

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3091.

BASA BÁLINT

A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai
című program

Programvezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

3D nyomtatással előállított betegközpontú és multipartikuláris rendszerek előállítása

Doktori értekezés

Basa Bálint

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Barabás J. Imre, Ph.D., rezidens
Dr. Ujhelyi Zoltán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Zelkó Romána, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Tóthfalusi László, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Vecsernyés Miklós, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2024

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés (Irodalmi háttér).....	5
1.1. Additív gyártás - 3D nyomtatás	6
1.2. A 3D nyomtatás mindennapos alkalmazási lehetőségei	7
1.3. Additív előállítás az egészségügyi szektorban	9
1.4. Digitális gyógyszer technológia megjelenése a tradicionális előállítási lépések mellett.....	11
1.5. 3D nyomtatás gyógyszerészeti és gyógyszeripari alkalmazási lehetőségei ...	13
1.5.1. Computer Aided (Pharmaceutical) Design, avagy a digitális gyógyszer technológiai preformulálás lehetősége	14
1.5.2. Formulálás szempontjából kritikus paraméterek és tulajdonságok	14
1.5.2.1. Nyomtatási rétegvastagság.....	14
1.5.2.2. Kitöltési százalék („Infill”) és kitöltési mintázat	15
1.5.2.3. Széles kiindulási anyagaletta	17
1.5.2.4. Nem-szubsztraktív előállítási technológia	17
1.5.2.5. Egyszerűen és digitálisan változtatható végtermék dimenziók	18
1.6. Spritam® és a gyógyszeripari vállalatok	21
1.7. A leggyakrabban alkalmazott nyomtatási technológiák	22
1.7.1. FDM – Szálolvasztásos technológia	22
1.7.1.1. Olvadék extrúzió és filament előállítás	26
1.7.2. Extrúziós nyomtatási technológiák.....	28
1.7.2.1. Félszilárd extrúziós eljárás	28
1.7.2.2. PAM – Nyomás-segítette mikrofecskendő eljárás.....	28
1.7.2.3. Inkjet, azaz tintán alapuló nyomtatás	29
1.7.2.4. SLS – Szelektív Lézer Szinterezés	30
1.7.2.5. SLA – Sztereolitográfia	32
1.8. 3D nyomtatással létrehozott gyógyszerformák a szakirodalomban.....	33
1.9. Multipartikuláris rendszerek.....	34
1.9.1. A többegységes formulációk általános jellemzői	34
1.9.2. Pelleték, mikropelletek.....	35
1.9.2.1. Mátrix szerkezetű pelleték előállítása.....	36
1.9.2.1. Rétegzett szerkezetű pelleték előállításának lehetőségei.....	37

1.9.3. Mikrotabletták	38
1.9.4. Additív gyártástechnológiával előállított multipartikuláris rendszerek	39
2. Céltűzések	40
3. Anyagok és módszerek	42
3.1. A kísérletes munka során felhasznált anyagok	42
3.2. Módszerek.....	44
3.2.1 Digitális tervezés	44
3.2.1.1. CAD folyamata egy szilárd gyógyszerforma előállítása esetén	44
3.2.2. Szálolvastós nyomtatás	50
3.2.2.1. A 3D nyomtatott hordozók fizikai ellenőrző vizsgálatai	50
3.2.2.2. PVA-alapú hatóanyag-leadó rendszerek kioldódásvizsgálata.....	51
3.2.2.3. PVA-alapú hatóanyag-leadó rendszerek eróziójának vizsgálata	51
3.2.2.4. Riboflavin tartalmú folyékony töltet elkészítése és töltése.....	53
3.2.2.5. Riboflavin felszabadulás	53
3.2.3. Olvadék extrúziós filament előállítása és vizsgálata	54
3.2.4. SLA nyomtatás	54
4. Eredmények	56
4.1. Nyomtatási folyamat követése	56
4.1.1. Fizikai jellemzés.....	57
4.1.2. A PVA hordozó eróziós viselkedése	59
4.1.3. Riboflavin felszabadulás	63
4.2. Olvadék extrúziós filament előállítás gyógyszerészeti felhasználásra.....	66
4.2.1. Lehetséges alapanyagok kiválasztása	66
4.2.2. Olvasztósos szálképzés	67
4.3. Multipartikuláris rendszerek előállítása additív technológiával.....	72
5. Megbeszélés	78
6. Következtetések	81
7. Összefoglalás	83
8. Summary	84
9. Irodalomjegyzék	85
10. Saját publikációk jegyzéke	99
10.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények.....	99
10.2. Egyéb közlemények.....	99
11. Köszönetnyilvánítás.....	100

Rövidítések jegyzéke

Rövidítés	Magyar megfelelő	Angol megfelelő
3D	Három dimenziós	Three dimensional
ABS	Akrilnitril-butadién-sztirol	Acrylonitrile butadiene styrene
BCS	Biofarmáciai Osztályozási Rendszer	Biopharmaceutical classification system
BSA	Szarvasmarha szérum albumin	Bovine Serum Albumin
CAD	Számítógép-segítette tervezés	Computer aided design
CAM	Számítógép-segítette előállítás	Computer Aided Manufacturing
(c)GMP	(aktuális) Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat	(Current) Good Manufacturing Practice
CT	Komputertomográfia	Computer Tomography
DCR	Származtatott beütésszám	Derived Count Rate
FDA	(Egyesült Államok) Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala	Food And Drug Administration
FDM	Szálolvasztásos módszer	Fused Deposition Modeling
GSK	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline
HPC	Hidroxipropil-cellulóz	Hydroxipropyl methylcellulose
HPMC	Hidroxipropil-metil-cellulóz	Hydroxypropil methylcellulose
IR	Konvencionális kioldódás	Immediate release
MCC	Mikrokristályos cellulóz	Microcrystalline cellulose
MRI	Mágnesesrezonancia-képalkotás	Magnetic Resonance Imaging
MUPS	Multipartikuláris rendszer	Multiparticulate system
NASA	Amerikai Űrkutatási Hivatal	National Aeronautics and Space Administration
NIBS	Nem-invazív visszaszórás	Non-invasive back scatter
PAM	Nyomás-segítette mikrofecskendő eljárás	Pressure Assisted Microsyringe

