
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Dezvoltarea de sisteme farmaceutice
solide orale cu cedare susținută cu
antiinflamatoare nesteroidiene,
preparate folosind tehnologia de
tipărire 3D

Doctorand

Andrea-Gabriela Crișan

Conducător de doctorat

Prof. dr. **Ioan Tomuță**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Medicamente la cerere – conturarea unei schimbări de paradigmă în domeniul farmaceutic	17
1.1. Accentuarea necesității medicinei personalizate	17
1.2. Tehnici de tipărire 3D cu potențial farmaceutic	18
2. Tehnica modelării prin depunere de topitură (FDM-3DP)– o soluție de avangardă pentru forme farmaceutice individualizate	21
2.1. Proiectarea arhitecturii digitale a formei farmaceutice	21
2.2. Prepararea filamentelor	22
2.3. Fabricarea formelor farmaceutice prin FDM-3DP	26
3. Inteligența artificială asociată cu tehnica modelării prin depunere de topitură – perspective de viitor în contextul farmaceutic	35
CONTRIBUȚII PERSONALE	
1. Obiective generale / Ipoteze de lucru	39
2. Metodologie generală	41
2.1. Procesul de fabricare	41
2.2. Metode de caracterizare	41
2.3. Conceptul de calitate prin design și designul experimental	42
3. Studiul 1 – Tablete tipărite 3D pe bază de alcool polivinilic: Perspectivă nouă privind influența dimensiunii particulelor de polimer asupra procesului de preparare a filamentelor, respectiv asupra profilului de eliberare a substanței medicamentoase	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteză de lucru	46
3.3. Materiale și metode	46
3.3.1. Materiale	46
3.3.2. Caracterizarea materialelor	47
3.3.3. Fluxul de fabricație	47
3.3.4. Evaluări morfologice și ale stării solide	48
3.3.5. Caracterizarea filamentelor extrudate termoplastice	50
3.3.6. Caracterizarea farmaceutică a tabletelor tipărite 3D	50

3.4. Rezultate și discuții	51
3.4.1. Caracterizarea materialelor	51
3.4.2. Extrudarea termoplastică de filamente încărcate cu ketoprofen	53
3.4.3. Prepararea de tablete cu canale prin tehnica modelării prin depunere de topitură	56
3.4.4. Evaluări ale stării solide	57
3.4.5. Caracterizarea filamentelor extrudate termoplastic	63
3.4.6. Caracterizarea tabletelor tipărite 3D	65
3.5. Concluzii	69
4. Studiul 2 – Dezvoltarea ghidată de conceptul de calitate prin design a unor tablete cu cedare imediată și doze personalizabile de substanță medicamentoasă, fabricate prin FDM-3DP	71
4.1. Introducere	71
4.2. Ipoteză de lucru	72
4.3. Materiale și metode	72
4.3.1. Materiale	72
4.3.2. Prepararea filamentelor prin extrudare termoplastică	73
4.3.3. Caracterizarea mecanică și imprimabilitatea filamentelor	73
4.3.4. Evaluări morfologice și ale stării solide	74
4.3.5. Fabricarea de tablete tipărite prin FDM-3DP și evaluarea caracteristicilor fizice ale acestora	75
4.3.6. Analiza riscului prin diagrame Ishikawa	76
4.3.7. Design experimental	76
4.3.8. Evaluarea variabilelor dependente	78
4.3.9. Determinarea de “design space”	78
4.4. Rezultate și discuții	79
4.4.1. Optimizarea filamentului	79
4.4.2. Evaluări morfologice și ale stării solide	84
4.4.3. Evaluarea procesului de tipărire și ale caracteristicilor fizice ale tabletelor	88
4.4.4. Dezvoltarea ghidată QbD a tabletelor tipărite prin FDM-3DP	90
4.5. Concluzii	104
5. Studiul 3 – Prepararea de tablete bistrat cu cedare susținută tipărite prin FDM-3DP	107
5.1. Introducere	107
5.2. Ipoteza de lucru	107
5.3. Materiale și metode	108

