



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



2-D- und 3-D-Druck

Future hype or hope?

ADKA Herstellsymposium 18.11.2021
Stefanie Sauer

Agenda

- Definition
- Einsatzgebiete 3-D-Druck
- Vor- und Nachteile
- Auswahl verschiedener Druckverfahren
- Interessante gedruckte Tabletten, PrintletsTM, Arzneiformen
- Zusammenfassung
- Weitere Überlegungen und offene Fragen

Was ist 3-D-Druck?

- Fertigungsverfahren, bei dem Material Schicht für Schicht aufgetragen und so dreidimensionale Gegenstände (Werkstücke) erzeugt werden.
- Andere Bezeichnungen **additive Fertigung** (*Additive Manufacturing, AM*), **generative Fertigung** oder **Rapid-Technologien**
- Schichtweiser Aufbau erfolgt computergesteuert aus einem oder mehreren flüssigen oder festen Werkstoffen nach vorgegebenen Maßen und Formen. Oft werden Kunststoffe oder Metalle verwendet.

Einsatzgebiete für 3-D-Druck



Werkzeuge
„Rapid
Tooling“

Prototypen
„Rapid
Prototyping“

Fertigteile
„Rapid
Manufacturing“

**3-D-
Druck**

Forschung

Hausbau

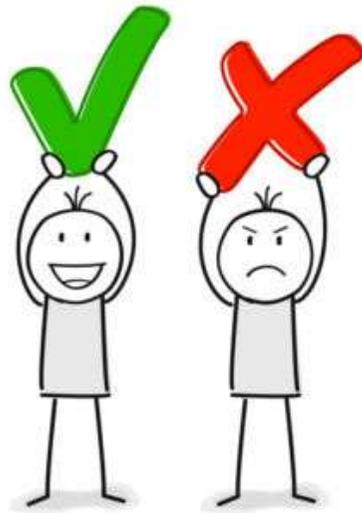
Privatbereich

Arzneimittel-
herstellung??



Vorteile

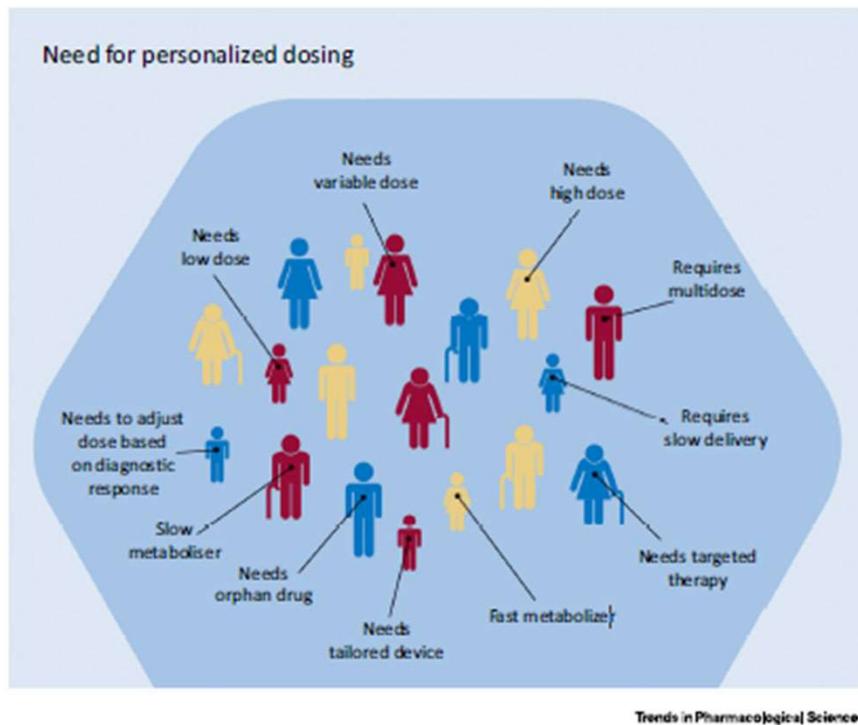
- Schnelle Fertigung
- Wenige Stückzahlen
- Geeignet bei komplizierten Geometrien
- Hohe Individualisierung
- Automatisierter Fertigungsprozess
- Produktion „vor Ort“
- keine speziellen Werkzeuge erforderlich wie Gussformen



Nachteile

- Kosten?
- Fertigungszeit?
- Cave Patentverletzungen
- Rechtliche Grundlagen teilweise ungeklärt (Medikamente)