Rövidítés	Magyar megfelelő	Angol megfelelő
PAM	Nyomás-segítette mikrofecskendő eljárás	Pressure Assisted Microsyringe
PEG	Polietilén-glikol	Polyethylene glycol
PEGDA	Polietilén-glikol-diakrilát	Polyethylene glycol diacrylate
PETG	Polietilén-tereftalát-glikol	Polyethylene terephthalate glycol
PLA	Politejsav	Polylactic acid
PLGA	Poli(tej-ko-glikolsav)	Poly Lactic-co-Glycolic Acid
PVA	Polivinil-alkohol	Poly(vinyl alcohol
PVA	Polivinil-alkohol	Poly(vinyl alcohol
PVP	Polivinil-pirrolidon	Polyvinylpyrrolidone
RPM	Fordulatszám/perc	Rotation per minute
SEDDS	Önemulgeáló gyógyszerhatóanyag-leadó rendszer	Self-emulsifying drug delivery system
SEM	Pásztázó elektronmikroszkóp	Scanning Electron Microscope
SFD	Krioporlasztás	Spray-freeze drying
SLA	Sztereolitográfia	Stereolithography
SLS	Szelektív lézer szinterézis	Selective Laser Sintering
SSE	Félszilárd extrúzió	Semi-solid extrusion
STL	Sztereolitográfias fájl kiterjesztés	Stereolithography file format
TPU	Termoplasztikus poliuretán	Thermoplastic polyurethane
TRIS	Tris-hidroximetil-aminometán	Tris(hydroxymethyl)aminomethane
UV	Ultraviola	Ultraviolet

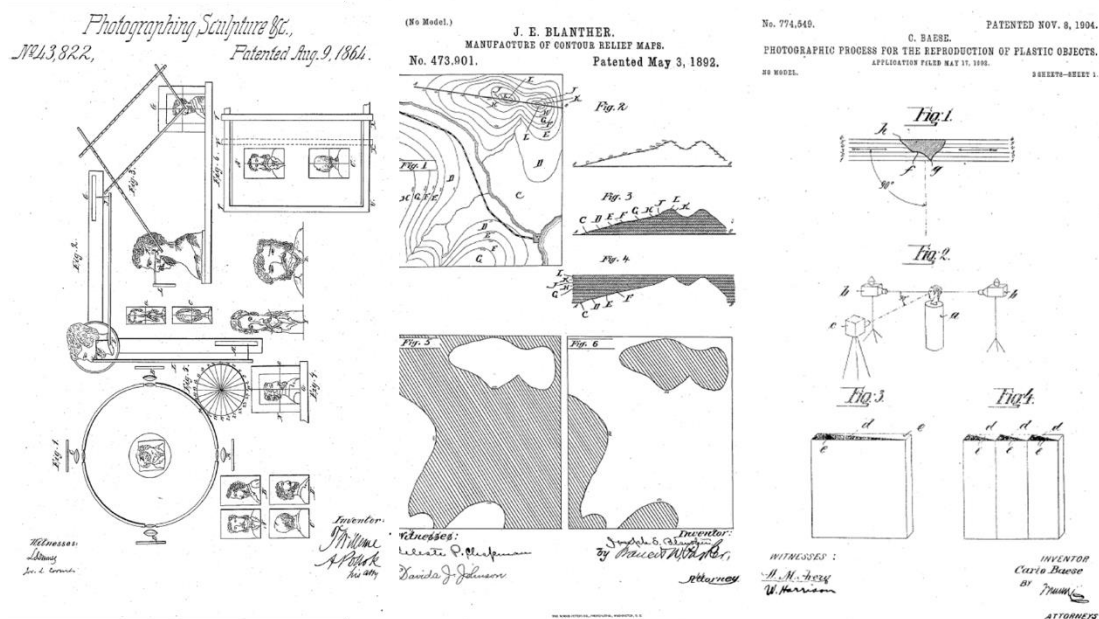
1. Bevezetés (Irodalmi háttér)

A modern gyógyszerfejlesztés alapvető célja az olyan, magas minőségű és maximális terápiás hatékonysággal rendelkező formulák előállítás, amelyek teljes mértékben biztonságosak. Ennek megfelelően napjaink vezető kutatási irányzatai között szerepel a nanogyógyszerek és különböző biológiai terápiák formulálása (1), valamint a digitális technológiai megoldások (2). Az említett lehetőségeknél, legyenek azok nanoméretű gyógyszeres egységek, fehérjetermészetű nagymolekulák, vagy célzottan feldogozott adathalmazok, a végső cél minden esetben a személyre szabott gyógyszerelés megvalósítása, amelynek kivitelezése több lépésben és szinten valósulhat meg (3). A paradigmaváltás, amely értelmében a beteg egyéni szükségleteinek megfelelően beállított kezelést kap alapelve, hogy nincsen két egyforma beteg, minden egyes szervezet eltérő válaszreakciókkal és toleranciával rendelkezik. Tulajdonképpen minden terápia során egy egyedi betegprofillal szükséges foglalkozni, amely mátrix tartalmazza a páciens aktuális laboreredményeit, az életkorát, tápláltságát, korábbi és folyamatban lévő gyógyszeres kezeléseit és a genetikai értékelésének eredményét is. Utóbbi előnyös az alkalmazott hatóanyagok disztribúcióját, metabolizmusát és eliminációját befolyásoló egyedi tényezők feltérképezésében egyaránt (4). A változók feltérképezése és az ezeken alapuló döntések eredményeképp előnyösen módosítható az adagolási rend és az alkalmazott dózis, valamint polifarmácia esetén az optimális gyógyszer-kombináció könnyedén kisselektálható (3). Az egyéni igényeknek megfelelően beállított hatóanyag-vérszintek következtében a betegeket érintő mellékhatásprofil is optimalizálható, amely növeli az együttműködést, és jelentős életminőségbeli javulást eredményezhet (5). Monitorozva a kezelt személyek homeosztázisának változását és a betegség progrediálását további finomhangolás végezhető el a gyógyszerelésben, amelyek követése digitális technológia segítségével valós időben válik lehetővé (6).

