

Druk 3D metodą osadzania termoplastycznego tworzywa jako metoda wytwarzania leków personalizowanych

Jolanta Pyteraf¹, Witold Jamróz¹, Mateusz Kurek¹, Renata Jachowicz¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Witold Jamróz, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: witold.jamroz@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Narodowe Centrum Nauki, Polska, grant OPUS 16 nr 2018/31/B/ST8/01327.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.03.17

Zaakceptowano: 2023.04.25


Opublikowano on-line: 2023.05.05

DOI

10.32383/farmpol/163605

ORCID

Jolanta Pyteraf -  0000-0003-1717-0949

Witold Jamróz -  0000-0002-2772-985X

Mateusz Kurek -  0000-0002-4615-1600

Renata Jachowicz -  0000-0001-7623-2578

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Fused deposition modeling 3D printing as a method for manufacturing personalized medicines

Additive manufacturing techniques, especially methods based on the deposition of thermoplastic material such as Fused deposition modeling (FDM), are gaining more and more applications. Due to the large variety of materials used and the quick ability to produce small batches of products in accordance with the computer project, these methods are considered as a method of dosage forms manufacturing both on an industrial scale as well as in small batches.

Numerous scientific studies related to the printing of dosage forms of various structures have been published in recent years. These studies concern both preparations for oral administration, such as tablets and capsules with modified and immediate release of the active pharmaceutical ingredient (API), as well as intraocular dosage forms and wound dressings.

In the case of the FDM method, the printing process is preceded by the material preparation step. It consists of the preparation of a drug-loaded filament in the hot-melt extrusion process. After feeding the filament into the printer's head, it is re-heated, liquefied, and precisely deposited on the printer's table in order to reproduce a spatial structure according to the computer design.

The filaments used in the printing process of the dosage form should be characterized by, among others: appropriate mechanical strength, high diameter uniformity, and long-term stability. Apart from thermoplastic polymers, other excipients are also used in the composition of the formulation, i.e., disintegrants, plasticizers, and compounds inhibiting the API phase transformations in the polymer matrix. Printed dosage forms are often characterized by a complex internal spatial structure. For this reason, the API release depends not only on the properties of the excipients used, but especially on printouts' surface area and porosity, as well as the shape and infill density. In addition, conditions during the extrusion and 3D printing processes may result in the dissolution of API in the polymer carrier and accelerate its dissolution rate.

Keywords: three-dimensional printing, additive manufacturing, fused deposition modeling, hot-melt extrusion, personalized medicines.

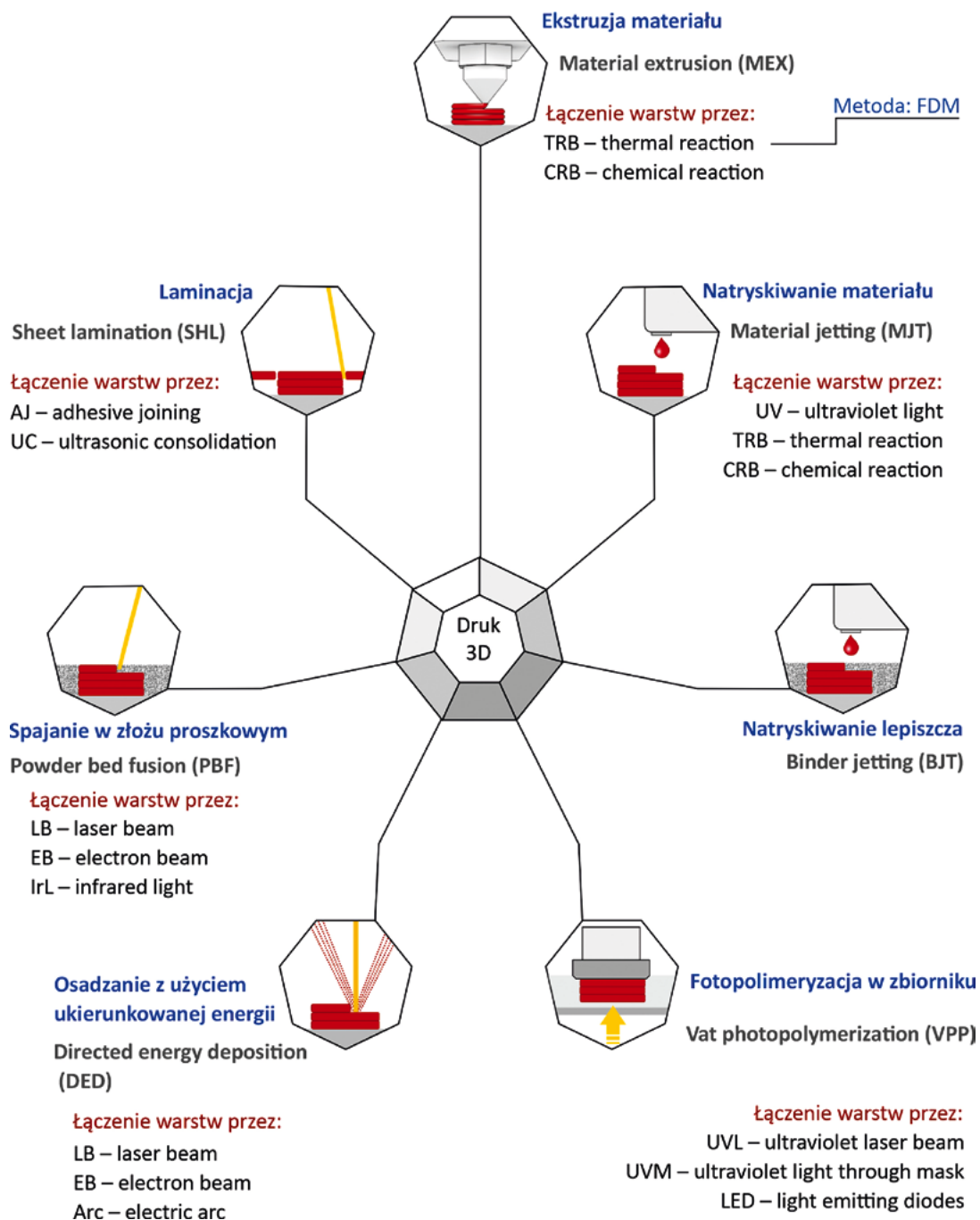
© Farm Pol, 2022, 78(12): 685-694

Wstęp

Wytwarzanie przyrostowe, nazywane również drukiem 3D, definiowane jest przez normę ISO/ASTM 52900 jako ogólny termin określający techniki wytwarzania, które sukcesywnie łączą materiał w celu tworzenia obiektów fizycznych zgodnie z danymi modelu 3D. Proces ten bazuje na danych z cyfrowego modelu trójwymiarowego poprzez łączenie materiałów zwykle warstwa po warstwie, w przeciwieństwie do metod produkcji

