

# Impression 3D de médicaments

Violaine DELANNOY

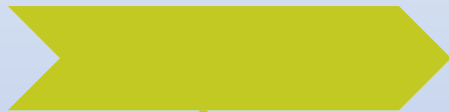
Unité de production des médicaments  
CHU Nîmes (France)



# L'impression 3D pour la fabrication de médicaments

# Développement de l'I3D

1980



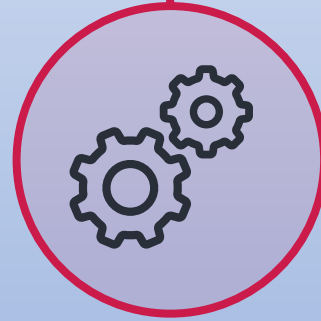
Invention de l'impression 3D par stéréolithographie frittage laser

1990



Invention de l'impression 3D par dépôt de matière fondue par Stratasys

2008 -2009



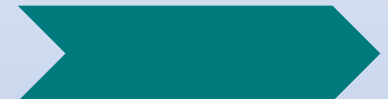
Les principaux brevets concernant l'impression 3D expirent.  
Dispositif médicaux  
Première prothèse imprimée

2014



Médicaments  
Premières formes orales fabriquées par impression 3D

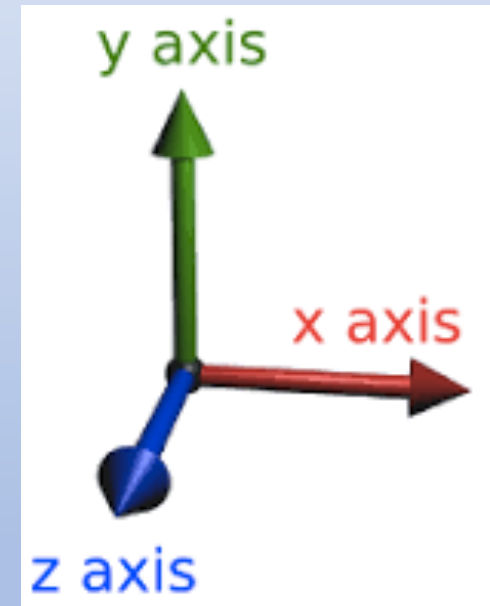
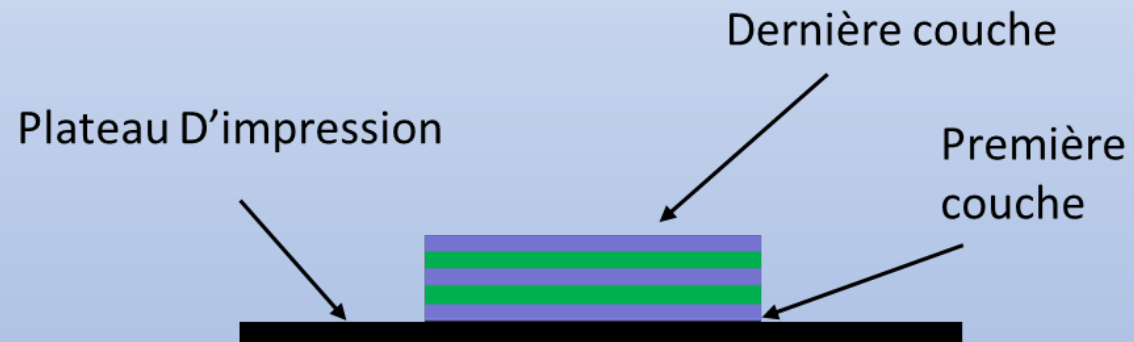
2019



Médicaments  
1<sup>er</sup> Essai clinique forme orale produite au sein d'une Pharmacie d'un établissement de santé

# La technique de l'I3D?

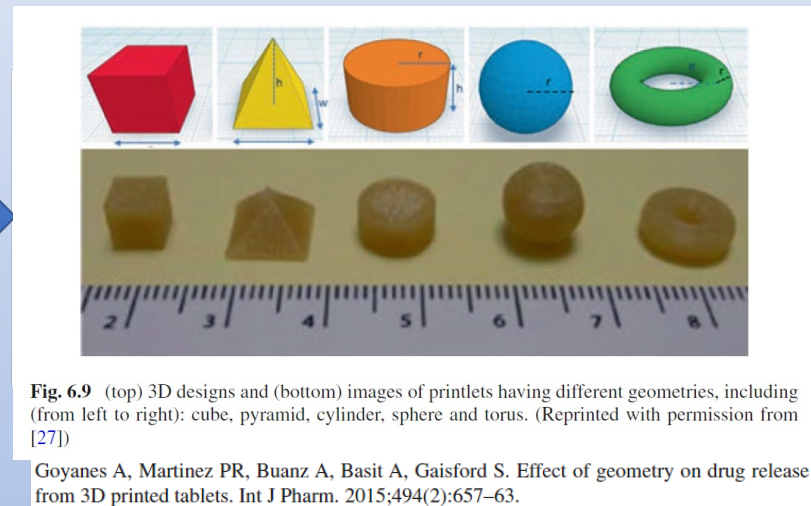
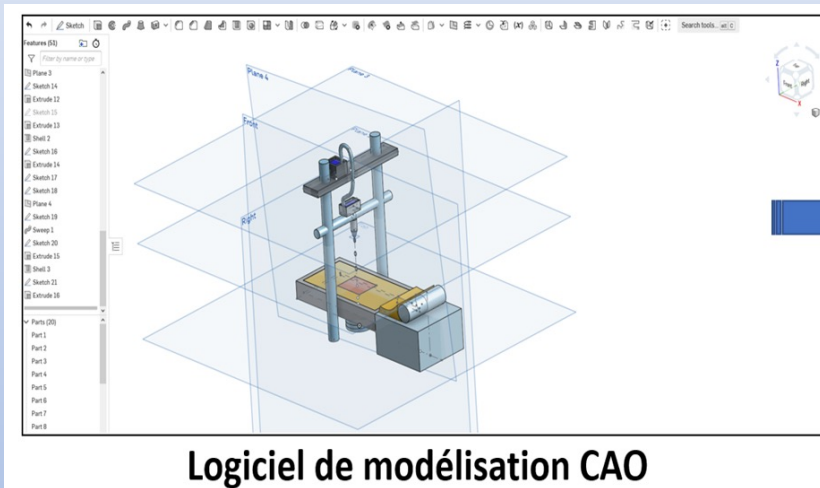
## Fabrication additive en 3 Dimensions



# La technique de l'I3D?

## Les étapes:

### 1- Conception numérique du produit: Logiciel CAD (*Computer-aided Design*)



### 2- Matière première → produit intermédiaire: Mélange PA/excipient (filament, poudre, gel...)

### 3- Impression – dépôt

### 4- +/- Post traitement (séchage)



# Les techniques d'I3D

## 6 principales techniques pour la fabrication de médicaments:

### Projection de liant

- ✓ Jet d'encre sur lit de poudre

### Fusion sur lit de poudre

- ✓ Frittage laser sélectif (SLS)

### Extrusion

- ✓ Dépôt de matière fondue (FDM)
- ✓ Extrusion de semi-solide (SSE)
- ✓ Extrusion directe de poudre (EDP)

### Photopolymérisation

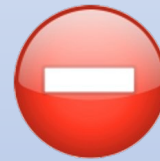
- ✓ Stéréolithographie (SLA)

# Jet d'encre sur lit de poudre



- **Haute porosité**

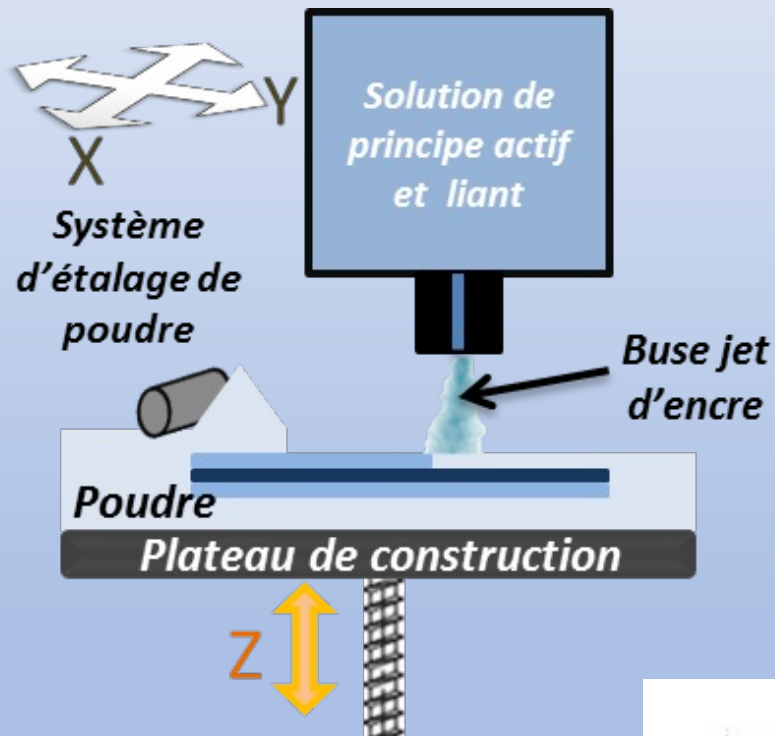
- Impression à T°C ambiante
- Dose importante de principe actif
- Poudre: Mélange standard d'un Principe actif et d'excipients



