

3D tisk

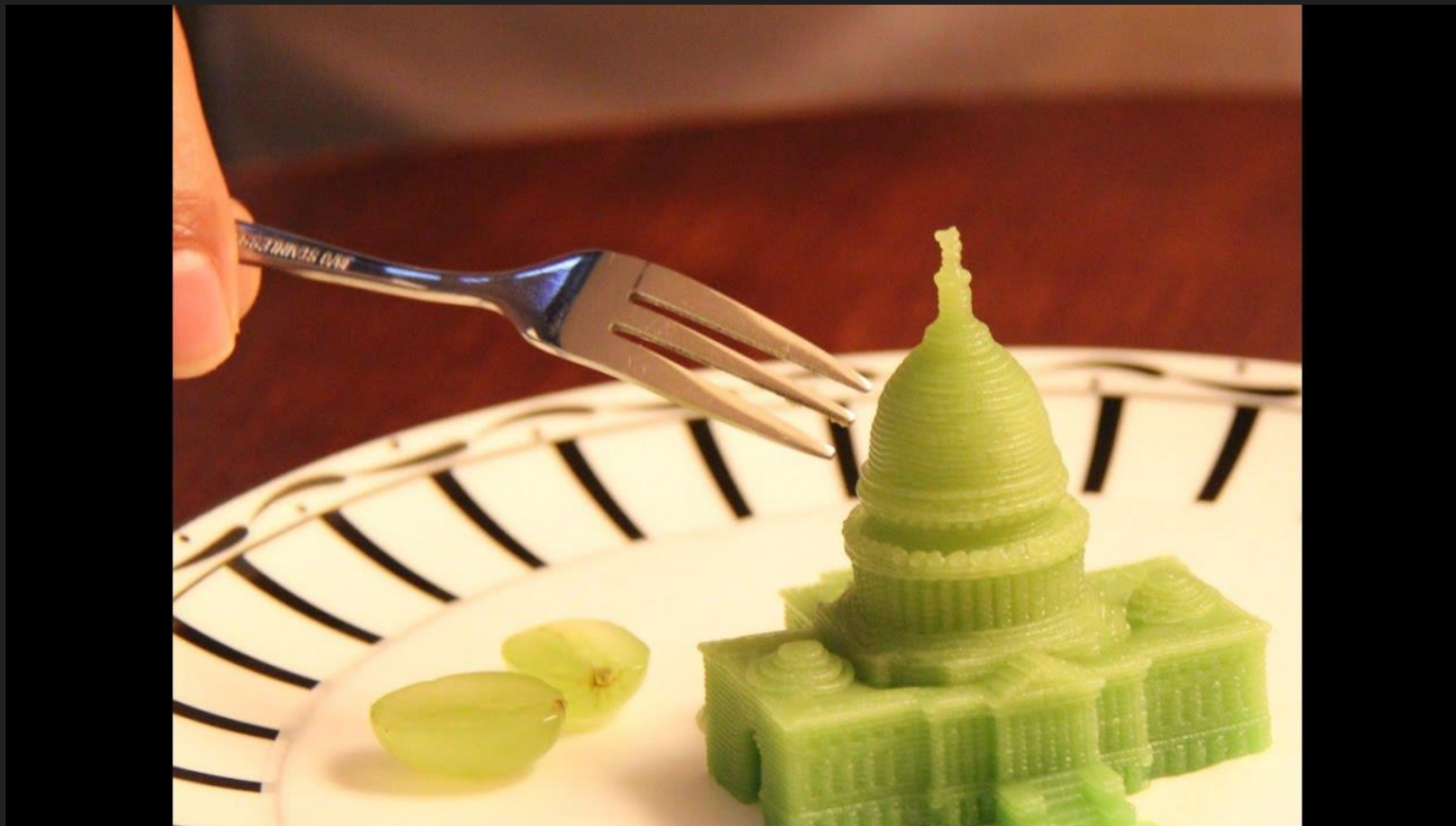
ve farmaceutické technologii

Mgr. Jan Elbl

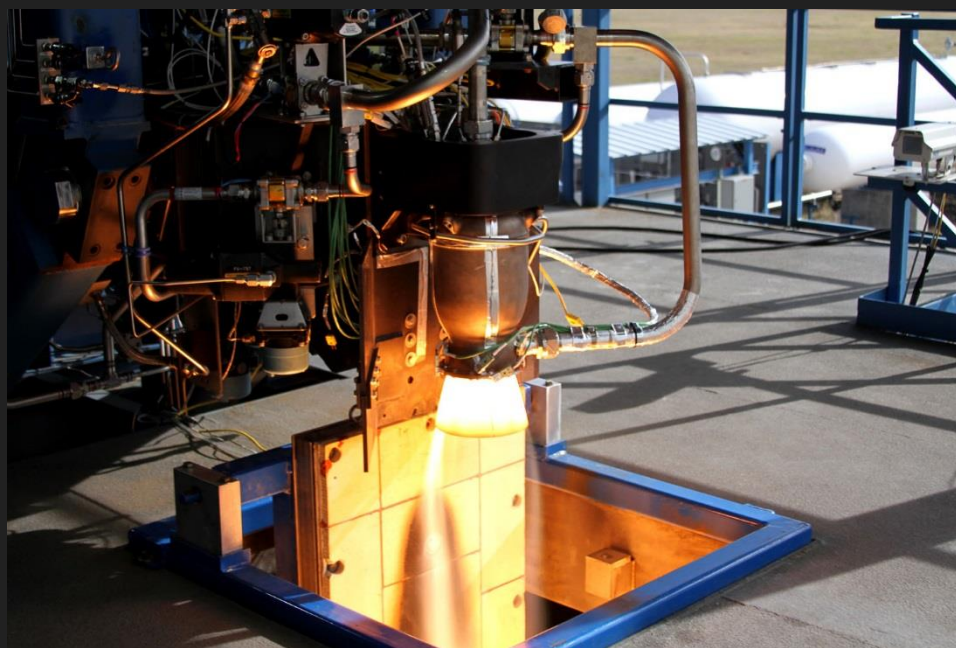
elblj@vfu.cz

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta,
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno.

Co je 3D tisk?



Co je 3D tisk?



Co je 3D tisk?



Co je 3D tisk?



Co je 3D tisk?



Co je 3D tisk?

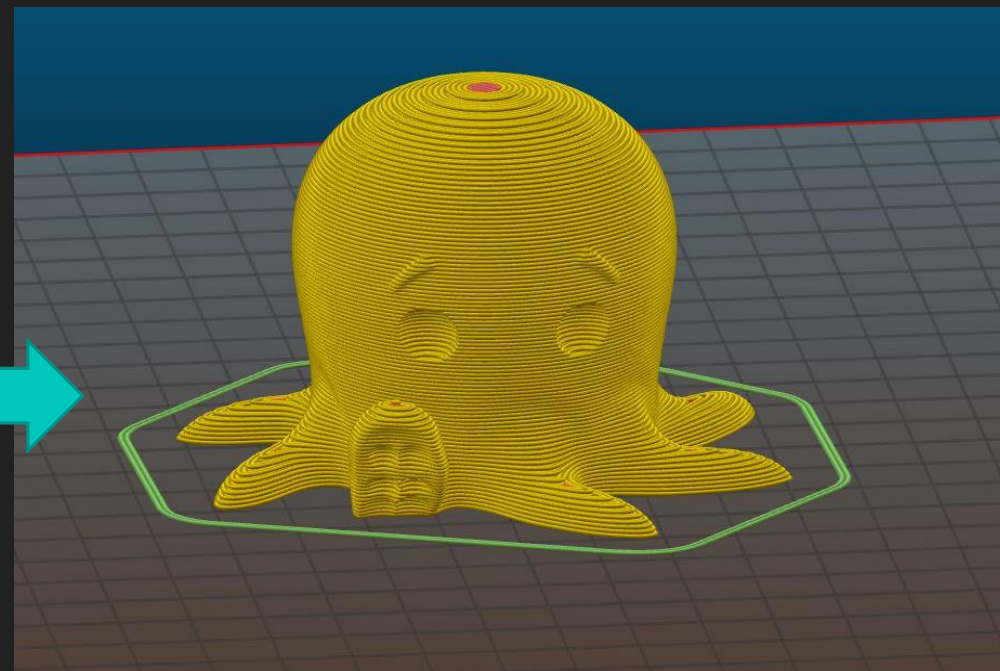


Co je 3D tisk?

- Tvorba trojrozměrného objektu dle výchozího **digitálního souboru**
- Aditivní výroba – skládání **vrstev materiálu** do konečné podoby
- Aditivní výroba vs. 3D tisk ?
- **Opak** - subtraktivní výroba (CNC, soustružení atd.)

