.37](https://doi.org/10.1517/17425247.4.1.37) PMID: 17184161
- Mini E, Nobili S. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(1):17-24. PMID: 22461093
- Jones DR, Miller GP. Assays and applications in warfarin metabolism: what we know, how we know it and what we need to know. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(7):857-74. DOI: [10.1517/17425255.2011.576247](https://doi.org/10.1517/17425255.2011.576247) PMID: 21480820
- Tarkkala H, Helén I, Snell K. From health to wealth: the future of personalized medicine in the making. *Futures.* 2019;109:142-52. DOI: [10.1016/j.futures.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.futures.2018.06.004)
- Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc.* 2002;42(2):195-9. DOI: [10.1331/108658002763508489](https://doi.org/10.1331/108658002763508489) PMID: 11926662
- van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002;53(2):139-45. DOI: [10.1016/S0939-6411\(01\)00228-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00228-4) PMID: 11879995
- Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics.* 2009;123(2):e235-8. DOI: [10.1542/peds.2008-2059](https://doi.org/10.1542/peds.2008-2059) PMID: 19171575
- Agrahari V, Agrahari V, Mitra AK. Nanocarrier fabrication and macromolecule drug delivery: challenges and opportunities. *Ther Deliv.* 2016;7(4):257-78. DOI: [10.4155/tde-2015-0012](https://doi.org/10.4155/tde-2015-0012) PMID: 27010987
- Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Bioeng Transl Med.* 2016;1(1):10-29. DOI: [10.1002/btm2.10003](https://doi.org/10.1002/btm2.10003) PMID: 29313004
- Merisko-Liversidge EM, Liversidge GG. Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds. *Toxicol Pathol.* 2008;36(1):43-8. DOI: [10.1177/0192623307310946](https://doi.org/10.1177/0192623307310946) PMID: 18337220
- Hafner A, Lovrić J, Lakoš GP, Pepić I. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:1005-23. PMID: 24600222
- Saldanha PL, Lesnyak V, Manna L. Large scale syntheses of colloidal nanomaterials. *Nano Today.* 2017;12:46-63. DOI: [10.1016/j.nantod.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.nantod.2016.12.001)
- Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: opportunities and Challenges. *Pharm Res.* 2016;33(8):1817-32. DOI: [10.1007/s11095-016-1933-1](https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1) PMID: 27194002
- Di Prima M, Coburn J, Hwang D, Kelly J, Khairuzzaman A, Ricles L. Additively manufactured medical products - the FDA perspective. *3D Print Med.* 2016;2:1. DOI: [10.1186/s41205-016-0005-9](https://doi.org/10.1186/s41205-016-0005-9) PMID: 29974058
- Scoutaris N, Alexander MR, Gellert PR, Roberts CJ. Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *J Control Release.* 2011;156(2):179-85. DOI: [10.1016/j.jconrel.2011.07.033](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.033) PMID: 21827800
- Kolakovic R, Viitala T, Ihalainen P, Genina N, Peltonen J, Sandler N. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(12):1711-23. DOI: [10.1517/17425247.2013.859134](https://doi.org/10.1517/17425247.2013.859134) PMID: 24256326
- Alomari M, Vuddanda PR, Trenfield SJ, Dodoo CC, Velaga S, Basit AW, et al. Printing T3 and T4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism. *Int J Pharm.* 2018;549(1-2):363-9. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.07.062](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.062) PMID: 30063938

19. Pardeike J, Strohmeier DM, Schrödl N, Voura C, Gruber M, Khinast JG, et al. Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines. *Int J Pharm.* 2011;420(1):93-100. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2011.08.033](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.033) PMID: 21889582
20. Alomari M, Mohamed FH, Basit AW, Gaisford S. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine. *Int J Pharm.* 2015;494(2):568-77. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.006) PMID: 25498157
21. Lind J, Kälveborn S, Sporrang S, Kaae S, Rantanen J, Genina N. Social aspects in additive manufacturing of pharmaceutical products. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(8):927-36. DOI: [10.1080/17425247.2017.1266336](https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1266336) PMID: 27892721
22. Jang D, Kim D, Moon J. Influence of fluid physical properties on ink-jet printability. *Langmuir.* 2009;25(5):2629-35. DOI: [10.1021/la900059m](https://doi.org/10.1021/la900059m) PMID: 19437746