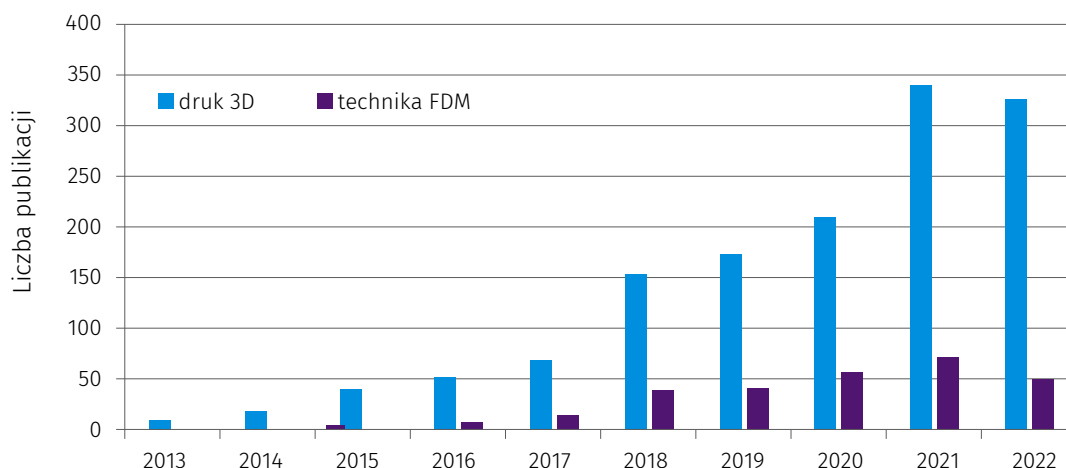
subtraktywnej (np. przez skrawanie, wiercenie, szlifowanie i cięcie) i formatywnej (np. kucie, gięcie, odlewanie, wtryskiwanie) [1]. Pojęcie wytwarzania przyrostowego obejmuje liczne metody, pogrupowane w oparciu m.in. o rodzaj stosowanego materiału i sposób jego łączenia. Ogólną klasyfikację technik druku 3D opracowaną w oparciu o normę ISO przedstawiono na **rycynie 1**.

Techniki przyrostowe znajdują wielokierunkowe zastosowanie m.in. w przemyśle maszynowym, edukacji, architekturze, medycynie,



Rycina 1. Klasyfikacja technik druku 3D w oparciu o normę ISO/ASTM 52900.

Figure 1. Classification of 3D printing techniques based on ISO/ASTM 52900 standards.



Rycina 2. Liczba publikacji z zakresu druku 3D oraz techniki FDM od roku 2013, związanych z naukami farmaceutycznymi (opracowane na podstawie *Web of Science Core Collection*, stan na 1.02.2023).

Figure 2. Number of publications in the field of 3D printing and FDM method since 2013 related to the pharmaceutical sciences (based on *Web of Science Core Collection*, February 1, 2023).

a od kilku lat są przedmiotem prac rozwojowych w obszarze farmacji. O zainteresowaniu zastosowaniem technik druku przestrzennego w naukach farmaceutycznych świadczy zwiększająca się z każdym rokiem liczba publikacji związanych z tą tematyką. W ciągu ostatniej dekady opublikowane zostało ok. 1400 prac naukowych dotyczących badań z zastosowaniem technik przyrostowych, w tym około 300 dotyczyło metody osadzania termoplastycznego tworzywa (ang. *Fused Deposition Modeling*, FDM) (**rycina 2**).

Szczególny wzrost zainteresowania zastosowaniem metod przyrostowych do wytwarzania produktów leczniczych nastąpił w roku 2015, po zatwierdzeniu przez Agencję ds. Żywności i Leków (*US Food and Drug Administration*, FDA) preparatu Spritam® z lewetyracetamem, jako pierwszego leku wytwarzanego metodą druku 3D w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *orodispersible tablet*, ODT) [2]. W latach 2021–2022 FDA wydała zezwolenie firmie Triastek na wprowadzenie do badań klinicznych trzech preparatów (T19, T20 i T21) wytwarzanych opatentowaną techniką warstwowego osadzania stopionego tworzywa (ang. *Melt extrusion deposition*) [3].

Technika FDM

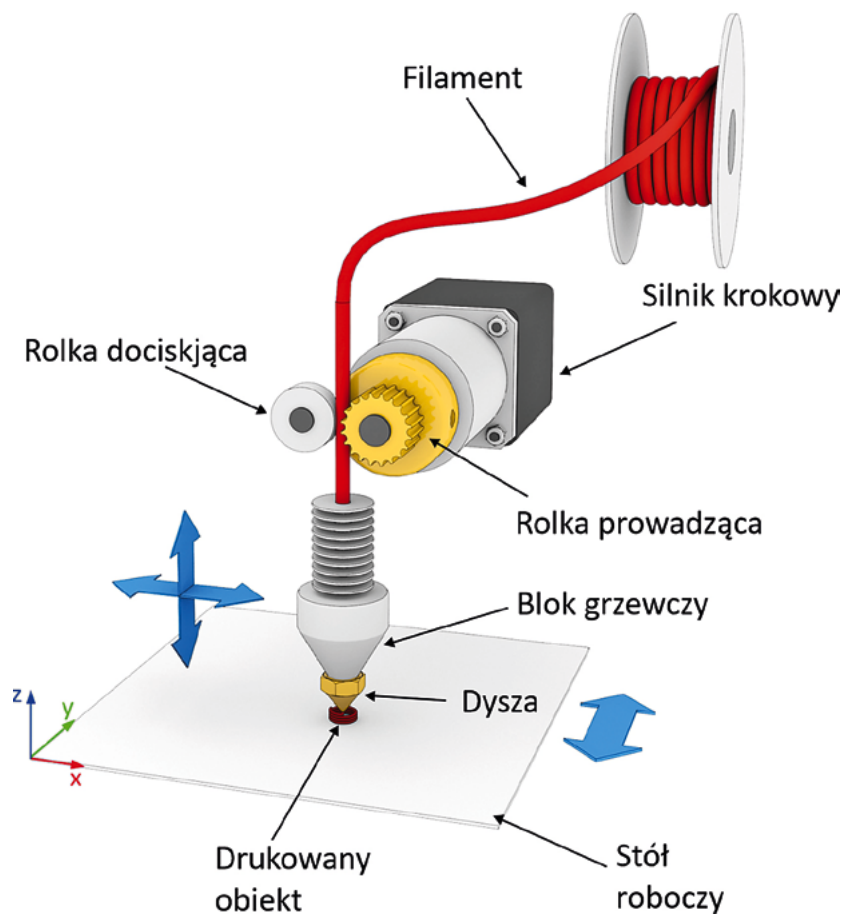
Technika FDM jest jedną z najczęściej stosowanych metod druku przestrzennego w technologii farmaceutycznej. Jak wynika z piśmiennictwa, służy opracowywaniu zwłaszcza stałych doustnych postaci leku, tj. tabletek konwencjonalnych [4–6], a także o modyfikowanym uwalnianiu [7–9], minitabletek [10], preparatów flotacyjnych [11–13], filmów i tabletek ulegających rozpadowi

w jamie ustnej [14–16], jak również mikroigieł [17, 18], implantów do stosowania do oka [19] oraz opatrunków [20, 21]. Skład formułacji wytworzonych techniką FDM charakteryzuje się zazwyczaj niewielką liczbą składników w porównaniu z tabletkami otrzymanymi poprzez kompresję, co niewątpliwie stanowi jej zaletę.