Postup výroby

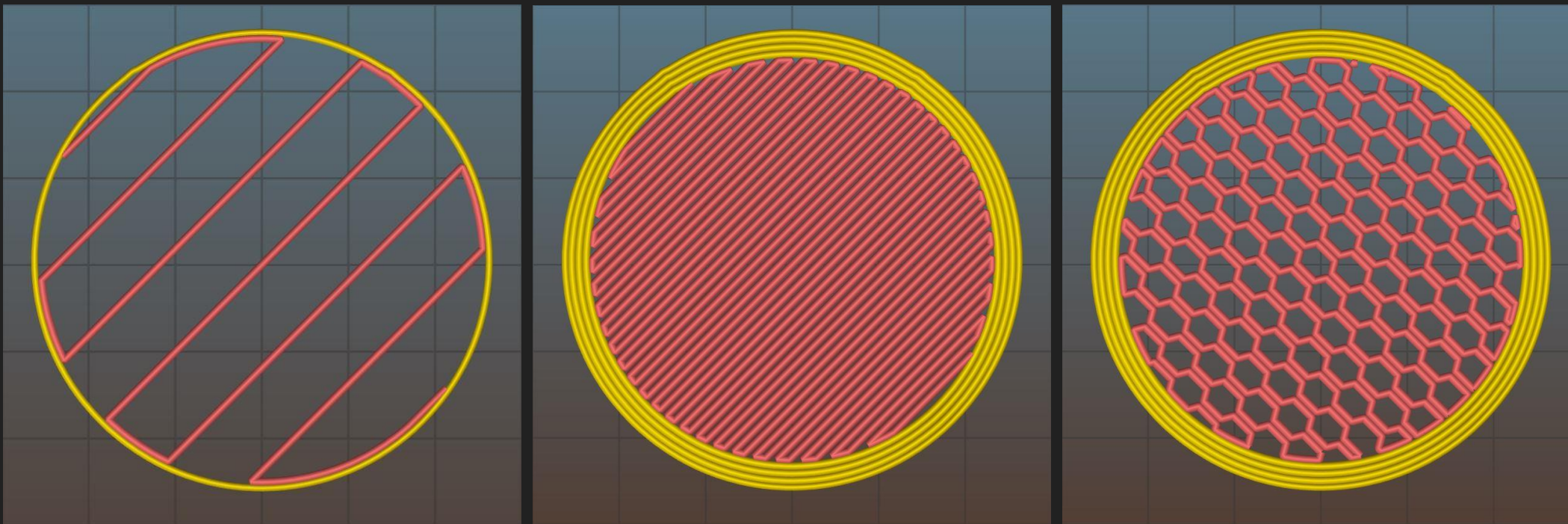
○ Model (CAD) – Slicing – G kód – Tisk – Výrobek



Postup výroby

○ Model (CAD) – Slicing – G kód – Tisk – Výrobek

Zobrazení možností depozice materiálu v jedné vrstvě



Postup výroby

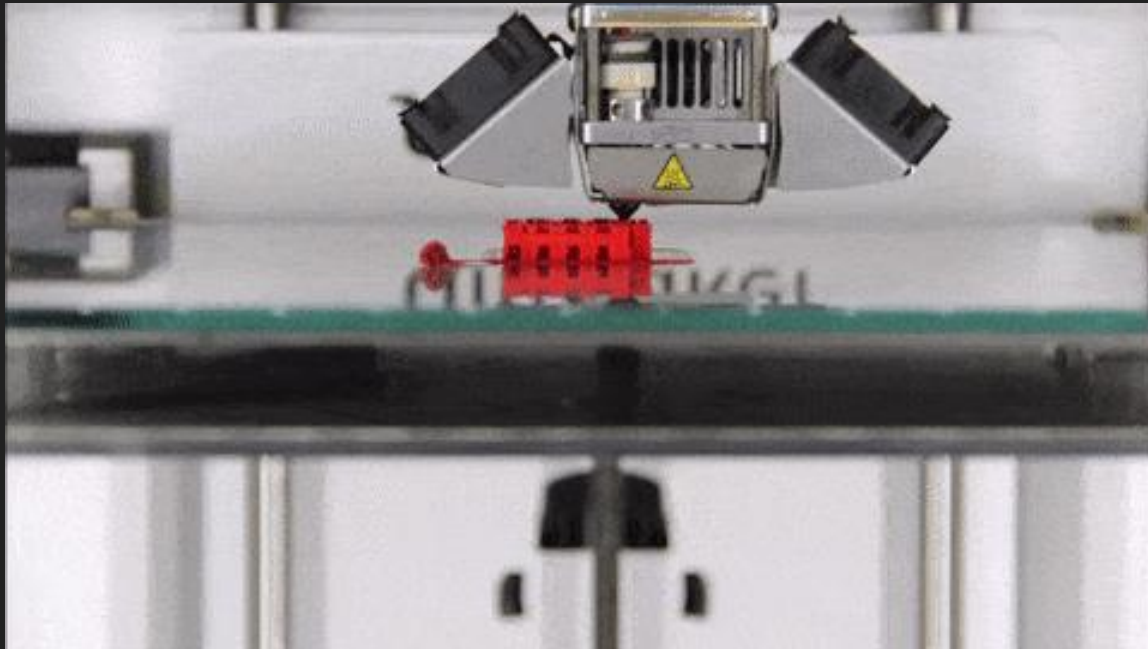
○ Model (CAD) – Slicing – G kód – Tisk – Výrobek

- Další parametry slicing/tisku
 - Teplota/Energie
 - Rychlost tisku
 - Množství a typ materiálu
 - Šířka extruze
 - A další dle typu 3D tisku

```
CuteOcto.gcode – Poznámkový blok
Soubor Úpravy Formát Zobrazení Nápověda
G1 X53.844 Y129.937 E116.81200
G1 X54.280 Y128.987 E117.02180
G1 X54.481 Y128.625 E117.10474
G1 X54.707 Y128.271 E117.18904
G1 X55.305 Y127.472 E117.38941
G1 X55.585 Y127.159 E117.47364
G1 X55.951 Y126.794 E117.57722
G1 X79.175 Y105.247 E123.93289
G1 X80.028 Y104.524 E124.15719
G1 X80.842 Y103.960 E124.35601
G1 E123.85601 F2400.00000
G92 E0
G1 X120.688 Y175.747 F6000.000
G1 E0.50000 F2400.00000
G1 F900
G1 X120.583 Y175.841 E0.52265
G1 X120.410 Y175.808 E0.55102
G1 X119.484 Y175.454 E0.71039
G1 X118.849 Y175.283 E0.81603
G1 X118.336 Y175.182 E0.89999
G1 X117.782 Y175.107 E0.98988
G1 X117.478 Y175.109 E1.03878
```

