UPPSALA
UNIVERSITET

# Användning av nya tekniker för farmaceutisk tillverkning baserade på tredimensionell utskrift

Författare: Abdul Majid Hammada

Fördjupningsprojekt 15 hp

Receptarieprogrammet

Handledare: Göran Alderborn

Examinator: Göran Frenning

# Innehåll:

**Sammanfattning** ..... **1**
**1. Introduktion** ..... **2**
**2. Syfte** ..... **3**
**3. Metod** ..... **3**
**4. Resultat** ..... **6**
**4.1 Smält deponeringsmodellering (FDM)** ..... **6**
**4.1.1 Tillverkning av läkemedelsformer med hjälp av FDM** ..... **8**
**4.1.2 Utmaningar med FDM** ..... **12**
**4.2 Selective laser sintering (SLS)** ..... **13**
**4.2.1 Tillverkning av läkemedelsformer med hjälp av SLS** ..... **14**
**4.3 Patientacceptans av 3D-utskrivna läkemedel** ..... **17**
**5. Diskussion** ..... **20**
**6. Slutsats** ..... **22**
**7. Förslag på framtida forskning** ..... **23**
**8. Referenser** ..... **23**

# Sammanfattning

## Introduktion:

Jämfört med traditionella procedurer erbjuder tredimensionell utskrift (3D-utskrift) av föremål en fördel när det gäller att producera mer komplexa och specialdesignade varor. 3D-utskrift är mer kostnadseffektivt och tidsbesparande jämfört med andra tillverkningsteknologier. 3D-utskriftstekniker används inom flera områden, såsom militär- och vävnadsteknik. Den skapar komplexa geometrier och har också använts för att skapa ett unikt läkemedelsfrisättningsmönster som är individuellt anpassat. Detta möjliggör lokal administrering av läkemedel till specifika organ och en mängd olika läkemedelsfrisättningsmönster. Smältdeponeringsmodellering (FDM), laserbaserade system (SLA) och selektiv lasersintring (SLS) och andra 3D-utskriftstekniker används nu i den farmaceutiska tillverkningens industri.

## Syfte:

Syftet med detta arbete är att presentera och jämföra två 3D-utskriftstekniker som används för att framställa läkemedelsformer, nämligen FDM och SLS.

## Metod:

Studien genomfördes som en systematisk litteraturöversikt med användning av databaserna PubMed och Web of Science.

## Resultat:

I uppsatsen presenteras vilka läkemedelsformer som man kan tillverka med hjälp av FDM och SLS och vilka utmaningar samt för-och nackdelar som finns vid användning av de dessa tekniker. Vidare diskuteras acceptansen av nya läkemedelsformer tillverkade med 3D-utskrift.

## Slutsats:

3D-utskrift är en billig, snabb och enkel metod och med hjälp av denna teknik kan man skapa föremål som man aldrig har kunnat skapa tidigare. Under kommande år kommer tekniken att utvecklas snabbt, vilket gör den mer pålitlig och billigare. Baserat på resultaten ser 3D-utskrift ut att vara en teknologi under utveckling som öppnar för nya och spännande terapeutiska möjligheter. Dessutom är både FDM och SLS bättre lämpade som produktionsprocesser inom läkemedelsindustrin, där kostnadseffektivitet, reproducerbarhet, noggrannhet, precision och förmågan att tillverka olika frisättningsprofiler är avgörande.

# 1. Introduktion

Ingenjören Charles Hull föreslog i början av 1980-talet att tredimensionella utskrift av föremål, hädanefter benämnd 3D-printing eller 3DP, som en möjlig tillverkningsmetod för fasta föremål. 3D-printing, även känd som additiv tillverkning, är en tillverkningsmetod som genom påbyggnad av lager på lager av material producerar ett 3D-objekt baserat på en fördesignad digital 3D-modell. Flexibiliteten hos 3D-printing möjliggör lokal kontroll av materialsammansättning och mikrostruktur. Jämfört med traditionella procedurer erbjuder 3D-printing många fördelar när det gäller att producera mer komplexa och specialdesignade varor. 3D-printing är mer kostnadseffektivt och tidsbesparande jämfört med andra tekniker (1).

Idag kan 3D-skrivare användas för tillverkning av ett brett spektrum av föremål. 3DP-teknik används inom flera områden, inklusive militär- och vävnadsteknik. 3D-printingsteknik används för att skapa 3D NanoHack-masker och High-Efficiency Particulate Air (HEPA) masker. Man använder de ovan nämnda masker som skydd mot covid 19 virus med filtreringseffektivitetsnivå på 95 % mot partiklar som finns i luften. Med hjälp av 3DP kan man tillverka sjukhusandningsskydd t.ex. munskydd, PPE-kit (skyddsutrustning t.ex. speciella kläder) och till och med maskadaptrar under den nuvarande covid-19-pandemin. 3D-printing skapar komplicerade geometrier och har också använts för att skapa ett unikt läkemedelsfrisättningsmönster som är individanpassad (2).

Även om vissa former av 3D-printing har varit i utbredd användning sedan slutet av 1990-talet och början av 2000-talet, sträcker sig historien om 3D-printing tillbaka betydligt längre. Det är en disciplin som har utvecklats med stormsteg sedan starten, särskilt inom medicinska tillämpningar. Detta eftersom det underlättar tillverkning av medicinsk utrustning och gör behandling mer tillgänglig för individer över hela världen (3).

Till skillnad från konventionella tillverkningsmetoder kan 3DP distribuera materialen exakt, vilket möjliggör produktionen av individanpassat läkemedel. 3DP möjliggör tillverkning av polypiller med flera aktiva substanser, där varje substans placeras i ett lager. Dessutom kan denna teknik utveckla läkemedelsformer i en mängd olika former och storlekar. Detta möjliggör lokal administrering till specifika organ och en mängd olika läkemedelsfrisättningsmönster (4).

Smält deponeringsmodellering (FDM), laserbaserade system (SLA) och selektiv lasersintring (SLS) och de andra 3D-printingssmetoder, används nu inom läkemedelsproduktionsindustrin. Med hjälp av 3D-printing kan man skapa formar för att kunna framställa tabletter. Tabletter kan också framställas direkt med hjälp av läkemedelspulver som råmaterial (1).

## 2. Syfte

Syftet med detta arbete är att presentera och jämföra två 3D-printingtekniker som används för att framställa läkemedelsformer, nämligen FDM och SLS.

## 3. Metod

Studien är en systematisk litteraturstudie. Databaserna som användes var PubMed och Web of Science. Orsaken till användande av två databaser är för att PubMed innehåller vetenskapliga artiklar medan Web of Science också innehåller mer tekniska artiklar.

De sökord som användes vid litteratursökningen redovisas i tabell 1 nedan.

Inkluderingskriterier vid genomgång av sökresultatet var följande:

- artiklar som är skrivna på engelska,
- artiklar tillgängliga i fulltext,
- artiklar publicerade 2010 och framåt.