Obiekty drukowane metodą FDM zbudowane są ze stopionego materiału nakładanego przez numerycznie sterowaną głowicę drukarki, zgodnie z projektem komputerowym. Materiał, z którego drukowane są obiekty, dostarczany jest do głowicy drukarki w formie filamentu. Filament, jest to termoplastyczny materiał uformowany na kształt „żyłki”, który podawany do głowicy drukarki ulega ogrzaniu i upłynnieniu, a następnie jest precyzyjnie наносzony przez dyszę na stół roboczy (**rycina 3**). Po ochłodzeniu i zastygnięciu tworzy pojedynczą warstwę. W dalszej kolejności głowica jest unoszona na wysokość kolejnej warstwy i proces jest kontynuowany w celu nadania wydrukowi odpowiedniej struktury przestrzennej.

Proces ekstruzji

Filamenty wytwarzane są najczęściej metodą ekstruzji topliwej (ang. *Hot-melt extrusion*) i powinny charakteryzować się właściwościami odpowiednimi do procesu drukowania. W procesie ekstruzji mieszanina substancji leczniczej oraz polimeru dozowana jest do ekstrudera, w którym dochodzi do jej transportowania wzdłuż ślimaków, homogenizowania, stapiania, a następnie wytłaczania przez dyszę ekstrudera i formowania pod ciśnieniem. Ekstrudat w formie filamentu schładzany jest np. powietrzem na taśmociągu, w wyniku czego materiał zastyga zachowując



Rycina 3. Schemat budowy drukarki działającej w technologii FDM.

Figure 3. Construction of a printer operating in FDM technology.

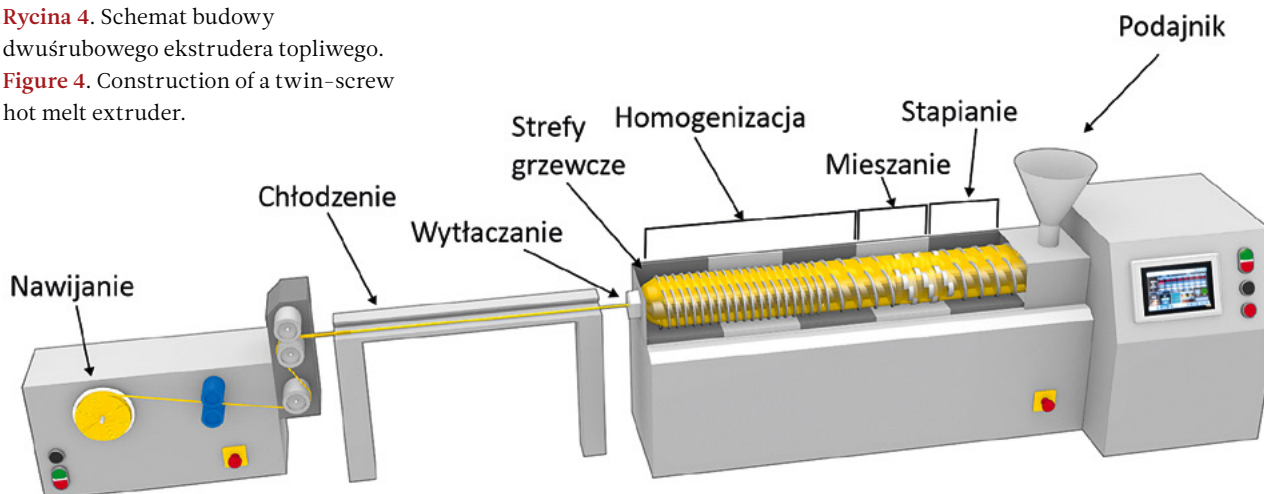
kształt nadany mu w procesie wytłaczania przez dyszę (rycina 4).

Matrycę filamentów tworzą stosowane w technologii farmaceutycznej termoplastyczne polimery, tj. m.in. polimery rozpuszczalne w wodzie, np. poli(winyłowy alkohol) (PVA) [11,22]; kopolimery poliwinylpirolidonu np. Kollicoat IR [23] lub Kollidon VA64 [24]; pochodne metakrylanów, np. Eudragit E [25] lub pochodne celulozy np. ftalan hydroksypropylometylocelulozy [26]

o pH-zależnej rozpuszczalności; a także polimery nierozpuszczalne w płynach fizjologicznych np. kwas polimlekowy (PLA) [23]. Właściwości polimeru mają wpływ m.in. na temperaturę zarówno procesu ekstruzji, jak i druku przestrzennego, a więc czynników o istotnym znaczeniu m.in. dla stabilności substancji leczniczej, właściwości filamentu oraz drukowanych postaci leku. Ze względu na następujące po sobie procesy stapiania oraz szybkiego schładzania, substancja lecznicza może

Rycina 4. Schemat budowy dwuśrubowego ekstrudera topliwego.

Figure 4. Construction of a twin-screw hot melt extruder.



ulegać częściowemu lub całkowitemu rozpuszczeniu w stopionym polimerze. Z tego względu w drukowanych postaciach leku substancja lecznicza może występować w formie amorficznej [6, 27], tworzyć fazy ciekłokrystaliczne [22], lub może nastąpić jej rekrytalizacja do wyjściowej lub innej odmiany polimorficznej kryształu. W badaniach własnych [28], na przykładzie pozakonazolu, wykazano możliwość uzyskania jego stabilnej formy amorficznej w układach ekstrudowanych m.in. z powidonem, kopowidonem lub poli(winylowym alkoholem).