23. Day SP, Shufflebottom L. Evidential value from ink-jet printers. *Z Zagadnien Nauk Sadowych.* 2001;46:356-74.
24. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(7):1019-31. DOI: [10.3109/03639045.2015.1120743](https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1120743) PMID: 26625986
25. Calvert P. Inkjet Printing for Materials and Devices. *Chem Mater.* 2001;13(10):3299-305. DOI: [10.1021/cm0101632](https://doi.org/10.1021/cm0101632)
26. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM. Inkjet printing for pharmaceuticals - A review of research and manufacturing. *Int J Pharm.* 2015;494(2):554-67. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2015.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017) PMID: 25772419
27. Arshad MS, Shahzad A, Abbas N, AlAsiri A, Hussain A, Kucuk I, et al. Preparation and characterization of indomethacin loaded films by piezoelectric inkjet printing: a personalized medication approach. *Pharm Dev Technol.* 2020;25(2):197-205. DOI: [10.1080/10837450.2019.1684520](https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1684520) PMID: 31638453
28. Buanz AB, Belaunde CC, Soutari N, Tuleu C, Gul MO, Gaisford S. Inkjet printing versus solvent casting to prepare oral films: effect on mechanical properties and physical stability. *Int J Pharm.* 2015;494(2):611-8. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.12.032](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.032) PMID: 25526674
29. Buanz AB, Saunders MH, Basit AW, Gaisford S. Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal inkjet printing. *Pharm Res.* 2011;28(10):2386-92. DOI: [10.1007/s11095-011-0450-5](https://doi.org/10.1007/s11095-011-0450-5) PMID: 21544688
30. Edinger M, Bar-Shalom D, Sandler N, Rantanen J, Genina N. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2018;536(1):138-45. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.11.052](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.052) PMID: 29183858
31. Genina N, Fors D, Vakili H, Ihalainen P, Pohjala L, Ehlers H, et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47(3):615-23. DOI: [10.1016/j.ejps.2012.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.07.020) PMID: 22902482
32. Meléndez PA, Kane KM, Ashvar CS, Albrecht M, Smith PA. Thermal inkjet application in the preparation of oral dosage forms: dispensing of prednisolone solutions and polymorphic characterization by solid-state spectroscopic techniques. *J Pharm Sci.* 2008;97(7):2619-36. DOI: [10.1002/jps.21189](https://doi.org/10.1002/jps.21189) PMID: 17876767
33. Öblom H, Cornett C, Bøtker J, Frøkjær S, Hansen H, Rades T, et al. Data-enriched edible pharmaceuticals (DEEP) of medical cannabis by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2020;589:119866. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119866](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119866) PMID: 32919002
34. Thabet Y, Lunter D, Breitkreutz J. Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *Int J Pharm.* 2018;546(1-2):180-7. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.04.064](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.064) PMID: 29753906
35. Vuddanda PR, Alomari M, Doodoo CC, Trenfield SJ, Velaga S, Basit AW, et al. Personalisation of warfarin therapy using thermal ink-jet printing. *Eur J Pharm Sci.* 2018;117:80-7. DOI: [10.1016/j.ejps.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.002) PMID: 29414676
36. Zakharyuta A, Sieger P, Braun C, Grube A. Inkjet printing platform for fabrication of uniform, excipient-free drug particles for pulmonary delivery in a preclinical setting. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;54:101226. DOI: [10.1016/j.jddst.2019.101226](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101226)
37. Scoutaris N, Chai F, Maurel B, Sobocinski J, Zhao M, Moffat JG, et al. Development and Biological Evaluation of Inkjet Printed Drug Coatings on Intravascular Stent. *Mol Pharm.* 2016;13(1):125-33. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.5b00570](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00570) PMID: 26592866
38. Boehm RD, Miller PR, Daniels J, Stafstien S, Narayan RJ. Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Mater Today.* 2014;17(5):247-52. DOI: [10.1016/j.mattod.2014.04.027](https://doi.org/10.1016/j.mattod.2014.04.027)
39. Choi M, Hwang J, Choi J, Hong J. Multicomponent High-throughput Drug Screening via Inkjet Printing to Verify the Effect of Immunosuppressive Drugs on Immune T Lymphocytes. *Sci Rep.* 2017;7(1):6318. DOI: [10.1038/s41598-017-06690-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06690-2) PMID: 28740226
40. U.S. Food & Drug Administration. Q3C — Tables and List Guidance for Industry. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71737/download>.