- **Post traitement important (séchage)**

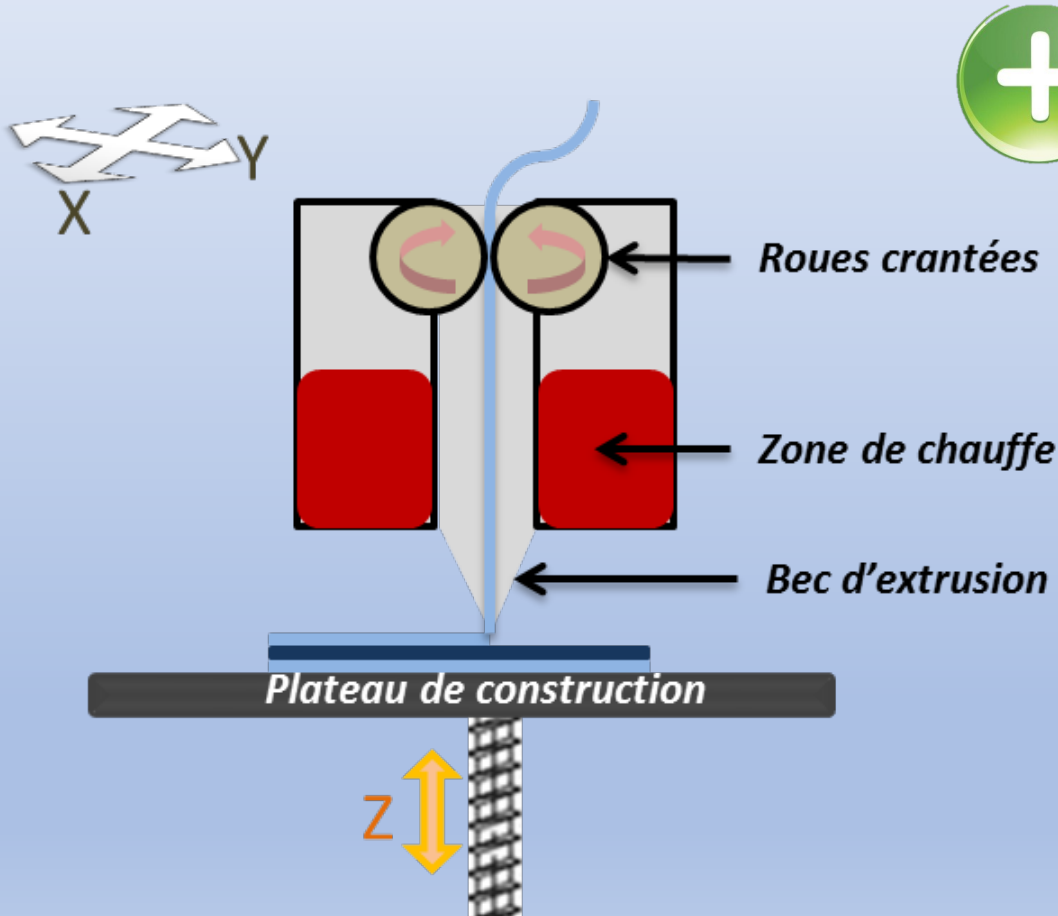
- **Procédé industriel**

- Utilisation d'une poudre
- Faible résolution
- Résistance mécanique des formes orales limitée
- Viscosité de la solution d'encre

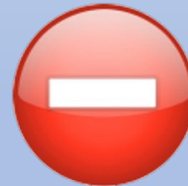


Approuvé par la FDA en 2015

# Dépôt de Filaments Fondus (FDM)



- Faible coût de la machine grand public
- **Pas ou peu de post traitement**
- **Possibilité d'ajouter jusqu'à 50% de principe actif**
- Pas de solvant

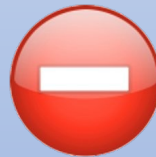
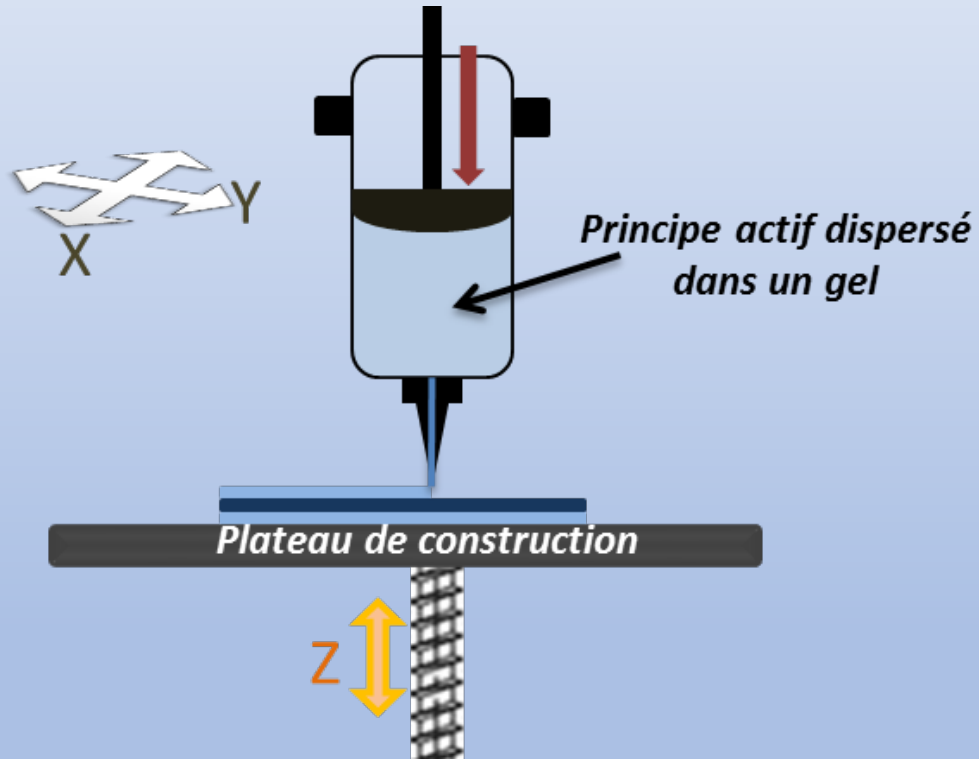


- **Fabrication des filaments complexe**
- Propriétés mécaniques du filament à maîtriser
- **Température élevée d'impression**
- Temps de désagrégation des formes obtenues

# Extrusion de Semi-Solide (SSE)



- **Faible température d'impression**
- Création de produits poreux si désiré
- Large choix de matières premières pour formulation du gel
- **Simplicité de la technologie**



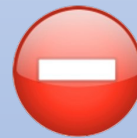
- **Post traitement**
- Propriété rhéologique et viscosité du gel
- + faible résolution que FDM
- Utilisation de solvants

# Extrusion direct de poudre (DE)



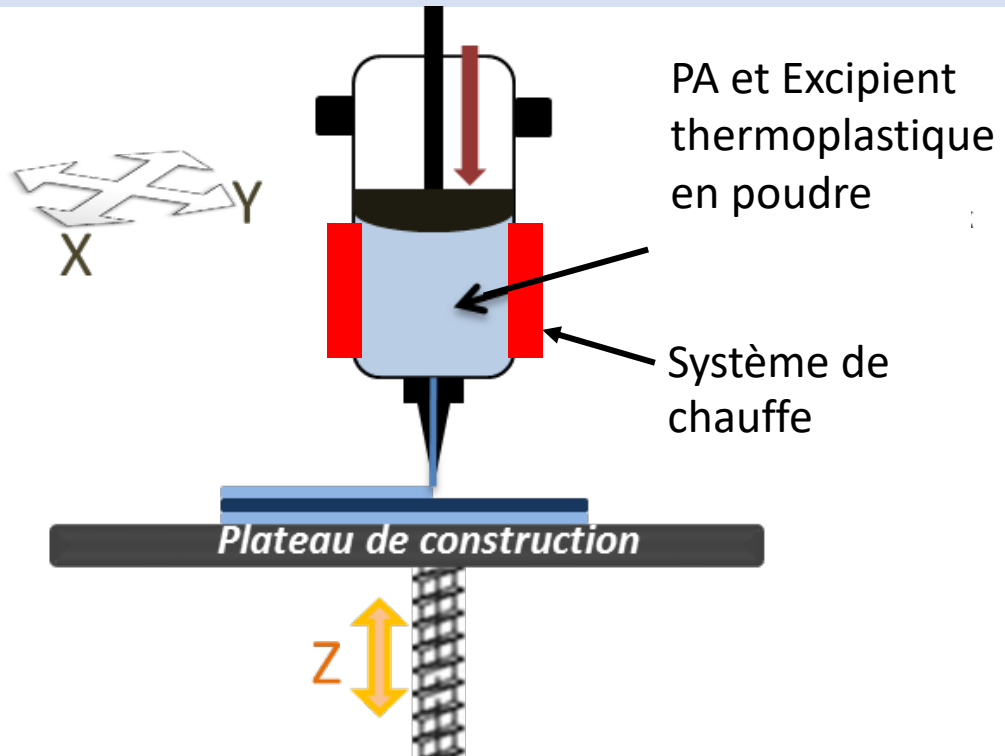
## • Facilité de fabrication vs filament

- Pas de post traitement
- Possibilité de contrôler l'état cristallin ou amorphe du Principe Actif
- Possibilité d'ajouter jusqu'à 50% de principe actif
- Pas de solvants