W skład mieszaniny poddawanej ekstruzji mogą wchodzić również inne substancje pomocnicze, tj. poślizgowe, rozsadzające, plastyfikatory oraz hamujące zachodzenie przemian fazowych substancji leczniczej w matrycy polimerowej. Jako substancje rozsadzające stosowane są np. krospowidon, sodowy glikolan skrobi i kroskarmeloza sodowa. Ze względu na charakter procesu ekstruzji topliwej, składniki formulacji są zawieszane lub rozpuszczone w stopionym polimerze, przez co skuteczność oddziaływania substancji rozsadzających na czas rozpadu drukowanych tabletek może być mniejsza niż w przypadku tabletek prasowanych. W badaniach własnych dotyczących m.in. wpływu substancji rozsadzających na profil uwalniania ketoprofenu z drukowanych tabletek wykazano, że spośród użytych substancji rozsadzających najskuteczniejszym działaniem charakteryzował się krospowidon w ilości 4%. Po dwóch godzinach ilość uwolnionego ketoprofenu z tabletek była 1,8-krotnie większa w porównaniu z formulacją niezawierającą substancji rozsadzającej i ok. 1,3-krotnie większa niż w przypadku zastosowania kroskarmelozy sodowej [29]. Przedmiotem podobnych badań były również tabletki zawierające paracetamol w matrycy z PVA lub hypromelozy (HPMC) [5], a także kaptopryl w matrycy z hydroksypropylocelulozy (HPC) [30]. Efekt zwiększenia uwalniania substancji leczniczych z tych formulacji uzyskano stosując substancje rozsadzające w stężeniu 10%.

Wprowadzenie do ekstrudowanej mieszaniny substancji o temperaturze topnienia niższej niż temperatura topnienia lub przejścia szklistego polimerów, takich jak Poloxamer 407, glikol polietylenowy 400 (PEG 400) [31], cytrynian trietylu (TEC) [32], sorbitol [33] lub mannitol [15,31], może mieć wpływ na właściwości filamentów, a także na profil uwalniania substancji leczniczej z tabletek. Substancje te charakteryzują się właściwościami plastyfikującymi. Poprzez obniżenie temperatury procesu ekstruzji zmniejsza się ryzyko degradacji termicznej składników mieszaniny. Na przykładzie filamentów zawierających izoniazyd oraz pochodne metakrylanów i politlenku etylenu

jako polimeru wykazano, że temperatura procesu ekstruzji filamentów może być obniżona nawet o 40°C, jeżeli do składu mieszaniny dodano cytrynian trietylu [32]. Obecność w układzie plastyfikatorów może jednak przyspieszyć krystalizację substancji leczniczej w filamencie [33], może także być przyczyną nadmiernej elastyczności materiału i skutkować blokowaniem filamentu w mechanizmie podającym drukarki.

Filamenty stosowane w procesie druku postaci leku powinny charakteryzować się m.in. odpowiednią wytrzymałością mechaniczną, powtarzalnością średnicy, a także długoterminową stabilnością. W związku z tym proponowane są różne metody analizy ww. właściwości. Wytrzymałość mechaniczna określana jest najczęściej w oparciu o wyniki badań odporności filamentu na zrywanie, które mają odzwierciedlać naprężenia, jakim poddawany jest w procesie druku. Wyznacza się więc maksymalne naprężenie oraz moduł elastyczności. Ze względu jednak na duże różnice w konstrukcji drukarek, a szczególnie elementów podawczych filamentu, wartości sił działających na filament w trakcie druku różnią się w zależności od stosowanego urządzenia. Z tego powodu trudne jest jednoznaczne określenie wspólnych, krytycznych wartości charakteryzujących właściwości mechaniczne filamentów, gwarantujących ich przydatność do druku.

Jeżeli mieszanina proszków charakteryzuje się słabą zdolnością płynięcia, może dochodzić do jej nierównomiernego dozowania do ekstrudera, co powoduje zmiany w szybkości procesu wytłaczania, a w konsekwencji otrzymanie filamentów o niejednolitej średnicy. Jednolitość średnicy ekstrudatów mierzona jest zarówno *on-line* w procesie ekstruzji topliwej, jak i po jej zakończeniu, zazwyczaj z użyciem dwuosiowych mierników laserowych, których stosowanie umożliwia również identyfikowanie deformacji kształtu filamentu w procesie jego chłodzenia.

Stabilność określa się zarówno w odniesieniu do substancji leczniczej, ze względu na możliwość występowania podczas ekstruzji przemian fazowych lub tworzenia produktów rozkładu, jak również w odniesieniu do krytycznych atrybutów jakości filamentów, tj. właściwości mechanicznych, powtarzalności średnicy i kształtu filamentu. Warunki przechowywania, szczególnie wilgotność, mogą w istotny sposób wpływać na właściwości filamentów. Duża wilgotność może powodować jego zbytne uelastycznienie, a także destabilizację fizyczną form amorficznych, z kolei zbyt mała wilgotność powodować może zwiększenie sztywności i kruchości matrycy polimerowej, co może być przyczyną złamania filamentu między rolkami podawczymi głowicy drukującej.

Projektowanie postaci leku

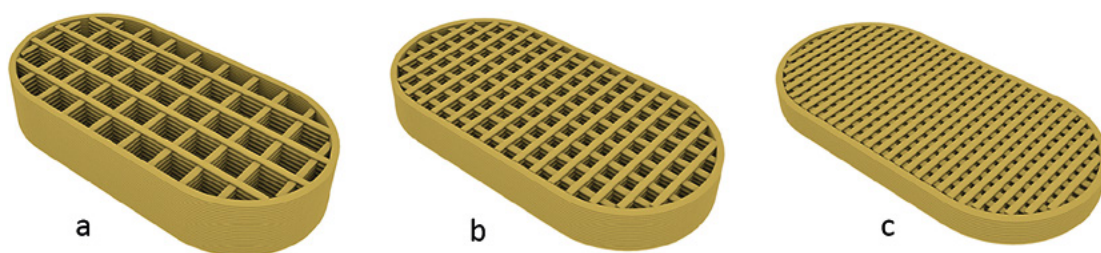
Technika FDM zaliczana jest do tzw. zielonej technologii. Ocenia się ją również jako ekonomiczną, m.in. z uwagi na fakt, że 90% surowców zostaje wykorzystanych w toku sporządzania leku, a także ze względu na ograniczenie różnic między seriami oraz możliwość wytwarzania małych serii [34]. Łatwa modyfikacja struktury wytwarzanych obiektów o zaawansowanej geometrii zewnętrznej i wewnętrznej oraz precyzyjne dostosowanie wielkości dawki leku do potrzeb pacjenta sprzyjają możliwości personalizacji terapii oraz poprawy jej skuteczności i bezpieczeństwa. Jeżeli lek jest opracowany, to szczególnie w nagłych przypadkach, jego wydruk może nastąpić bezpośrednio z nośnika cyfrowego.