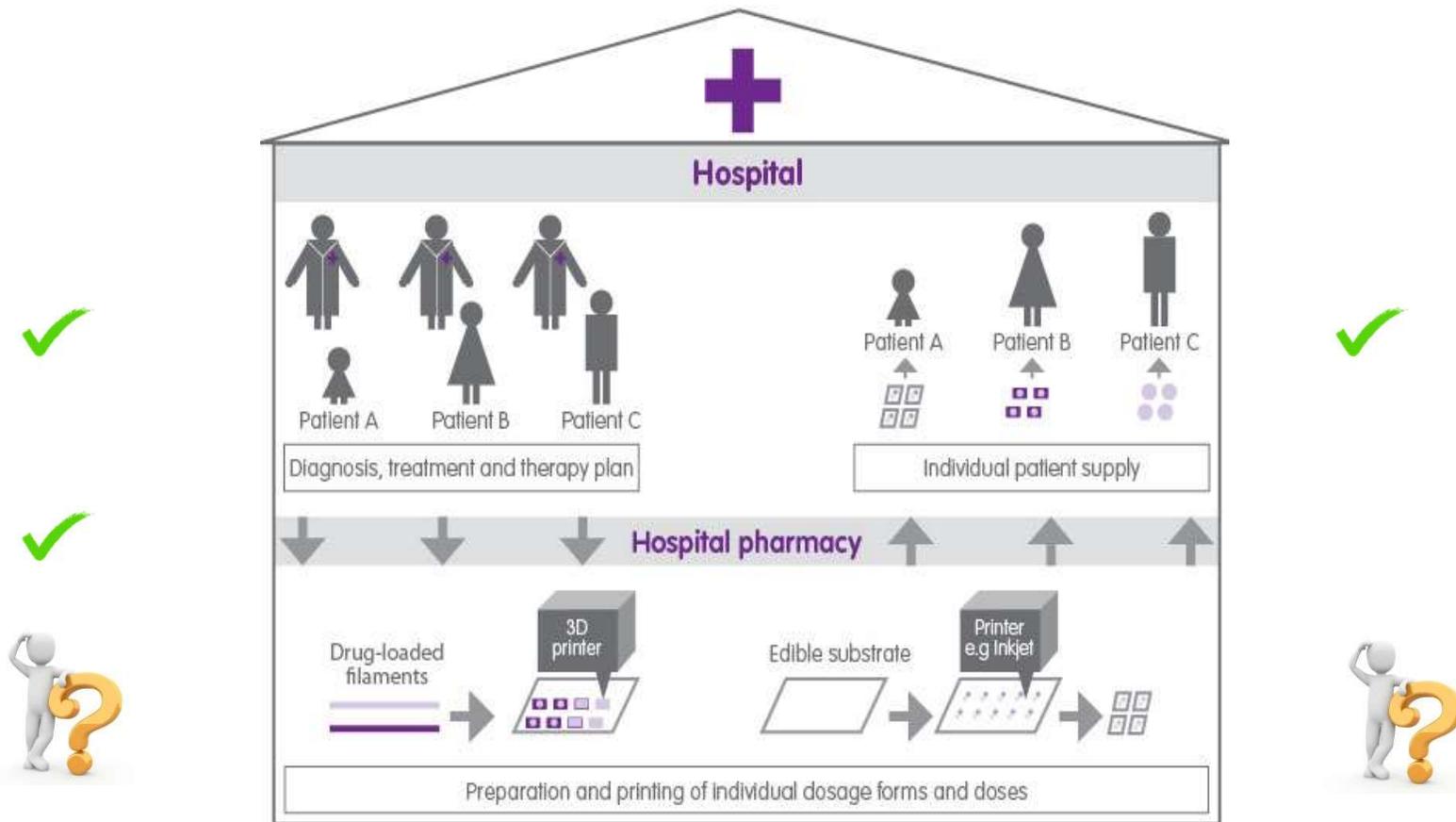
Trend: Personalisierung



- Kann nötig sein bei schnellen/langsamem Metabolisierern, variabler Dosierung, Polymedikation, etc...

Preis, Sandler; Trends in Pharmaceutical Sciences Dec2016, Vol. 37, No.12

Trend: Personalisierung und Digitalisierung



Preis, Sandler; Trends in Pharmaceutical Sciences Dec2016, Vol. 37, No.12

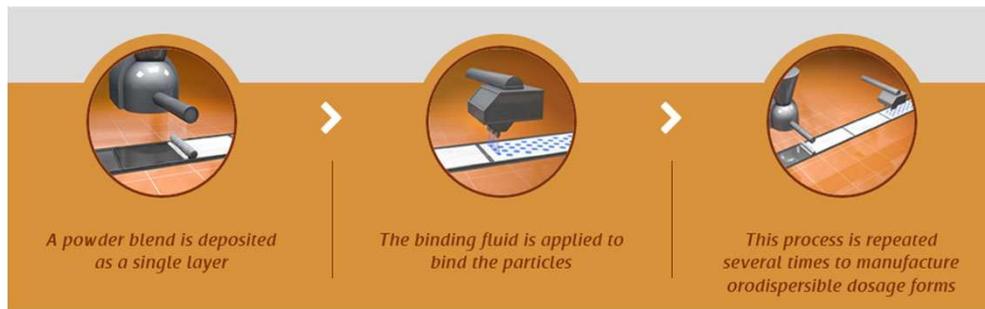
3-D-Druckverfahren in der Pharmazie

- Binder Jetting (BJ)
- Extrusionsverfahren wie Fused Deposition Modeling (FDM) oder Fused Filament Fabrication (FFF)
- Direct powder extrusion (DPE) und Semisolid extrusion (SSE)
- Inkjet Printing (IJP) („2-D-Druck“), Drop-on-Demand (DOD)
- Selective laser sintering (SLS)
- VAT-polymerization inklusive z.B. Stereolithographie (SLA)

Druckverfahren I: Binder jetting

- Es gibt bereits ein seit 2016 zugelassenes Fertigarzneimittel in USA mit diesem Verfahren: Spritam[®] (Levetiracetam) von Aprelia
- Erstes zugelassenes 3-D-gedrucktes Präparat
- Bis zu 1 g Wirkstoff pro Tablette
- Sehr porös mit sehr schnellem Zerfall, Einnahme ohne Flüssigkeit https://youtu.be/P2t_acbYvic