Disszertációmban a 3D nyomtatás, mint digitális technológiai megoldás, alkalmazási lehetőségét vizsgálom a személyre szabott gyógyszerelésben. Az alapkutatás során felmerülő összefüggések feltárása mellett, további céloom különféle szilárd gyógyszerformák additív előállítás is, kezdve az üreges hordozóktól, mátrix tablettákon át a multipartikuláris rendszerek megvalósításáig.

1.1. Additív gyártás - 3D nyomtatás

Az additív gyártás, vagy más néven 3D nyomtatás egy olyan előállítási technológia, amely során a térbeli struktúra egy előre meghatározott digitális terv alapján, rétegek egymásra pozicionálásával kerül létrehozásra szemben a hagyományos megmunkálási lehetőségekkel (7). A szakirodalom az 1980-as évektől tartja számon az ezen az elven működő berendezések megjelenését, majd szélesebb körű elterjedését a piacon, ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a módszer gyökerei a 19. századig nyúlnak vissza (1. ábra) (8). Az úgynevezett fotószoobrászat, vagy „photosculpting” Francois Willeme nevéhez kötődik, aki 1864-es szabadalma szerint, egy időben 24 darab, egy kör területének mentén egyforma távolságokra lévő fényképezőgépekkel készített fényképeket (9). Ezek összeillesztésével hozott létre térbeli formát úgy, hogy kiinduláskor a megformázandó anyagot 15 fokként felosztotta, és az adott körszelethez párosította a képet. A végeredmény részletgazdagsága és újszerűsége mellett ugyanakkor a korabeli berendezésekkel ez rendkívül időigényes feladatnak bizonyult. A későbbiekben ezt fejlesztette tovább Carlo Baese, aki 1904-es szabadalmában fényérzékeny zselatint exponált különböző ideig, és a fényexpozíciónak megfelelően hozott létre tárgyakat (10). A fény, mint energia, ilyen formájú felhasználása nyitotta meg az utat a későbbiekben a fényérzékeny, folyékony kiindulási anyagokat felhasználó nyomtatási metodikák előtt. Joseph. E. Blanter, az Osztrák-Magyar Monarchia területéről származó, chicagói feltaláló, 1892. május 3-án szabadalmaztatta az úgynevezett „Manufacture of contour relief maps” módszerét 3 dimenziós térképek készítésére. Az előállítás során viaszlemezekbe történt a domborzati vonalak méretarányos rögzítése, majd ezen lapok egymásra illesztésével jutottak a végső térképhez. A metodika rövid leírásából jól kivehető, hogy az első, szilárd anyagokkal operáló additív technológiát láthatjuk (11).



1. ábra: Az additív gyártástechnológia első képviselői és azok vázlatos rajzai a vonatkozó szabadalmi anyagokban (9-11).

Mindezen innovációk képzik az alapját a munkámban is bemutatásra kerülő technológiáknak. Az 1980-as években került kereskedelmi forgalomba a napjainkban is használt folyékony gyanta-polimerizációs berendezések elődje, mely Charles Hull nevéhez kötődik (12). Majd ennek az évtizednek a végén szabadalmaztatta Scott Crump a szálolvasztásos technológia működési elvét és a hozzá kapcsolódó első ilyen eszközt (13). Innentől fogva folyamatos technológiai és digitális fejlődésnek, valamint a miniaturizált alkatrészeknek köszönhetően az ágazat folyamatosan fejlődik, ezzel együtt a piaci árak, fenntartási költségük rohamosan csökken (14).

1.2. A 3D nyomtatás mindennapos alkalmazási lehetőségei

Az alacsony beszerzési és alapanyagáraknak, valamint jelentős számú gyártó és forgalmazó megjelenésének köszönhetően életünk minden részén jelen van a 3D nyomtatás. Az Amerikai Űrkutatási Hivatal (NASA) távoli bolygókat célzó expedícióinak sikerének biztosítását, a hosszú utazás során meghibásodott alkatrészek azonnali pótlásának lehetséges megoldását is kínálja a 3D nyomtatás (15). Emellett szintén jövőbeni tervek között szerepel az alapvető életfeltételeket biztosító épületek additív technológiával való felépítése is. Mivel a berendezések automatizálhatók, így a

nyomtató egységek már jóval az első asztronauták megérkezése előtt alkalmazhatóak az idegen területen, és előkészíthető bármilyen extraterresztriális terep a felfedezéshez és kolonizációhoz (16). Ezen földön kívüli kutatások előzménye, hogy a földi gravitációs körülmények között már bizonyítottan működik az épületnyomtatás, amely során lakó- és irodaházakat hoztak létre a világ több pontján (17). Az alkalmazott „kontúrkraft” módszerrel a falazó és kötőanyagot egyaránt magába foglaló betonmátrixot folyamatos adagolás mellett horizontálisan, vertikális irányban pedig a csúszózszaluzáshoz hasonló módszerrel viszik fel rétegről rétegre, ugyanakkor a technológia hozzáadott értéke, hogy nincs szükség a zszaluzat felépítésére.