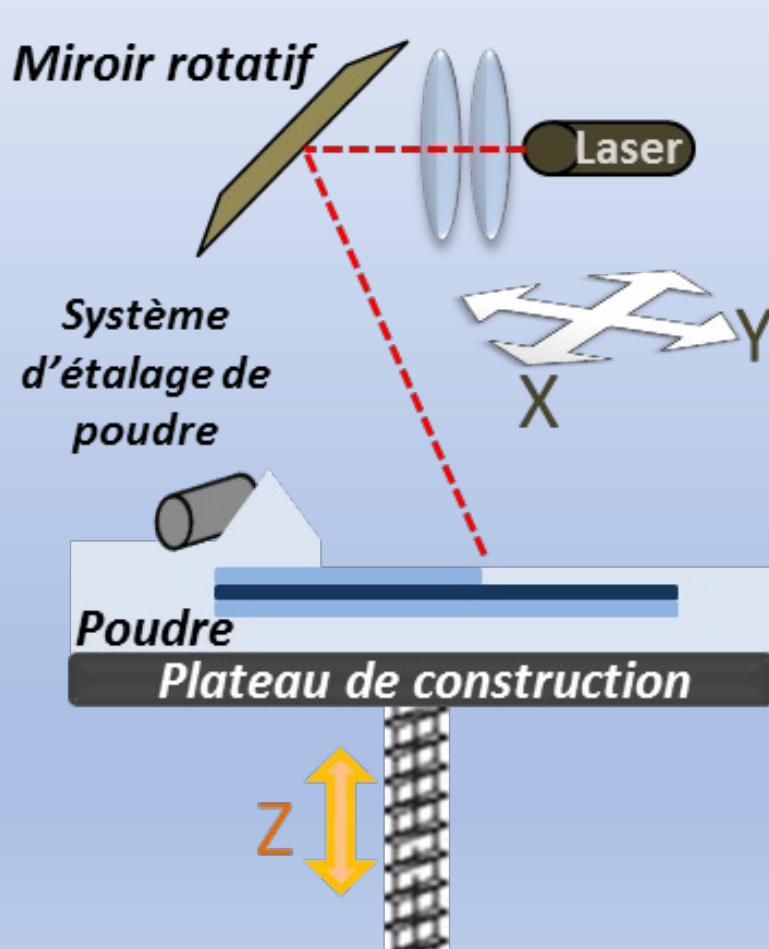


## • Température élevée d'impression

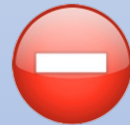
- Temps de désagrégation des formes obtenues



# Frittage laser/Selective Laser Sintering (SLS)

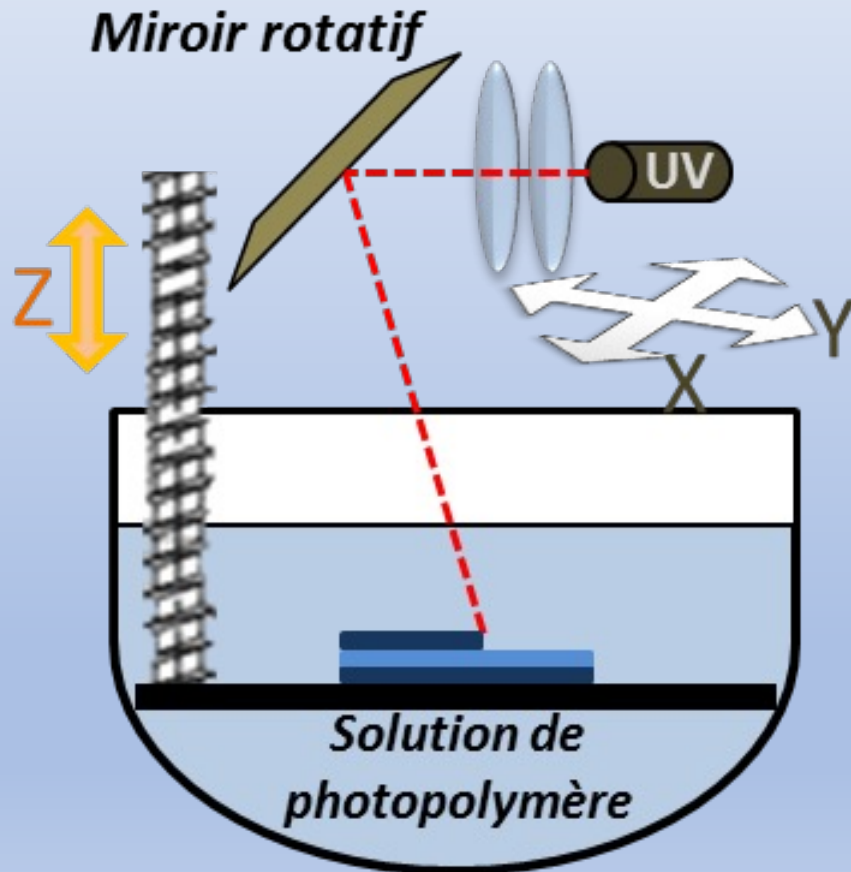


- **Création d'objet poreux en modulant la vitesse du faisceau**
- **Haute résolution**
- Pas de solvants
- Pas de produit intermédiaire → mélange de poudre

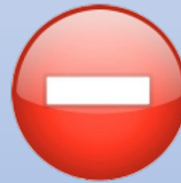


- **Post traitement**
- **Risque de dégrader les matériaux (laser)**
- Granulométrie des poudres à contrôler (Population de particules monodisperse)

# Stéréolithographie (SLA)

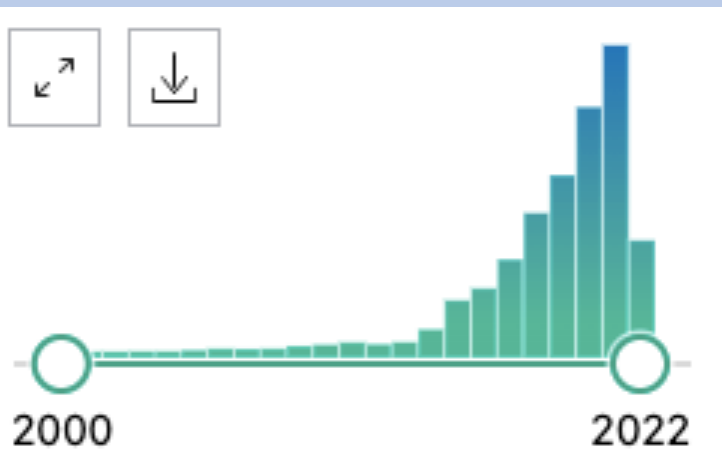
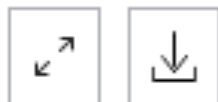


- **Haut niveau de précision (10 $\mu$ m)**
- Pas de poudre
- Faible échauffement pendant l'impression



- **Faible disponibilité de polymères photosensibles pour un usage pharmaceutique**
- Utilisation de solvants, liquides
- Post traitement
- Résidus de monomères
- Résines photosensibles → stabilité de la formulation?

# En recherche?



| Dosage Form                   | Technique | API               | Excipients  | Breaking Force (N)  | Friability (%)   | Ref  |
|-------------------------------|-----------|-------------------|---|---|--|------|
| Orally disintegrating tablets | SLS       | Paracetamol       | HPMC E5 (92%)<br>Gold pigment (3%)  | 144.3 (100 mm/s)<br>52.7 (200 mm/s)<br>15.7 (300 mm/s)  | -  | [69] |
|                               |           |                   | Copovidone VA 64 (92%)<br>Gold pigment (3%)   | 171.2 (100 mm/s)<br>27.3 (200 mm/s)<br>13.7 (300 mm/s)  |  |      |
| Tablets                       | SSE       | Carbamazepine     | HPβCD (72.1%)<br>HPMC F4M (3.9%)  | 35  | 1.8  | [67] |
|                               | Extrusion | Paracetamol       | PVP K25<br>NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> and Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub><br>NaCCS | 78.1  | 0.54   | [71] |
| Tablets (mesh geometry)       | Extrusion | Paracetamol       | PVP K25<br>NaCCS<br>Starch  | 24.67   | 0.65 (mesh)  | [72] |
| Tablets                       | TE        | Puerarin          | PEG 4000/API (3:1)<br>PEG 4000/API (4:1)<br>PEG 4000/API (5:1)<br>PEG 4000/API (6:1)      | 79<br>93<br>118<br>138  | 0.23<br>0.21<br>0.23<br>0.16                                       | [73] |
|                               |           |                   | SLS   | Clindamycin palmitate HCl   | Copovidone VA 64<br>MCC<br>LMH<br>Blue pigment<br>Iron (III) Oxide |      |
| Tablets                       | FDM/HME   | Captopril         | HPC SL<br>PEG 6000<br>Sodium starch glycolate   | 406.4   | 0  | [75] |
|                               |           |                   | HPC SL<br>PEG 6000<br>NaCCS   | 409.9   |  |      |
| Gaplets                       | FDM/HME   | Theophylline      | HPC-SSL<br>Triacetin  | 227.5 (0.0 mm)<br>135 (0.2 mm)<br>77.5 (0.4 mm)<br>53.6 (0.6 mm)<br>37.9 (0.8 mm)<br>25.2 (1.0 mm)<br>16.7 (1.2 mm) | 0  | [76] |
| Tablets                       | BJ        | Amitriptyline HCl | LMH<br>PVP K30<br>Di-Calcium phosphate anhydrate  | 35-49   | < 0.87   | [77] |

# En clinique?



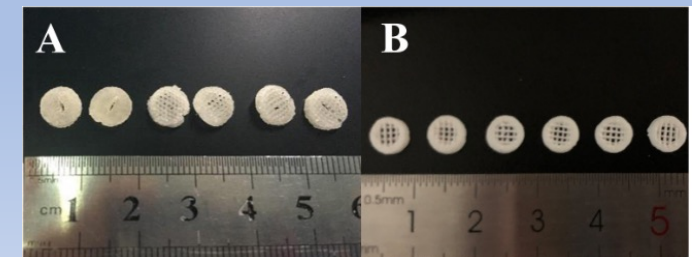
- 3 études cliniques monocentrique
- Sur petits échantillons

- **USA, 2016**
- Levetiracetam
- **Jet d'encre sur poudre** → comprimés pour suspension buvable (> 4 ans)
- Désintégration < 11s
- Comparaison PK imprimés vs comprimés (1g)

- **Espagne, 2019**
- Isoleucine pour traitement maladie du sirop d'érable
- **SSE** → gomme à mâcher pédiatrique