Utifrån antal träffar vid sökningen gjordes urval av artiklar i tre steg enligt följande:

Urval 1: Bedömning av artiklarnas titlar utifrån hur dessa stämde överens med uppsatsens syfte med så många originalartiklar som möjligt.

Urval 2: Bedömning av artiklarnas innehåll med hjälp av artiklarnas sammanfattningar och urval av artiklar som bedömdes relevanta för projektets syfte.

Urval 3: Bedömning av de kompletta artiklarna och slutligt urval utifrån artiklarnas vetenskapliga innehåll.

Utfallet av dessa urval redovisas i Tabell 1.

Tabell 1. Datasökning i databaserna PubMed och Web of science.

| Databas | Sökord | Antal träffar | Urval 1 | Urval 2 | Urval3 |
|---|---|---|---|---|---|
| Web of science | 3D printing AND fused deposition modeling AND drug | 240 | 50 | 32 | 7 |
| Web of science | 3D printing AND selective laser sintering AND pharmaceutical | 28 | 11 | 8 | 4 |
| Pubmed | Patient acceptability | 99 | 20 | 9 | 2 |

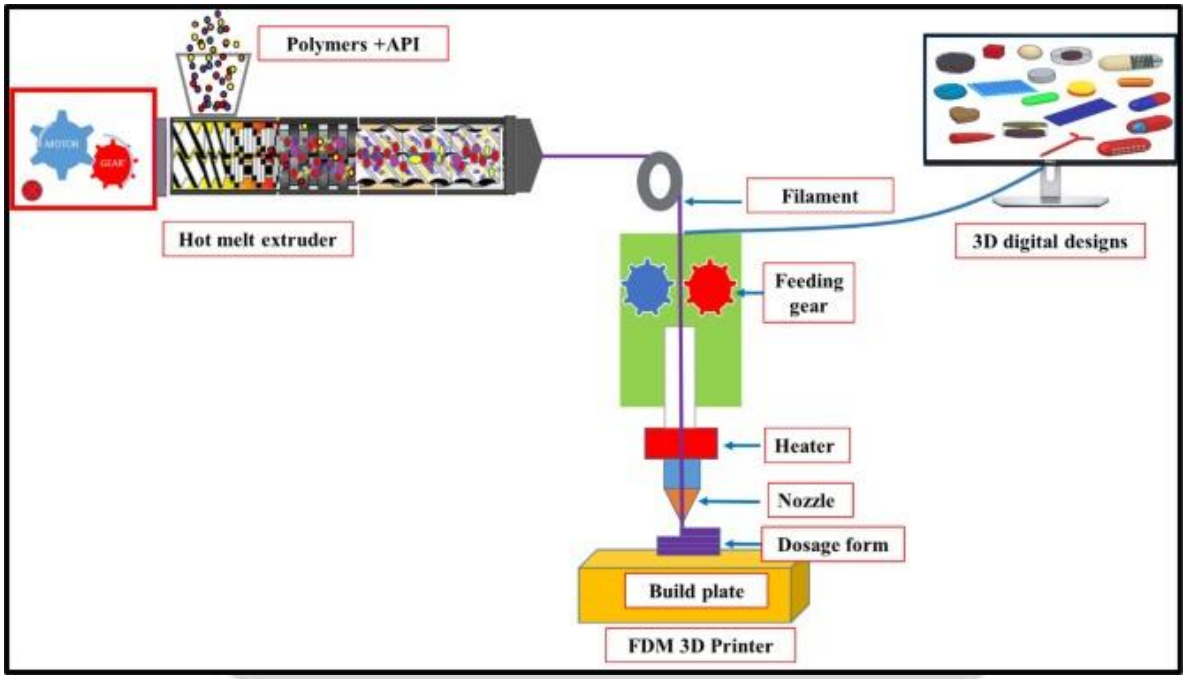
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | of 3D printed medicines | | | | |
| Pubmed | Three dimensional printing and caplets | 3 | 3 | 2 | 1 |
| Pubmed | Patient acceptability of 3D printed medicines AND fdm | 3 | 3 | 2 | 1 |
| Web of science | 3D printing AND selective laser sintering AND drug | 50 | 15 | 9 | 2 |
| Web of science | Three dimensional printing AND additive manufacturing AND 3D printed drug products | 15 | 7 | 3 | 1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | AND printlets AND personalised medicines | | | | |
| Pubmed | 3D printing AND selective laser sintering AND drug | 41 | 15 | 9 | 2 |

# 4. Resultat

## 4.1 Smält deponeringsmodellering (FDM)

FDM är en extruderingsbaserad process där materialet extruderas i successiva lager från munstycket och sprids över byggplattan. Ämnet som ska extruderas är i form av ett s.k. filament, som tillverkas genom att blanda en aktiv farmaceutisk ingrediens (API) och en fysikalisk polymerblandning. Andra extruderingsbaserade 3D-skrivare för att producera olika doseringsformer använder flytande eller halvfasta formuleringar. Filament mjukas upp sen smälts och sen extruderas och sist avsätts lager för lager i FDM 3D-printing. När lagren svalnar ansluter de till varandra och stelnar. Denna metod upprepas tills den önskade formen har erhållits. Det tar lång tid att skriva ut en beredning eftersom materialet som ska extruderas är mer trögflytande än för de flesta andra typer av 3D-printingstekniker. Filamentets storlek, elasticitet och styvhet spelar en avgörande roll vid uppbyggnad av doseringsformen (5).

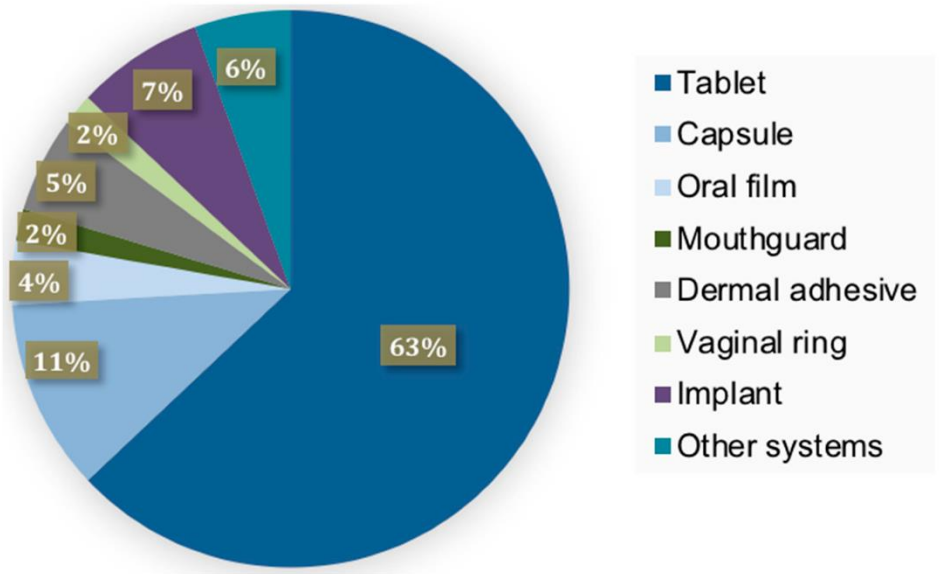



Figur 1. Schematisk representation för tillverkningen av farmaceutiska läkemedelsformer med användning av FDM 3D-printing. API är en förkortning för aktiv läkemedelsingrediens (5).