A világ egyik legjelentősebb ipari húzóágazatában, az autógyártásban is mindennapos kelléknek számítanak már a 3D nyomtatók, ugyanis a műszaki fejlesztések prototípusait, valamint sok esetben kopó alkatrészeket is elő tudnak állítani, magas precizitással és rendkívüli kopásállósággal (18). A versenyképesség fenntartásában és erősítésében is hatalmas szerepet játszik a technológia kiegészítve a 3 dimenziós szkennelével, ugyanis a fejlesztő cégek „reverse-engineering” metodika használatával képesek információkat nyerni a versenytársaik még szabadalom alatt álló technikai megoldásaiból (19). Az autóverseny legfelső kategóriájának számító Formula 1-ben olyannyira meghatározóvá vált az additív gyártástechnológia, hogy 2022-ben a McLaren versenyzőálló 9000 alkatrészt állított elő 3D nyomtatással (20). A gyors prototípus gyártás rendkívül hasznos a fejlesztés során, és bizonyítottan nagy számban kerülnek át ezek az alkatrészek a végső, versenyző modellekbe is (21).

A népesség rohamos növekedése számos kihívás elé állítja az emberiséget, ilyen például a növekvő táplálékigény és annak kiszolgálása. Az additív gyártástechnológia és a megfelelően megválasztott alapanyagválasztás lehetséges megoldás lehet az alternatív táplálék előállítására (22). A metodika alapelveit tekintve nem csak egyedi konzisztenciát lehet biztosítani az így létrehozott ételeknek, hanem akár egyedi, személyre szabott táplálás is biztosítható a populáció számára (23). A legtöbb étel nyomtatására képes berendezés extrúziós elv szerint működik, így a félszilárd és folyékony kiindulási anyagok reológiai tulajdonságai, valamint az alkalmazott segédanyagok összetétele és aránya rendkívül meghatározó (24). A 3 dimenziós ételkészítést kutató és fejlesztő cégek egyik fontos kitűzött célja a megfelelő tápérték és textúra elérése mellett a fenntarthatóság növelése a termelésben. Ilyen megfontolásokon alapszik az Európa Unió által is

támogatott Revo Foods osztrák székhelyű élelmiszer-cég koncepciója is, akik extrúziós módszerrel elsőként nyomtattak az eredetivel megegyező struktúrájú lazacfilé alternatívát mikoproteinekből, amely kereskedelmi forgalomba is került. A cég ezzel bizonyította, hogy nemcsak a hús helyettesítésére sikerült fenntartható és alternatív alapú megoldást találni, hanem a gyártási technológiát is sikerült üzemi léptékűre fejleszteni (25).

Az innovációs hullám nem kerülte el a textil- és divatszektor sem, ugyanis az automatizált megoldások, bonyolult formavilág és vékony szálak kiindulási anyagok megmunkálása ezektől az iparágaktól sem áll távol (26). A precíz motorikával előállítható öltözetek nem csak vízállóságot, de remek hőszigetelést is biztosítanak (27). Ezekben az esetekben is a 3D szkennereket alkalmazva egyéni igényeknek megfelelően formálható például egy cipő talpa, amely a kényelem mellett megfelelő rugalmassággal és csillapítással is rendelkezik (28). Az Adidas projektjének ilyen irányú sikere több ortopédiai megfontolású vizsgálatot és kutatást is inspirált (29).

1.3. Additív előállítás az egészségügyi szektorban

Megállapítható, hogy a 3D nyomtatás egyre inkább utat tör a mindennapokban, behálózva ezzel az élet minden területét. Az egészségügyi ellátás szintén ennek a palettának a része, ahol kiemelt fontosságot kap a steril környezet és a speciális anyaghasználat, valamint a biokompatibilitás (30). Bizonyos területeken már rutinszerű alkalmazássá vált a számítógéppel segített tervezés (Computer Aided Design - CAD) és számítógéppel segített előállítás (Computer Aided Manufacturing - CAM). Az iparban használatos műveletek és ezek a szakszavak annyira részeseivé váltak például a modern fogászati ellátásnak, hogy nem is kerül szétválasztásra a két módszer, egyszerűen CAD/CAM-ként kerül említésre (31). A módszerrel előzetes szkennelés és digitális optimalizálás után egyedi fogimplantátumok előállítását végzik, amelyek teljesen személyre szabott megoldást kínálnak a fog- és arccsont pótlásra egyaránt. A pontos illeszkedés és helykitöltés a részletes digitális feltérképezésnek köszönhetően jelentősen növeli a kezelés hatékonyságát és csökkenti a kilökődés lehetőségét (32). Hasonló elven alapszik a különböző protézisek, ortézisek formatervezése és egyedi előállítása, melyek nagyban hozzájárulnak a gyorsabb rehabilitáció megvalósulásához (33). A 3D nyomtatás

nagyszerűsége abban rejlik, hogy nem csak kiugró keménységű, de rugalmas anyagok feldolgozására is alkalmas, így a testreszabott hallókészülékek megformálása is lehetséges, javítva a gyógyászati segédeszköz illeszkedését és hatékonyságát (34).

További hatalmas potenciál rejlik a különböző szervmodellek digitális leképezésében és additív előállításában. A különböző képalkotó módszerekkel (CT, MRI) létrehozott fájlok szinkronizálása és szegmentálása után egy olyan, valóságnak megfelelő méretezéssel rendelkező digitális objektum képezhető le, mely a 3D nyomtatás alapjaként szolgálhat (35). Ennek következtében olyan, méret pontos szervrészek hozhatók létre nem-invazív adatnyeréssel, melyek tökéletesen modellezik a patológiás elváltozásokat. Ezek a CAD tervek jól alkalmazható szemléltetésre, referálásra, az egészségügyi szakemberek közötti kommunikáció elősegítésére is, valamint a páciensek számára is egyértelműsíthető az adott probléma, könnyedén bemutatatható a tervezett beavatkozás (36). Sebészi szempontból is jelentős ez az áttörés, ugyanis a szegmentált modell alapján nyomtatott exoszkeleton használata nagy segítség a beavatkozás pontos végrehajtásában, így a tényleges beavatkozás kimeneteli esélyei és biztonságossága is nagy mértékben javítható (37). Köszönhetően a nyomtatási technológia univerzális nyelvezetének, a 3D tervek előállítása és a nyomtatás kivitelezése egymástól teljesen eltérő intézményekben is létrejöhet, mely globalizált, valós idejű kooperációt eredményez (38).