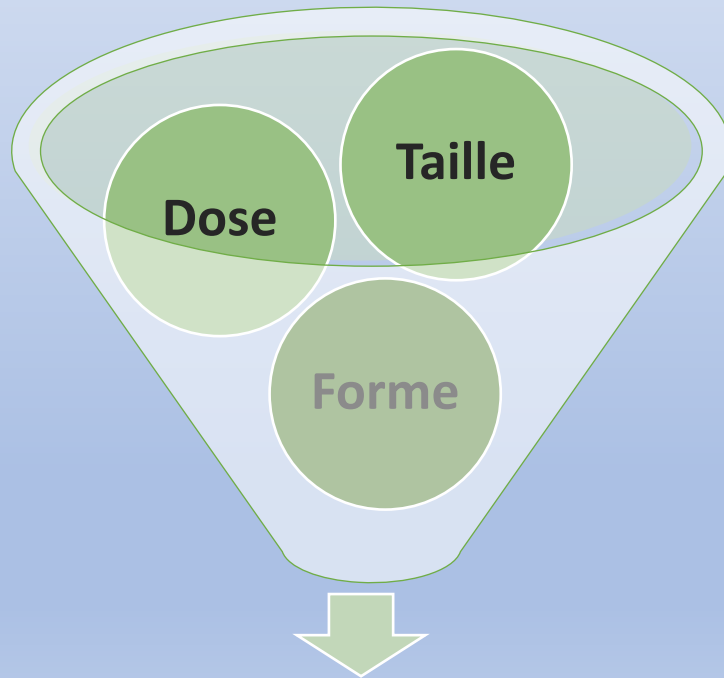


- **Chine, 2020**
- Spironolactone et hydrochlorothiazide
- **SSE**
- Comparaison imprimés vs comprimés coupés



# Intérêt de l'I3D pour la fabrication de médicaments?

- Procédés variés et complémentaires
- Adaptés à des activités hospitalières (techniques d'extrusion)



Médecine personnalisée

## ✓ Formulations galéniques:

- Cinétique de libération (LI, LP)
- Formes orodispersibles, muco-adhésives, gomme à mâcher...
- *Polypill*

➡ Favoriser la compliance

# Retour d'expérience CHU Nîmes

- **Fusion de filament (FDM) : Imprimés d'amiodarone à visée pédiatrique**
- **Extrusion de semi-solide (SSE): Qualification d'un équipement**





# Fusion de filament (FDM) : Imprimés d'amiodarone à visée pédiatrique

2019 - 2020

# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique

## Contexte

Utilisation de l'amiodarone dans le traitement des troubles du rythme de cardiaque chez le nouveau-né et l'enfant: 500 puis 250mg/m<sup>2</sup>



Seule forme orale disponible: Comprimés à 200 mg



Préparation magistrale/hospitalière

## Expérimentation

- 1- Etude de faisabilité de la production d'imprimés 3D d'amiodarone à partir d'un filament produit par un industriel
- 2- Comparaison des doses préparées: forme buvable, gélules, imprimés 3D

# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique

## Fabrication du filament



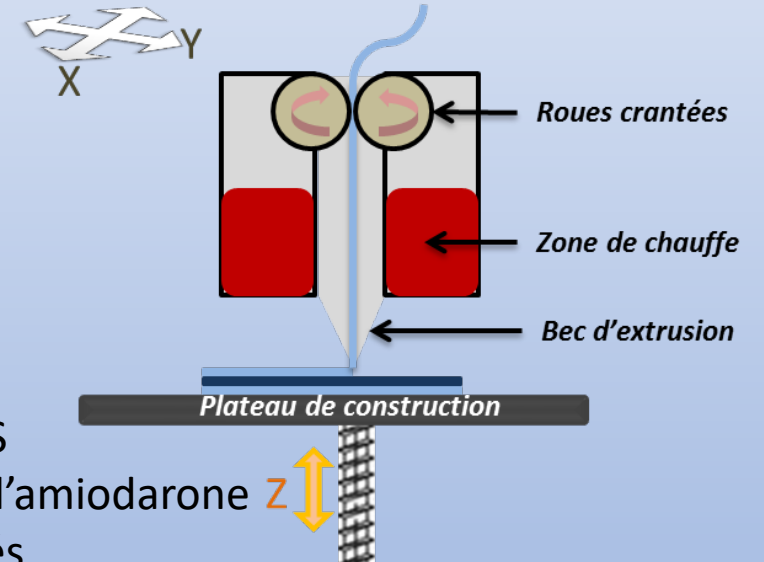
Libération de la matière première

Développement de la formulation

Fabrication du filament



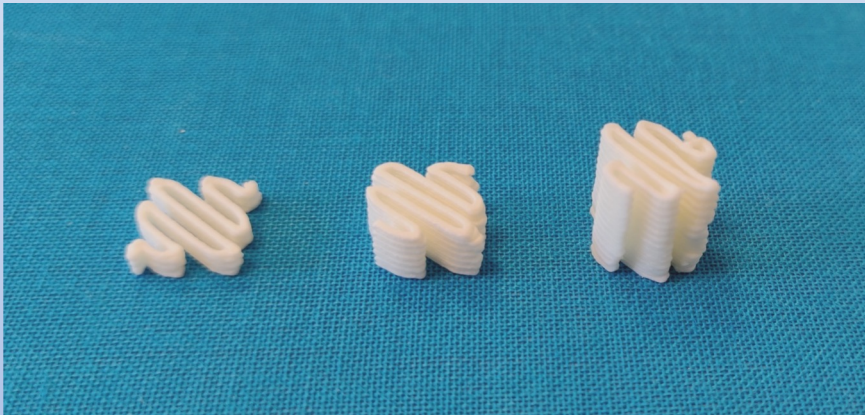
## Fabrication des imprimés



- Imprimante: Prusa® MK3S
  - 25, 140 and 200mg d'amiodarone
  - 3 Lots de 25 imprimés
  - 3 manipulateurs
- Contrôles (Pharm. Eur.)
  - Uniformité de Masse
  - Uniformité de Teneur

# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique – Partie 1

## Résultat imprimés 3D d'amiodarone



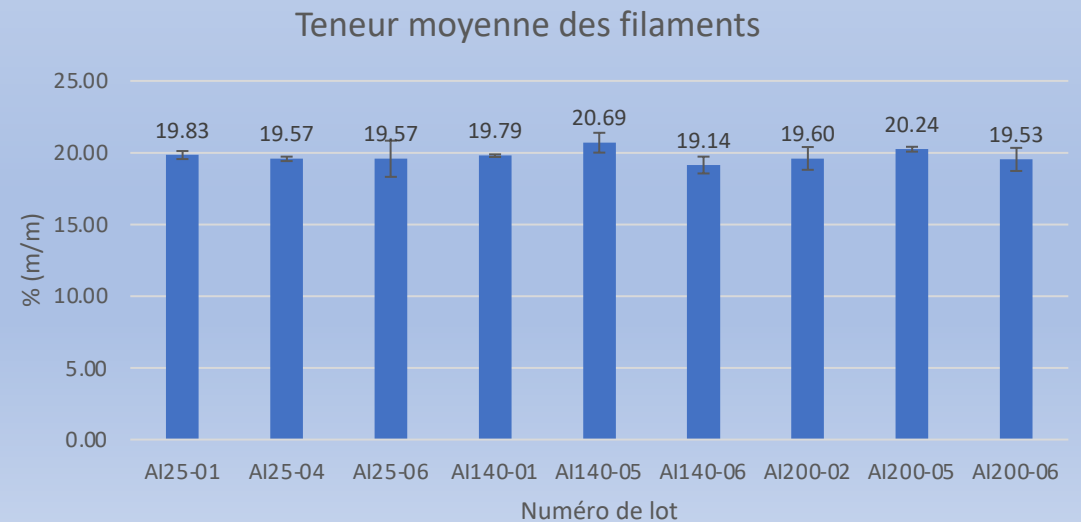
- Durée de production de 25 imprimés  
25 mg : 21 min  
140 mg : 110 min  
200mg: 156 min

### ➤ Uniformité de masse

- 9 lots conformes
- RSD < 4%

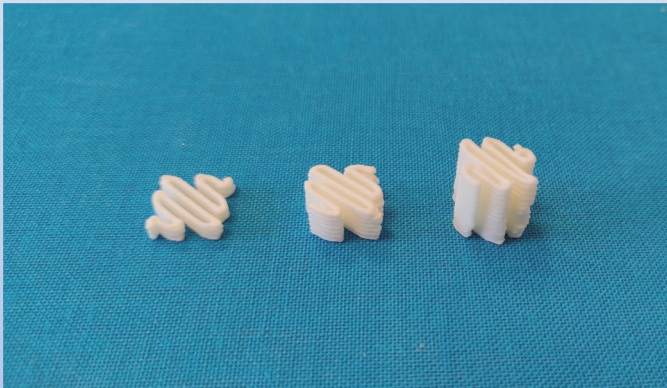
### ➤ Uniformité de teneur

- 9 lots conformes



# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique – Partie 2

## Matériel et méthode – Comparaison des formes pharmaceutiques



### Imprimés d'amiodarone

- 25mg
- 140mg
- 200mg



### Suspension d'amiodarone

- 50mg/ml

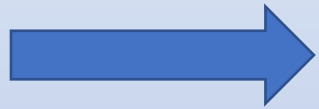


### Gélules d' amiodarone

- 5mg
- 20mg
- 50mg
- 70mg

# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique – Partie 2

## Matériel et méthode – Comparaison des formes pharmaceutiques



*Simulation des doses préparées dans un service de néonatalogie*

- 3 doses préparées: 25, 140 et 200 mg
- 3 puéricultrices du service



Protocole défini

- Imprimés et gélules désagrégés dans solvant
- Prélèvement du volume (forme buvable)
- => **Suspension orale dans une seringue orale (OS)**