Druckverfahren I: Binder jetting



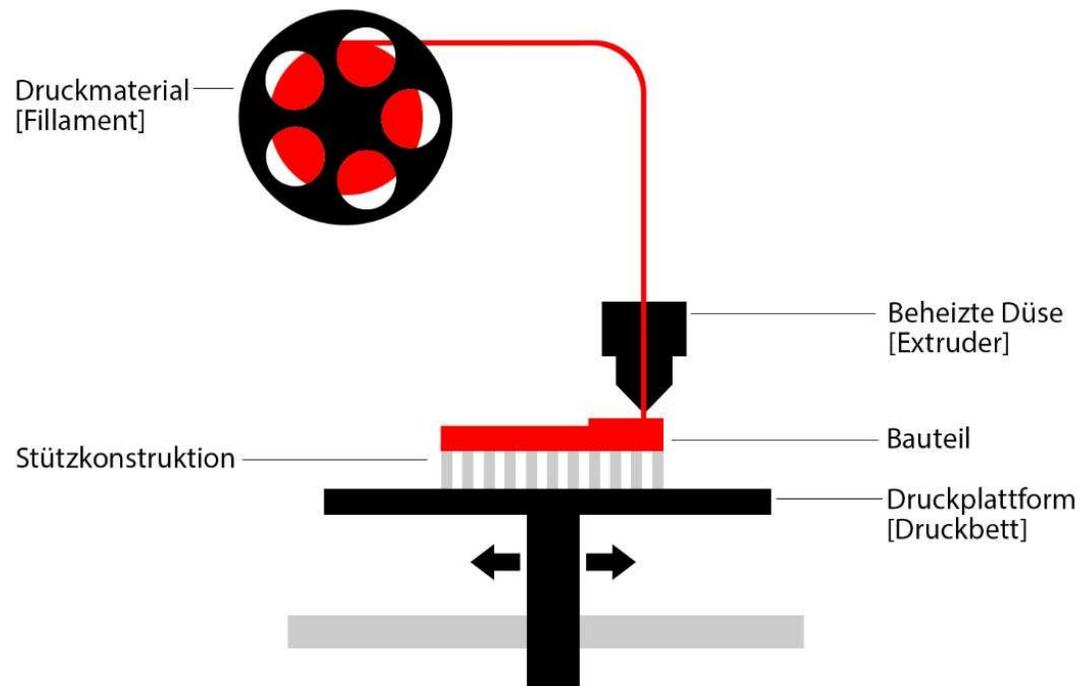
[FDA Approved 3D Printed Drug - Spritam – YouTube](#)

- Pulverbett, auf das eine Bindeflüssigkeit getropft wird
- Pulver haftet zusammen → „verbackt“
- Neues lockeres Pulver wird mit einer Rolle aufgebracht
- Weitere Zugabe von Bindeflüssigkeit
- Langsamer schichtweiser Aufbau
- Nachteil: viel überschüssiges Pulver

Druckverfahren II: Fused Deposition Modeling FDM oder Fused Filament Fabrication FFF

- Das wohl bekannteste Verfahren
- Ende der 1980er Jahre entwickelt
- Zum Einsatz kommen Filamente („Schnüre“), die in einen Druckkopf geführt und dort durch Hitze verflüssigt werden, der flüssige Kunststoff wird tropfenweise in Schichten aufgetragen und erstarrt schnell wieder
- Ähnliches Prinzip: Heißklebepistole