W piśmiennictwie opisanych jest wiele przykładów wpływu kształtu postaci leku oraz jej wypełnienia na szybkość uwalniania substancji leczniczej. Z tego powodu przedmiotem zainteresowań autorów artykułu była również ocena wpływu struktury przestrzennej tabletek na uwalnianie substancji leczniczej, jednak w połączeniu z analizą porównawczą modeli teoretycznych drukowanych geometrii.

W przypadku itrakonazolu [22], analiza obejmowała formułację o trzech stopniach wypełnienia, których modele przedstawiono na **rycynie 5**.

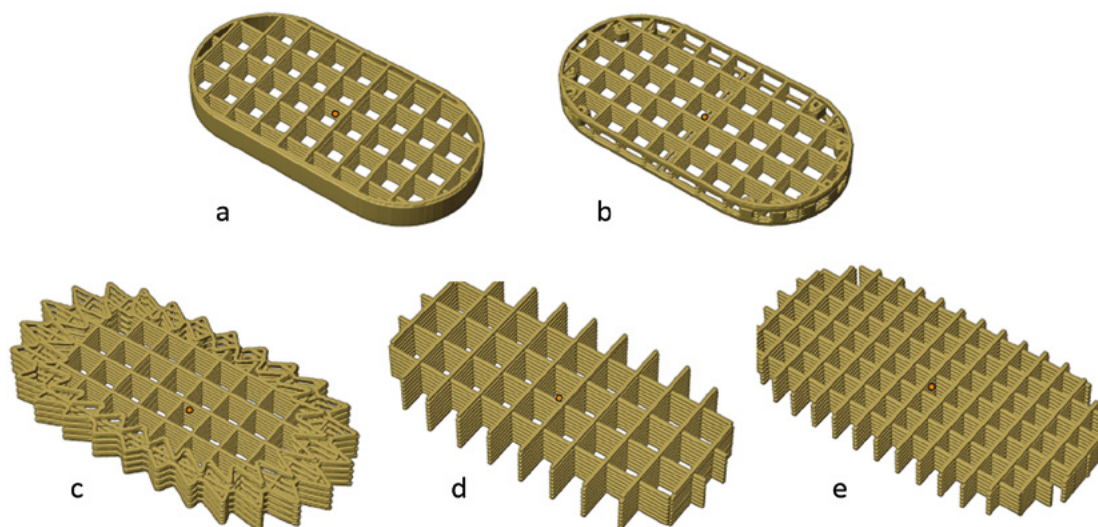
Na podstawie wyników badań mikrotomografii komputerowej stwierdzono, że struktura wewnętrzna tabletek o 35% i 60% wypełnieniu krzyżowym charakteryzowała się odpowiednim odwzorowaniem struktury przestrzennej projektu. W przypadku układów o 20% wypełnieniu stwierdzono niedokładności związane z dużymi przewieszeniami pomiędzy punktami styku w wypełnieniu krzyżowym. Zmienność struktury miała wpływ na powtarzalność profili uwalniania. Z tabletek o 20% wypełnieniu szybkość uwalniania substancji leczniczej była największa ze względu na dużą objętość wolnych przestrzeni wewnątrz tabletki, jednak wartości odchyleń standardowych od pojedynczych pomiarów były duże.

Z kolei w przypadku opracowania tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT) z paracetamolem, domperidonem [15] oraz flukonazolem [16], zastosowano proces odwrotnej wokselizacji w celu uzyskania dokładnych modeli teoretycznych postaci leku (**rycina 6**).



Rycina 5. Projekty tabletek z itrakonazolem o wypełnieniu krzyżowym: a) 20%, b) 35%, c) 60%.

Figure 5. Projects of itraconazole tablets with infill of a) 20%, b) 35%, c) 60%.



Rycina 6. Projekty tabletek o porowatej strukturze uzyskane w procesie odwrotnej wokselizacji.

Figure 6. Projects of tablets with a porous structure obtained in the reversed voxelization process.

Optymalizacja struktury przestrzennej *in silico* umożliwiła opracowanie geometrii o najkorzystniejszym stosunku powierzchni do masy, tj. tabletki bez obrysu z 15% wypełnieniem krzyżowym (rycina 6e). Spośród przetestowanych tabletek, ww. układ charakteryzował się krótkim czasem rozpadu (poniżej 3 min) oraz szybkim uwalnianiem substancji leczniczej, co potwierdzono w badaniach czasu rozpadu w aparacie farmakopealnym (FP XII), a także, w przypadku układów z flukonazolem, przy użyciu aparatu z obrotowym cylindrem (BJKSN-13) – symulującym siły działające na postać leku w jamie ustnej [35, 36] oraz przy zastosowaniu obrazowania powierzchni uwalniania (ang. *Surface dissolution imaging*, SDI). Wpływ rozbudowanej struktury przestrzennej tabletek był na tyle znaczący, że w przypadku każdej z wyżej wymienionych substancji leczniczych uzyskano tabletki ODT, które spełniały wymagania farmakopealne dotyczące czasu rozpadu.

Pomimo możliwych zmian właściwości tabletek poprzez modyfikację ich geometrii, zasadniczy wpływ na ich parametry jakościowe ma polimer, z którego wytworzony jest filament. Wytwarzanie filamentu o odpowiednich właściwościach wiąże się jednak z pewnymi ograniczeniami związanymi ze składem jakościowym i ilościowym substancji leczniczych i pomocniczych. Użycie dodatkowego filamentu o odmiennych właściwościach lub pomiędzy etapu ich wytwarzania otwierają dodatkowe możliwości przed techniką FDM.

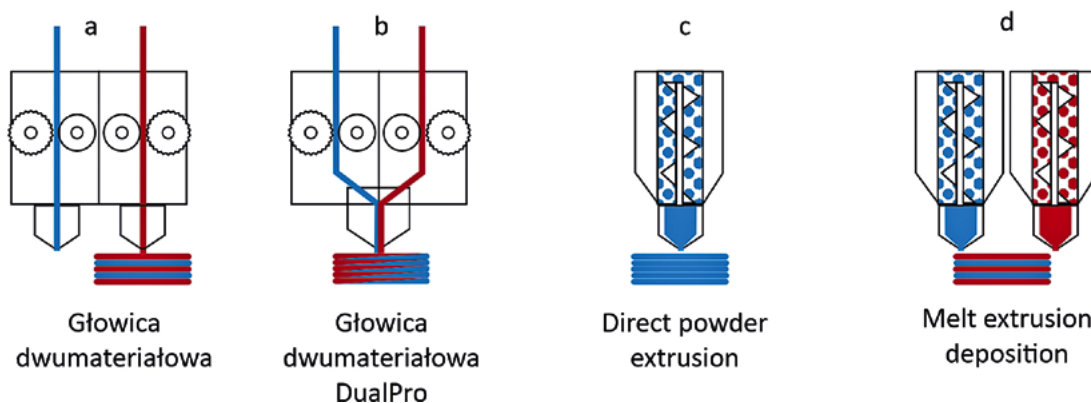
Ewolucja metody FDM

W ostatnich latach prowadzone są badania dotyczące modyfikacji metody FDM w celu zwiększenia ilości drukowanych materiałów oraz uniknięcia etapu tworzenia filamentu i drukowania bezpośrednio przy użyciu mieszaniny proszków lub peletek. Na rycinie 7 przedstawiono przykłady modyfikacji metody FDM.