3DP läkemedelsformer som produceras med FDM skulle inte bara spara sjukvårdskostnader, utan de kan också vara anpassade för personer med unika behov. Personer med unika behov kan vara t.ex. patienter med sällsynta sjukdomar, barn och äldre. De patienter med störningar som påverkar eliminationsorganen och personer som tar många läkemedel som kan interagera med varandra är bland dem som undersöks (6).

### 4.1.1 Tillverkning av läkemedelsformer med hjälp av FDM

Som framgår av nyligen publicerade vetenskapliga publikationer kan FDM 3D-skrivare producera ett brett utbud av läkemedelsformerenligt figur 2 (7).




Figur 2. Andelen läkemedelsformer (n = 54) som kunde skrivas ut med FDM-teknik som publicerats i forskningsartiklar mellan åren 2014 och 2018 (SciFinder®) (7).

Med hjälp av 3D-printning kan man skapa en ny läkemedelsform som kallas kapletter (tablett som liknar kapsel i mönster). Filament bestående av polyvinylalkohol och paracetamol eller koffein användes för att göra kapletter för oralt intag med FDM. Förekomsten av stora porer i de uttryckta lagren/nätet under extruderingen styrde kapletternas mikroporvolym. Kapletternas porositet hade ingen betydelse för läkemedelsfrisättningsmönstren. Studien visar att 3D-printing kan producera kapletter och bidra till en bättre förståelse av parametrarna som styr läkemedelsfrisättningen för denna typ av ny läkemedelsform (8).

Figur 3. 3D-representation av de utskrivna kapletterna (8).

En annan studie gjordes i syfte att tillverka en läkemedelsform med modifierad frisättning med hjälp av FDM, HME (Hot melt extrusion) som bygger på att applicera värme och tryck för att smälta en polymer, och sista tekniken är filmbeläggningsteknik. Denna kombination av de ovan nämnda metoderna används för att framställa läkemedelsformer med modifierad frisättning. Budesonid blandades med polyvinylalkohol till ett filament med användning av HME. Med hjälp av 3D-printing tillverkades filamentet i form av kapletter innehållande 9 mg budesonid. Kapletterna övertäcktes sedan med ett skikt av en enterisk polymer. Studien har visat att genom att kombinera FDM 3DP med HME och filmbeläggningsteknik, kan man tillverka orala läkemedelsformer med modifierad frisättning (9).

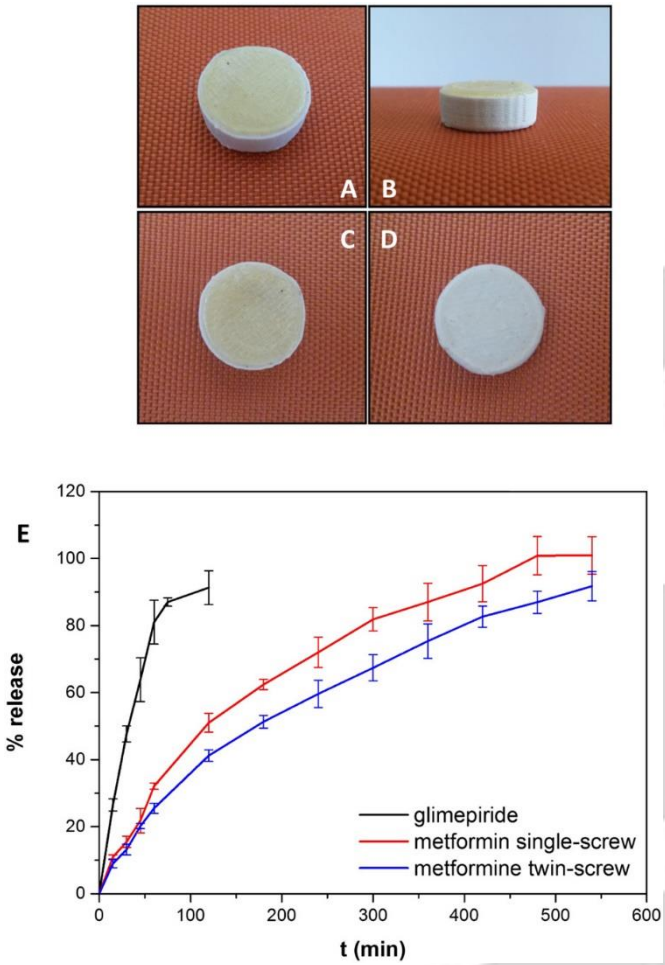
Figur 4. Representation av 3DP-tillverkade kapletter (A) från vänster till höger, kaplett före dragering, kaplett efter dragering och tvärsnitt av belagd kaplett (skala i cm); (B, C) bilder av inre struktur av en belagd 3D-utskriven kaplett (9).

Den senaste tiden har 3D-printing teknologi gett läkemedelsexperter en väg framåt när det gäller att utveckla personanpassade läkemedel. I en studie har man kunnat tillverka person anpassade captopril läkemedel med hjälp av FDM för behandling av hypertensiv kris. Tillvägagångssättet som används i detta arbete kan användas för produktion av snabbt upplösande 3D-skrivna tabletter baserade på FDM (10).

I en studie som gjordes år 2019, har forskarna försökt erhålla olika upplösningsprofiler för tabletter med omedelbar frisättning med hjälp av FDM. Studien undersökte möjlighet att öka tabletternas upplösningshastigheter in vitro genom att ändra deras fysiskaliska egenskaper. Kombination av HME (Hot melt extrusion) med FDM för tillverkning av fasta läkemedelsformer med omedelbar frisättning är en bra metod. Läkemedelsladdade tabletter framställdes framgångsrikt med FDM efter filamentberedningsprocessen. De producerade tabletterna uppvisade goda fysikalisk-farmaceutiska egenskaper och släppte ut cirka 90 % av medicinen inom 30 till 120 minuter. Frisättningshastighet för läkemedel höjdes. Frisättningstiden sänktes till och med 5 minuter genom att sänka tjockleken på tabletterna

eller göra tabletterna mer porösa. Studien visade att man kan ändra de fysiska egenskaperna av 3DP-tabletter för att erhålla en viss frisättningsprofil (11).