5.3.1. Materiale	108
5.3.2. Prepararea filamentelor prin extrudare termoplastică	108
5.3.3. Fabricarea de tablete bistrat și evaluarea caracteristicilor fizice ale acestora	109
5.3.4. Evaluări ale stării solide	110
5.3.5. Analiza conținutului de substanță medicamentoasă	110
5.3.4. Studii de dizolvare <i>in vitro</i>	110
5.4. Rezultate și discuții	110
5.4.1. Strategii de formulare și design	110
5.4.2. Evaluări ale stării solide	111
5.4.3. Caracteristici fizice ale tabletelor	117
5.4.4. Conținutul de substanță activă	117
5.4.5. Comportamentul de dizolvare <i>in vitro</i>	118
5.5. Concluzii	119
6. Concluzii generale	121
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	123
REFERINȚE	125

CUVINTE CHEIE

Tipărire tridimensională (3DP), Tipărire tridimensională prin tehnica modelării prin depunere de topitură (FDM-3DP), Extrudare termoplastică (HME), Imprimabilitate, Medicamente personalizate, Cedare imediată, Cedare susținută

INTRODUCERE

Tipărirea tridimensională (3DP) a intrat în atenția sectorului farmaceutic prin potențialul de a deveni o alternativă la tehnicile tradiționale de fabricare, oferind posibilitatea de a obține medicamente personalizabile în privința dozelor, combinațiilor de substanțe active conținute, precum și ale profilurilor de cedare ale acestora. Modificarea formulărilor din punctul de vedere al compoziției calitative și cantitative, modularea geometriei formei farmaceutice sau ajustarea parametrilor de printare sunt modalități facile prin care se poate obține individualizarea caracteristicilor produselor fabricate.

Potențialul imprimantelor 3D de a funcționa ca și platforme descentralizate de fabricare a medicamentelor califică tehnologia pentru implementare în farmacii de spital sau comunitare, facilitând astfel tranziția de la farmacia tradițională către cea digitală. În plus, prin cuplarea imprimantelor 3D cu elemente de inteligență artificială care ar putea ghida fiecare pas, de la etapa de formulare și selectare a parametrilor de printare până la

controlul calității și al ambalajului, s-ar putea ajunge la prepararea automatizată a unor sisteme farmaceutice personalizate.

În pofida aplicabilității avantajoase în sectorul farmaceutic, tipărirea 3D implică o serie de provocări care necesită clarificări înainte ca tehnologia să fie utilizabilă ca și metodologie inovativă de fabricare a medicamentelor. De la lipsa reglementărilor pentru formele farmaceutice obținute prin imprimare 3D, paleta limitată a excipienților utilizabili, înțelegerea insuficientă a efectelor variabilelor implicate în proces asupra caracteristicilor produselor finale, până la necesitatea de standardizare a echipamentelor implicate și dezvoltarea de metode nedistructive de control al calității medicamentelor obținute, există o serie de aspecte de adresat pentru a putea favoriza implementabilitatea tehnicii în practică.

Obiectivul central al tezei a fost revelarea caracterului potrivit al tipăririi tridimensionale prin tehnica modelării prin depunere de topitură (FDM-3DP) de a funcționa ca și platformă flexibilă de fabricare de sisteme terapeutice solide orale. În acest sens, au fost abordate aspecte menționate anterior ca fiind provocări care necesită clarificări pentru a favoriza aplicabilitatea tehnologiei în practica farmaceutică.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul intitulat *Stadiul actual al cunoașterii* sumarizează cele mai recente și relevante aspecte în domeniul tipăririi tridimensionale farmaceutice. În primul rând, au fost menționate argumentele cheie care susțin inițiativa de a prelua imprimarea 3D ca și metodologie de preparare de medicamente, alături de catalogul tehnicilor cu potențial crescut de aplicabilitate în acest domeniu particular. Atenția a fost apoi îndreptată către candidatul cel mai promițător, tipărirea tridimensională prin tehnica modelării prin depunere de topitură, alături de principalele rezultate și aspecte recente legate de aceasta, puse în evidență în literatura de specialitate. În cele din urmă, au fost trecute în revistă perspective de viitor privind cuplarea 3DP cu elemente de inteligență artificială care ar putea revoluționa modalitatea de fabricare a medicamentelor.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Obiectivul principal al tezei a fost susținerea potențialului tehnicii FDM-3DP de a funcționa ca și metodologie de fabricare de sisteme farmaceutice și abordarea unor provocări care stau în calea preluării acesteia de către sectorul farmaceutic.