Druckverfahren II: FFF

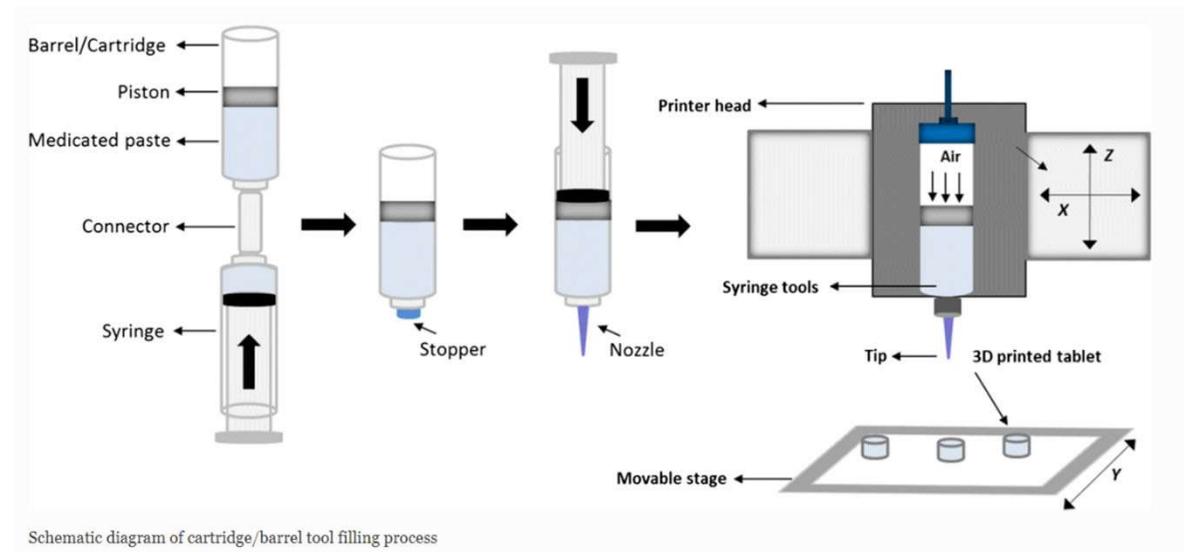


Drucken von Tabletten mittels FFF: „Printlets“

- Filamente können vorab produziert („Placebo“) und nachträglich erst mit Arzneistoff beladen werden → geringe Dosis
- Oder: Filamente können selbst aus Wirk- und Hilfsstoff produziert werden → Schmelzextrusion → höhere Dosierungen möglich
- Schmelzvorgang bei höheren Temperaturen → keine thermosensitiven Arzneistoffe einsetzbar
- 3-D-Drucker für die Pharmazie z.B.: [FabRx's M3DIMAKER™ 3D printer - YouTube](#)

Druckverfahren III: Semisolid extrusion (SSE)

- Ähnlich FFF aber mit Ausbringen gel- oder pastenartiger Masse
- Niedrigere Temperaturen möglich
- Es können Kautabletten, ODF, Suppositorien, ... gedruckt werden



Druckverfahren IV: Inkjet printing („2-D-Druck“)

- Prinzip Tintenstrahldrucker
- Beschreibbares Trägermedium („Papier“)
- Nachträglicher Auftrag von wirkstoffhaltiger Lösung („Tinte“)
- Als Trägermaterial eignen sich orodispersible Filme (ODF) unterschiedlicher Zusammensetzung



Verschiedene gedruckte Arzneiformen



Quelle: <https://www.3dnatives.com/de/3d-gedruckte-tabletten-130520201>

Orodispersible Filme

- Sind beschrieben im Ph.Eur. 7.4 seit 2012
- Monographie „Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle“ mit den Untermonographien „Mucoadhäsive Zubereitungen“ und „Schmelzfilme“
- Wenige Parameter aufgeführt wie genügende mechanische Festigkeit und Freisetzung

Orodispersible Filme

- Schneller Zerfall
- Wenig Wasser wird zur Einnahme benötigt → gut geeignet für Patienten mit Schluckbeschwerden oder Kinder
- Adhäsive Filme können nicht ausgespuckt werden
- Feste Arzneiform mit der Eigenschaft einer Flüssigkeit → ggf kann auf eine Konservierung verzichtet werden
- Bedruckung macht schnelle Individualisierung der Dosis möglich (unterschiedliche Dosierung / Wirkstoffe / Kombinationen)
- Sehr kleine Dosierungen möglich

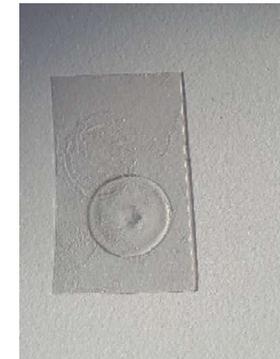
Arzneimittel: BronchoDirekt[®] Schmelzfilm mit Efeuextrakt

- frei von Zucker, Lactose, Konservierungsmitteln
- Für Kinder ab 4 Jahren und Erwachsene
- Einnahme ohne Wasser und Dosierhilfe

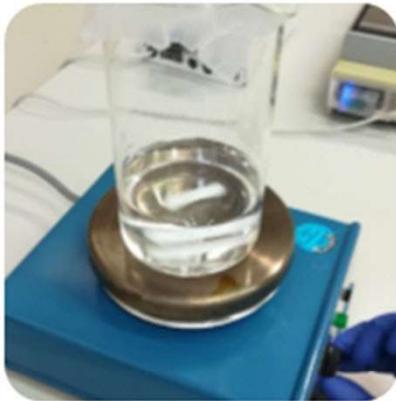


Selbst hergestellte Filme am UKHD

- Herstellung: Lösung aus HPMC, Glycerin und Wirkstoff
- Manuelles und gerätebasiertes Verfahren
- Es entstehen Filmstücke, die zurecht geschnitten werden können oder fertig konfektionierte „Tropfen“