Postup výroby

○ Model (CAD) – Slicing – G kód – Tisk – Výrobek



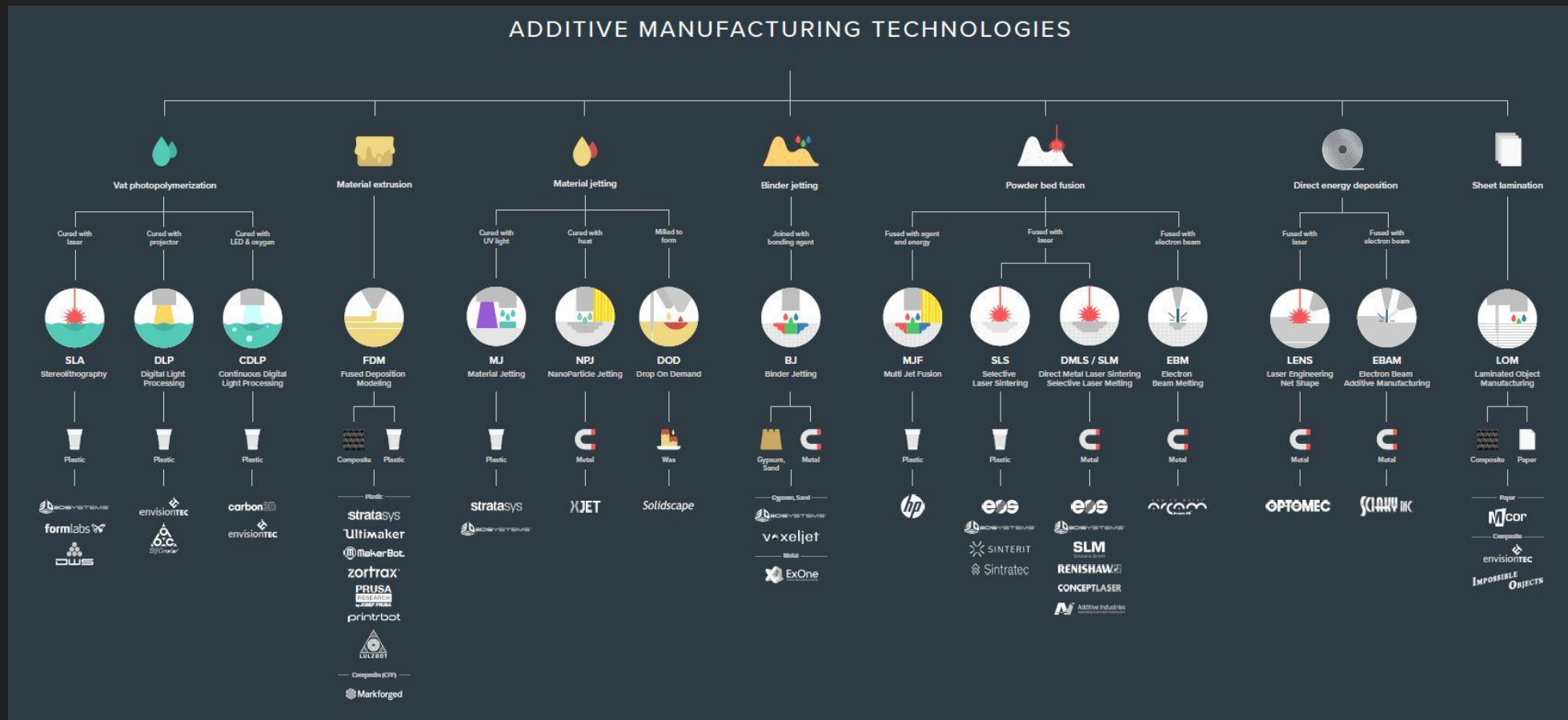
Výhody pro farmaceutickou technologii

- Rychlá a nízkonákladová modifikace výroby v **malých šaržích**.
- Možnost definovat **dávku, typ uvolňování, tvar, velikost, barvu atd.**
- **Příprava LF se specifickými vlastnostmi** nedosažitelnými klasickým výrobním postupem (kompartmentalizace, komplexní tvary).

Místa využití

- Pre/klinická fáze výzkumu nových léčiv
 - dávka, forma, stabilita (příprava dle časové potřeby)
- Individualizovaná terapie
 - LF na míru pacientovi – vyšší compliance
- Lokální potřeba LF
 - příprava/výroba v místě potřeby – rozvojové země (outbreak)

Typy 3D tisku



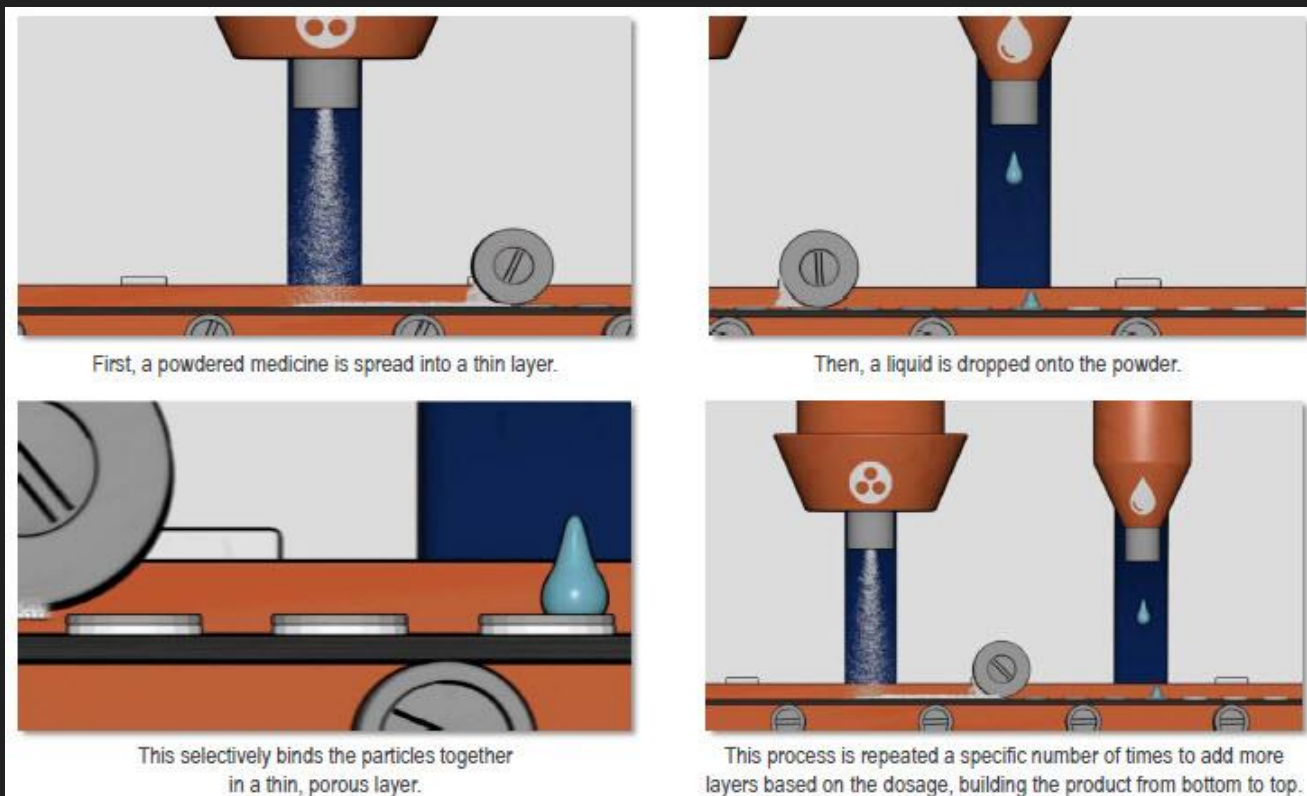
Typy 3D tisku využitelné ve FT

- Binder jetting
- SLS – selective laser sintering
- FDM/FFF – fused deposition modeling / fused filament fabrication
- SSE – semi-solid extrusion
- SLA – stereolithography

Binder jetting – tryskání pojiva

- Nástřik pojiva na tenkou vrstvu prášku
- Spojení částic – převrstvení – nástřik
- Oddělení výrobku od volných částic

- Distribuce velikosti částic prášku
- Recyklace materiálu
- + Flexibilita dávkování pojiva –
možnost „obalit“ volný prášek



Binder jetting – tryskání pojiva

- Technologie ZipDose[®] (Aprecia)
- **Spritam[®] ODT s obsahem levetiracetamu**
 - Jediný komerčně dostupný přípravek (FDA 2015)
 - Vysoká porosita – rychlý rozpad v DÚ i s minimem tekutin
 - Dávka 250 – 1000 mg
 - Prakticky jde o klasickou hromadnou výrobu LP
 - Cena: **Spritam[®]** / Keppra[®] - **7,95 \$** / 0,39 \$



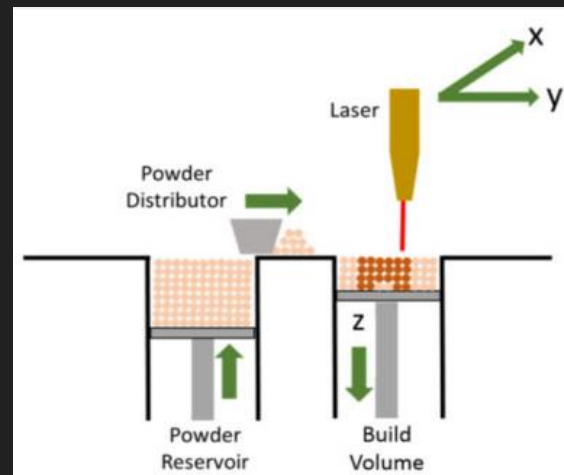
Binder jetting – tryskání pojiva



SLS – selektivní laserové slinování

- Analogický k tryskání pojiva
- Práškový materiál slinován laserovým paprskem
- Předehřev materiálu / absorbéry

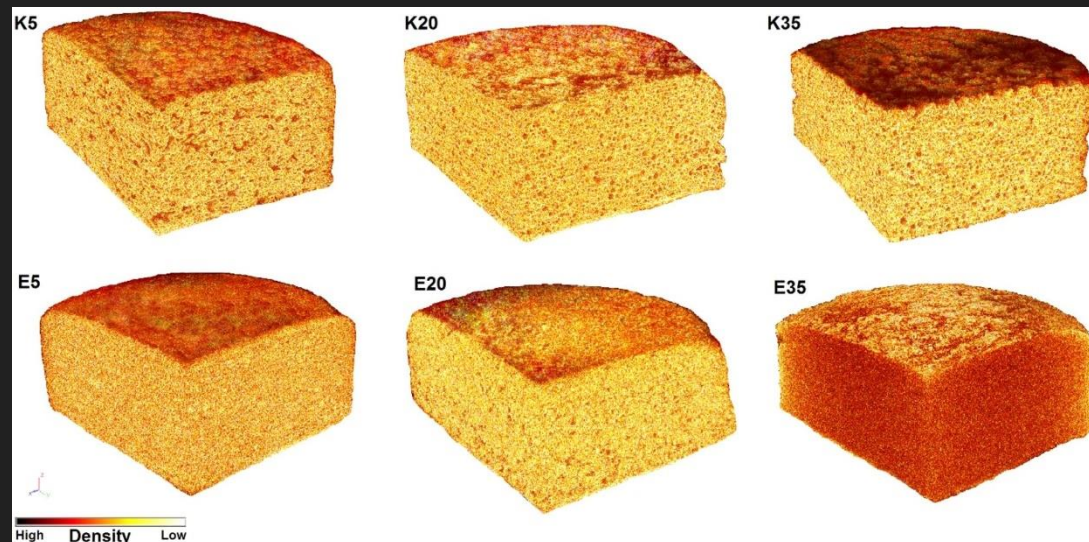
- Distribuce velikosti částic
- Recyklace materiálu
- Termo/fotosenzitivní látky