Aplicabilitatea metodologiei depinde de materialele selectate în etapele de formulare. Polimerii termoplastici sunt componente cheie, însă în domeniul farmaceutic este disponibilă o nișă limitată de astfel de substanțe. Produse care au la bază același tip de polimer, dar puse pe piață de către producători diferiți, pot prezenta un anumit grad

de variabilitate în ceea ce privește caracteristicile. Scopul principal al **primului studiu** a fost evaluarea potențialelor efecte ale unor astfel de diferențe asupra procesabilității formulărilor prin extrudare termoplastică (HME) cuplată cu FDM-3DP și identificarea repercusiunilor asupra caracteristicilor produselor finale.

Printre cei mai importanți factori care impulsionează comunitatea de cercetare din domeniul farmaceutic în demersul de facilita adoptarea tehnicii FDM-3DP pentru fabricare de sisteme terapeutice este oportunitatea de a exploata flexibilitatea metodologiei pentru prepararea de medicamente personalizate. Astfel, posibilitatea de a obține întregul spectru de profiluri de cedare pentru substanțele medicamentoase este un aspect esențial care atestă valoarea tehnicii pentru sectorul farmaceutic.

Primele studii din domeniu au pus în evidență faptul că structurile polimerice fabricate prin FDM-3DP permit cedarea lentă a substanțelor medicamentoase conținute, întrucât procesul este limitat de viteza redusă de eroziune a matricei în majoritatea cazurilor. În consecință, în cadrul celui de-al **doilea studiu** au fost evaluate strategii de formulare și de design menite să asigure cedarea rapidă a substanțelor medicamentoase. În plus, o serie de parametri implicați în procesul de tipărire sunt ajustabili, astfel încât studiul a cuprins investigarea influențelor a trei variabile asupra caracteristicilor produselor obținute și generarea unui model de predicție care poate ghida adaptarea factorilor studiați în funcție de scopul urmărit.

Polimerii termoplastici cu aplicabilitate în prepararea farmaceutică prin FDM-3DP sunt disponibili într-un număr limitat. Astfel, premiza că natura polivalentă a polimerilor deja aflați pe piață ar putea fi exploatată pentru a obține imprimate cu profiluri de cedare complexe a alimentat cercetarea desfășurată în cadrul celui de-al **treilea studiu**. O geometrie de tabletă bistrat și FDM-3DP dual cu două tipuri diferite de filamente conținând același polimer au fost propuse ca și strategii de obținere ale unor forme farmaceutice care asigură cedarea susținută a substanței medicamentoase. Mai precis, scopul a fost să se obțină cedarea imediată a unei doze inițiale și eliberarea lentă a unei alte doze.

CONCLUZII GENERALE

Tipărirea tridimensională farmaceutică a beneficiat de o evoluție considerabilă de la dezvoltarea primului produs imprimat 3D de către compania Aprecia Pharmaceuticals (Spritam®) și aprobarea acestuia de către FDA. O serie dintre tehnicile disponibile au fost evaluate pentru aplicabilitate în prepararea de medicamente, însă FDM-3DP a fost evidențiat ca principal candidat eligibil prin simplitate și versatilitate. În ciuda potențialului indubitabil, transferul tehnologiei către domeniul farmaceutic este încă la început de drum, întrucât flexibilitatea care permite prepararea unor produse individualizate implică și o serie de provocări legate de optimizarea formulărilor și procesului de fabricare.

Deși există numeroase materiale care pot fi procesate prin extrudare termoplastică, numai câteva dintre acestea sunt potrivite pentru FDM-3DP. Alcoolul polivinilic (PVA) este printre alternativele preferate datorită proprietăților termoplastice excelente. Același tip de PVA este pus pe piață de diverși producători, astfel încât este important să se țină cont de potențiale diferențe ale caracteristicilor produselor, precum mărimea particulelor. Primul studiu a evidențiat faptul că proprietățile produselor fabricate au fost semnificativ influențate de timpul petrecut de materiale în extruder în timpul etapei de preparare a filamentelor, interval influențat de mărimea particulelor de PVA. Astfel, pentru obținerea unei cedări mai rapide a substanței medicamentoase din formulări pe bază de PVA fabricate prin FDM-3DP, este importantă facilitarea unei procesări cât mai rapide în etapa de HME prin selectarea unui produs polimeric cu particule de dimensiuni reduse și asigurarea unor proprietăți potrivite de curgere ale amestecurilor de pulberi. Un alt avantaj al utilizării de PVA ca și excipient pentru FDM-3DP farmaceutic este capacitatea acestuia de a stabili substanțele medicamentoase amorfe în dispersiile solide preparate prin procesare termică, întrucât metodologia de fabricare poate fi astfel aplicată pentru îmbunătățirea solubilității substanțelor medicamentoase precum ketoprofenul. Studiul a demonstrat suplimentar posibilitatea exploatarea potențialului plastifiant al substanței medicamentoase pentru a îmbunătăți imprimabilitatea filamentelor pe bază de PVA și evitarea adăugării de substanțe auxiliare menite să favorizeze procesabilitatea care ar putea influența negativ stabilitatea dispersiilor solide amorfe preparate.