Manuelles Verfahren

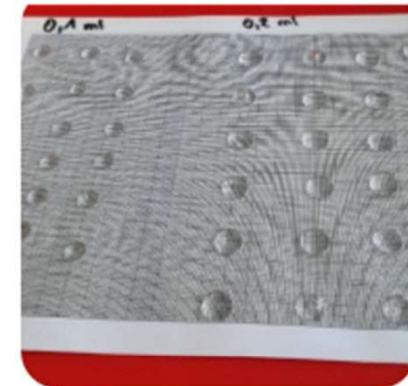


Solution

Contains water, glycerol, hypromellose, propranolol hydrochloride



Stirring and degassing



Dropping onto a foil

- syringe
- Volume 0,1 – 1ml

Gerätebasiertes Verfahren „Solvent Casting“

Verfahren

- Auszugsverfahren
- In Zukunft: Bedruckung von vorgefertigten Filmen angedacht

Filme aus zwei verschiedenen Herstellungsverfahren im Vergleich

	Film 1 cm ²	Film 4cm ²		Film 0,1ml	Film 0,2ml	Film 0,5ml	Film 1ml
Herstellverfahren	automatisiert	automatisiert		manuell	manuell	manuell	manuell
Dicke n=3	50 µm ± 2 µm	50 µm ± 2 µm		135 µm ± 5 µm	154 µm ± 3 µm	172 µm ± 6 µm	178 µm ± 4 µm
Größe	1 cm ²	4 cm ²		Durchmesser 1 cm	Durchmesser 1,2 cm	Durchmesser 1,6 cm	Durchmesser 2,1 cm
Lösegeschwindigkeit n=3	2,08 min ± 0,53 min	2,41 min ± 0,31 min		Zu klein	Zu klein	3,6 min ± 0,03 min	3,6 min ± 0,23 min
Gehalt Propranolol- HCl(P-HCl) n=3	0,34 mg ± 0,003mg	1,38 mg ± 0,028mg		0,47 mg ± 0,012mg	0,92 mg ± 0,016mg	2,46 mg ± 0,001mg	4,9 mg ± 0,167mg
% vom erwarteten P- HCl-Gehalt	-	-		94%	92%	98%	98%
Wenn man eine Dosis von 5mg P-HCl geben möchte...	14,7 cm ²	14,5 cm ²		10,6 Tropfen	5,4 Tropfen	2 Tropfen	1 Tropfen

Universitätsklinikum Heidelberg | November 2021 | Dr. Stefanie Sauer



S. Sauer et al., Poster EAHP Kongress 2021 „Using different techniques to prepare orodispersible films in a hospital pharmacy“

Klinische Studie „Printlets“ mit Isoleucin

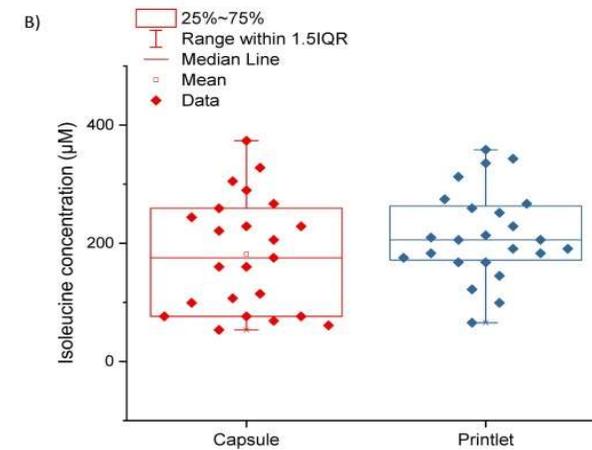
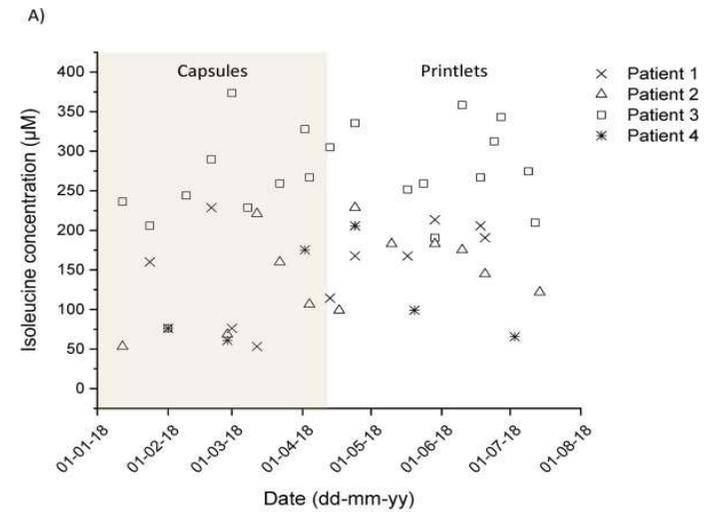


Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients

Alvaro Goyanes^{a,b,*}, Christine M. Madla^c, Aysha Umerji^c, Goretti Duran Piñeiro^d, Jose Maria Giraldez Montero^d, María Jesús Lamas Diaz^d, Miguel Gonzalez Barcia^d, Farhan Taherali^e, Paula Sánchez-Pintos^e, Maria-Luz Couce^e, Simon Gaisford^{b,c}, Abdul W. Basit^{b,c,*}

- Stoffwechselerkrankung MSUD
- Supplementation von Isoleucin und Valin je nach Blutspiegel und Gewicht
- Kapseln vs. „printlets“ (Kautabletten)
- Akzeptanz verschiedener Farben und Geschmackrichtungen

Klinische Studie



Unterschiedliche Formen und unterschiedliche Freisetzung

AAPS PharmSciTech, Vol. 19, No. 8, November 2018 (© 2018)
DOI: 10.1208/s12249-018-1107-z