Genom att använda FDM kan man tillverka personanpassade läkemedelsformer som innehåller olika aktiva substanser. Dessa aktiva substanser kan ha olika frisättningsprofiler vilket bidrar till att sänka frekvensen av läkemedelsintag, förbättra patientens följsamhet och sänka behandlingskostnaden. I en studie har man undersökt möjligheten att skapa en läkemedelsform i två skikt. Dessa två skikt består av två antidiabetiska läkemedel med olika dosregimer, nämligen metformin och glimepirid. Metformin och glimepirid inkorporerades i olika skikt av Eudragit® RL-skiktet med fördröjd frisättning och annat skikt av polyvinylalkohol. Båda läkemedlen frisattes i tillräcklig mängd under de angivna tidsperioderna (75 minuter för glimepirid och 480 minuter för metformin) i upplösningstester. Resultaten av den aktuella studien uppvisar förmåga av 3D-printingteknologi att skapa anpassade fasta läkemedelsformer. Även när aktiv substans med olika önskade frisättningsprofiler används (12).



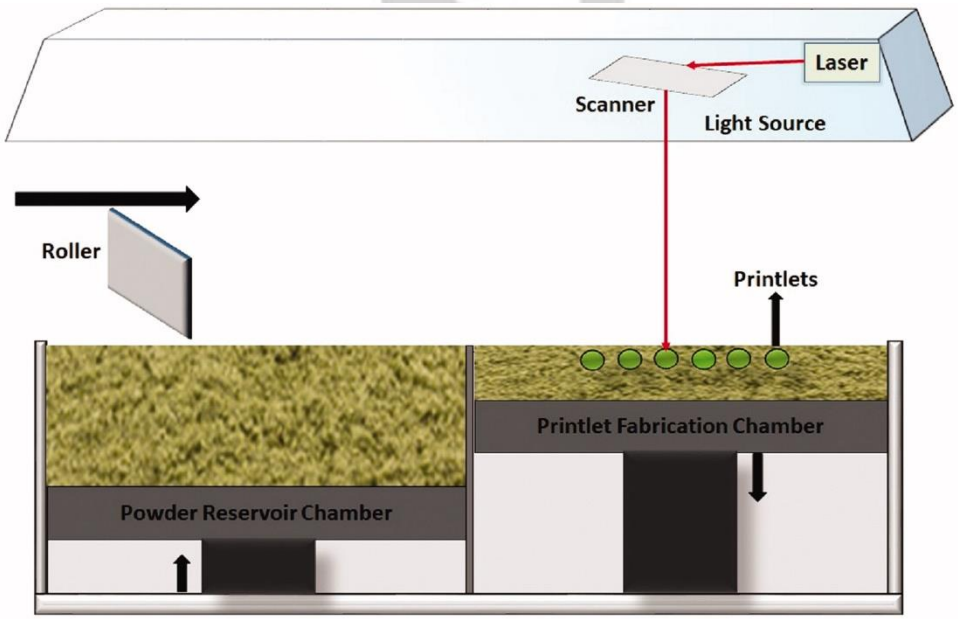

Figur 5. Bilder på de 3D-utskrivna formuleringarna: A. Framifrån, B. Sidovy, C. Ovanifrån, D. Bottenvy. E. Upplösningskurvor för aktivsubstanserna från deras 3D-utskrivna formuleringar (12).

### 4.1.2 Utmaningar med FDM

Användning av FDM för att tillverka 3DP läkemedel möter betydande utmaningar. Det finns just nu ingen GMP (Good Manufacturing Practice, förklarar hur läkemedelsbranschen bör tillverka mediciner så att patienterna kan vara säkra på att de får rätt produkt och att den är av utmärkt kvalitet) för FDM-skrivare trots det stora intresset för FDM-processen. Inget GMP-godkännande finns tillgängligt för farmaceutiska filament som insatsmaterial. De farmakopéer som finns erbjuder inga analysmetoder för tabletter producerade via FDM. Vidare, vid produktion av personanpassat läkemedel för en patient är regleringsstatusen för den färdiga varan osäker, t.ex. vem som skulle vara ansvarig i händelse av en felaktig produkt eller uppkomsten av en skadlig inverkan på patienten. I detta fall bör hälsomyndigheterna ta hänsyn till denna teknik och leda till teknikens godkännande och breda användning (13).

## 4.2 Selective laser sintering (SLS)

SLS framställer 3D-objekt genom att använda laserljus för att selektivt värma pulverpartiklar vilket resulterar i fusion av partiklarna. En spridningsplattform, en pulverbädd och ett lasersystem (laser och skanner) är de tre primära komponenterna i SLS-systemet. Spridningssystemet, som består av en spårmatare och ett rull-/skrapblad, fördelar pulvret jämnt på byggplattformen. Systemets 3D-komponent är indelad i plan, där varje plan representerar det grundläggande laserskanningselementet som kallas vektorer. Avsökningsmönstret för dessa vektorer är fördesignat. Lasersintring/smältning mellan partiklar värmer materialet till en temperatur som är tillräckligt hög för att producera smältning. Lasern rör sig i ett tvådimensionellt plan och puderbäddens höjd ändras för att koncentrera lasern på den nyproducerade ytan. Pulverbäddens yta sänks med en lagertjocklek, och lasern avsätter och smälter samman ytterligare ett lager av pulver. Denna metod upprepas tills hela objektet är byggt. Inuti skrivaren får det slutliga föremålet svalna. Efter det extraheras produkten från det lösa pulvret (14).




Figur 6. Schematisk representation av selektiv lasersintring 3D-utskriftsprocess (14).