Posibilitatea preparării medicamentelor personalizate este avantajul principal care a adus tipărirea 3D în atenția comunității farmaceutice. Individualizarea terapiei include personalizarea dozelor de substanțe medicamentoase în funcție de nevoile pacientului. Al doilea studiu a demonstrat facilitatea adaptării dozelor de ingredient activ prin simpla ajustare a dimensiunilor formelor farmaceutice preparate, ghidată de un model predictiv. De asemenea, studiul a subliniat importanța geometriei tabletei și al optimizării parametrilor de proces, întrucât caracteristicile imprimatelor au variat prin modificarea acestor factori. Efectele arhitecturii tabletei, a dimensiunii acesteia (variată prin scalare) și a grosimii stratului depus în timpul procesului de fabricare, alături de interacțiunile care pot să apară între acești factori, au fost investigate în mod sistematic. Rezultatele au relevat influența semnificativă a variabilelor studiate asupra calității produselor finale. Eliberarea lentă a substanței active din structurile polimerice obținute prin FDM-3DP raportată în literatura de specialitate a fost depășită prin strategii potrivite privind formulările și designul tabletelor. Mai precis, au fost create arhitecturi cu un indice crescut al raportului suprafeței la volum. În ceea ce privește parametrii de printare ajustabili, au fost puse în evidență efectele grosimii stratului depus în timpul imprimării asupra dezagregării și dizolvării, dar în mod secundar și asupra conținutului de substanță activă. Astfel, studiul a subliniat posibilitatea personalizării produselor farmaceutice preparate prin simpla ajustare a parametrilor implicați în procesul de fabricare, bazată pe modele predictive validate.

Alături de individualizarea dozelor de substanțe medicamentoase, un alt aspect important al medicinei personalizate este modularea profilurilor de cedare ale acestora din forma farmaceutică. Posibilitatea asocierii mai multor substanțe medicamentoase într-o tabletă care să permită obținerea de profiluri de cedare diferite este promotorul principal care stă la baza cercetărilor tot mai intense care au ca și scop favorizarea transferului 3DP către domeniul farmaceutic. Al treilea studiu abordează dezvoltarea acestei direcții, întrucât a demonstrat posibilitatea combinării a două profiluri de cedare distincte prin strategii de formulare (proporție polimerică ridicată, combinații de excipienți) și design al tabletei tipărire (arhitectură de tabletă bistrat).

În concluzie, teza contribuie la dezvoltarea FDM-3DP ca și tehnologie de fabricare de medicamente prin abordarea și elucidarea unor aspecte ale căror clarificare sprijină progresul cercetărilor în domeniu, oferind totodată strategii și soluții care vor putea fi utilizate în continuare pentru promovarea aplicabilității metodologiei în contextul farmaceutic.

ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII INOVATIVE ALE TEZEI

Lucrarea a abordat, într-o manieră originală, o serie de aspecte ale tipăririi 3D farmaceutice care au adus inovație în domeniu și au sprijinit dezvoltarea acestuia. Au fost studiate particularități ale FDM-3DP, întrucât această tehnică prezintă potențialul cel mai promițător privind implementabilitatea în unități farmaceutice și clinice. Studiile au revelat aspecte noi legate de importanța procesului de selecție al materialelor și al etapei de formulare, au evidențiat influența parametrilor de procesare asupra caracteristicilor formelor farmaceutice fabricate și au oferit strategii aplicabile pentru personalizarea acestora.