Research Article

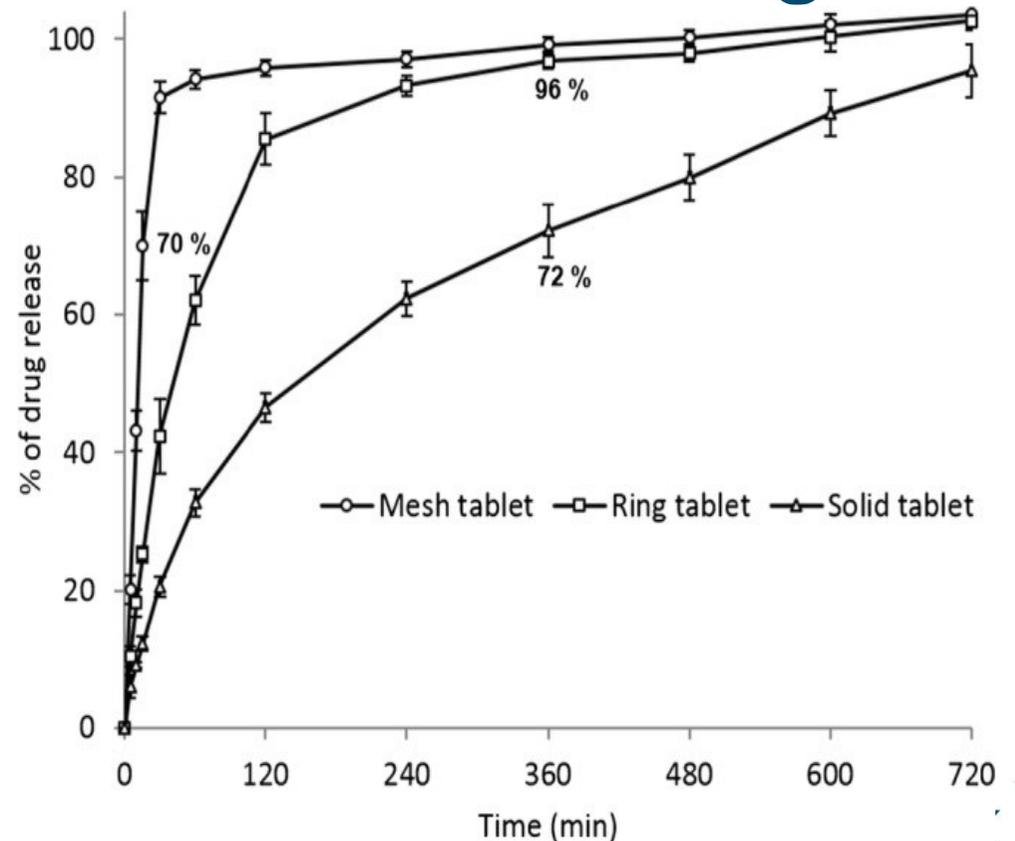
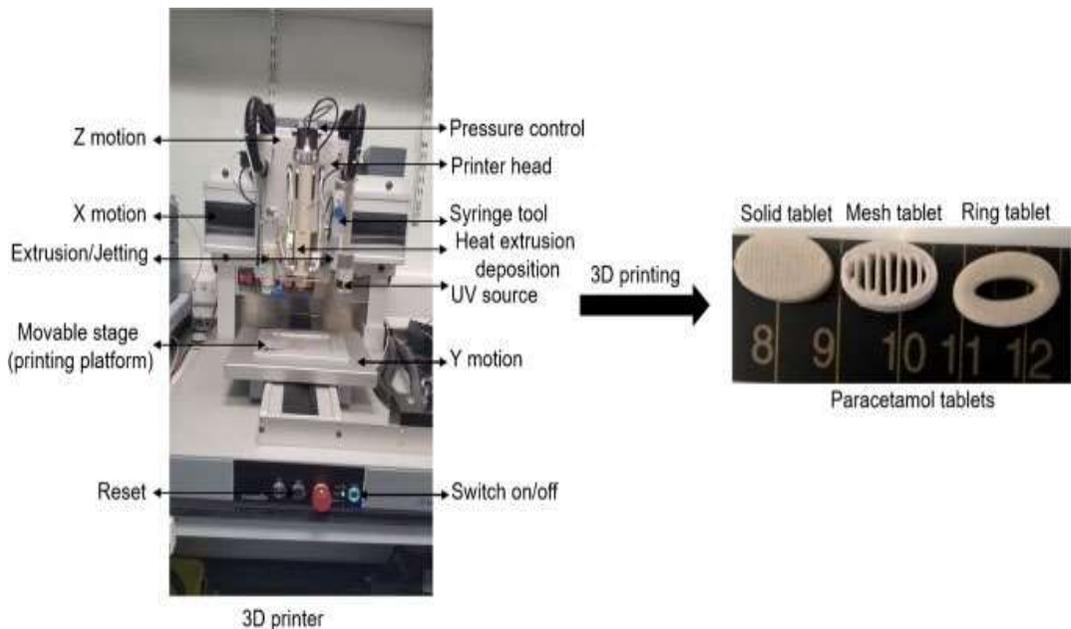
Theme: Printing and Additive Manufacturing
Guest Editors: Niklas Sandler and Jukka Rantanen

Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry

Shaban A. Khaled,¹ Morgan R. Alexander,¹ Derek J. Irvine,² Ricky D. Wildman,² Martin J. Wallace,³ Sonja Sharpe,⁴ Jae Yoo,⁴ and Clive J. Roberts^{1,5}

- Extrusionsbasierter Drucker
- Gleiche Formulierung mit Paracetamol als WS
- Unterschiedliche Geometrie: Netz, Ring, solide Tablette
- Hoher WS-Gehalt
- Freisetzungprofile von schnell bis verzögerte

Unterschiedliche Geometrie der gedruckten Tabletten ergibt unterschiedliche Freisetzung