41. Dong H, Carr WW, Morris JF. Visualization of drop-on-demand inkjet: drop formation and deposition. *Rev Sci Instrum.* 2006;77(8):085101. DOI: [10.1063/1.2234853](https://doi.org/10.1063/1.2234853)
42. Genina N, Fors D, Palo M, Peltonen J, Sandler N. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates—effect of print density in inkjet printing. *Int J Pharm.* 2013;453(2):488-97. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.003) PMID: 23769992
43. Xu Q, Basaran O. Computational analysis of drop-on-demand drop formation. *Physics of Fluids.* 2007;19:102111.
44. Huang Q, Shen W, Song W. Synthesis of colourless silver precursor ink for printing conductive patterns on silicon nitride substrates. *Appl Surf Sci.* 2012;258(19):7384-8. DOI: [10.1016/j.apsusc.2012.04.037](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.04.037)
45. Rajada D, Genina N, Fors D, Wisaeus E, Peltonen J, Rantanen J, et al. A step toward development of printable dosage forms for poorly soluble drugs. *J Pharm Sci.* 2013;102(10):3694-704. DOI: [10.1002/jps.23678](https://doi.org/10.1002/jps.23678) PMID: 23904182
46. Sun J, Wei X, Huang B. Influence of the viscosity of edible ink to piezoelectric ink-jet printing drop state. *Appl Mech Mater.* 2012;200:676-80. DOI: [10.4028/www.scientific.net/AMM.200.676](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.200.676)
47. Wickström H, Palo M, Rijckaert K, Kolakovic R, Nyman JO, Määttänen A, et al. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:91-100. DOI: [10.1016/j.ejps.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.009) PMID: 25817804
48. Sandler N, Määttänen A, Ihalainen P, Kronberg L, Meierjohann A, Viitala T, et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates—towards individualized dosing. *J Pharm Sci.* 2011;100(8):3386-95. DOI: [10.1002/jps.22526](https://doi.org/10.1002/jps.22526) PMID: 21360709
49. López-Iglesias C, Caselles AM, Altay A, Bettini R, Alvarez-Lorenzo C, García-González CA. From the printer to the lungs: inkjet-printed aerogel particles for pulmonary delivery. *Chem Eng J.* 2019;357:559-66. DOI: [10.1016/j.cej.2018.09.159](https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.09.159)
50. Krainer S, Smit C, Hirn U. The effect of viscosity and surface tension on inkjet printed picoliter dots. *RSC Advances.* 2019;9(54):31708-19. DOI: [10.1039/C9RA04993B](https://doi.org/10.1039/C9RA04993B) PMID: 35527935
51. Derby B. Inkjet Printing of Functional and Structural Materials: Fluid Property Requirements, Feature Stability, and Resolution. *Annu Rev Mater Res.* 2010;40(1):395-414. DOI: [10.1146/annurev-matsci-070909-104502](https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-070909-104502)
52. Derby B, Reis N. Inkjet Printing of Highly Loaded Particulate Suspensions. *MRS Bulletin.* 2003;28:815-8. DOI: [10.1557/mrs2003.230](https://doi.org/10.1557/mrs2003.230)
53. Tai J, Gan HY, Liang YN, Lok BK. Control of Droplet Formation in Inkjet Printing Using Ohnesorge Number Category: Materials and Processes. In: 10th Electronics Packaging Technology Conference. Singapore. 2008; Ljubljana: Zdrženje za razvoj forenzične toksikologije in drugih forenzičnih ved - Fortox; 2010.