SLS – selektivní laserové slinování

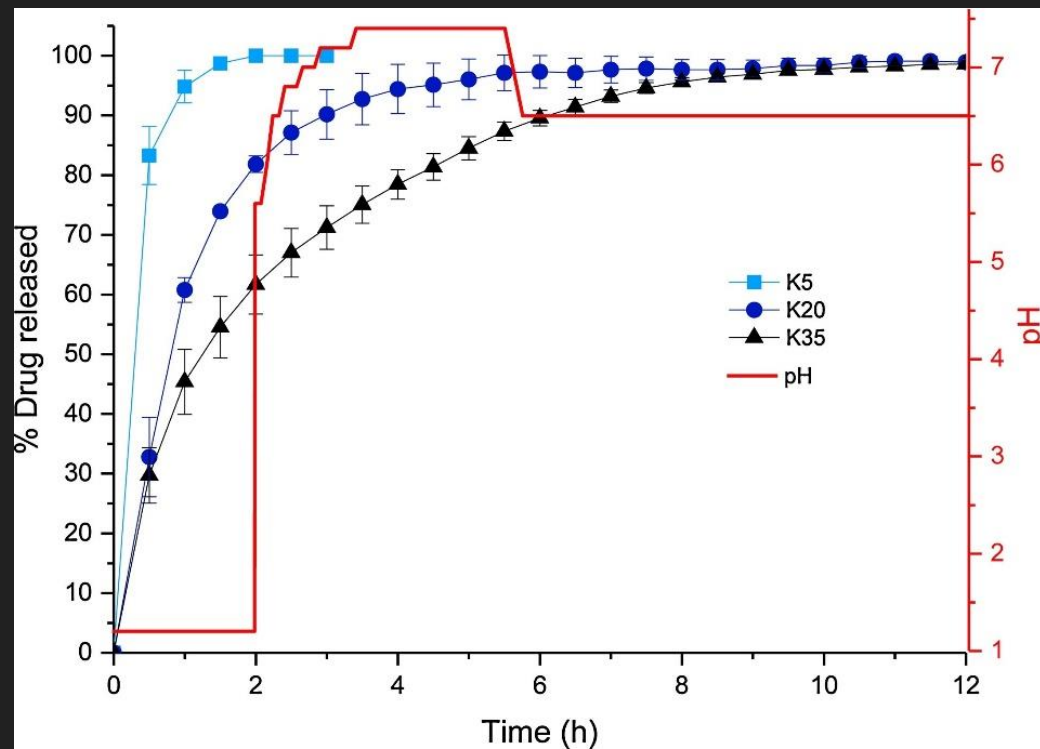
SLS tisk (90 °C, 90 mm/s, 445 nm) tablet s obsahem paracetamolu 5, 20 a 35 hm.%.
Excipienty **Kollicoat IR** nebo **Eudragit L100 - 55** (enterosolventní).

Přídavek 3 % **absorbéru Candurin®** (slída pokrytá Fe_2O_3 a TiO_2)