Primul studiu a examinat potențialul impact al variabilității proprietăților excipientului asupra caracteristicilor formelor farmaceutice fabricate. Doar o paletă limitată de materiale sunt potrivite pentru FDM-3DP, alcoolul polivinilic fiind cel mai utilizat dintre acestea. Același tip de PVA este pus pe piață de producători diferiți, produsele prezentând un grad de variabilitate privind caracteristicile. În acest sens, studiul a fost primul care a pus în evidență efectul mărimii particulelor polimerului asupra procesului de HME aplicat pentru prepararea de filamente încărcate cu substanță medicamentoasă, atunci când se utilizează un echipament cu un singur melc. Punerea în evidență a diferențelor consecutive dintre proprietățile formelor farmaceutice fabricate reprezintă principalul element de originalitate al studiului. În plus, lucrarea a fost printre primele care a demonstrat posibilitatea exploatării potențialului plastifiant al substanțelor medicamentoase, atunci când acestea sunt molecule mici cu puncte de topire inferioare celor ale materialelor polimerice utilizate. Acest lucru permite simplificarea compoziției formulărilor. De asemenea, rezultatele au evidențiat posibilitatea de a accelera cedarea substanței medicamentoase din structurile polimerice prin crearea unor designuri speciale precum tabletele cu canale.

Al doilea studiu a avut ca și scop explorarea aplicabilității FDM-3DP ca și metodă de fabricare de forme farmaceutice personalizabile. A fost propusă dezvoltarea unei tablete cu cedare imediată preparată prin FDM-3DP care să permită ajustarea dozei de substanță medicamentoasă prin modificarea dimensiunii modelului, dar să prezinte o robustețe a profilului de dizolvare la variații ale mărimii tabletei sau ale grosimii straturilor de material depuse în cadrul procesului de tipărire. Lucrarea a fost printre primele cercetări care a utilizat conceptul de calitate prin design pentru etapa de fabricare a tabletelor și a inclus instrumente de management al riscului și design experimental. Studiul a demonstrat că prin alegerea unor strategii potrivite de formulare și design (filamente încărcate cu 50% m/m substanță medicamentoasă, design de tabletă cu raport suprafață/volum crescut) limitarea expusă de literatura de specialitate privind dizolvarea și cedarea lentă a ingredientului activ din structurile polimerice FDM-3D tipărite poate să fie depășită. De asemenea, un alt element inovativ al cercetării este modelul predictiv dezvoltat care susține optimizarea variabilelor implicate în procesul de imprimare și facilitează personalizarea.

Scopul central al celui de-al treilea studiu a fost evidențierea oportunităților legate de utilizarea imprimantelor FDM-3D ca și platforme de fabricare de forme farmaceutice care asigură o cedare susținută a substanțelor medicamentoase conținute. Principalul element inovativ al cercetării este arhitectura de tabletă bistrat, care prin cuplare cu strategii potrivite de formulare, a permis obținerea atributelor de calitate țintă. Utilizarea de filamente pe bază de PVA pentru tipărirea a două regiuni disticte ale tabletei, mai precis un fragment care asigură cedare imediată și un alt fragment care să permită cedarea susținută a ingredientului activ, reprezintă un alt element original al studiului. Acesta demonstrează posibilitatea obținerii unor preparate medicamentoase versatile utilizând o gamă limitată de excipienți și astfel accentuează viitoarea practicabilitate a tehnologiei de fabricare în farmacii comunitare sau de spital.

PhD THESIS SUMMARY

Development of oral sustained release (SR) solid pharmaceutical dosage forms with NSAID by 3D printing technology

PhD student **Andreea-Gabriela Crișan**

PhD supervisor Prof. dr. **Ioan Tomuța**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE	
1. On-demand medications – the emergence of a paradigm shift in the pharmaceutical sector	17
1.1. The rising need for personalized medicine	17
1.2. 3D printing techniques with pharmaceutical potential	18
2. Fused deposition modeling 3D printing – an avant-garde solution for customized dosage forms	21
2.1. Designing the digital architecture of the dosage forms	21
2.2. Feedstock filament preparation	22
2.3. Manufacturing of dosage forms by FDM-3DP	26
3. Artificial intelligence coupled with pharmaceutical FDM-3DP – future perspectives	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. General objectives / Work hypothesis	39
2. General methodology	41
2.1. Fabrication process	41
2.2. Characterization approaches	41
2.3. Quality by Design concept and DoE	42
3. Study 1 – Polyvinyl alcohol-based 3D printed tablets: Novel insight into the influence of polymer particle size on filament preparation and drug release performance	45
3.1. Introduction	45
3.2. Hypothesis	46
3.3 Materials and Methods	46
3.3.1. Materials	46
3.3.2. Material characterization	47
3.3.3. Fabrication workflow	47
3.3.4. Solid state and morphological evaluations	48