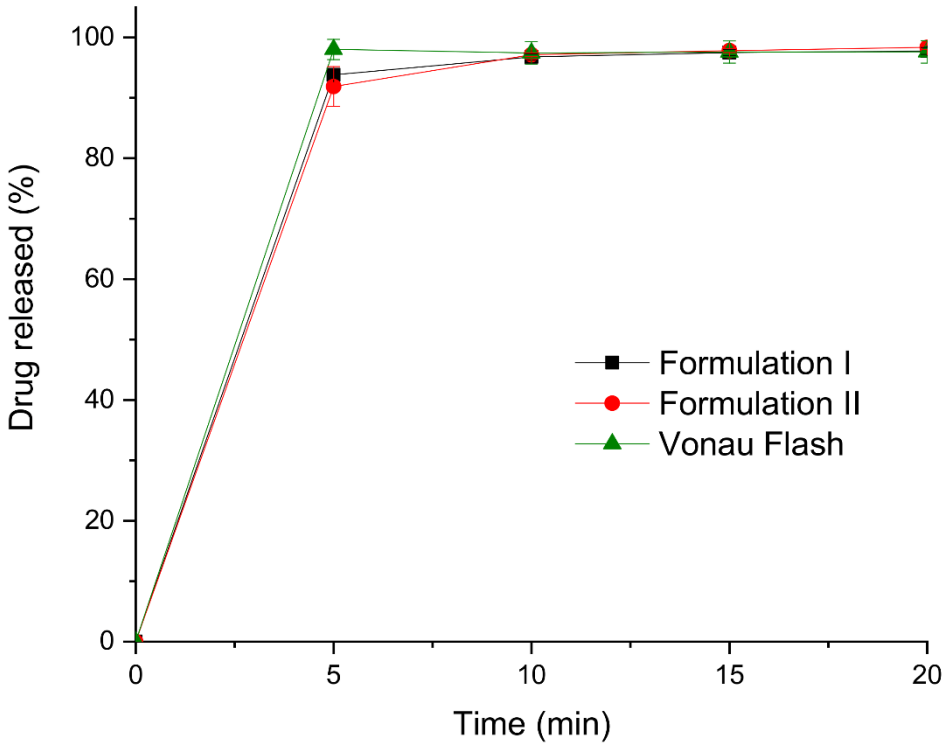
SLS har ett antal fördelar som skiljer det åt inom läkemedelsindustrin. Den har förmåga att skapa 3D-modeller i fri form utan användning av t.ex. extra stödmaterial. SLS tillåter också tillverkning av modeller med hög porositet (d.v.s. andelen tomma utrymmen i objektets totala volym) och poranslutning (t.ex. den totala volymen av porer i ett objekt). SLS kräver, till skillnad från andra 3DP tekniker som FDM och SLA, ingen förbearbetning av utgångsmaterialet. Den kräver inte också tillsats av extra hjälpämnen som kan vara skadliga. SLS ger också möjligheten att återvinna och återanvända insatsmaterial. Detta bidrar till att minska avfallet samtidigt som det främjar gröna läkemedel. Å andra sidan SLS har några nackdelar också. Effekten av SLS på laserkänsliga ämnen, såsom naturliga polymerer och läkemedel, är en av dess främsta nackdelar. Som ett resultat är material och mediciner begränsade i deras lämplighet. Dessutom kräver utskrift med SLS höga volymer pulver för att uppnå önskade skikthöjd och korrekt pulverflöde, vilket kanske inte är praktiskt i många fall. Detta är särskilt viktigt när det gäller läkemedel med begränsade mängder eller dyra läkemedel. Dessutom, även om kvarvarande pulver kan återvinnas, på grund av problem för kemisk stabilitet och fysikaliska förändringar, kan de endast användas för ett begränsat antal utskrifter (15).

Den skenbara lösligheten och läkemedelsfrisättningen av ett läkemedel påverkas starkt av laserhastigheten och läkemedlets partikelstorlek. De påverkar också densitet, vikt, porositet, hårdhet, och kristallinitet hos en läkemedelsform (16,17).

### 4.2.1 Tillverkning av läkemedelsformer med hjälp av SLS

SLS är 3DP-teknik som används för att skapa föremål av olika material, såsom plaster, metaller och keramer. Idag används tekniken även för att producera läkemedelsformer som är t.ex. personanpassade läkemedelsformer (18).

Enligt en studie från 2020, har man producerat oralt sönderfallande läkemedelsformer av två formuleringar av ondansetron med hjälp av SLS. Dessa två formuleringar jämfördes med en kommersiell ondansetron munsönderfallande tablett (ODT). För att förbättra smakmaskeringen innehöll formuleringarna en hög mängd mannitol (upp till 60%). Båda tablett typerna sönderföll snabbt (15 s) och släppte mer än 90 % av medicinen på mindre än 5 minuter, oavsett mannitol koncentration. Denna studie visar att SLS kan användas för att tillverka munsönderfallande tabletter med egenskaper som liknar kommersiella ODTs. Detta kan göras med en extra fördel när man använder en tillverkningsprocess där man kan tillverka mediciner anpassade för patientens behov (19).

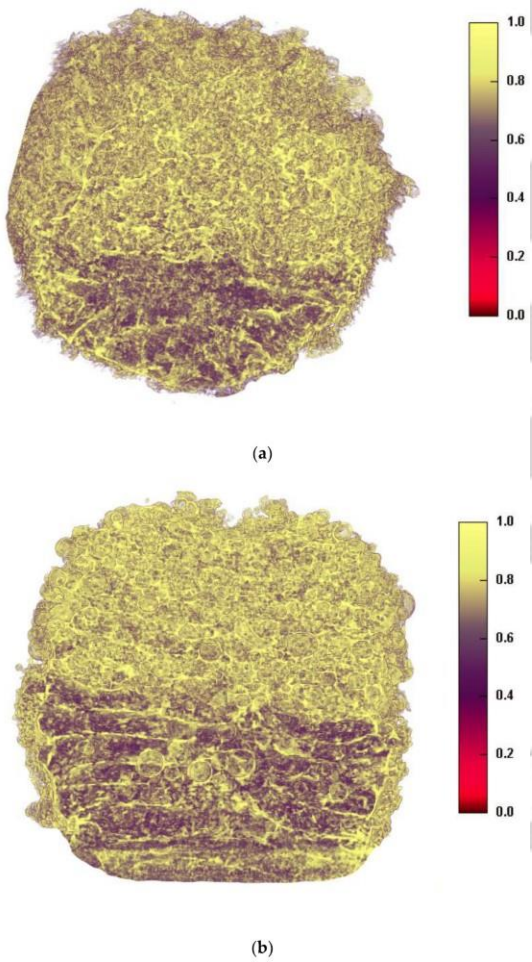



Figur 7. Upplösningsprofiler för de kommersiella och 3D-printade formuleringarna (19).

Genom att kombinera en kontinuerlig granuleringsteknik med SLS kan man förbättra de fysikaliska egenskaper och upplösningshastigheten hos ett läkemedel som har dåligt vattenlöslighet. I en studie från 2021 har man visat att vid användning av denna kombination

kan man förbättra de fysikaliska egenskaperna hos ett läkemedel jämfört med när de används isolerat (20).

I en annan studie, och på grund av SLS noggrannhet kan man producera små orala läkemedelsformer som är mellan 1–2 mm i diameter. I studien har man undersökt möjligheten att skapa små orala läkemedelsformer med ändrade frisättningsegenskaper. Som ett resultat kunde man skapa paracetamol laddade 3D-utskrivna minitabletter, i diametrar på 1 mm och 2 mm. Läkemedelsfrisättningsmönstren för minitabletterna utökades. I denna studie har man visat anpassningsförmågan hos SLS vid tillverkning av små och komplicerade formuleringar inklusive många aktiva medicinska komponenter med olika frisättningskvaliteter vilket möjliggör personlig medicinering (4).




Figur 8. Tvärsnittsröntgenbilder med mikrodatortomografi av de 2 mm dubbla miniprintlets (4).

## 4.3 Patientacceptans av 3D-utskrivna läkemedel

En studie som genomfördes år 2017 deltog 50 personer och syftet var att undersöka acceptansen av 3D-utskrivna läkemedel. FDM 3D-utskrift kan producera 3D-utskrivna tabletter med en mängd olika geometrier, storlekar och färger (se figurerna 9 och 10). Studien visade att kapsel- och skivformade tabletter bedömdes vara acceptabla på grund av att deras geometri förknippades med traditionella mediciner. Torusformade tabletten visade sig vara en acceptabel ny form, vilket indikerar dess potential som en ny 3DP patientcentrerad medicin. Det rapporterades att de sfäriska och diamant formade tabletter har olika svårighetsgrader gällande sväljning. Överraskande nog, när det kom till att välja acceptans, hade diamanten den lägsta PRO (Participant-reported outcome).