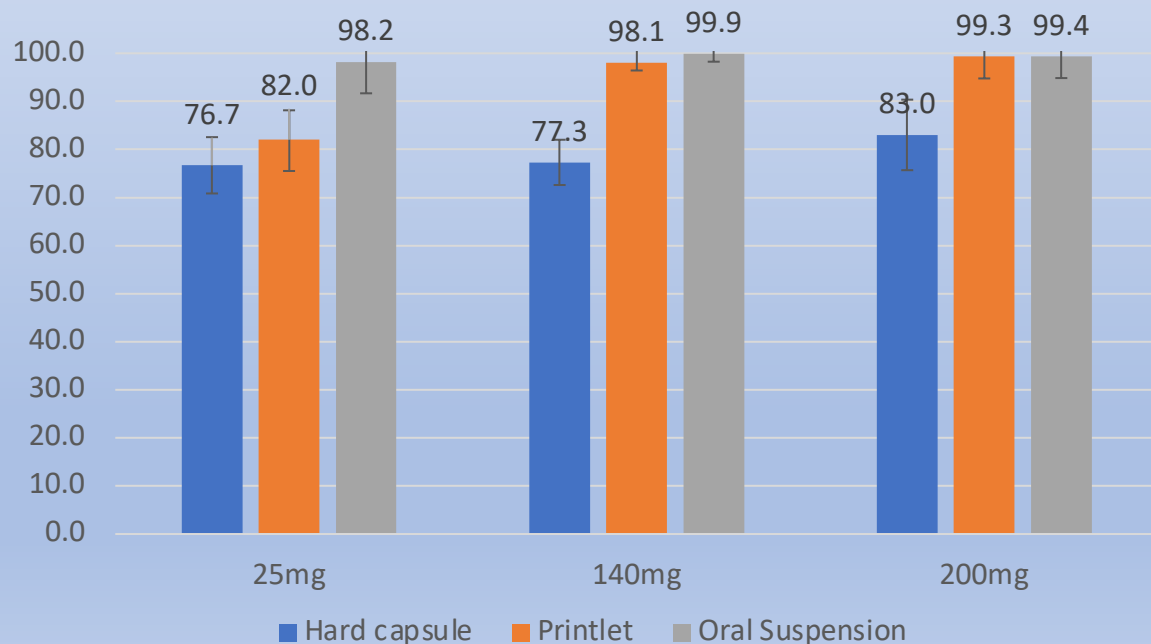
### ➤ **Contrôle des seringues orales**

- Au sein du laboratoire des contrôles pharmaceutiques du CHU (HPLC-UV)
- Dans les 3 heures qui suivent l'essai en service

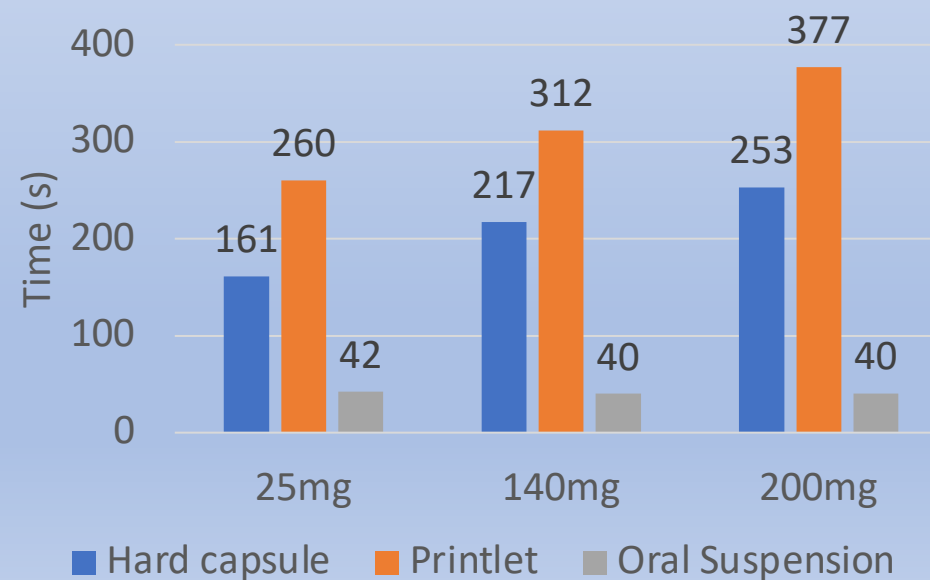
# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique – Partie 2

## Résultats – Comparaison des formes pharmaceutiques

Différence entre la dose cible et la dose obtenue (%)

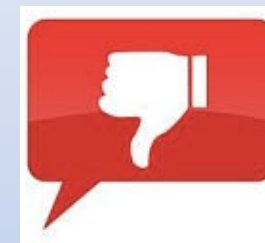


Durée de préparation des SO



# Imprimés 3D d'amiodarone à visée pédiatrique

## Discussion - Conclusion



- **Lots conformes**
- **Simplicité d'utilisation**
  - 1 heure de formation
- **Maitrise de la teneur du filament**
  - Nécessité de l'Uniformité de teneur ?
- **Précision I3D vs Gélule**
- **Sécurise vs Solution Buvable**
- **Imprimantes inadaptées**
- **Nécessité de développer des imprimantes BPP/BPF**
- **Absorption Amiodarone I3D à 25 mg**
  - *Impératif d'étudier l'administration jusqu'au patient*
- **Temps de préparation I3D vs SB**

# 3D extrusion de semi-solide (SSE): Qualification d'un équipement

2022



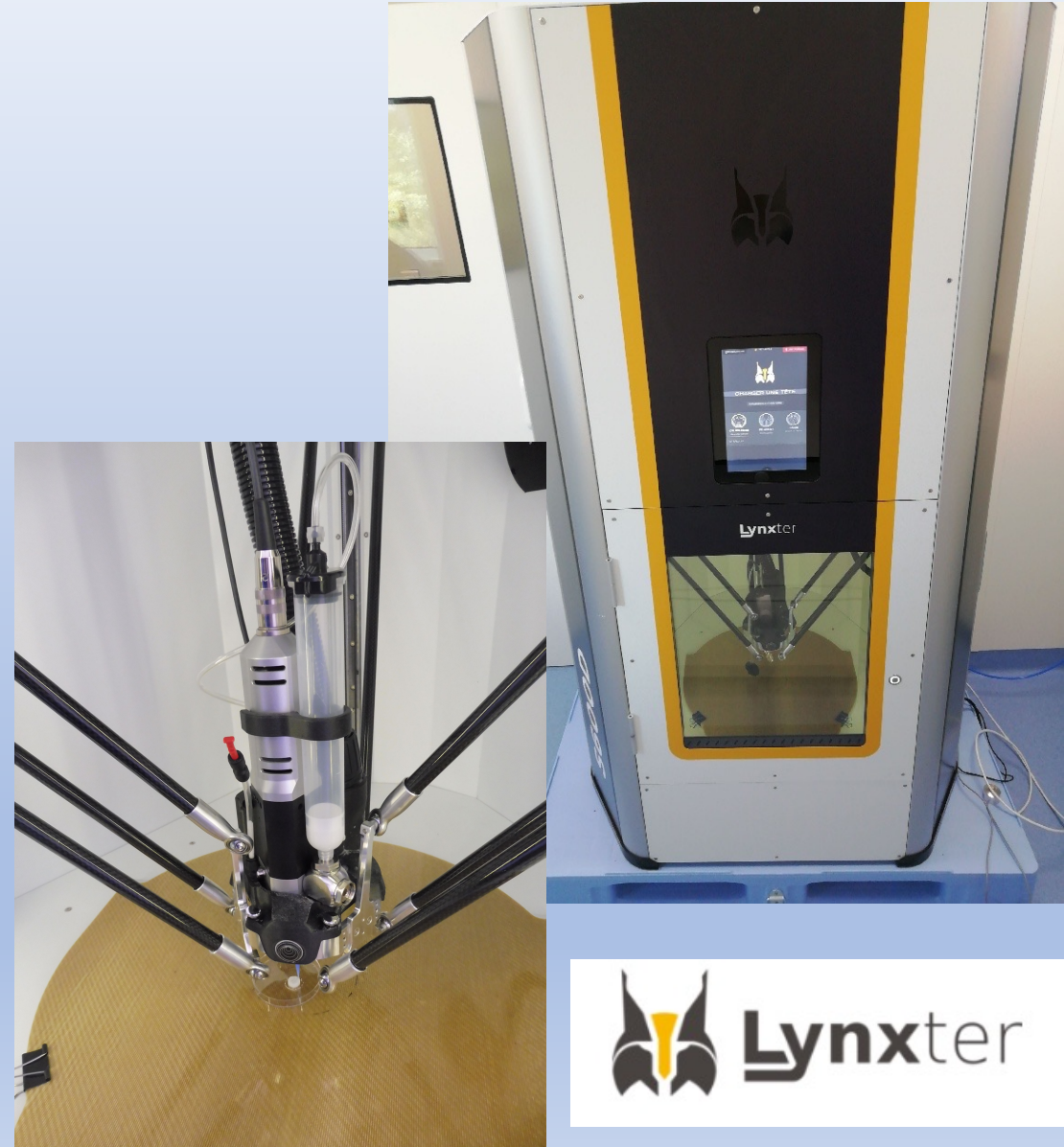
# Qualification d'une I3D

## Contexte

- Installation de l'I3D en avril 2022 Modèle S600D (Lynxter)
- Equipement BPF, têtes d'impression FDM et SSE

## Expérimentation

- 1- Mise au point d'une formulation pour SSE sans principe actif
- 2- Répétabilité de l'appareil et caractérisation des imprimés obtenus

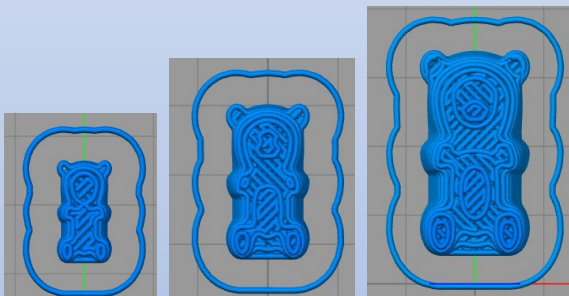
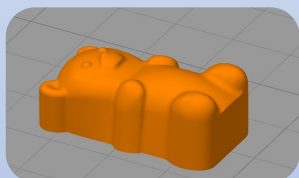


# Qualification d'une I3D

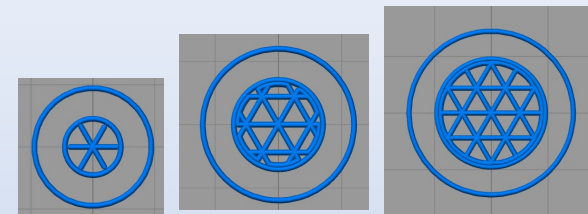
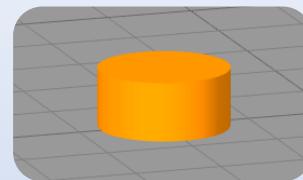
## Matériel et méthode