Az egészségügyi alkalmazási lehetőségek köre folyamatosan bővül, a legígéretesebb jövőbeli kutatási irány pedig a bionyomtatás, mely során élő és funkcióképes biológiai szövetek, illetve szervrészek hozhatók létre. A biológiai minták rétegről rétegre építésének első lépései megegyeznek a CAD és CAM folyamataival, vagyis a virtuálisan modellezett objektum koordinátáit és rétegeit alapul véve, biokompatibilis segédanyagok kerülnek felhasználásra (39). Az anyagkeverék egy úgynevezett „biotintát” alkot, ami fehérjék, progenitor sejtek és növekedési faktorok szuszpenziója, amelyet sok esetben szobahőmérsékleten vagy az alatt nyomtatnak (40). Az így létrehozott képlet utókezelése különleges előkészületeket igényel, olyan bioreaktorra van szükség, ahol rendelkezésre állnak a megfelelő környezeti tényezők a mátrixban lévő sejtek differenciálódásához és ezáltal a funkcionalitás kialakításához (41). Minden ilyen alkotás esetén szükséges megbizonyosodni arról, hogy a leképzett struktúra megfelel az elvárásoknak, vagyis validálni szükséges. A nyomtatott objektum végfelhasználásától függően ezek a vizsgálatok lehetnek in vitro módon, bioreleváns körülmények között végrehajtott

tesztek, vagy különleges esetekben in vivo állatmodellek. Mivel az élő szervezetekkel való teljes kompatibilitás és funkcióképesség előrejelzésére nincs jelenleg megfelelő digitális algoritmus, amely figyelembe tudná venni az ilyen rendszerek teljes összetettsége, így ezek alkalmazási lehetőségei jelenleg korlátozottak (42). Ugyanakkor jelentős forradalom előtt áll a technológia, ugyanis a Tel Aviv Egyetem Molekuláris Sejtbiológiai és Biotechnológiai Intézetében sikeresen nyomtattak sűrűn vaszkularizált emberi szívnek megfelelő modellt, amely egyedülálló eredmény jelentősen hozzájárul a terület további intenzív kutatásához (43). A bionyomtatással létrehozott vese- és májszövet modellek esetén különféle metabolizációs és exkréciós vizsgálatok is folytathatók forgalomban lévő vagy új készítmények esetén (44). Az új gyógyszermolekula jelöltek kutatásának meggyorsítása és biztonságossá tétele mellett, a személyre szabott gyógyszerelés kivitelezésében is jó alkalmazási lehetőségekkel bírnak az így létrehozott graftok (45). Fontos kiemelni, hogy a kiindulási alapanyagok biokompatibilitása és az élő szervezetekből nyert minták hatékony és reprodukálható felhasználásának kutatása mellett, a szabályozási környezet kialakítása is elengedhetetlen a széleskörű orvosi alkalmazás elterjedése előtt (46).

1.4. Digitális gyógyszer technológia megjelenése a tradicionális előállítási lépések mellett

Az utóbbi évtizedek fejlesztései nyomán mind az innovatív gyógyszer gyártási technológiák, mind a gyógyszerbevitel során létrejövő innovatív mikroáramkörök jelképzése, és a digitális diagnosztika egyaránt hozzájárultak a terápiás minőség javulásához (47). A jelenlegi, nagyüzemi gyártás során alkalmazott berendezések automatizációja, elektronikai szenzoros megoldásai hozzájárulnak a kiegyensúlyozott, selejtminimalizált gyártáshoz. A digitalizált preformuláció és a végrehajtásért felelős additív gyártástechnológia ugyanakkor új szintre emelheti a megbízhatóságot, reprodukálhatóságot és betegközpontúságot egyaránt (48).

A tradicionális gyógyszerformák (pl. tabletták) előállítás során különböző alaplépések egymásutánjaként kerül kialakításra a végleges forma. Egy bevont tabletta, amely napjainkban is az egyik legszélesebb körben alkalmazott dozírozási egységnek számít, előállítása is több lépésben valósul meg. Amennyiben a szilárd gyógyszerforma

összevetői nem alkalmasak közvetlen préselésre, úgy a ható- és segédanyagok összemérése után homogenizálják az alkotóelemeket, majd granulálással hozzák megfelelő és egységes szemcseméretűre a rendszert. A granulátum, bizonyos további segédanyagok hozzáadása és homogenizálása után préselhető, a létrehozott préselmények felületére pedig különböző funkciót biztosító bevonatok vihetők fel a felhasználási célnak megfelelően (49). A fent említett lépések különböző berendezéseken történnek, így a leürítés mellett anyagmozgatásra is szükség van, ebből következik, hogy az intermedierek gépről-gépre, és gépteremről-gépteremre való szállítása tovább növeli a teljes gyártással töltött időt (50). A termelés hatékonyságának növelésére az egyik, ígéretes fejlesztési irány a folyamatos üzemű gyártósorok létrehozása és fenntartása. Ezekben az esetekben a művelet sor elején megtörténik az alkalmazott anyagok betöltése, melyek külső anyagmozgatás nélkül haladnak végig a gyártósoron. A gyártási lépések között különböző szenzorokkal lehetséges az on-line gyártásközi ellenőrző vizsgálatok elvégzése, mely tesztek azonnali eredményt szolgáltatnak az aktuális műveleti lépés állapotáról, és valós időben lehetséges visszacsatolás segítségével módosítani a kritikus műveleti paramétereket (51). Végeredményben az így létrehozott gyógyszerformák legalább olyan magas minőségi színvonalon kerülnek előállításra rövidebb idő alatt, emellett a termelékenység-növekedést humán erőforrás optimalizálása is kísérheti. A folyamatos üzemű gyártás egy erőteljesen kutatott ága a gyógyszer technológiának, melyet jól reprezentál, hogy a legfőbb döntéshozó szervek munkacsoportokat hoztak létre a szabályozási környezet kidolgozására (52).