Użycie dwumateriałowej głowicy drukującej, w miejsce jednomateriałowej, zwiększa możliwość modyfikacji postaci leku. W wyniku niezależnej ekstruzji dwóch materiałów (rycina 7a) w różnych temperaturach, uzyskano tabletki zawierające dwie substancje lecznicze lub substancję leczniczą i dodatkowy polimer modyfikujący właściwości postaci leku. Technikę tę użyto m.in. w celu modyfikacji profilu uwalniania diltiazemu z tabletek powlekanych. Osmotycznie czynny rdzeń tabletek wydrukowany z filamentu zawierającego oprócz substancji leczniczej PVA, mannitol, chlorek sodu i poliwinylpirolidon (PVP), pokryto otoczką wydrukowaną z octanu celulozy [37]. Metodę tę zastosowano z powodzeniem również do wytworzenia tabletek dojelitowych z pantoprazolem. Otoczka wydrukowana z polimerów nierozpuszczalnych w pH soku żołądkowego, tj. octanoftalanu celulozy i polikapronolaktonu, zapewniła odpowiednią barierowość w badaniach dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej w środowisku roztworu kwasu solnego [38].

Modyfikację struktury przestrzennej wydruków i uwalniania substancji leczniczej uzyskać można także poprzez zastosowanie głowicy do koekstruzji (rycina 7b). Wprowadzane do bloku grzewczego głowicy jednocześnie dwa filamenty muszą się charakteryzować zbliżoną temperaturą topnienia. Wówczas oba materiały wytłaczane są równocześnie przez jedną dyszę, tworząc złożony układ wewnątrz pojedynczej warstwy drukowanego obiektu. Proces ten można zastosować zarówno w celu przyspieszenia, jak i spowolnienia uwalniania substancji leczniczej.

W badaniach własnych przeprowadzono analizę wpływu koekstruzji filamentów zawierających substancje lecznicze, tj. ketoprofen lub bikalutamid, w matrycy z rozpuszczalnych polimerów z filamentami *placebo*, tj. rozpuszczalnym w wodzie filamencie z Kollicoat® IR



Rycina 7. Modyfikacje techniki FDM.

Figure 7. Modifications of the FDM technique.

z dodatkiem mannitolu lub nierozpuszczalnym w wodzie filamencie z kwasu polimlekowego (PLA) [23, 29]. W wyniku równoczesnej ekstruzji filamentu zawierającego ketoprofen w matrycy PVA z dodatkiem krospowidonu oraz rozpuszczalnego w wodzie filamentu placebo z Kollicoat® IR z dodatkiem mannitolu, uzyskano po 2 godzinach ponad czterokrotnie większą ilość uwolnionej substancji leczniczej z drukowanych tabletek w porównaniu z formacją o zbliżonej strukturze wewnętrznej, uzyskanej poprzez druk tylko filamentu zawierającego substancję leczniczą [29]. Z kolei stosując w procesie koekstruzji nierozpuszczalny w wodzie filament z kwasu polimlekowego oraz rozpuszczalny filament zawierający bikalutamid i Kollicoat® IR, uzyskano odwrotny efekt. Obecność nierozpuszczalnego polimeru spowodowała przedłużenie uwalniania bikalutamidu [23].

Podejmowane są także próby opracowania tabletek z pominięciem procesu wytwarzania filamentów i drukowania bezpośrednio przy użyciu mieszaniny proszków lub peletek. Obejmują one techniki bezpośredniego wytłaczania proszku *direct powder extrusion* [39] (rycina 7c) i *melt extrusion deposition* [3] (rycina 7d). Modyfikacje techniczne tych metod polegają na wyposażeniu

głowicy drukującej w ślimak ekstrudera oraz dodatkowy blok grzejny. Dzięki tym elementom bezpośrednio w głowicy drukarki następuje mieszanie i topienie materiału do uzyskania jednorodnej, półstałej formacji. Materiał ten jest następnie osadzany na platformie urządzenia w celu fabrykacji trójwymiarowej struktury obiektu. Zaletą tej metody jest wytwarzanie postaci leku w jednym procesie. Uciążliwe jest jednak czyszczenie urządzenia, które wiąże się z koniecznością usunięcia stopu substancji leczniczej i polimeru z elementów ekstrudera.

Zestawienie postaci leku drukowanych metodą FDM na podstawie piśmiennictwa

W tabeli 1 przedstawiono wybrane przykłady badań dotyczących zastosowania technologii FDM do wytwarzania doustnych postaci leku, opublikowane w okresie od 2020 r. do 2023 r.

Podsumowanie

Technologie przyrostowe dzięki różnorodności stosowanych metod i materiałów oraz łatwej

Tabela 1. Przykłady postaci leku wytworzonych metodą FDM.

Table 1. Examples dosage forms manufactured using the FDM method.

	Skład filamentów		Postać leku (efekt)	Piśmiennictwo
	Substancja lecznicza	Substancje pomocnicze		
1.	Ketoprofen	HPMC	Dwuwarstwowe filmy mukoadehyzyjne z lidokainą i ketoprofenem; na filmy z EC i ketoprofenem naniesiona jest lidokaina metodą druku 2D.	[40]
	-	Etyloceluloza, octan trietylu		
2.	Kofeina/ chlorowoderek propranololu	HPMC/HPC, PEG 6000, krzemionka	Minitabletki z kofeiną lub chlorowodorkiem propranololu.	[10]
3.	Chlorowoderek propranololu	PVA, glicerol	Tabletki flotacyjne o niskim stopniu wypełnienia; wpływ struktury wewnętrznej tabletek na czas flotacji tabletek i uwalnianie chlorowodoru propranololu.	[11]
4.	-	HPC sama lub z dodatkiem EC	Tabletki flotacyjne; rdzenie z teofiliną (metoda bezpośredniego tabletkowania) powleczone drukowaną otoczką; efekt opóźnienia uwalniania zależnie od grubości otoczki.	[12]
5.	-	PVA	Flotacyjne kapsułki; osłonki sporządzone metodą FDM, zawierające sprasowany rdzeń z domperidonem; modyfikacja czasu flotacji kapsułek poprzez zmianę rozmiaru i grubości osłonki.	[13]
6.	-	Ftalan HPMC, PEG 400	Kapsułki; osłonki sporządzone metodą FDM, manualnie wypełnione żelem zawierającym modelową substancję w czasie wydruku.	[26]
7.	-	PVA	Kapsułki o opóźnionym uwalnianiu kromoglikanu sodowego; manualne wypełnienie osłonki substancją leczniczą w czasie wydruku.	[7]
8.	Lumefantryna	Eudragit EPO, ksylitol, maltodekstryna	Tabletki o różnym stopniu wypełnienia.	[6]
9.	Olanzapina	Kollicoat IR	Tabletki z olanzapiną o krótkim czasie rozpadu (63 ± 3,6 sek.).	[4]
10.	Dopmeridon lub paracetamol	PVA sam lub z dodatkiem mannitolu	Tabletki ODT; czas rozpadu zależny od struktury przestrzennej wydruków i składu formacji.	[15]
11.	Flukonazol	PVA	Tabletki ODT; zawartość flukonazolu w filamentach od 20 do 70%; proces rozpadu zależny od struktury przestrzennej tabletek.	[16]