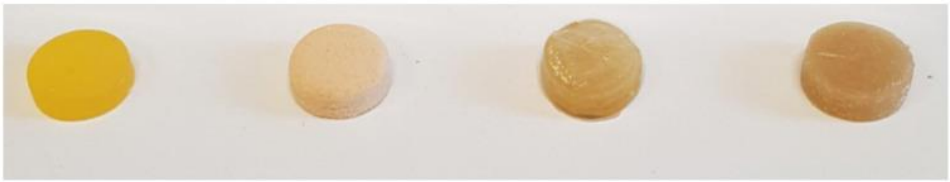
Figur 9. Bild som visar geometrier som är presenterade i fyra olika storlekar. De geometrier som tillverkades från vänster till höger är: skiva, torus, sfär, lutad diamant, kapsel, femhörning, hjärta, diamant, triangel och kub (enheter är cm) (21).

Färgade tabletter är en möjlighet som ännu inte har undersökts noggrant och kan öka människors acceptans att svälja dessa formuleringar.

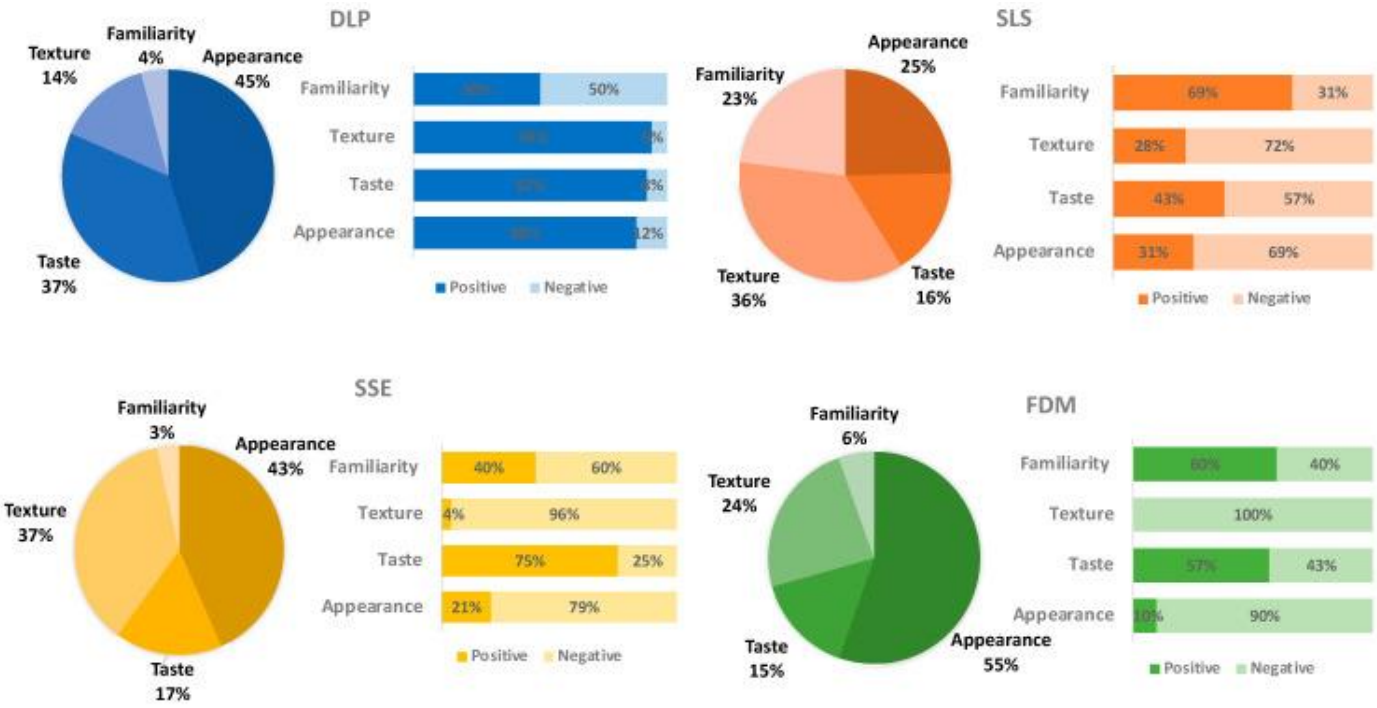
Figur 10. Kapselformade printlets i olika färger (21).

Framstegen inom 3DP förväntas öka tillverkning av patientcentrerade läkemedelsformer (21).

I en annan studie av Januskaite et al, har man undersökt acceptansen av 3DP tabletter hos 368 barn baserad på mönster, färg, och andra egenskaper. I studien användes fyra olika 3DP-teknologier, nämligen digital light processing (DLP), selective laser sintering (SLS), semi-solid extrusion (SSE) och fused deposition modeling (FDM), för att skapa fyra olika typer av 3DP tabletter. DLP- 3DP tabletter valdes som favoriten av barn, med de högsta poängen i visuell preferensundersökning baserat på fyra kategorier: utseende, upplevd smak, konsistens och att känna igen läkemedelsformen. Men efter att deltagarna fick veta att SSE- 3DP tabletter var en tuggbar dosform, föredrog många av dem dessa tabletter framför deras ursprungliga alternativ, oavsett hur de såg ut till en början. Barnens gav 3DP FDM tabletterna som lägst betyg. Deltagarnas ålder och kön hade ingen effekt på deras estetiska preferenser. Även om utseendet hade en roll för att avgöra vilken typ av tabletter som var bäst och sämst för deltagarna, hade andra egenskaper som upplevd smak, konsistens och att känna igen läkemedelsformen olika inverkan på varje tablett typ. SLS- och FDM-utskrifterna var mindre omtyckta, men fick utmärkt feedback för att verka bekanta för personer som tidigare hade tagit jämförbara formuleringar (ODTs eller tabletter). Även om tabletternas visuella utseende (färg, form) är viktigt för ett barns första intryck, upptäcktes det att om 3DP tabletter inte behöver sväljas och har en behaglig smak, kommer den doseringsformen att väljas av barnet (22).