3.3.5. Characterization of HME filaments	50
3.3.6. Pharmaceutical characterization of 3D printed tablets	50
3.4. Results and discussions	51
3.4.1. Material characterization	51
3.4.2. HME of KET-loaded filaments	53
3.4.3. FDM-3DP of channelled tablets	56
3.4.4. Solid state evaluations	57
3.4.5. Characterization of HME filaments	63
3.4.6. Characterization of 3D printed tablets	65
3.5. Conclusions	69
4. Study 2 – QbD guided development of immediate release FDM-3D printed tablets with customizable API doses	71
4.1. Introduction	71
4.2. Hypothesis	72
4.3 Materials and Methods	72
4.3.1. Materials	72
4.3.2. Filament preparation by HME	73
4.3.3. Mechanical characterization and FDM printability of filaments	73
4.3.4. Solid state and morphological evaluations	74
4.3.5. Fabrication of FDM-3D printed tablets and evaluation of their physical characteristics	75
4.3.6. Risk analysis through Ishikawa diagrams	76
4.3.7. Design of Experiments	76
4.3.8. Evaluation of the dependent variables	78
4.3.9. Design space determination	78
4.4. Results and discussions	79
4.4.1. Filament optimization	79
4.4.2. Solid state and morphological evaluations	84
4.4.3. Evaluation of the printing process and of the physical characteristics of the tablets	88
4.4.4. QbD guided development of FDM-3D printed tablets	90
4.5. Conclusions	104
5. Study 3 – Preparation of bilayer FDM-3D printed tablets with sustained drug release	107
5.1. Introduction	107
5.2. Hypothesis	107
5.3 Materials and Methods	108
5.3.1. Materials	108

5.3.2. Filament preparation by HME	108
5.3.3. Fabrication of FDM-3D printed bilayer tablets and evaluation of their physical characteristics	109
5.3.4. Solid state evaluations	110
5.3.5. Drug content analysis	110
5.3.4. Dissolution studies	110
5.4. Results and discussions	110
5.4.1. Formulation and design strategy	110
5.4.2. Solid state evaluations	111
5.4.3. Physical characteristics of the tablets	117
5.4.4. Drug content	117
5.4.5. <i>In vitro</i> dissolution behavior	118
5.5. Conclusions	119
6. General conclusions	121
7. Originality and innovative contributions of the thesis	123
REFERENCES	125

KEYWORDS

Three-dimensional Printing (3DP), Fused Deposition Modeling 3D Printing (FDM-3DP), Active Pharmaceutical Ingredient (API), Hot Melt Extrusion (HME), Printability, Personalized dosage forms, Immediate release, Sustained release

INTRODUCTION

Three-dimensional printing (3DP) has attracted the attention of the pharmaceutical sector as a viable alternative to traditional fabrication approaches due to its potential to deliver customizable drug delivery systems in terms of doses, drug combinations or release patterns. Besides modifying the qualitative and quantitative composition of the formulation, the adjustment of the dosage form architecture or modulation of the printing parameters are facile routes to tailor the characteristics of the fabricated products. The suitability of 3D printers to function as decentralized dosage form manufacturing platforms qualifies the technology to be implemented in clinical settings or community pharmacies, which would further promote the transition from traditional pharmacies to digital ones³. Moreover, future opportunities involve coupling 3D printers with artificial intelligence tools which could manage every step from the formulation phase and selection of the proper printing parameters to quality control and

packaging, thereby ensuring the autonomous preparation of personalized 3D printed drug delivery systems ^{4,5}.

Regardless of its undeniable potential for applicability in the pharmaceutical domain, 3D printing is still facing various challenges that need to be overcome in order to be fully embraced as a novel drug product manufacturing technique. From the lack of clear regulations for 3D printed medicine, the shortage of proper excipients, the insufficient understanding of the influence of variables on the characteristics of the end-products to the necessity of equipment standardization or the development of non-destructive quality control methodologies, a considerable range of unsettled aspects remain to be clarified.

The central objective of the thesis was to evidence the appropriateness of Fused Deposition Modeling (FDM), one of the most promising 3D printing techniques for pharmaceutical manufacturing, to function as a flexible fabrication platform for solid oral dosage forms. Thereby, some of the previously mentioned challenges were addressed in order to gather knowledge that could drive the technology closer to real-life applicability.

ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE

The *Actual state of knowledge* section of the PhD thesis summarizes the latest and most important aspects in the field of pharmaceutical 3DP. Firstly, the key drivers that support the initiative of translating 3D printing into a pharmaceutical manufacturing methodology are presented, along with the catalogue of 3D printing techniques with promising potential to be employed for the fabrication of drug products. Further, the attention is directed toward FDM-3DP, the most promising candidate, and the relevant findings and novelties highlighted by the literature regarding its applicability in the pharmaceutical domain. On a final note, future perspectives on coupling 3DP with tools of artificial intelligence are presented, which highlight the possibility to revolutionize the way medicines are fabricated.

PERSONAL CONTRIBUTION

The prime objective of the thesis was to attest the suitability of FDM-3DP to function as a drug product manufacturing methodology and to address a few of the challenges that conflict with the wide adoption of the technology in the pharmaceutical field.

The feasibility of FDM-3DP depends on the selected materials during the formulation steps. The thermoplastic polymers are key components, and within the pharmaceutical domain, a narrow niche of such excipients is available. Often, the same type of polymer is manufactured by different suppliers, and a certain degree of variability is encountered among the products. The main purpose of the **first study** was to explore the potential effects of such differences on the processability of the

formulations by HME coupled with FDM-3DP and to ultimately evaluate the differences that might occur in terms of end product characteristics.

The opportunity to exploit the flexibility of the technology to prepare personalized drug delivery systems is among the grounds driving the pharmaceutical research community to facilitate the translation of FDM-3DP into practice. Therefore, the possibility of obtaining the entire spectrum of drug release profiles is of utmost importance. Early works revealed that the polymer-rich FDM-3DP structures provide a slow dissolution of the active pharmaceutical ingredient (API) since the process is limited by the decelerated speed of the matrix erosion in most cases ¹²⁵. As a consequence, formulation and design strategies meant to assure immediate API releases were assessed within **the second study**. Moreover, since a series of factors related to the printing process are adjustable, the study also proposed to investigate the influence of three variables on the characteristics of the drug product and aimed to generate a prediction model that guides the proper adaptations according to the desired outcome.

A limited number of thermoplastic polymers suitable for pharmaceutical FDM-3DP are available. Thus, the premise of the multivalent nature of those available that could be exploited to obtain more complex drug release performances, fuelled the research direction within **the third study**. A bilayer tablet geometry and dual FDM-3DP with two different feedstock filaments primarily based on the same polymer were proposed as strategies to obtain a dosage form that could assure the sustained release of the API. More precisely, the target release performance involved the immediate release (IR) of an initial dose and the slow dissolution of another one.

GENERAL CONCLUSIONS

Pharmaceutical 3D printing has undergone considerable evolution since the first 3D printed drug product, developed by Aprezia Pharmaceuticals (Spritam®), was FDA-approved. Several techniques were explored for dosage form fabrication purposes, but FDM-3DP emerged as the most eligible candidate through its simplicity and versatility. However, the transfer of the technology to the pharmaceutical domain is still in its infancy since the flexibility that enables the preparation of customized products also implies a series of challenges related to formulation and process optimization.

Although several materials are hot melt extrudable, only a small number are also appropriate for FDM-3DP. Polyvinyl alcohol is among the preferred alternatives due to its excellent thermoplasticity. However, it is important to take into consideration the variable properties of the marketed products, such as the polymer particle size. The first study revealed that the characteristics of the fabricated products were significantly affected by the residence time of the materials in the barrel during the filament preparation step, which was influenced by the dimension of PVA particles. In essence, to achieve faster API releases from PVA-based FDM-3D printed formulations, short residence times facilitated by reduced polymer particle sizes and adequate flow

properties of the materials should be ensured during HME. The appropriateness of PVA as a pharmaceutical FDM-3D printing excipient is also supported by its ability to stabilize the amorphous API within the solid dispersions prepared via thermal processing, as shown in the first study, since the methodology enables solubility improvement for problematic drugs such as KET. The work also proved the possibility to exploit the plasticizing potential of the API to improve the printability of PVA-based filaments and avoid the addition of supplementary processing aids that might impair the stability of the obtained amorphous solid dispersions.