Tabela 1. Przykłady postaci leku wytworzonych metodą FDM (cd.).
Table 1. Examples dosage forms manufactured using the FDM method (cont.).

	Skład filamentów		Postać leku (efekt)	Piśmiennictwo
	Substancja lecznicza	Substancje pomocnicze		
12.	Paracetamol	PVA, HPMC, sodowy glikolan skrobi/ kroskarmeloza sodowa/ krospowidon/ mannitol	Tabletki z paracetamolem o różnym profilu uwalniania, zależnym od składu filamentu oraz stopnia wypełnienia wydruku.	[5]
13.	Itrakonazol	PVA, PVA, krospowidon, kollidon VA64,	Tabletki zawierające ciekłokrystaliczną formę itrakonazolu.	[22]
14.	Teofilina	HPMC, PEG 8 000	Tabletki o zróżnicowanej budowie, o modyfikowanym uwalnianiu teofiliny z dawką inicjującą; zastosowanie głowicy dwumateriałowej w celu wydruku poszczególnych części tabletki.	[9]
	Teofilina	HPMC, PEG 100 000		
15.	Bikalutamid	Kolliccoat IR	Tabletki o modyfikowanym uwalnianiu bikalutamidu; zastosowanie koekstruzji.	[23]
	-	PLA		
16.	Paracetamol	HPC, hydroksyetyloceluloza, PEO, mannitol, stearynian magnezu	Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu paracetamolu zgodnie z kinetyką zerowego rzędu; wydruk nierozpuszczalnej w wodzie otoczki z filamentu placebo, ograniczającej powierzchnię kontaktu rdzenia z wodą.	[8]
	-	poli(akrylonitryl-co-butadien-co-styren) (ABS)		
17.	Rywaroksaban	Soluplus, kollidon VA64, PVP K30, PVP K12, PEG 100 000, PEG 400, PEG 4 000, poloksamer 407, mannitol, sodowy glikolan skrobi, kroskarmeloza sodowa	Tabletki o różnym stopniu wypełnienia, zawierające amorficzny rywaroksaban; uwalnianie substancji leczniczej zależne od struktury wewnętrznej wydruków.	[31]

modyfikacji wytwarzanych obiektów zyskują coraz liczniejsze zastosowania, w tym również w medycynie i farmacji. W odróżnieniu od tradycyjnych metod wytwarzania produktów leczniczych, druk 3D, a szczególnie metoda FDM, może być przydatny do wytwarzania niewielkich serii preparatów. Proces ten zależy jest od wielu czynników, m.in. właściwości substancji leczniczej, zastosowanego polimeru, obecności substancji pomocniczych. Drukowane postaci leku charakteryzują się obecnością niewielkiej liczby substancji pomocniczych, co może być korzystne np. w przypadku pacjentów z objawami alergii lub nietolerancji pokarmowych. Dodatkową zaletą jest możliwość amorfizacji trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych, co może korzystnie wpływać na rozpuszczalność i dostępność biologiczną substancji leczniczej.

Zastosowanie techniki FDM do wytwarzania postaci leku na skalę przemysłową jest możliwe, a drukowane formy są w fazie badań klinicznych.

Użycie tej techniki w aptekach szpitalnych i ogólnodostępnych wymaga jednak dalszych badań. W chwili obecnej dostępne jest rozwiązanie umożliwiające bezpośredni wydruk z mieszaniny proszków.

Piśmiennictwo

1. PN-EN ISO/ASTM 52900 Wytwarzanie przyrostowe. Zasady ogólne. Podstawy i słownictwo. PKN, Warszawa 2022.
2. Spritam. Dostępny w internecie: <https://www.spritam.com/#/patient>. Dostęp 1.02.2023.
3. Triastek, Inc-MED™ 3D Printed Pharmaceutical Product Receives IND Clearance From the US FDA. Dostępny w internecie: <https://www.triastek.com/detail/6.html>. Dostęp 1.02.2023.
4. Bhatt U, Malakar TK, Murty US, Banerjee S. 3D printing of immediate-release tablets containing olanzapine by filaments extrusion. *Drug Dev Ind Pharm.* 2021; 47(8): 1200-1208. doi: 10.1080/03639045.2021.1879833.
5. Đuranović M, Mađzarević M, Ivković B, et al. The evaluation of the effect of different superdisintegrants on the drug release from FDM 3D printed tablets through different applied strategies: In vitro-in silico assessment. *Int J Pharm.* 2021; 610: 121194. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121194.
6. Fanous M, Bitar M, Gold S, et al. Development of Immediate Release 3D-Printed Dosage Forms for Poorly Water-Soluble Drugs