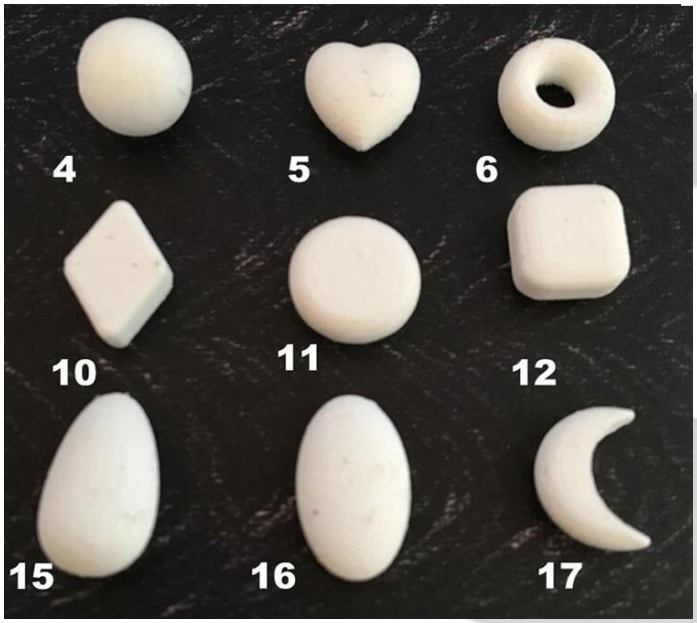
Figur 11. Placebo-tabletter tillverkade med de fyra olika 3DP-teknologierna. Från vänster till höger: digital ljusbearbetning (DLP), selektiv lasersintring (SLS), semi-solid extrusion (SSE) och fused deposition modeling (FDM) (22).




Figur 12. Sammanfattning av visuella beskrivningsdata för tabletter tillverkade av olika 3DP-teknologier baserat på fyra kategorier: Utseende, upplevd smak, textur och att känna igen tabletter (DLP n = 244, SLS n = 170, SSE n = 125, FDM n = 92). Varje cirkeldiagram visar procentandelen kommentarer som ges för varje utskrift. De fyra kategorierna i varje cirkeldiagram är uppdelade i "positiva" och "negativa" kommentarer, som motsvarar varje 3DP-teknik, med positiva kommentarer representerade av mörkare nyanser och negativa kommentarer av ljusare nyanser (22).

En annan studie gjordes i syfte att undersöka patienters preferenser angående 3D-printad medicin, och acceptans av patientdesignad medicin. De åtta deltagarna föredrog fasta läkemedelsformer som var lätta att hantera och liknar konventionell medicin. Olika deltagare föredrog olika färger. Olika färger ansågs vara som en hjälp för patienten för att kunna känna igen läkemedlen och ett sätt att göra medicinen mer tilltalande. Polypiller ansågs vara en bra idé för att det hjälper att minska antalet läkemedel som patienten tar. Deltagarnas preferenser av 3D-printade former och färger kan delas in i fem huvudaspekter. Den första aspekten var den estetiska, det betyder att deltagarna föredrog former och färger som var tilltalande. Andra aspekter var fysiologiska, pedagogiska, psykologiska och praktiska t.ex. lätt att använda. En fysiologisk faktor som verkade vara mycket viktig var att läkemedelsformen ska vara lätt att svälja. Studien visade att mandelformen var lättare att svälja jämfört med den runda formen. De flesta svarande accepterade och hade positiva åsikter om patientdesignade läkemedel i

form av 3D-printade fasta doseringsformer. De som var negativa litade antingen inte på tekniken eller såg inga fördelar med individuellt utformade läkemedel (23).




Figur 13. Olika former av 3D-utskrivna fasta läkemedelsformer (23)

## 5. Diskussion

3D-printing är en ny tillverkningsmetod som används för att producera ett 3D-objekt baserat på en fördesignad digital 3D-modell. Fördelarna med 3D-printing är att den är mer kostnadseffektiv och tidsbesparande jämfört med andra tillverkningstekniker. 3D-printing används inom läkemedelstillverkning och till skillnad från andra läkemedelstillverkningsmetoder kan 3DP distribuera materialen exakt. 3DP möjliggör tillverkning av individanpassat läkemedel, och möjliggör utveckling av läkemedelsformer i olika former och storlekar.

I denna litteraturstudie presenteras två olika typer av 3D-printing tekniker, FDM och SLS, som båda kan användas för att framställa läkemedelsformer.

FDM producerar läkemedelsformer genom att extrudera materialet i successiva lager från munstycket och materialet sprids över byggplattan. Sedan ska filamentet förberedas genom

att smälta en aktiv substans och kombinera den med polymer. Filament smälts och sen extruderas och sist avsätts lager för lager i FDM 3D-printing. Denna process upprepas flera gånger tills den önskade formen blir färdigt. SLS skapar 3D objekt genom att använda laserljus. Ett rull-/skrapblad fördelar pulvret jämnt på byggplattformen. Laserljus värmer partiklar till en temperatur som är tillräckligt hög för att producera smältning. Lasern rör sig och puderbäddens höjd ändras för att koncentrera lasern på den nyproducerade ytan. Pulverbäddens yta sänks med en lagertjocklek, och lasern avsätter och smälter samman ytterligare ett lager av pulver. Denna metod upprepas tills hela objektet är byggt.

Det finns många läkemedelsformer som kan framställas med hjälp av FDM. En av de läkemedelsformer som tillverkas med hjälp av FDM är kapletter och med hjälp av FDM kan man få bättre förståelse om kapletternas läkemedelsfrisättning. Man kan producera orala läkemedelsformer med modifierad frisättning genom att kombinera FDM, HME och filmbeläggning teknik. SLS har högre noggrannhet än FDM och möjliggör framställning av små orala läkemedelsformer som är mellan 1–2 mm i diameter. Tillverkning av små och komplicerade formuleringar möjliggör personlig medicinering. SLS kan tillverka olika läkemedelsformer till exempel SLS kan användas för att tillverka munsönderfallande tabletter.

När det gäller galeniska egenskaper för läkemedelsformer uppvisade resultatet att de tabletterna som producerades med hjälp av FDM har goda fysikalisk-farmaceutiska egenskaper. Det betyder att med hjälp av FDM kan man styra de fysiskaliska egenskaperna av tabletter för att erhålla en viss frisättningsprofil. Laserkänsliga ämnen, såsom naturliga polymerer och läkemedel kan framställs framgångsrikt med hjälp av FDM för att den inte använder laserteknik. Genom att använda FDM kan man tillverka individanpassade läkemedelsformer, som innehåller olika aktiva substanser. Dessa aktiva substanser kan ha olika önskvärda frisättningsprofiler. Detta bidrar till att sänka frekvensen av läkemedelsintag,

förbättrar patientens följsamhet och sänker behandlingskostnad. Men utmaningen med FDM är att det finns just nu ingen GMP (Good Manufacturing Practice) gällande FDM tekniken. Det finns inga regler som rör tillverkning av individanpassade läkemedelsformer vilket kan försvåra tillverkningsprocessen.

Genom att kombinera en kontinuerlig granuleringsteknik med SLS kan man förbättra de fysikaliska egenskaper och upplösningshastigheten hos ett läkemedel som har dåligt vattenlöslighet. En av de viktigaste fördelarna med SLS är förmågan att skapa 3D-modeller utan användning av extra stödmaterial. Till skillnad från FDM kräver SLS ingen förbearbetning av utgångsmaterialet eller extra hjälpämnen som kan vara skadliga. SLS ger också möjligheten att återvinna och återanvända insatsmaterial. SLS kan påverka laserkänsliga ämne och det är den värsta nackdelen med SLS. Laser kan också påverka många egenskaper av läkemedelsformen t.ex. lösligheten, partikelstorlek, densitet, vikt och porositet. En annan nackdel är att SLS kräver höga volymer pulver för att uppnå önskade skikthöjd och korrekt pulverflöde.