The prospect of medication personalization is the most appealing advantage that brought 3D printing to the attention of the pharmaceutical community. Therapy individualization includes customization of drug doses based on the needs of each patient. The second study demonstrated that facile dose adaptation is feasible by simply adjusting the dimensions of fabricated dosage form through scaling guided by the developed predictive model. The study also emphasized the importance of tablet geometry and printing process parameters optimization since the characteristics of FDM-3D printed dosage forms vary depending on these factors. The effects of tablet design, tablet dimensions (modulated by scaling) and selected layer height for the printing process, along with the interactions that might occur between these factors, were systematically investigated and the results revealed that the variables significantly influenced the quality of the final products. The slow drug release from FDM-3D printed polymeric structures reported in the literature was overcome via proper formulation and design strategies that included creating tablet architectures with an elevated surface area to volume ratio. In terms of adjustable printing parameters, the effects of the chosen layer height over the disintegration and dissolution behavior and secondarily on the drug content of the tablets were highlighted. Therefore, the study emphasized the possibility of customization through the adjustment of parameters involved in the fabrication process guided by validated predictive models.

Along with tailoring API doses, the potential to customize release profiles is an important aspect of personalized medicine. The prospect of associating different APIs with different release profiles in the same tablet is the main rationale behind the constantly increasing research work oriented towards facilitating the transfer of 3DP into the pharmaceutical field. The third study represents a preliminary work in this direction since it demonstrated that a combination of two release profiles from the same tablet is simply achievable through proper design (i.e., bilayer tablet architecture) and formulation (i.e., high polymeric fraction, combination of polymeric excipients) approaches.

In conclusion, the present work aided the progress of FDM-3DP as a dosage form manufacturing technology by addressing and elucidating unclarified aspects at the time and providing novel approaches that could further be used to bring the technique to real-life applicability in the pharmaceutical field.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The thesis addressed in an original manner numerous undefined angles of pharmaceutical 3D printing, which brought innovation to the domain and assisted its development. Based on the present state of the art, the work covered particulars of FDM, which appears to have the greatest chance of implementation in pharmaceutical and clinical settings. Novel aspects regarding material considerations, formulation rationale and influence of process parameters on the characteristics of the fabricated dosage forms, along with eligible approaches to customize them were evidenced.

The first study focused on examining the potential impact of excipient properties variability on the characteristics of the fabricated dosage forms. A limited range of materials are suitable for pharmaceutical FDM-3DP and up to this point, polyvinyl alcohol is the most widely used. The same type of PVA is available on the market as different products with variable characteristics. In this regard, the study was the first one that highlighted the effect of polymer particle size on the hot melt extrusion process employed for the API-loaded filament preparation when a single-screw equipment is used. The consequent differences between the properties of the fabricated dosage forms were also novelly evidenced. In addition, the work was among the first ones that demonstrated the possibility of exploiting the plasticizing effects of the APIs, when small molecules with melting points lower than the polymeric compounds are involved, therefore allowing a simplification of formulation composition. Moreover, the research confirmed the appropriateness of special tablet designs (i.e., channelled model) to enable and accelerated release from PVA-based structures.

The second study was oriented toward the applicability of FDM-3DP as a fabrication methodology to prepare customizable drug delivery systems. It proposed the development of an FDM-3D printed immediate release tablet with flexibility in adjusting the drug dose by scaling the size of the dosage form, which also exhibits proper drug release steadiness to the variation of dimensions or layer heights deposited throughout the printing phase. The research was among the first ones that implemented the Quality by Design approach for the tablet fabrication step and employed Risk Management strategies and Design of Experiments. It was demonstrated that by proper formulation and design strategies (i.e., filaments loaded with 50% w/w API, tablet designs with high surface area to volume ratio), the limitation highlighted by the literature regarding the slow API dissolution enabled by the FDM-3D printed polymeric structures can be successfully surpassed. Furthermore, the novelty of the work also lies in the developed predictive model, among the first ones reported in the field, which assists the optimization of variables involved in the 3DP process and facilitates the tailoring process.

The third study proposed to emphasize the applicability of FDM-3D printers as fabrication platforms to prepare dosage forms that assure the sustained release of APIs. The innovation of the work is given by the original bilayer tablet design, which in

conjunction with proper formulation strategies, enabled the achievement of the quality attribute objectives. The utilization of PVA-based filaments for the preparation of both immediate release and slow release regions is also an original element of the research, which underlines the possibility of obtaining versatile drug products with a limited range of excipients and therefore, further supports the future practicality of the fabrication technology in community pharmacies or clinical settings.