Polypille



- 5 Arzneistoffe in getrennten Kompartimenten mit zwei verschiedenen Freisetzungprofilen
- Komplexe Medikation in einer personalisierten Pille

3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles

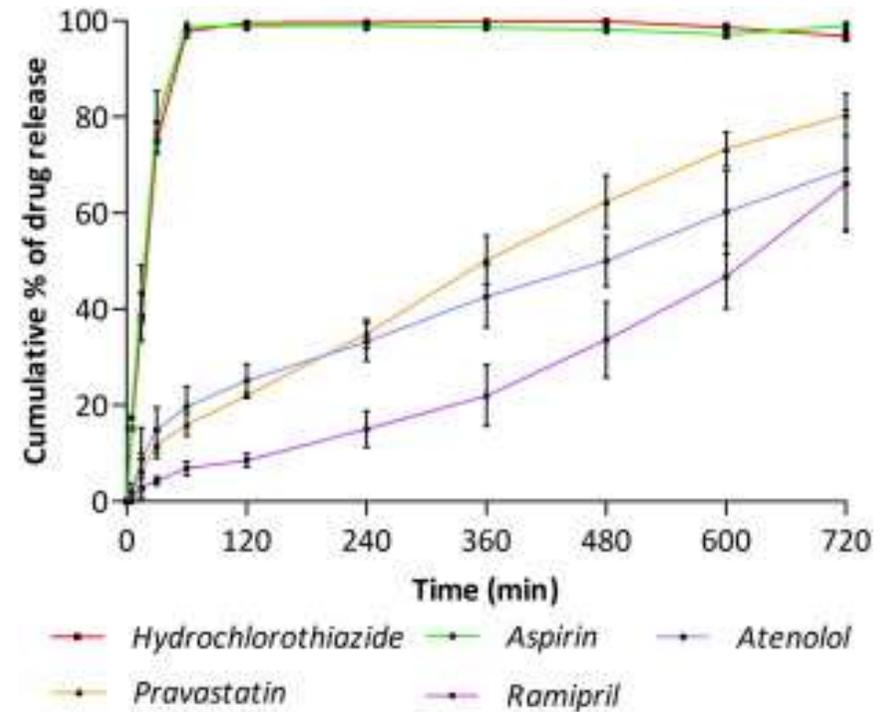
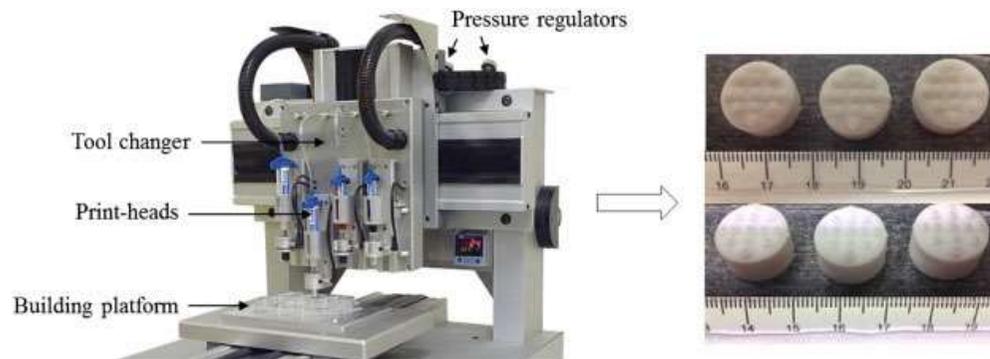
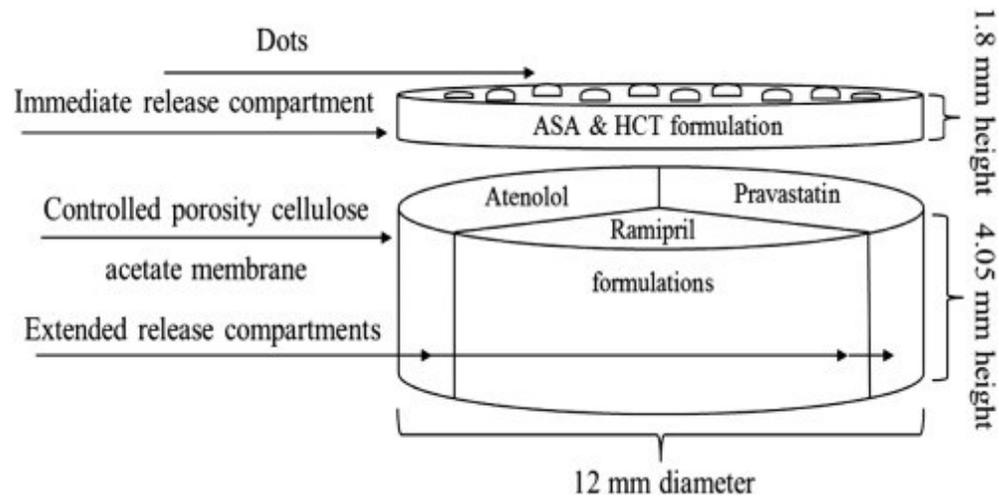
Shaban A. Khaled^a, Jonathan C. Burley^a, Morgan R. Alexander^a, Jing Yang^b, Clive J. Roberts^{a,*}

^a Laboratory of Biophysics and Surface Analysis, School of Pharmacy, The University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK

^b Division of Drug Delivery and Tissue Engineering, School of Pharmacy, The University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK



Polypille

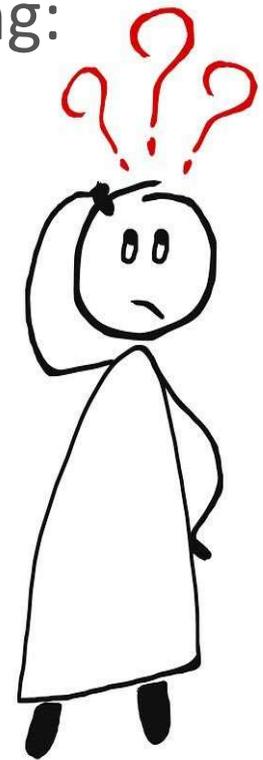


Zusammenfassung

- 3-D-Druck ist schon vielfach erprobt
- Verschiedene Verfahren sind etabliert mit verschiedenen Vor- und Nachteilen, kein „one size fits all“
- Es gibt schon einige erfolgreiche Ansätze in Forschung und Entwicklung, Arzneimittel aus dem Drucker zu produzieren
- Im Vordergrund stehen personalisierte Arzneiformen und unterschiedliche Freigabekinetiken

Weitere Überlegungen und offene Fragen

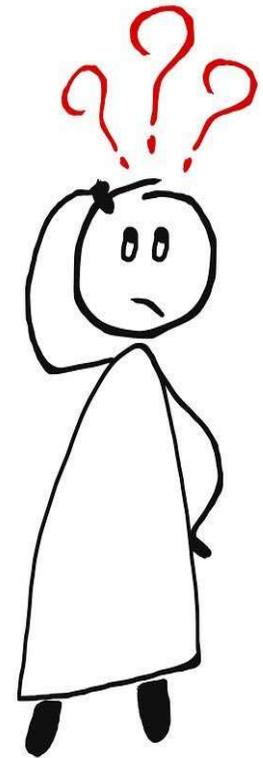
- Überwiegend Einsatz in Forschung und Entwicklung: Einsatz in der Apotheke möglich?
- Wie und wo ist der Einsatz vorstellbar?
- Einbinden von herstellungserfahrenen Apotheken zwingend geboten
- Neue Herstelltechnik: wie einordnen?
- Zunächst wohl eher eingebunden in klinische Studien, begleitet durch die Aufsichtsbehörden



Weitere Überlegungen und offene Fragen

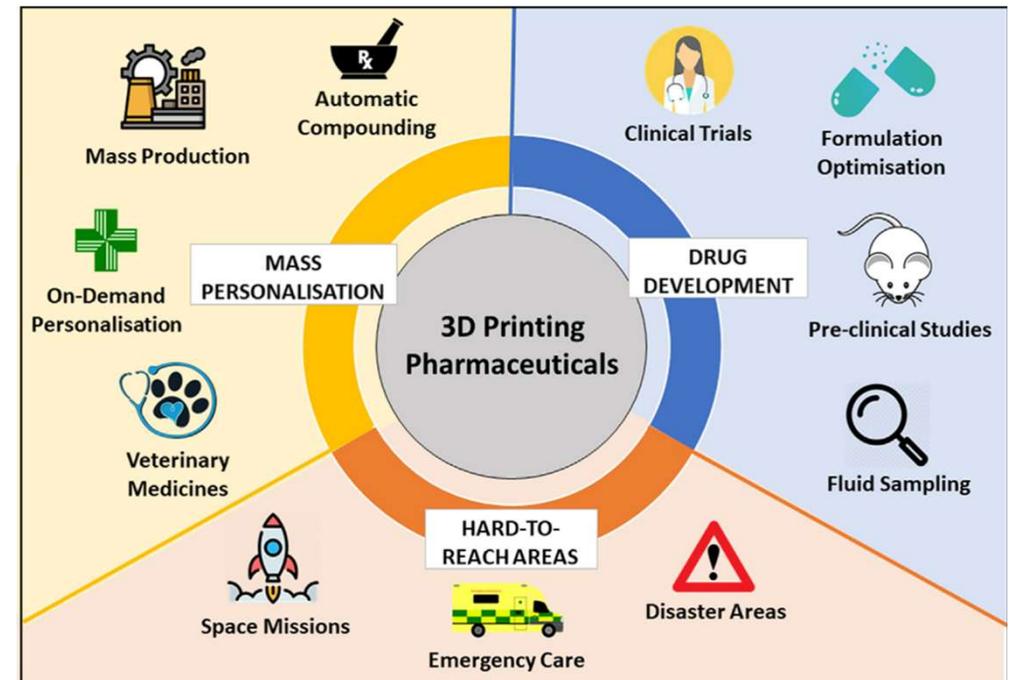
- Erster Schritt: keep it simple!
- Qualifizierung der Drucker und Validierung Software
- Einfache Handhabung der Software
- Softwareprogrammierung: Firmensupport? Open source und eigene Mitarbeiter?
-

→ Nächster Schritt: PRAXIS!



Future hype or hope?

- Neue Arzneiformen möglich
- Verschiedene Freisetzungprofile möglich
- Digitalisierung
- Personalisierung
- „Polypillen“



Translating 3D printed pharmaceuticals: from hype to real-world clinical applications
Advanced Drug Delivery Reviews 174(2021); 553-575; Seoane-Viano et al.

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit