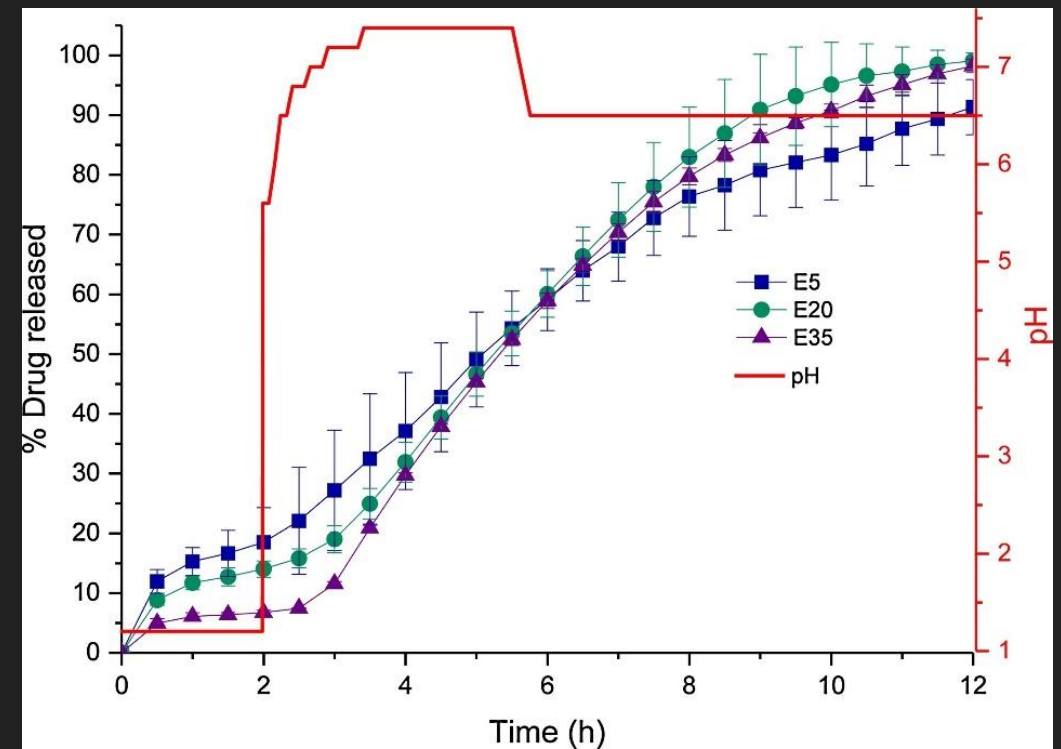


SLS – selektivní laserové slinování

Kollicoat IR

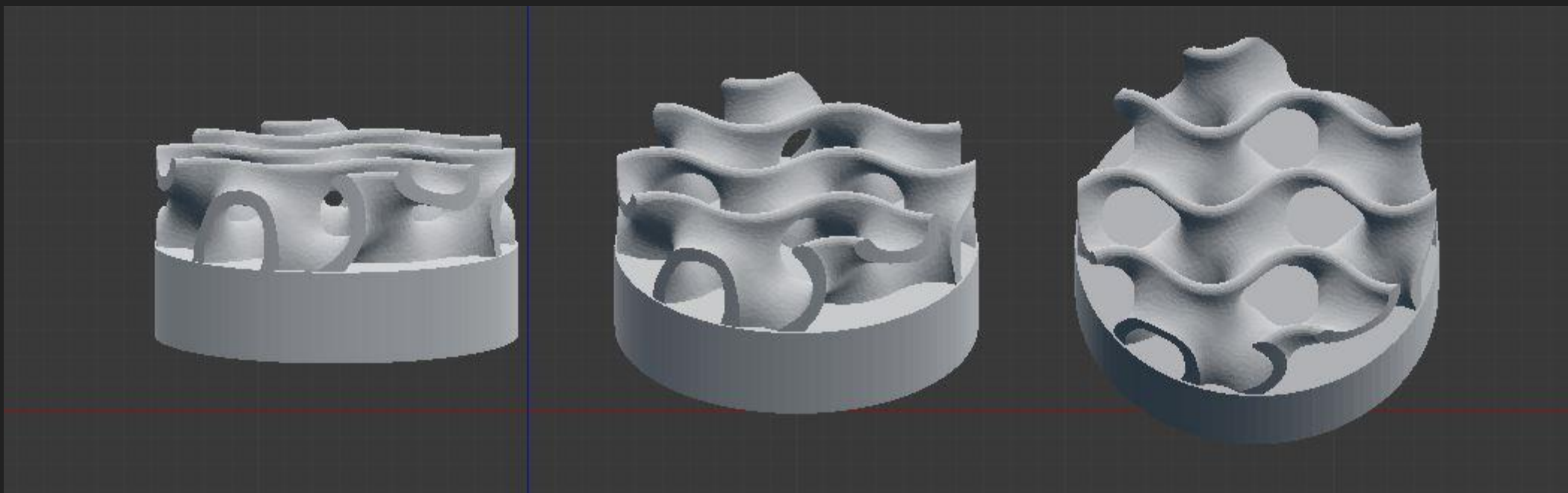


Eudragit L



SLS – selektivní laserové slinování

Ukázka komplexního tvaru LF – gyroid + válec



FDM – fused deposition modeling

FFF – fused filament fabrication

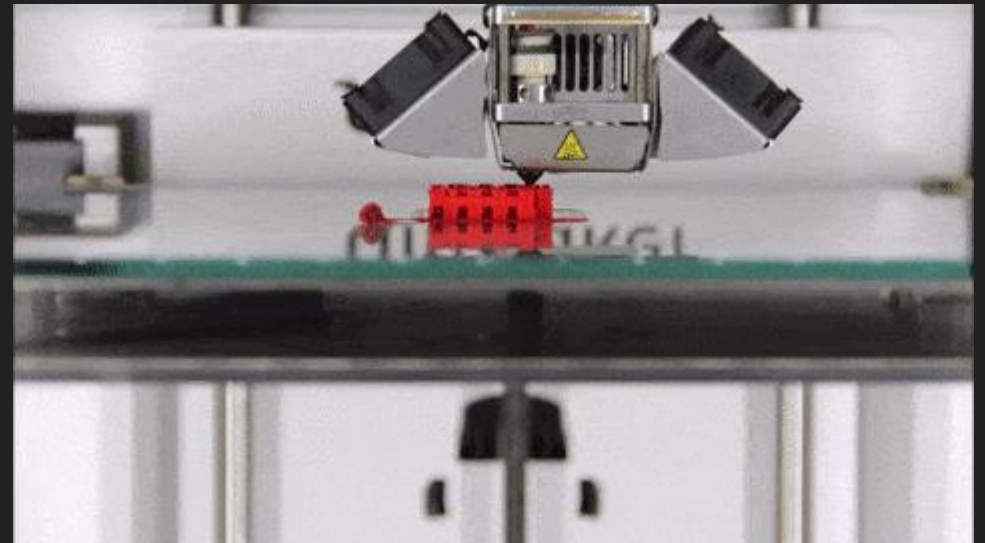
- Depozice termoplastických materiálů
- Materiál ve formě vlákna je taven v trysce a deponován v určených drahách
- Nejrozšířenější metoda 3D tisku.

+ Flexibilita, nízké náklady

+ Vyšší teploty extruze – amorfni disperze těžce rozpustných API

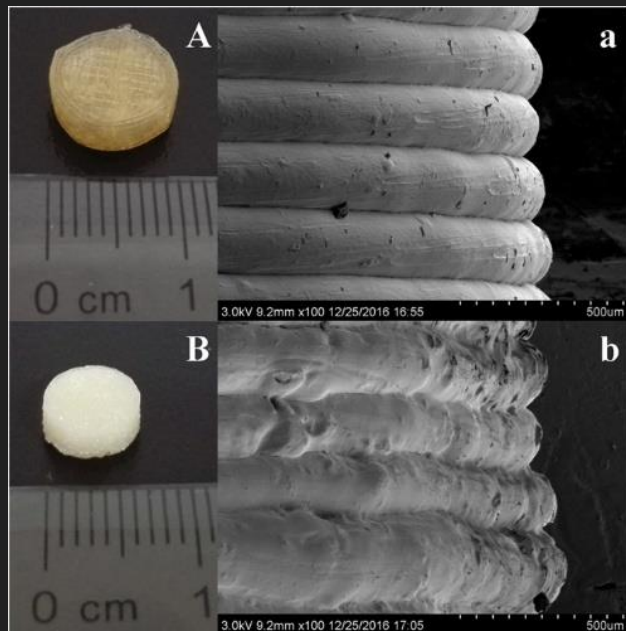
- Termolabilní látky

- Vstupní vlákno s definovaným průměrem a mechanickými parametry

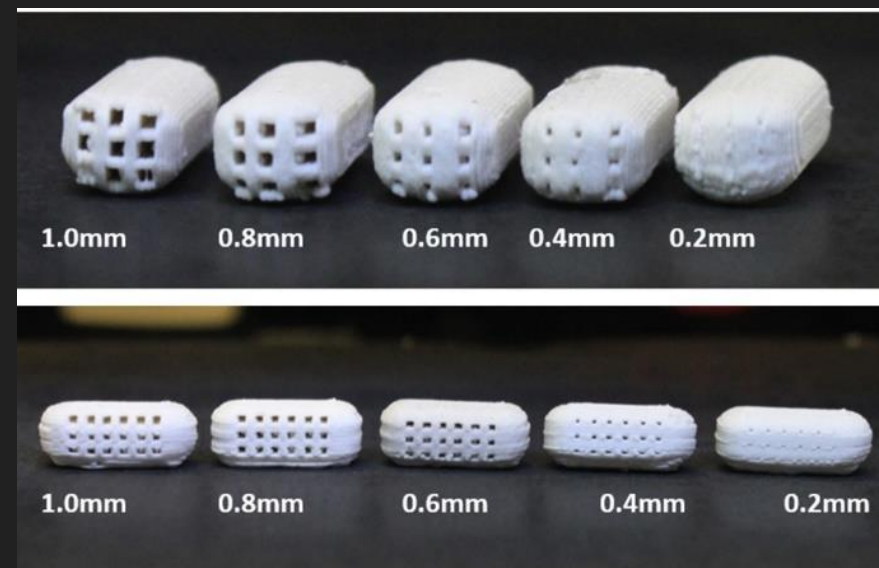


FDM – fused deposition modeling

Plovoucí tablety s obsahem domperidonu
- HPC



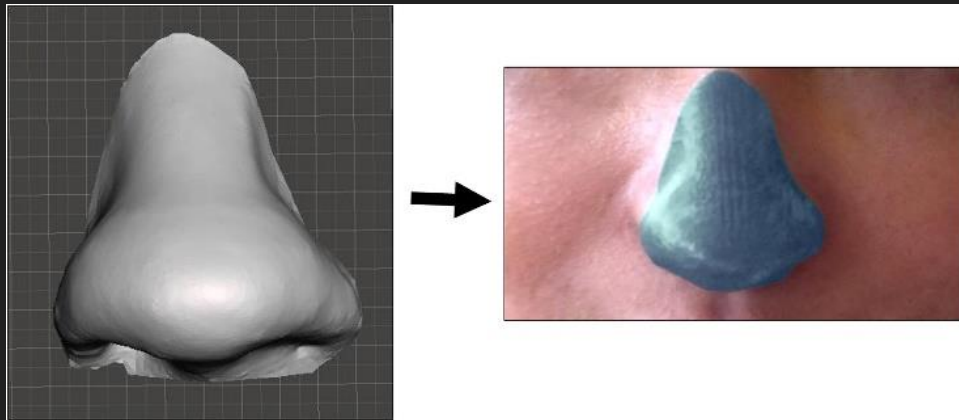
Tablety HCT s kanálky pro urychlení rozpadu
- Eudragit E, Na CMC, PVP



FDM – fused deposition modeling

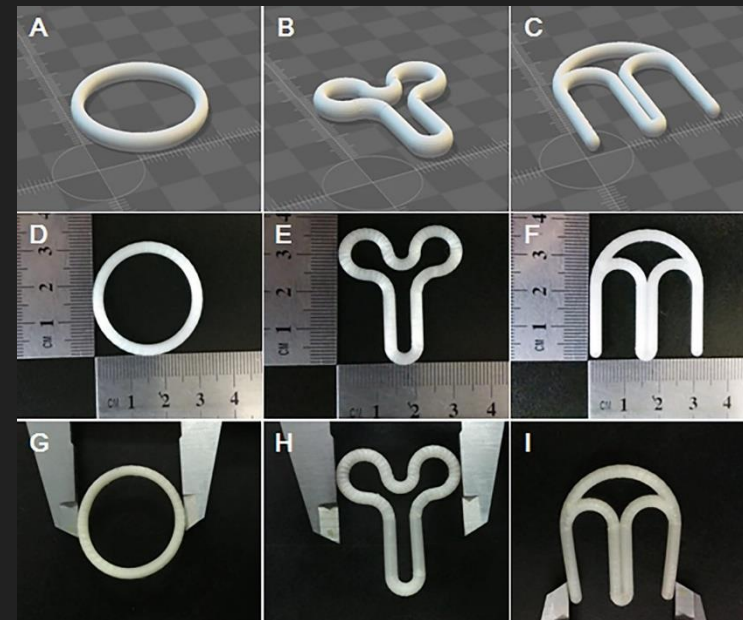
Individualizované krytí na rány (3D sken)

- PCL, AgNO₃, CuSO₄·5H₂O, ZnO



Vaginální inzerty s obsahem progesteronu

- PLA, PCL, PEG, SDS, Tween 80



FDM – fused deposition modeling

Orodispergovatelné filmy s aripiprazolem

- PVA



Zubní chránič pro terapii lichen planus

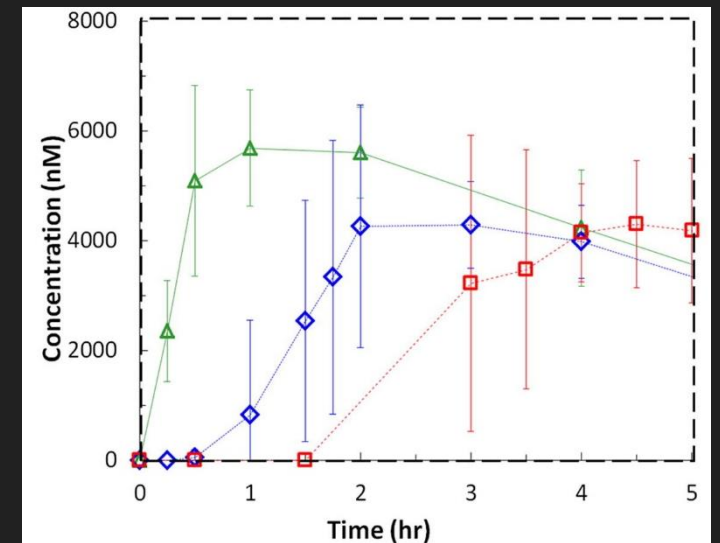
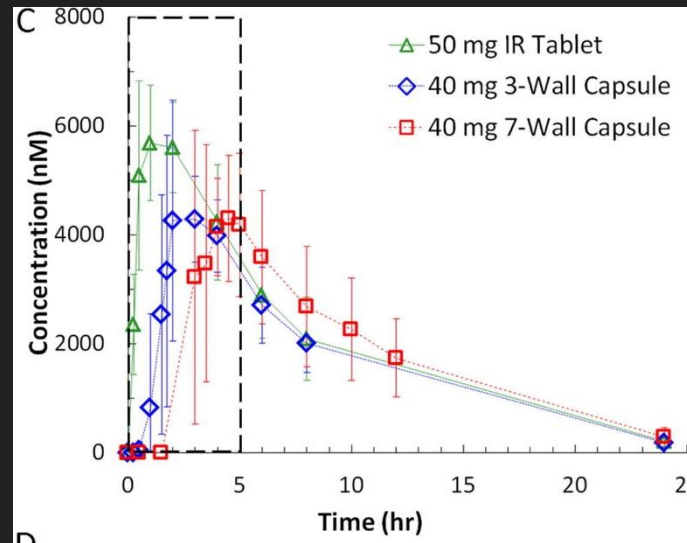
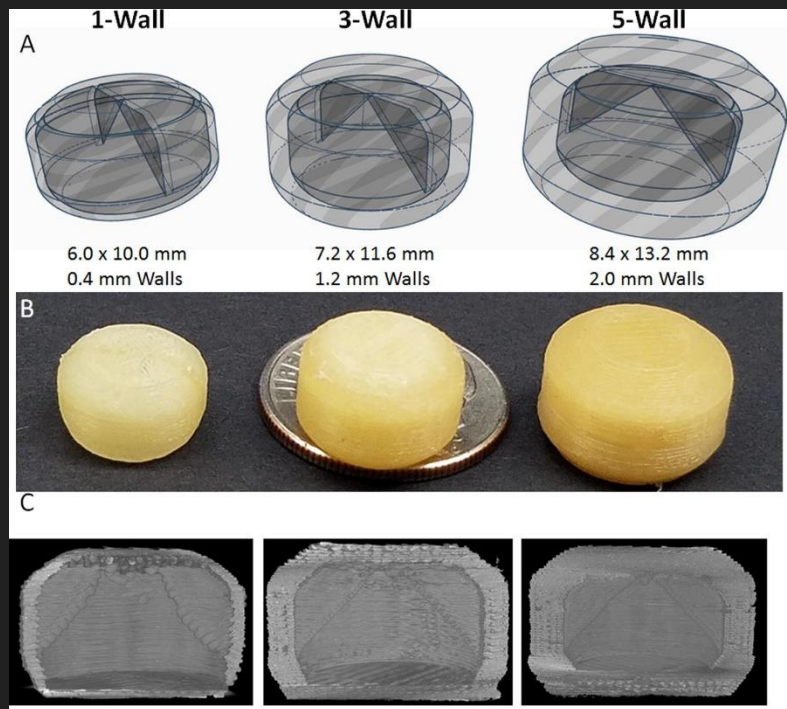
- PVA, PLA



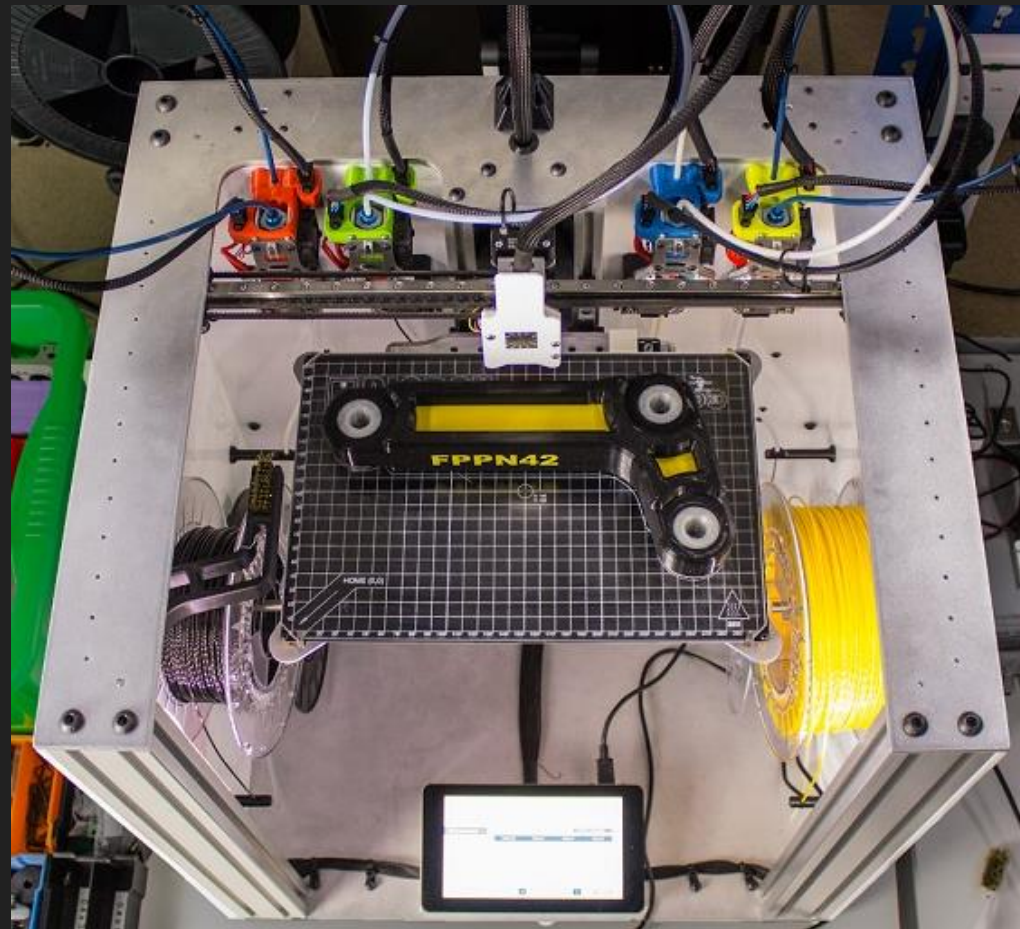
FDM – fused deposition modeling

Tablety/kapsle pro hodnocení **místní absorpce** z GIT

- PVA

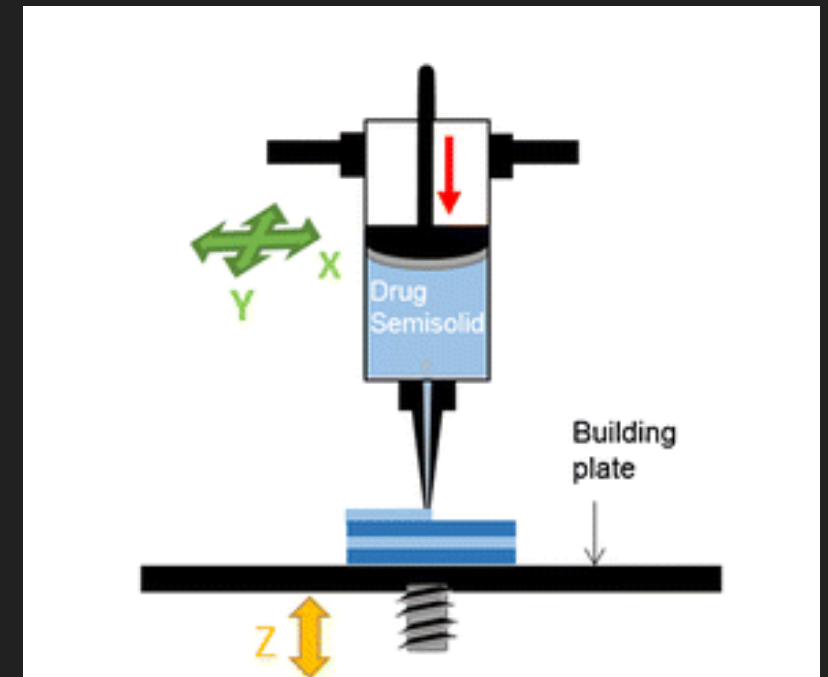


FDM – fused deposition modeling



SSE – extruze polotuhých materiálů

- Analogický k FDM
 - Materiál tlačěn tryskou (pneumaticky, mechanicky)
 - Dosušení produktu v průběhu nebo na konci výroby
- + Nízké teploty
- + Odpadá příprava výchozího vlákna
- Nutná optimalizace reologických vlastností
- Volba rozpouštědla



SSE – extruze polotuhých materiálů

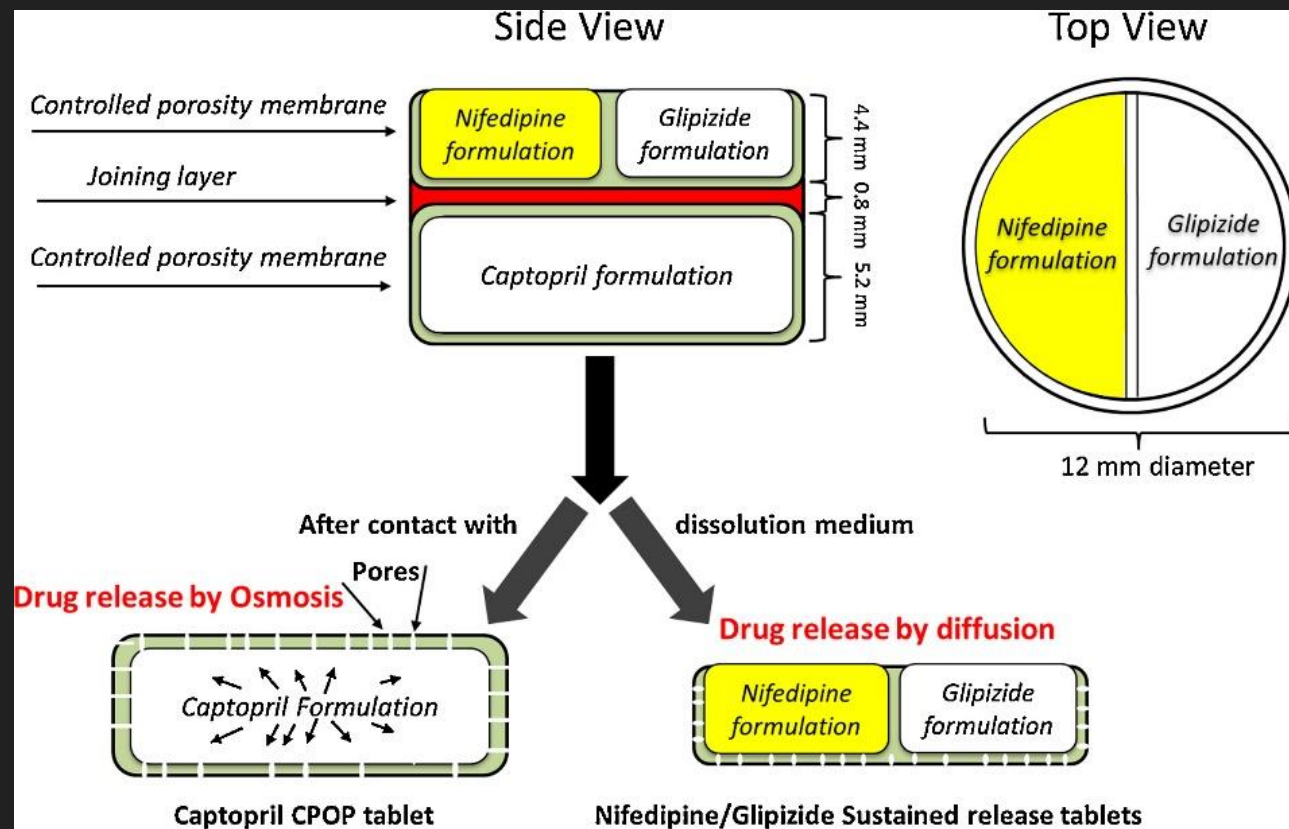
Tisk kompartmentové tablety obsahující **Nifedipin/Glipizid/Captopril**.

Obal - acetát celulózy (pp. membrána), mannitol (porogen).

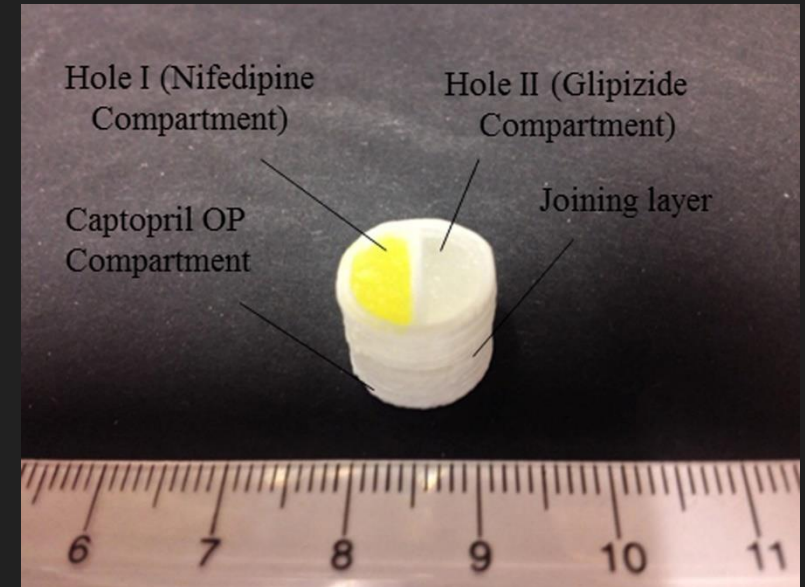
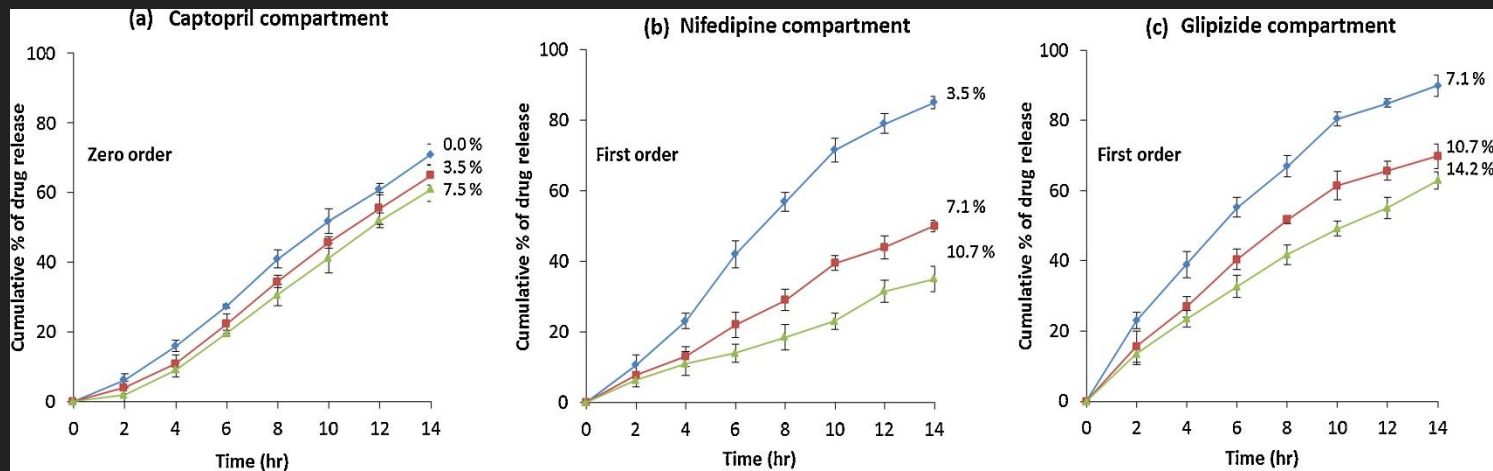
Nifedipin/Glipizid - HPMC, PEG 6000, tromethamin (solub.), laktóza (plnivo).

Captopril - HPMC (matrice), MCC, laktóza, NaCl (osmogeny).

Mezivrstva - Na CMC, Na glykolát škrobu (dezint.) PVP (pojivo), mannitol (plnivo).



SSE – extruze polotuhých materiálů



SLA – stereolitografie

- Tekutý fotopolymerizační materiál tuhne po ozáření laserem o příslušné vlnové délce.
- Do lázně fotopolymeru je ponořena platforma osvětčovaná ze spodní části laserovým paprskem. Po osvětlení vrstvy a dokončení fotopolymerizace se platforma zvedne o příslušnou výšku vrstvy a proces se opakuje.