Egy másik, eltérő megközelítés a digitális technológia kiaknázására az additív gyártástechnológia bevezetése a gyógyszerek előállítási láncába. Szemben a nehéz- és könnyűiparban használatos szubsztraktív módszerekkel, ahol a kiindulási anyagok formázása és a felesleges részletek eltávolítása útján jön létre a kívánt alakzat, az ismertebb nevén 3D nyomtatás, egy teljesen eltérő elgondolás (53). Az ilyen típusú előállítás során a kívánt, és előzetesen digitálisan megtervezett modell rétegről rétegre kerül felépítésre. Az anyagok gyors szilárdulása is kontrollált körülmények között zajlik, köszönhetően a hűtőberendezésnek, vagy az UV/lézerfényre keményedő segédanyag karakterisztikájának (7). A technológia általános előnyei között szerepelnek a következők: minden egyes réteg paramétereinek (pl.: sűrűség, vastagság, magasság) külön beállítása, széles alapanyagkínálat a fémektől és műanyagoktól kezdve egyedi

kompozitokig. Mivel nem egy kiindulási tömb formálásával jut el a technológia a végső tárgyig, lehetőség nyílik egyedi, és bonyolult geometriák és formák gyors és precíz előállítására egyaránt (54). Ipari szempontokat tekintve további jelentős előny, hogy a hagyományos öntőformák, prés- és egyéb- szerszámszükséglete minimalizálható az additív metodika alkalmazásával. Nemcsak a munkagépekkel járó költségeket lehet csökkenteni a 3D nyomtatók bevezetésével, hanem az anyagok hatékonyabb felhasználása is megvalósul, ugyanis kizárólag azokra a meghatározott térrészekre jut a nyomtatandó anyag, ahol annak helye szerepelt az előzetes digitális tervben is, így jelentősen kevesebb felesleg és selejt került ki a gyártósorról (55). További előny a tradicionális előállítási módhoz képest, hogy amennyiben módosítani szükséges a gyártandó gyógyszerforma méreteit, nincs szükség az alkatrészek (pl.: prészerszám) cseréjére, csupán a digitális terv módosítására. Ennek következtében az üzemek gyorsabban képesek reagálni a változó piaci igényekre és körülményekre (56).

1.5. 3D nyomtatás gyógyszerészeti és gyógyszeripari alkalmazási lehetőségei

A fent sorolt terapeutikus lehetőségek leginkább az invazív, sebészi eszközök kiegészítője lehet a gyógyítás egyénre szabásában, ugyanakkor érdemes megvizsgálni a gyógyszerészeti relevanciáját is. A konvencionális gyógyszerforma gyártásától és gyógyszereléstől merőben eltérő távlatokat nyithat az additív gyártástechnológia alkalmazása. Az előbbieken felsorolásra kerültek azok az előnyök, amelyek jól felhasználhatóak a termelésben működő gyártósorokon, ugyanakkor annak érdekében, hogy a piaci szereplők valóban érdekeltek legyenek egy ilyen üzem, vagy gyártóegység létrehozásában, érdemes feltárni a gyártási beállítási lehetőségek és a kritikus gyógyszerminőségi paraméterek között fellelhető kapcsolatokat. Valamint kiemelni azokat az előnyöket, melyek közép- és hosszútávon kifizetődővé tehetik a 3D nyomtatás gyógyszeripari alkalmazását.

1.5.1. Computer Aided (Pharmaceutical) Design, avagy a digitális gyógyszer technológiai preformulálás lehetősége

A számítógép segítette tervezés és az azt követő úgynevezett „slicing” során, megalkotásra kerül a 3 dimenziós struktúra, majd a szeletelő program jól definiált rétegekre bontja az objektumot. A horizontális szeletelés során ezen rétegek egyedi paramétereinek beállítása a kezelő személyzet feladata. Általános esetben egyforma magassággal rendelkező rétegek jönnek létre az állandó rétegnyomtatási idő végett (57). Amennyiben a tárgyasztalhoz való tapadás indokolja, lehetséges beállítási paraméter a tárgyasztallal érintkező első három réteg vastagítása, illetve ezek nyomtatási hőmérsékletének finomhangolása a megfelelő minőség és nyomtathatóság érdekében (58). A struktúra további beállítása ugyan módosíthatja a nyomtatás idejét, és különböző szakaszokat eredményez a folyamat során, ugyanakkor remek lehetőséget biztosít az így létrehozott gyógyszerformák farmakokinetikai tulajdonságainak személyre szabására (59).

1.5.2. Formulálás szempontjából kritikus paraméterek és tulajdonságok

1.5.2.1. Nyomtatási rétegvastagság

Az additív technológiával előállított egységet (printletet) alkotó rétegek száma alapvetően képes befolyásolni az adott struktúra felbontását, felületi érdességét. Minél több egyforma réteg alkotja az alakzatot, annál jobban biztosítható azok szoros illeszkedése. Ugyanakkor a felbontás növeléséhez elengedhetetlen a megfelelő nyomtatófej, vagy fényt irányító optika (60). Abban az esetben, ha a munkálandó anyag mátrixként egyenletesen tartalmazza a hatóanyagot, úgy a rétegek számának módosításával a dózis nagysága is arányosan növekszik. Emellett a csökkentett rétegmagasság, kisebb kontaktfelületet is eredményez a szervezetben található folyékony közeggel, így mind a duzzadás, mind pedig a beoldódás sebessége tervezhető és egyénre szabható (61). A rétegek vastagsága mind a vázat alkotó, mind pedig a kitöltést létrehozó rétegek esetén befolyásolható, így a szilárdság és kopásállóság növelhető lényeges idővesztés nélkül (62). Amennyiben belső üreges nyomtatás történik, úgy a rétegek vastagságával a felszabadulás

programozható, illetve a hatásbeállítás kezdete nyújtható el a beteg profiljának megfelelően (63).