54. Soleimani-Gorgani A. 14 - Inkjet Printing. In: Izdebska J, Thomas S, eds. *Printing on Polymers.* Norwich: William Andrew Publishing; 2016.
55. Izdebska J. 1 - Printing on Polymers: Theory and Practice. In: Izdebska J, Thomas S, eds. *Printing on Polymers.* Norwich: William Andrew Publishing; 2016. pp. 1-20. DOI: [10.1016/B978-0-323-37468-2.00001-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37468-2.00001-4)

56. Wheeler JS, Yeates SG. *Polymers in Inkjet Printing. Fundamentals of Inkjet Printing*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. pp. 117-40.
57. Lee BK, Yun YH, Choi JS, Choi YC, Kim JD, Cho YW. Fabrication of drug-loaded polymer microparticles with arbitrary geometries using a piezoelectric inkjet printing system. *Int J Pharm*. 2012;427(2):305-10. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2012.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.02.011) PMID: 22366486
58. Goodall S, Chew N, Chan K, Auriac D, Waters MJ. Aerosolization of protein solutions using thermal inkjet technology. *J Aerosol Med*. 2002;15(3):351-7. DOI: [10.1089/089426802760292717](https://doi.org/10.1089/089426802760292717) PMID: 12396425
59. Mueannoom W, Srisongphan A, Taylor KM, Hauschild S, Gaisford S. Thermal ink-jet spray freeze-drying for preparation of excipient-free salbutamol sulphate for inhalation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;80(1):149-55. DOI: [10.1016/j.ejpb.2011.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.09.016) PMID: 22001519
60. Sharma G, Mueannoom W, Buazn AB, Taylor KM, Gaisford S. In vitro characterisation of terbutaline sulphate particles prepared by thermal ink-jetspray freeze drying. *Int J Pharm*. 2013;447(1-2):165-70. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2013.02.045](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.045) PMID: 23454848
61. Genina N, Janßen EM, Breitenbach A, Breitreutz J, Sandler N. Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;85(3):1075-83. DOI: [10.1016/j.ejpb.2013.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.017) PMID: 23563101
62. Montenegro-Nicolini M, Reyes PE, Jara MO, Vuddanda PR, Neira-Carrillo A, Butto N, et al. The Effect of Inkjet Printing over Polymeric Films as Potential Buccal Biologics Delivery Systems. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(8):3376-87. DOI: [10.1208/s12249-018-1105-1](https://doi.org/10.1208/s12249-018-1105-1) PMID: 29934803
63. Montenegro-Nicolini M, Miranda V, Morales JO. Inkjet Printing of Proteins: an Experimental Approach. *AAPS J*. 2017;19(1):234-43. DOI: [10.1208/s12248-016-9997-8](https://doi.org/10.1208/s12248-016-9997-8) PMID: 27739009
64. Wickström H, Nyman JO, Indola M, Sundelin H, Kronberg L, Preis M, et al. Colorimetry as Quality Control Tool for Individual Inkjet-Printed Pediatric Formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(2):293-302. DOI: [10.1208/s12249-016-0620-1](https://doi.org/10.1208/s12249-016-0620-1) PMID: 27738876
65. Cheow WS, Kiew TY, Hadinoto K. Combining inkjet printing and amorphous nanonization to prepare personalized dosage forms of poorly-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;96:314-21. DOI: [10.1016/j.ejpb.2015.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.08.012) PMID: 26325060
66. Palo M, Kolakovic R, Laaksonen T, Määttänen A, Genina N, Salonen J, et al. Fabrication of drug-loaded edible carrier substrates from nanosuspensions by flexographic printing. *Int J Pharm*. 2015;494(2):603-10. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2015.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.027) PMID: 25601198
67. Ko HY, Park J, Shin H, Moon J. Rapid Self-Assembly of Monodisperse Colloidal Spheres in an Ink-Jet Printed Droplet. *Chem Mater*. 2004;16(22):4212-5. DOI: [10.1021/cm035256t](https://doi.org/10.1021/cm035256t)
68. Planchette C, Pichler H, Wimmer-Teubenbacher M, Gruber M, Gruber-Woelfler H, Mohr S, et al. Printing medicines as orodispersible dosage forms: effect of substrate on the printed micro-structure. *Int J Pharm*. 2016;509(1-2):518-27. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2015.10.054](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.054) PMID: 26541301
69. Varan C, Wickström H, Sandler N, Aktaş Y, Bilensoy E. Inkjet printing of antiviral PCL nanoparticles and anticancer cyclodextrin inclusion complexes on bioadhesive film for cervical administration. *Int J Pharm*. 2017;531(2):701-13. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.04.036](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.036) PMID: 28432016
70. Magdassi S. *Ink Requirements and Formulations Guidelines. The Chemistry of Inkjet Inks*. Singapur: World Scientific; 2009. pp. 19-41.
71. Florence AT, Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 5th Revised ed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
72. Alexander KS, Haribhakti RP, Parker GA. Stability of acetazolamide in suspension compounded from tablets. 1991;48(6):1241-4. PMID: 1858804
73. Ahire E, Thakkar S, Darshanwad M, Misra M. Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(5):733-55. DOI: [10.1016/j.apsb.2018.07.011](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.07.011) PMID: 30245962
74. Bock N, Dargaville TR, Woodruff MA. Electro spraying of polymers with therapeutic molecules: state of the art. *Prog Polym Sci*. 2012;37(11):1510-51. DOI: [10.1016/j.progpolymsci.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.03.002)
75. Ziaee A, Albadarin AB, Padrela L, Femmer T, O'Reilly E, Walker G. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: critical parameters and experimental process optimization approaches. *Eur J Pharm Sci*. 2019;127:300-18. DOI: [10.1016/j.ejps.2018.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.10.026) PMID: 30428336
76. Kiefer O, Breitreutz J. Comparative investigations on key factors and print head designs for pharmaceutical inkjet printing. *Int J Pharm*. 2020;586:119561. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119561](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119561) PMID: 32585176
77. Ivanova TV, Baier G, Landfester K, Musin E, Al-Bataineh SA, Cameron DC, et al. Attachment of Poly(l-lactide) Nanoparticles to Plasma-Treated Non-Woven Polymer Fabrics Using Inkjet Printing. *Macromol Biosci*. 2015;15(9):1274-82. DOI: [10.1002/mabi.201500067](https://doi.org/10.1002/mabi.201500067) PMID: 26013285
78. Essel JT, Ihnen AC, Carter JD. Production of Naproxen Nanoparticle Colloidal Suspensions for Inkjet Printing Applications. *Ind Eng Chem Res*. 2014;53(7):2726-31. DOI: [10.1021/ie4038517](https://doi.org/10.1021/ie4038517)
79. Chou WH, Galaz A, Jara MO, Gamboa A, Morales JO. Drug-Loaded Lipid-Core Micelles in Mucoadhesive Films as a Novel Dosage Form for Buccal Administration of Poorly Water-Soluble and Biological Drugs. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1168. DOI: [10.3390/pharmaceutics12121168](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121168) PMID: 33266132
80. Akagi T, Fujiwara T, Akashi M. Inkjet printing of layer-by-layer assembled poly(lactide) stereocomplex with encapsulated proteins. *Langmuir*. 2014;30(6):1669-76. DOI: [10.1021/la404162h](https://doi.org/10.1021/la404162h) PMID: 24460124