- by Fused Deposition Modeling: Study of Morphology, Solid State and Dissolution. *Int J Pharm.* 2021; 599: 120417. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120417.
7. Cotabarren I, Gallo L. 3D printing of PVA capsular devices for modified drug delivery: design and in vitro dissolution studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020; 46(9): 1416–1426. doi: 10.1080/03639045.2020.1791166
 8. Fina F, Goyanes A, Rowland M, et al. 3D Printing of Tunable Zero-Order Release Printlets. *Polymers.* 2020; 12(8): 1769. doi: 10.3390/polym12081769.
 9. Tidau M, Finke JH. Modified release kinetics in dual filament 3D printed individualized oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2022; 175: 106221. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106221.
 10. Krause J, Müller L, Sarwinska D, et al. 3D Printing of Mini Tablets for Pediatric Use. *Pharmaceuticals.* 2021; 14(2): 143. doi: 10.3390/ph14020143.
 11. Chen D, Xu XY, Li R et al. Preparation and In vitro Evaluation of FDM 3D-Printed Ellipsoid-Shaped Gastric Floating Tablets with Low Infill Percentages. *AAPS PharmSciTech.* 2020; 21(1): 6. doi: 10.1208/s12249-019-1521-x.
 12. Reddy Dumpa N, Bandari S, A. Repka M. Novel Gastroretentive Floating Pulsatile Drug Delivery System Produced via Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Pharmaceuticals.* 2020; 12(1): 52. doi: 10.3390/pharmaceuticals12010052.
 13. Charoenying T, Patrojanasophon P, Ngawhirunpat T, et al. Design and Optimization of 3D-Printed Gastroretentive Floating Devices by Central Composite Design. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22(5): 197. doi: 10.1208/s12249-021-02053-3.
 14. Jmroz W, Kurek M, Lyszczarz E, et al. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *Int J Pharm.* 2017; 533(2): 413–420. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.052.
 15. Tranová T, Pyteraf J, Kurek M, et al. Fused Deposition Modeling as a Possible Approach for the Preparation of Orodispersible Tablets. *Pharmaceuticals.* 2022; 15(1): 69. doi: 10.3390/ph15010069.
 16. Pyteraf J, Jmroz W, Kurek M, et al. Preparation and advanced characterization of highly drug-loaded, 3D printed orodispersible tablets containing fluconazole. *Int J Pharm.* 2023; 630: 122444. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122444.
 17. Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC, et al. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab Chip.* 2018; 18(8): 1223–1230. doi: 10.1039/c8lc00098k.
 18. Wu L, Park J, Kamaki Y, Kim B. Optimization of the fused deposition modeling-based fabrication process for polylactic acid microneedles. *Microsyst Nanoeng.* 2021; 7(1): 58. doi: 10.1038/s41378-021-00284-9.
 19. Alzahrani A, Youssef AAA, Nyavanandi D, et al. Design and optimization of ciprofloxacin hydrochloride biodegradable 3D printed ocular inserts: Full factorial design and in-vitro and ex-vivo evaluations: Part II. *Int J Pharm.* 2023; 631: 122533. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122533.
 20. Domínguez-Robles J, Martin N, Fong M, et al. Antioxidant PLA Composites Containing Lignin for 3D Printing Applications: A Potential Material for Healthcare Applications. *Pharmaceuticals.* 2019; 11(4): 165. doi: 10.3390/pharmaceuticals11040165.
 21. Singh M, Jonnalagadda S. Design and characterization of 3D printed, neomycin-eluting poly-L-lactide mats for wound-healing applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2021; 32(4): 44. doi: 10.1007/s10856-021-06509-7.
 22. Jmroz W, Pyteraf J, Kurek M, et al. Multivariate Design of 3D Printed Immediate-Release Tablets with Liquid Crystal-Forming Drug—Itraconazole. *Materials.* 2020; 13(21): 4961. doi: 10.3390/ma13214961.
 23. Jmroz W, Kurek M, Szafraniec-Szczęśny J, et al. Speed it up, slow it down... An issue of bicalutamide release from 3D printed tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 143: 105169. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105169.
 24. Kollamaram G, Croker DM, Walker GM, et al. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *Int J Pharm.* 2018; 545(1–2): 144–152. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.055.
 25. Ilyés K, Kovács NK, Balogh A, et al. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 129: 110–123. doi: 10.1016/j.ejps.2018.12.019.
 26. Eleftheriadis GK, Katsiotis CS, Bouropoulos N, et al. FDM-printed pH-responsive capsules for the oral delivery of a model macromolecular dye. *Pharm Dev Technol.* 2020; 25(4): 517–523. doi: 10.1080/10837450.2019.1711396.
 27. Gioumouxouzis CI, Baklavariadis A, Katsamenis OL, et al. A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2018; 120: 40–52. doi: 10.1016/j.ejps.2018.04.020.
 28. Kramarczyk D, Knapik-Kowalczyk J, Kurek M, et al. Hot Melt Extruded Posaconazole-Based Amorphous Solid Dispersions—The Effect of Different Types of Polymers. *Pharmaceuticals* 2023; 15(3): 799. doi: 10.3390/pharmaceuticals15030799.
 29. Pyteraf J, Jmroz W, Kurek M, et al. How to Obtain the Maximum Properties Flexibility of 3D Printed Ketoprofen Tablets Using Only One Drug-Loaded Filament? *Molecules* 2021; 26(11): 3106. doi: 10.3390/molecules26113106.
 30. Hussain A, Mahmood F, Arshad MS, et al. Personalised 3D Printed Fast-Dissolving Tablets for Managing Hypertensive Crisis: In-Vitro/In-Vivo Studies. *Polymers* 2020; 12(12): 3057. doi: 10.3390/polym12123057.
 31. Shkara AM, Ghareeb MM. Formulation and In-vitro Evaluation of Rivaroxaban Tablet by Fused Deposition Modelling 3D Printing Technique. *Int J Drug Deliv Technol.* 2022; 12(1): 281–291. doi: 10.25258/ijddt.12.1.52.
 32. Öblom H, Zhang J, Pimparade M, et al. 3D-Printed Isoniazid Tablets for the Treatment and Prevention of Tuberculosis—Personalized Dosing and Drug Release. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(2): 52. doi: 10.1208/s12249-018-1233-7.
 33. Wei C, Solanki NG, Vasoya JM, et al. Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release. *J Pharm Sci.* 2020; 109(4): 1558–1572. doi: 10.1016/j.xphs.2020.01.015.
 34. Wang D, Zhang T, Guo X, et al. The potential of 3D printing in facilitating carbon neutrality. *J Environ Sci.* 2023; 130: 85–91. doi: 10.1016/j.jes.2022.10.024.
 35. Brniak W, Jachowicz R, Krupa A, et al. Evaluation of co-processed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18(2): 464–474. doi: 10.3109/10837450.2012.710238.
 36. Brniak W, Jachowicz R, Pelka P. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs). *Saudi Pharm J.* 2015; 23(4): 437–443. doi: 10.1016/j.jsps.2015.01.015.
 37. Gioumouxouzis CI, Tzimtzimis E, Katsamenis OL, et al. Fabrication of an osmotic 3D printed solid dosage form for controlled release of active pharmaceutical ingredients. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 143: 105176. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105176.
 38. Kempin W, Domsta V, Brecht I, et al. Development of a dual extrusion printing technique for an acid- and thermo-labile drug. *Eur J Pharm Sci.* 2018; 123: 191–198. doi: 10.1016/j.ejps.2018.07.041.
 39. Goyanes A, Allahham N, Trenfield SJ, et al. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. *Int J Pharm.* 2019; 567: 118471. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118471.
 40. Eleftheriadis GK, Monou PK, Bouropoulos N, et al. Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *J Pharm Sci.* 2020; 109(9): 2757–2766. doi: 10.1016/j.xphs.2020.05.022.