1.5.2.2. Kitöltési százalék („Infill”) és kitöltési mintázat

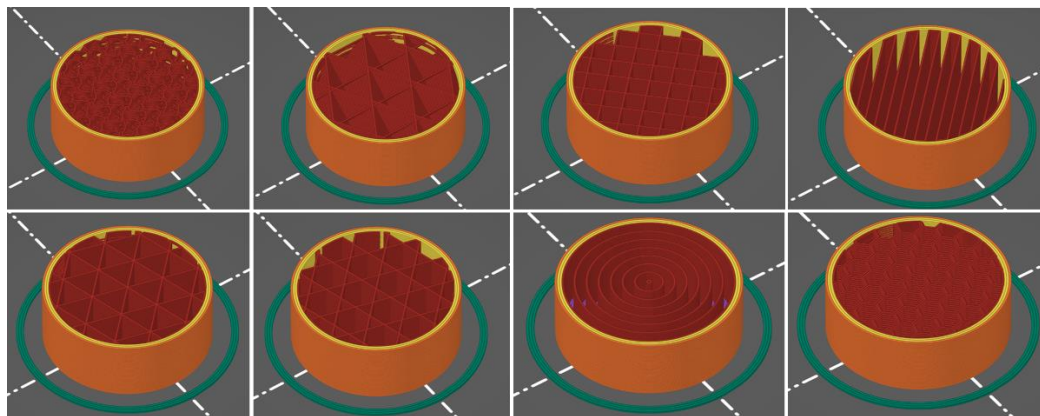
Az úgynevezett kitöltési százalék az az arányszám, amely a printlet belsejében található légkamrák és a szilárd formát alkotó anyag térfogatviszonyát mutatja be. Amennyiben ez az érték 0, úgy a megtervezett térbeli struktúrának csak a külső vázát alkotó rétegek kerülnek kinyomtatásra, amely kimondottan alacsony sűrűségű végterméket eredményez (64). Míg a skála másik végén, 100 %-os kitöltés mellett egy teljesen tömör objektum a végeredmény. Az intervallumon belül mozogva, valamint a megfelelő kitöltési mintázat megválasztásával könnyedén optimalizálható az adott printlet szilárdsága és ellenállóképessége, valamint az anyagtakarékos nyomtatás és műveletidő egyaránt. Továbbá gyógyszer technológiai szempontból sokkal nagyobb hozzáadott értékkel rendelkezhet ez a paraméter, ugyanis a helyesen megválasztott kitöltési beállítások lehetőséget adnak az előre meghatározott porozitás biztosítására, valamint a kopási veszteség csökkentésére is (65). Amennyiben úszó gyógyszerforma előállítás a cél, a hagyományos gyógyszer gyártás során további, lebegést facilitáló segédanyagok alkalmazására van szükség (pl.: nátrium-hidrogénkarbonát, nátrium-alginát), míg az additív technológia esetén elegendő az alacsonyabb kitöltési arány használata (64).

A különböző mintázatok alkalmazása tovább bővíti a gyógyszerészeti alkalmazási palettát, ugyanis a megválasztott kitöltési séma mentén testre szabható hatóanyag-rezervoárok hozhatók létre a teljes műveleti idő minimális terhére. Ezek a rezervoárok akár nyomtatás közben, vagy az úgynevezett „posztprint” fázisban tölthetők szilárd, félszilárd vagy folyékony halmazállapotú anyagokkal vagy azok keverékével (66).

A leggyakrabban alkalmazott kitöltési mintázatokat a 2. ábra mutatja be (67–69):

- Giroid – A 3 dimenziós makroforma kiváló stabilitást ad, mivel egy réteg nyomtatásakor nincs kereszteződés a szálak között, így viszonylag gyorsan nyomtatható. A mikroalakzatok szimmetrikusak, így a töltési kapacitás könnyedén standardizálható.

- Kubikális – Az előzővel ellentétben itt a nyomtató útvonala többször is keresztezi a sajátját egy rétegen belül, így hozva létre az egységes mintázatot. A formátum rendkívül előnyös úszó formulációknál, megfelelő anyaghasználat mellett.
- Rács – Négyzetrács létrehozása az alakzaton belül, hasábszerű granulátumok töltésére alkalmas belső teret hoz létre.
- Egyenes vonalú – „Rectilinear” – Az egyenes vonalak futása bizonyos szögben eltér a vázfaltól, így kazettaszerűen, vékony préselményekkel tölthető a rendszer.
- Háromszöges – Négyzetrácshoz hasonló elven, egyenlő oldalú háromszögekből épül fel a támasztó struktúra.
- Csillagok – A hatszögek mellett egyenlő oldalú háromszögek kerülnek kialakításra, hatóanyagkombinációk esetén (ahol egy kisebb és egy nagyobb arányban lévő van jelen) jelent komoly potenciált.
- Koncentrikus elrendezés – Hagymaszerű belső rétegződés, melyek együtt futnak a vázszerkezettel, pulzatív hatóanyag-leadás potenciális additív alapköve lehet.
- Hexagonális – A kivitelezés során szintén nincs kereszteződés a nyomtatófej útja során, így nagyobb méretű rezervoárok alakíthatók ki, nagyobb mennyiségű hatóanyag vihető egy üregbe, inkompatibilitások lokális kiküszöbölésével.