### 1- Paramétrage

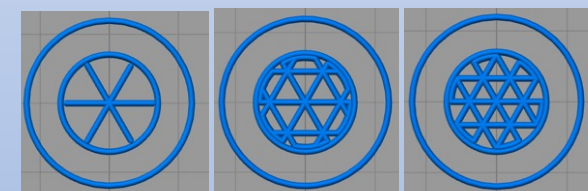
Conception numérique des imprimés



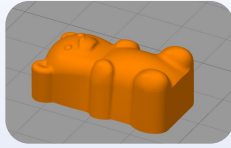
|                                     |             |              |              |
|-------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| <b>X</b> (largeur) mm               | <b>4</b>    | <b>6</b>     | <b>8</b>     |
| <b>Y</b> (longueur) mm              | <b>7,48</b> | <b>11,22</b> | <b>14,96</b> |
| <b>Z</b> (épaisseur) mm             | <b>3,34</b> | <b>5,01</b>  | <b>6,68</b>  |
| <b>I</b> (densité de remplissage) % | 90          | 90           | 90           |



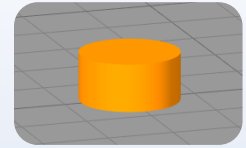
|                                     |          |            |           |
|-------------------------------------|----------|------------|-----------|
| <b>X</b> (largeur) mm               | <b>5</b> | <b>7,5</b> | <b>10</b> |
| <b>Y</b> (longueur) mm              | <b>5</b> | <b>7,5</b> | <b>10</b> |
| <b>Z</b> (épaisseur) mm             | <b>2</b> | <b>3</b>   | <b>4</b>  |
| <b>I</b> (densité de remplissage) % | 60       | 60         | 60        |



|                                     |           |           |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>X</b> (largeur) mm               | 7,5       | 7,5       | 7,5       |
| <b>Y</b> (longueur) mm              | 7,5       | 7,5       | 7,5       |
| <b>Z</b> (épaisseur) mm             | 3         | 3         | 3         |
| <b>I</b> (densité de remplissage) % | <b>40</b> | <b>60</b> | <b>80</b> |



# Qualification d'une I3D

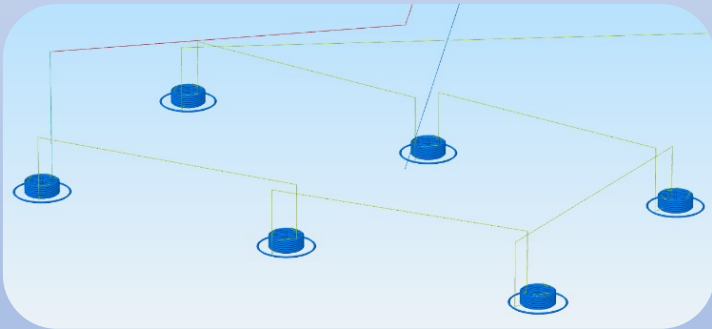


## Matériel et méthode

### 2- Formulation

10% (m/v) Glycolys® (glycolate d'amidon sodique)  
5% (m/v) AcDiSol® (Croscarmellose sodium)  
85% (m/v) eau pure

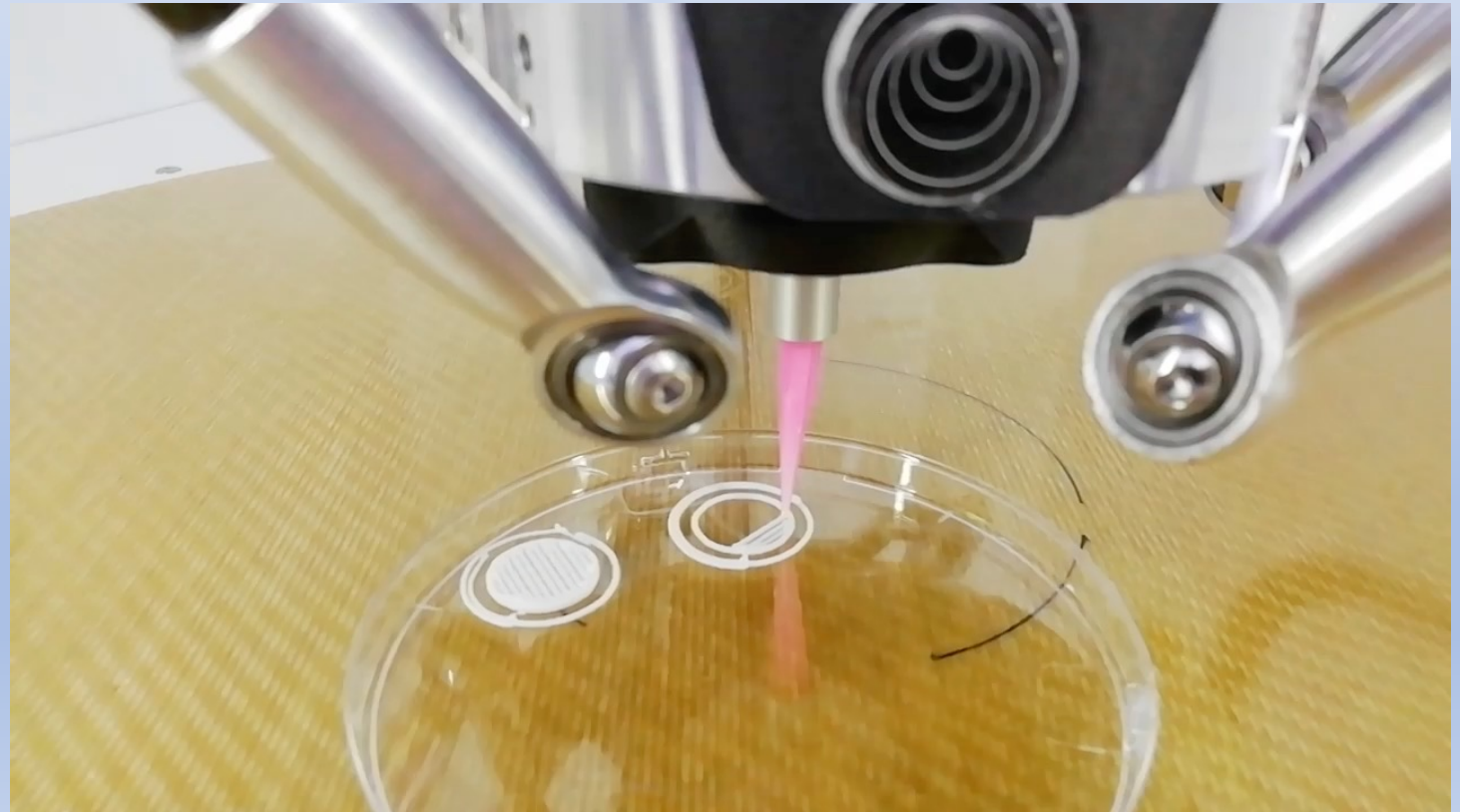
### 3- Impression

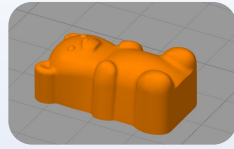


1 lot de n=6 imprimés par modèle

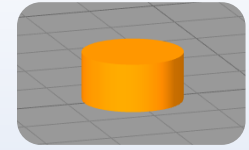


Durée d'impression?





# Qualification d'une I3D

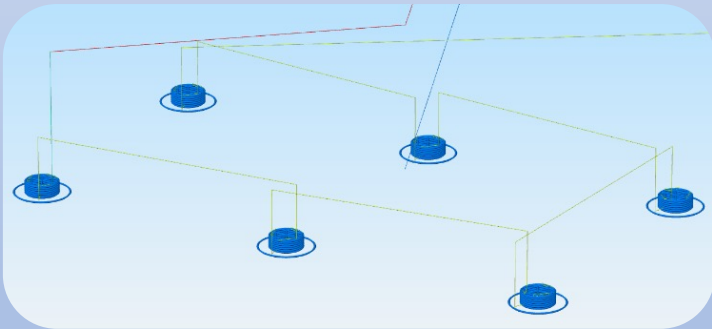


## Matériel et méthode

### 2- Formulation

10% (m/v) Glycolys® (glycolate d'amidon sodique)  
5% (m/v) AcDiSol® (Croscarmellose sodium)  
85% (m/v) eau pure

### 3- Impression



1 lot de n=6 imprimés par modèle



Durée d'impression?