Patientacceptans av 3D-utskrivna läkemedel är hög för att den möjliggör utformning av läkemedelsformer i olika storlekar och färger. Framstegen inom 3DP förväntas öka tillverkning av patientcentrerade läkemedelsformer. Olika färger ansågs vara som en hjälp för patienten för att kunna känna igen läkemedlen, och ett sätt att göra medicinen mer tilltalande. Polypiller ansågs vara ett bra sätt att öka patientföljsamhet för att det hjälper att minska antalet läkemedel som patienten tar. Resultatet visade att mandelformen som framställdes med hjälp av 3DP var lättare att svälja jämfört med den runda formen.

## 6. Slutsats

3D-printing är en billig, snabb och enkel metod som möjliggör att man kan skapa föremål som man aldrig har kunnat skapa tidigare med andra tillverkningstekniker. Med hjälp av 3d

teknik har man öppnat nya vägar för att kunna framställa nya läkemedelsformer t.ex. minitabletter som är mellan 1–2 mm och förre detta kunde man inte framställa sådana former. Under de följande åren kommer tekniken att utvecklas snabbt, vilket gör den mer pålitlig och billigare. Baserat på resultaten ser 3D-printing ut att vara en teknologi under utveckling som öppnar för nya och spännande terapeutiska möjligheter. Dessutom är både FDM och SLS väl lämpade som produktionsprocesser inom läkemedelsindustrin, där kostnadseffektivitet, reproducerbarhet, noggrannhet, precision och förmågan att tillverka beredningar med olika frisättningsprofiler är avgörande.

## 7. Förslag på framtida forskning

Vi är i mitten av en revolution där ny 3DP-teknologi kan resultera i ett paradigmskifte vad gäller läkemedelstillverkning och läkemedelsleverans och, på lång sikt, ha en betydande fördelaktig inverkan på patienters liv och hälsa.

Framtida studier kan fokusera på sätt att öka utskriftskvaliteten för olika 3D-utskriftsmetoder, till exempel genom att framställa och använda nya substanser. Man kan också fokusera på att utveckla nya metoder och då har man nya möjligheter för att tillverka ett läkemedel.

Patienter kanske kommer att kunna designa sin egen medicin i framtiden, med olika former, färger och präglingsdesigner, och få allt integrerat i samma beredningsform (polypiller).

## Tack

Ett stort tack till min handledare Göran Alderborn.

## 8. Referenser

1. Zhu X, Li H, Huang L, Zhang M, Fan W, Cui L. 3D printing promotes the development of drugs. Biomedicine & Pharmacotherapy. 01 november 2020;131:110644.

2. Thakur N, Murthy H. An overview on 3D Printed Medicine. Material Science Research India. 21 april 2021;18(1):07–13.

3. Labs ED| PR. Understanding the History of 3D Printing in Medicine [Internet]. Pacific Research. 2020 [citerad 08 november 2021]. Tillgänglig vid: https://www.pacific-research.com/understanding-the-history-of-3d-printing-in-medicine-prl/

4. Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, m.fl. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. Pharmaceutics. april 2019;11(4):148.

5. Dumpa N, Butreddy A, Wang H, Komanduri N, Bandari S, Repka MA. 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. International Journal of Pharmaceutics. 01 maj 2021;600:120501.

6. Melocchi A, Uboldi M, Maroni A, Foppoli A, Palugan L, Zema L, m.fl. 3D printing by fused deposition modeling of single- and multi-compartment hollow systems for oral delivery – A review. International Journal of Pharmaceutics. 15 april 2020;579:119155.

7. Araújo MRP, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha-Filho M. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. Pharmaceutics. mars 2019;11(3):128.

8. Goyanes A, Kobayashi M, Martínez-Pacheco R, Gaisford S, Basit AW. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. International Journal of Pharmaceutics. 30 november 2016;514(1):290–5.

9. Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, m.fl. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. International Journal of Pharmaceutics. 30 december 2015;496(2):414–20.

10. Hussain A, Mahmood F, Arshad MS, Abbas N, Qamar N, Mudassir J, m.fl. Personalised 3D Printed Fast-Dissolving Tablets for Managing Hypertensive Crisis: In-Vitro/In-Vivo Studies. Polymers. december 2020;12(12):3057.

11. Gültekin HE, Tort S, Acartürk F. An Effective Technology for the Development of Immediate Release Solid Dosage Forms Containing Low-Dose Drug: Fused Deposition Modeling 3D Printing. Pharm Res. 27 juni 2019;36(9):128.

12. Gioumouxouzis CI, Baklavaridis A, Katsamenis OL, Markopoulou CK, Bouropoulos N, Tzetzis D, m.fl. A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 30 juli 2018;120:40–52.

13. Cailleaux S, Sanchez-Ballester NM, Gueche YA, Bataille B, Soulairol I. Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. Journal of Controlled Release. 10 februari 2021;330:821–41.

14. Charoo NA, Ali SFB, Mohamed EM, Kuttolamadom MA, Ozkan T, Khan MA, m.fl. Selective laser sintering 3D printing - an overview of the technology and pharmaceutical applications. Drug Dev Ind Pharm. 02 juni 2020;46(6):869–77.

15. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. Int J Pharm. 30 augusti 2020;586:119594.

16. Thakkar R, Jara MO, Swinnea S, Pillai AR, Maniruzzaman M. Impact of Laser Speed and Drug Particle Size on Selective Laser Sintering 3D Printing of Amorphous Solid Dispersions. Pharmaceutics. augusti 2021;13(8):1149.

17. Mohamed EM, Barakh Ali SF, Rahman Z, Dharani S, Ozkan T, Kuttolamadom MA, m.fl. Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology. AAPS PharmSciTech. 13 augusti 2020;21(6):232.

18. Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. Int J Pharm. 25 april 2018;541(1–2):101–7.

19. Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, m.fl. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. Pharmaceutics. februari 2020;12(2):110.

20. Thakkar R, Zhang Y, Zhang J, Maniruzzaman M. Synergistic application of twin-screw granulation and selective laser sintering 3D printing for the development of pharmaceutical dosage forms with enhanced dissolution rates and physical properties. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 01 juni 2021;163:141–56.

21. Goyanes A, Scarpa M, Kamlow M, Gaisford S, Basit AW, Orlu M. Patient acceptability of 3D printed medicines. International Journal of Pharmaceutics. 15 september 2017;530(1):71–8.

22. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, m.fl. I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets. Pharmaceutics. 17 november 2020;12(11):E1100.

23. Fastø MM, Genina N, Kaae S, Kälvemark Sporrong S. Perceptions, preferences and acceptability of patient designed 3D printed medicine by polypharmacy patients: a pilot study. Int J Clin Pharm. 01 oktober 2019;41(5):1290–8.