+ Možná vysoká koncentrace API v matrici za předpokladu mísitelnosti s fotopolymerem

- Fotosenzitivní látky

- Málo vhodných fotopolymerů (PEGDA, pHEMA, PEGDMA, PPF/DEF)

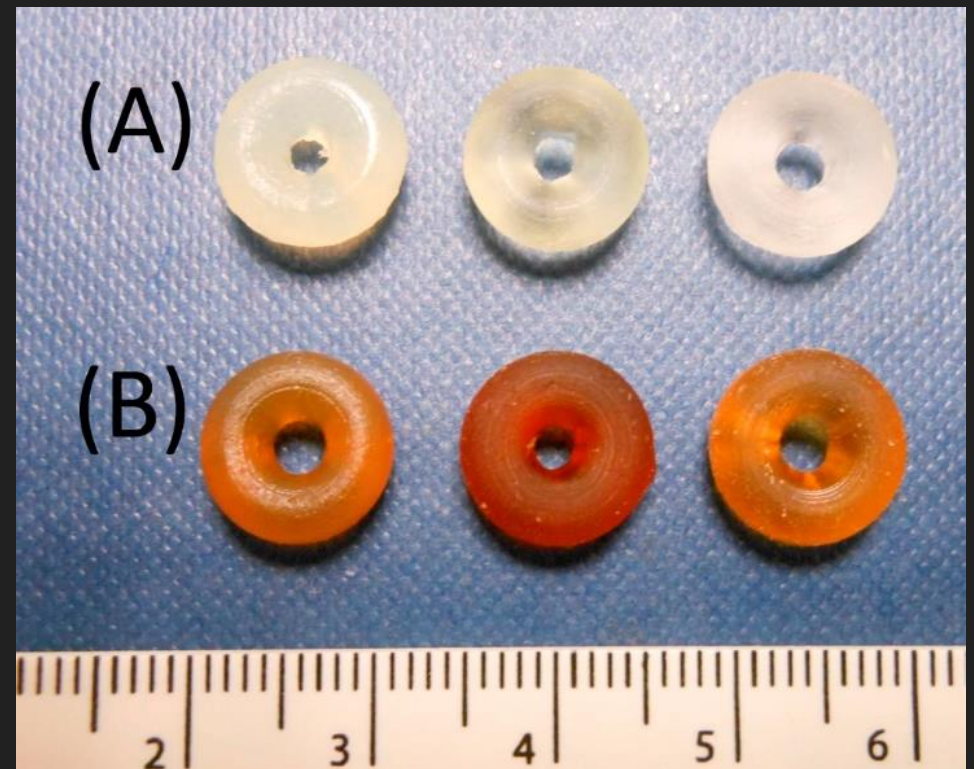


SLA – stereolitografie

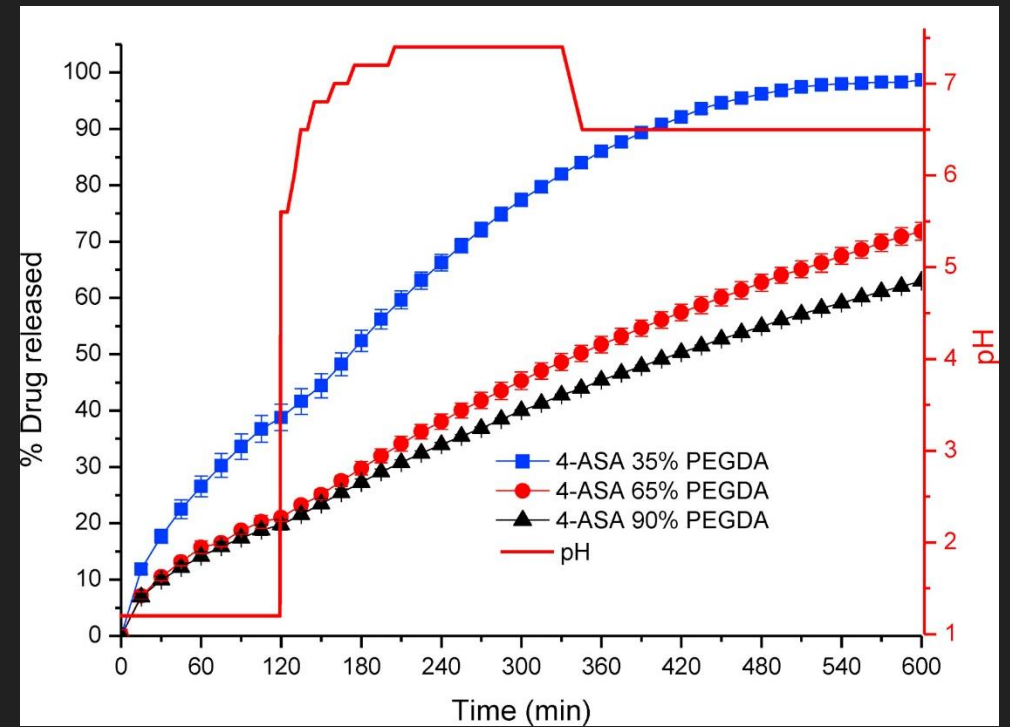
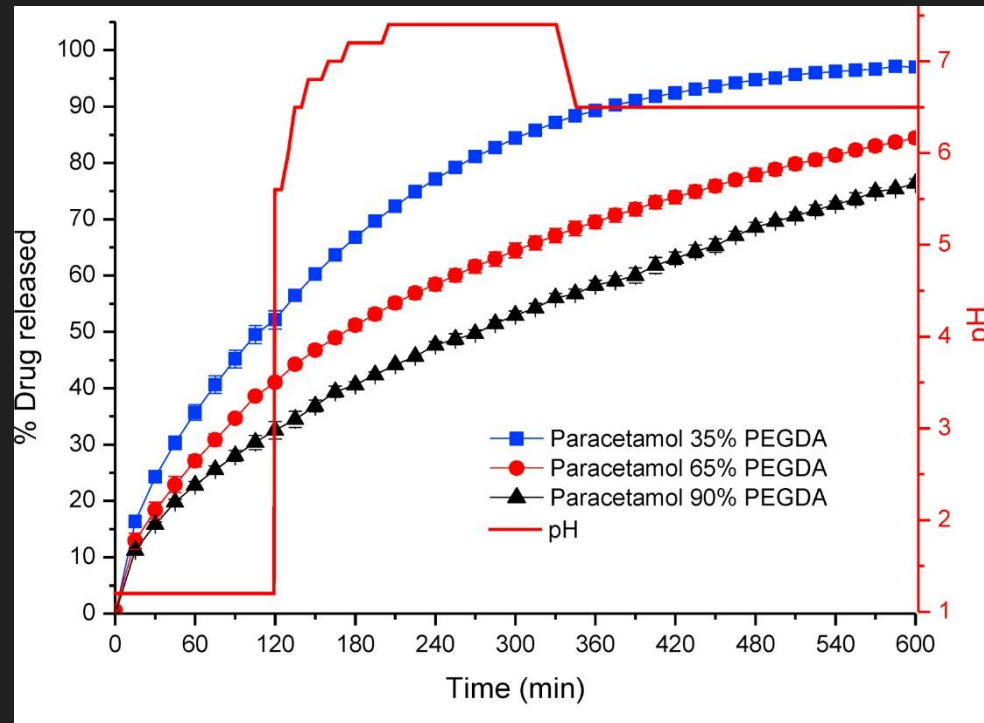
Tisk toroidních (anuloidních) LF s obsahem **paracetamolu** nebo **4-ASA**.

Excipienty **PEGDA**, **PEG 300** (matrice) v poměrech 90/10; 65/35; 35/65 hm. % a **difenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)fosfinoxid** (fotoiniciátor).

Torus - vyšší počáteční poměr povrchu a objemu LF, který zůstává relativně konstantní v průběhu disoluce. **Tvar prakticky nedosažitelný klasickou výrobou.**



SLA – stereolitografie



Regulační rámec

FDA

Spritam[®] (2015) – prakticky hromadná výroba bez využití flexibility 3D tisku.

Program **FDA Emerging Technology Program** - dialog s výrobcí při zavádění inovativních technologií (např. 3D tisk, kontinuální výroba léčivých látek a přípravků nebo kontinuální aseptické sprejové sušení).

Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices (2017) - soubor doporučení pro výrobu **zdravotnických prostředků** aditivními technologiemi, tedy i 3D tiskem. Definuje kritické oblasti výroby jako přípravu designu výrobku, vhodné datové formáty modelů, materiálové a přístrojové požadavky, procesní validaci i revalidaci, které lze analogicky aplikovat i v oblasti přípravy léčivých přípravků.

**Děkuji za
pozornost !**