### 4- Post-traitement et stockage

Enceinte climatique 25°C 60% RH  
J0 à J7



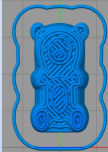

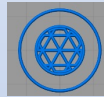
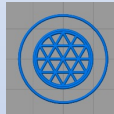
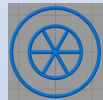
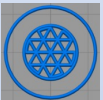










### 5- Contrôles

- Aspect (J1, J7)
  - Masse (J1, J7)
  - Dimensions (J1, J7)
- N=6
- Désagrégation (J7)
  - Dureté (J7)
- N=3

# Qualification d'une I3D

## Résultats et discussion

|    |                    | Modèle 3D imprimé   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|----|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
|    |                    | D = diamètre ou longueur (mm) I = densité de remplissage (%)                      |   |   |   |   |   |   |   |  |
|    |                    | D7,48 I90   | D11,22 I90  | D14,96 I90  | D5 I60  | D7,5 I60  | D10 I60   | D7,5 I40  | D7,5 I80  |  |
|    |                    |  |  |   |  |  |  |  |  |  |
| T0 | Durée d'impression | 26 min  | 39 min  | 52 min  | 20 min  | 25 min  | 35 min  | 26 min  | 25 min  |  |
| J7 | Aspect             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

### Aspect



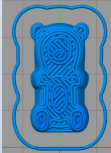

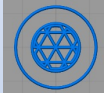
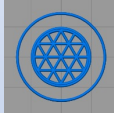
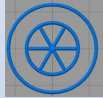
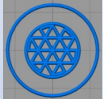
- Bonne tenue et facilement manipulable
- Post-traitement (séchage rapide) sans altération de l'imprimé

### Durée d'impression

- Proportionnel à taille de l'imprimé
- +/- Longue → vitesse d'impression à optimiser

# Qualification d'une I3D

## Résultats et discussion

|    |                              | Modèle 3D imprimé   |   |  |   |   |   |   |   |
|----|------------------------------|---|---|--|---|---|---|---|---|
|    |                              | D = diamètre ou longueur (mm) I = densité de remplissage (%)                      |   |  |   |   |   |   |   |
|    |                              | D7,48 I90   | D11,22 I90  | D14,96 I90   | D5 I60  | D7,5 I60  | D10 I60   | D7,5 I40  | D7,5 I80  |
|    |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |
| J1 | Masse<br>(Moyenne ± SD)      | 12,88 ± 0,22 mg<br>(1,70%)  | 46,97 ± 1,90 mg<br>(4,05%)  | 291,0 ± 15,9 mg<br>(5,46%)   | 4,35 ± 0,11 mg<br>(2,43%)   | 20,26 ± 0,70 mg<br>(3,43%)  | 144,4 ± 20,51 mg<br>(14,21%)  | 9,71 ± 0,11 mg<br>(1,12%)   | 21,69 ± 1,47 mg<br>(6,77%)  |
| J7 |                              | 12,77 ± 0,24 mg<br>(1,87%)  | 42,06 ± 0,15 mg<br>(0,35%)  | 96,37 ± 0,83 mg<br>(0,87%)   | 4,24 ± 0,10 mg<br>(2,34%)   | 19,32 ± 0,15 mg<br>(0,77%)  | 49,54 ± 0,65 mg<br>(1,31%)  | 9,46 ± 0,13 mg<br>(1,34%)   | 19,47 ± 0,19 mg<br>(0,97%)  |
| J7 | Dimensions<br>(moyenne ± SD) | 4,18 ± 0,03 mm  | 6,11 ± 0,21 mm  | 8,26 ± 0,07 mm   | 2,58 ± 0,04 mm  | 4,03 ± 0,10 mm  | 5,58 ± 0,13 mm  | 4,06 ± 0,09 mm  | 4,00 ± 0,03 mm  |

### Masse

- Moins de 3% de variation à J7
- Plus élevée pour les petites tailles

### Dimensions

- Diminution de moitié après séchage
- +/- 4mm → administration avant 6 ans



# Qualification d'une I3D

## Résultats et discussion

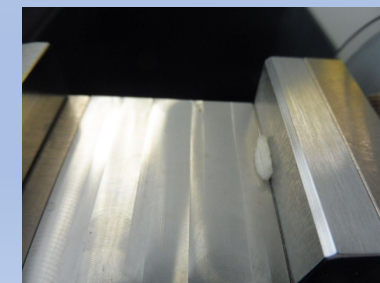
|    |                              | Modèle 3D imprimé  |                |                |               |                |                |               |               |
|----|------------------------------|--|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|    |                              | D = diamètre ou longueur (mm) I = densité de remplissage (%) |                |                |               |                |                |               |               |
|    |                              | D7,48 I90  | D11,22 I90     | D14,96 I90     | D5 I60        | D7,5 I60       | D10 I60        | D7,5 I40      | D7,5 I80      |
|    |                              |  |                |                |               |                |                |               |               |
| J7 | Désagrégation (moyenne ± SD) | 2min 06s ± 1s  | 5min 28s ± 20s | 9min 07s ± 26s | 1min 20s ± 3s | 3min 29s ± 32s | 5min 57s ± 34s | 1min 12s ± 3s | 4min 1s ± 20s |
| J7 | Dureté (N)<br>O = Overload   | O/O/O  | O/O/O          | O/O/O          | O/O/15N       | O/38N/41N      | 65N/O/O        | 12N/10N/O     | 288N/O/276N   |

### Désagrégation

- < 15 min → Ph. Eur. Non enrobés
- <3 min pour les petites tailles → Ph. Eur. Comprimés solubles et dispersibles

### Dureté

- Difficilement mesurable
- Augmente avec la densité de remplissage



# Qualification d'une I3D

## Discussion- Conclusion

### ✓ **Equipement**

- **BPF**
- Technique FDM et SSE
- **Contrôle T°C d'extrusion et de la surface d'impression**
- Enceinte fermée filtration HEPA14
- **Interface intuitive**
- Zone d'impression large → taille de lots

### ✓ **Expérimentation**

- Répétabilité des lots (tailles/formes)
- Post-traitement simple et rapide

### ✓ **Formulation**

- Désagrégation + rapide vs FDM
- Imprimés de petite taille

**Mais**

### ✓ **Equipement**

- Logiciel de paramétrage complexe
- **Nettoyage chronophage et délicat**
- Encombrement



Nouveau modèle BPF en développement date?

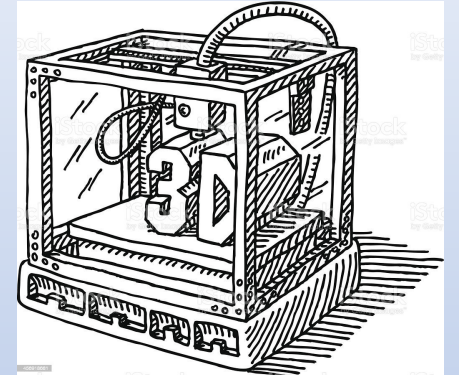
### ✓ **Prochaine étape**

- Résultats à confirmer sur plusieurs lots de plus d'unités
- Ajout de substance active (phénobarbital)

# Impression 3D pour la fabrication de médicaments

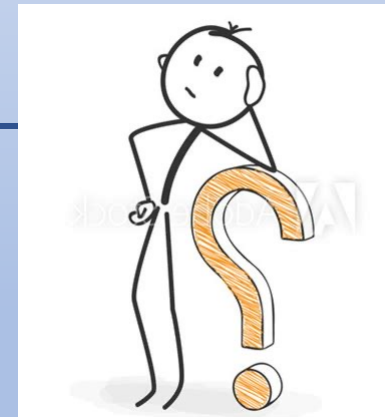
## Conclusion

- ✓ **Technologie innovante pouvant être implantée dans les Pharmacies**
- ✓ **Vers une médecine personnalisée**
  - Maladie rare, population spécifique (pédiatrie, gériatrie...)
  - Nouvelles formes pharmaceutiques



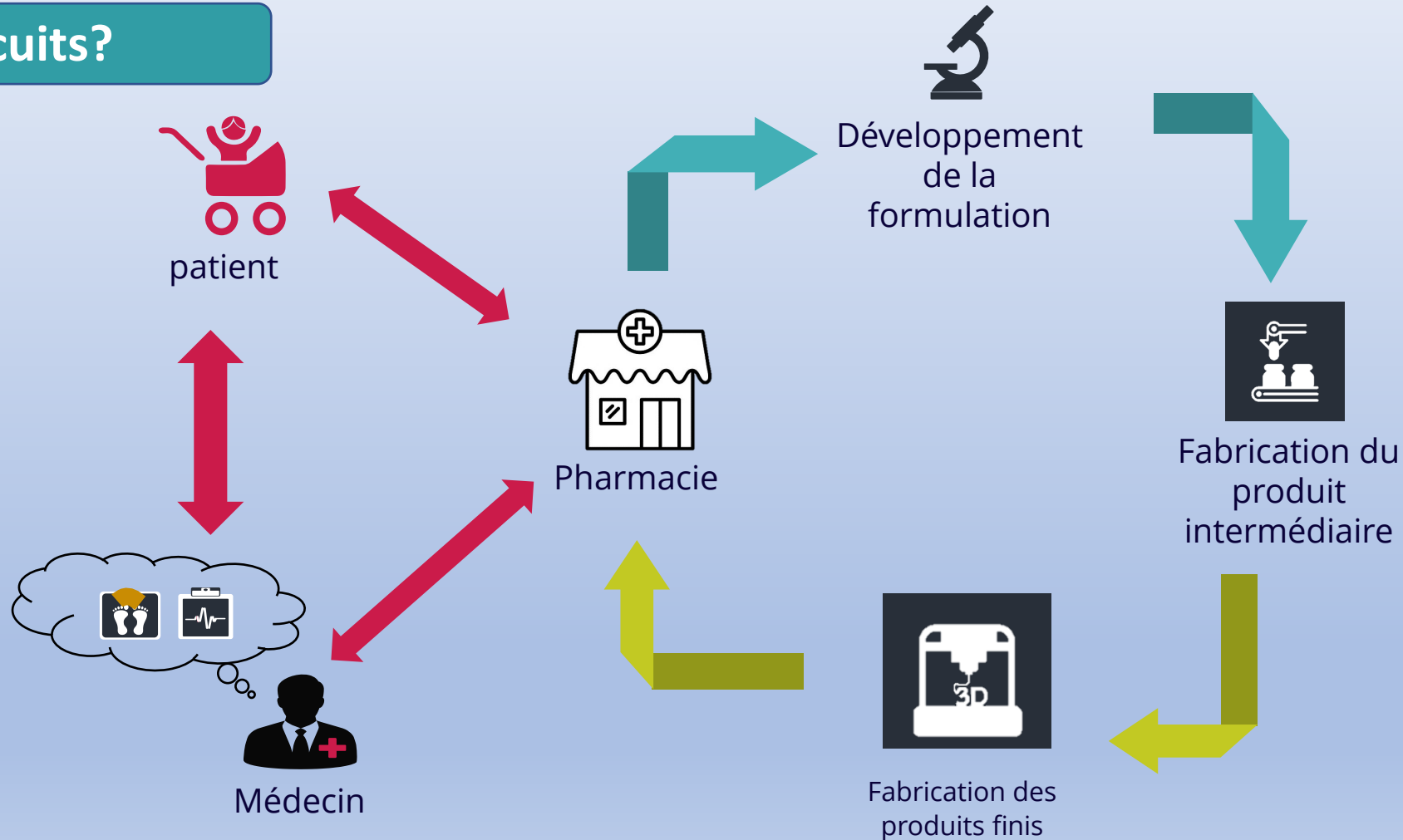
## Des besoins:

- **Equipements** BPF et dédiés à la production de médicaments
- **Réglementation**
- **Nouveaux circuits:**
  - ✓ Acteurs: industries/ Pharmacies
  - ✓ Des produits: matière première, produit intermédiaire, produit finis



# Conception et production décentralisée

## Quels circuits?



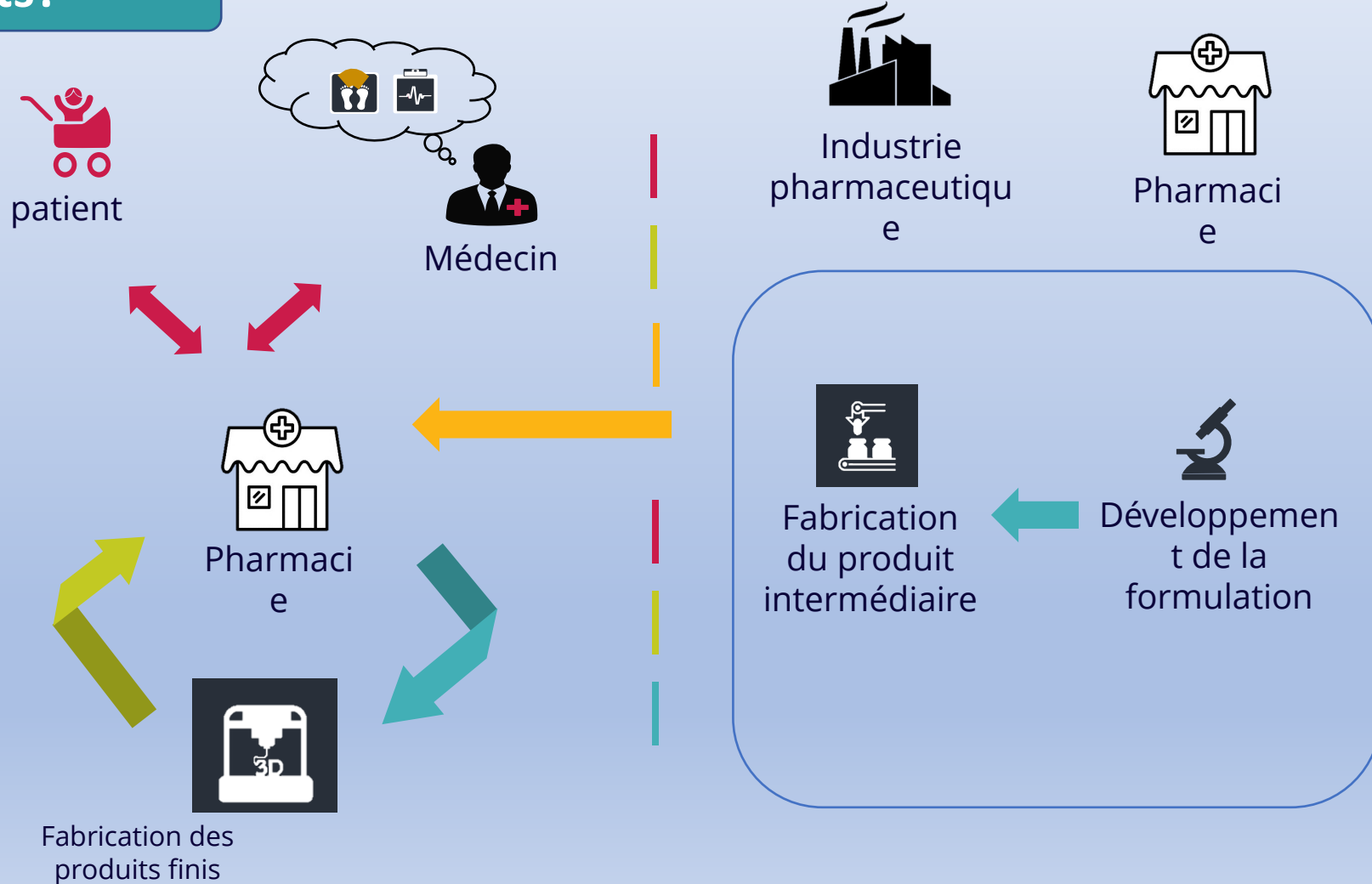
**Statut réglementaire ?**

**Techniques concernées**

- Extrusion de gel
- Extrusion directe
- Jet d'encre

# Conception centralisée production décentralisée

## Quels circuits?



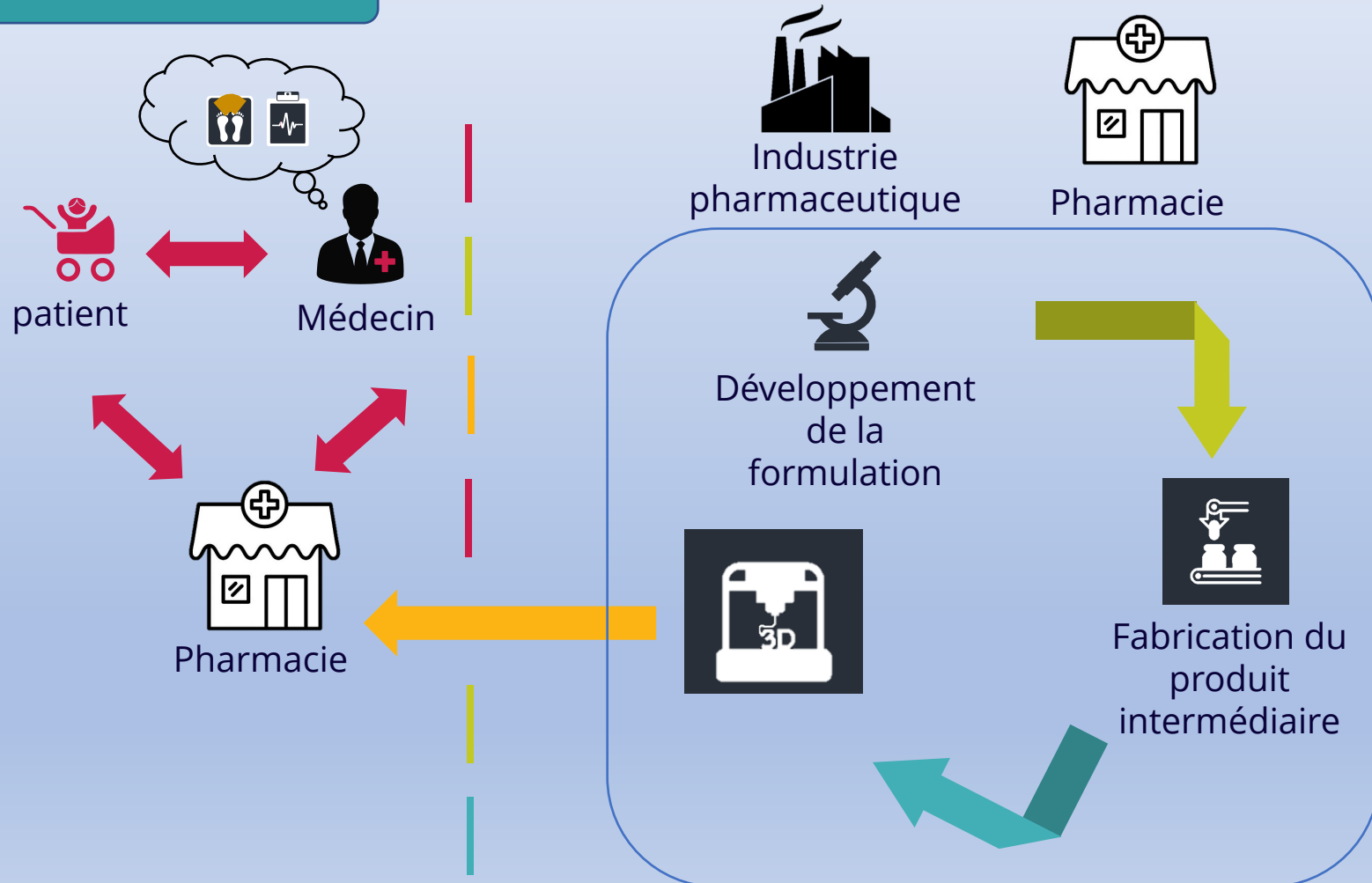
Statut réglementaire ?

Techniques concernées

- Fusion de filaments
- Extrusion de gel
- Extrusion directe de poudre
- Jet d'encre

# Conception et production centralisée

## Quels circuits?



**Statut réglementaire?**

**Techniques concernées**

- Jet d'encre sur lit de poudre
- Frittage Laser
- Fusion de filaments
- Extrusion de gel
- Extrusion directe de poudre
- Jet d'encre



Merci de votre attention

Violaine DELANNOY  
Unité de production des médicament  
CHU Nîmes (France)



Danae Karalia, Angeliki Siamidi , Vangelis Karalis and Marilena Vlachou 3D-Printed Oral Dosage Forms: Mechanical Properties, Computational Approaches and Applications, *Pharmaceutics* 2021, 13, 1401

Mengsuo Cui, Hao Pan, Yupei Su and al. Opportunities and challenges of threedimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. *Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.015>

Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *International Journal of Pharmaceutics* 2019;567:118497.

Zheng Z, Lv J, Yang W, Pi X, Lin W, Lin Z, et al. Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020;149:105293.

Boudriau S, Hanzel C, Massicotte J, Sayegh L, Wang J, Lefebvre M. Randomized Comparative Bioavailability of a Novel Three-Dimensional Printed Fast-Melt Formulation of Levetiracetam Following the Administration of a Single 1000-mg Dose to Healthy Human Volunteers Under Fasting and Fed Conditions. *Drugs R D* 2016;16:229–38.