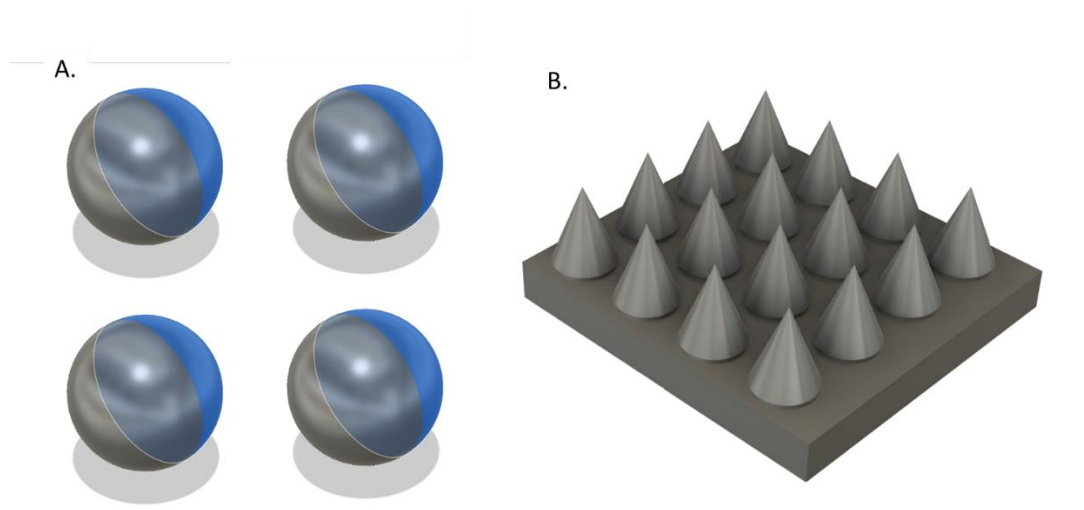
2. ábra: A leggyakrabban használt kitöltési mintázatok: A – giroid; B – kubikális; C – rács; D – egyenes vonalú; E – háromszöges; F - csillagok; G - koncentrikus; H - hexagonális.

1.5.2.3. Széles kiindulási anyagpaletta

Fontos tulajdonsága az additív technológiáknak, hogy a rugalmas anyagoktól kezdve a vízzoldékony összetételeken keresztül akár fémekkel is egyaránt képes rétegeket formázni. Természetesen a kiválasztott anyagkeveréknek megfelelő nyomtatási technológiát szükséges választani az ideális eredmény elérésének érdekében (70). Gyógyszertechnológiai megfontolásokat tekintve, a vízben oldódó, humán szöveti környezetben felszívódó, biokompatibilis anyagok alkalmazandók. A legtöbb technika lehetőséget ad a saját premixek alkalmazására, bizonyos esetekben (SLA, SLS) csupán véghomogenizálásra, míg különleges nyomtatási körülmények esetén a nyomtatást megszakítva, köztes lépésre is szükség van (71). Szálolvasztásos nyomtatás esetén pedig egy előzetes hot-melt extrúzió szükséges a nyomtatóval kompatibilissé tételhez (72).

1.5.2.4. Nem-szubsztraktív előállítási technológia

Az additív gyártás legfontosabb innovációja magában az előállítási formában rejlik, ugyanis az anyagok megmunkálása bizonyos energia-behatással történik, amely lehet hőközlés, vagy lézeres bevilágítás, esetleg kompresszió (12). A már korábban felvázolt belül üreges rendszerek egy lépésben való, reprodukálható előállítására nincs lehetőség a hagyományos gyógyszer technológiai alpműveletek során (63). A 3D nyomtatás esetén, ezek a bonyolult megoldások (mikrotűs rendszerek, Janus pelleték) anyagvesztés nélkül kivitelezhetők (3. ábra) (73,74).



3. ábra: 3D nyomtatásra előkészített Janus pelletek (A.) valamint mikrotűs rendszer (B.) CAD terveit (Ábrázoláshoz használt szoftver: Autodesk Fusion)

1.5.2.5. Egyszerűen és digitálisan változtatható végtermék dimenziók

Hagyományos előállítás esetén a magas darabszámmal jellemezhető gyártási tétel előállítása esetén a termék alaki paramétereinek minimális módosítása megkívánhatja a gyártósor részleges, vagy akár teljes átszerelését is. Ebben a helyzetben, amennyiben nincs külön gyártási program ezekre az esetekre a berendezések újra kalibrációja, a szerszámok cseréje, esetleges tisztítása szükséges és indokolt. Ezen beállítások és folyamatok mind megnyújtják az átlagos gyártási idő hosszát (75). Az additív technológia esetében a módosítások legtöbbször nem a berendezés fizikai és gépészeti paramétereiben történnek, hanem az alapul szolgáló digitális tervben és annak horizontális szeletelésében (76). Ezen modifikációk végrehajtására rendszerint egy ember elegendő, így a gyógyszeripari környezetben a humán erőforrás terheinek és feladatainak optimalizálása hajtható végre. Nemcsak a képzett munkaerő napirendje változhat ezzel, hanem a mindennapi gyártás során alkalmazott logisztika, szerszám- és gépalkatrész tárolási szokások, valamint az automatizáció egyaránt (77). A gyógyszergyártó üzemek, mint a többi iparágban jelen lévő társaik, a gyártási időveszteség minimalizálására és a kihozatal maximalizálására törekszik a kimagasló minőség mellett. Ez az új szemlélet és előállítási mód jelentősen hozzájárulhat ezen törekvések sikerességéhez (78).

Fontos ugyanakkor eldönteni, hogy az alacsony darabszámmal jellemezhető gyártási tételek esetén egyedi gyógyszermanufaktúrához, vagy nagyobb méretű gyártási tétel, üzemi előállításához szeretnénk igazítani az adott technológiát. A kereskedelmi forgalomban kapható 3D nyomtató berendezés jól definiált nyomtatási területtel rendelkezik, amely meghatározza a termelékenységet (66). A legtöbb esetben ezek a számok több tucat és néhány száz prototípus egy ciklusban való előállítását eredményezi. A tárgyasztalon horizontális és vertikális elrendezéssel, valamint a füzérszerű oszlopok, és jól optimált támasztékok elhelyezésével ezen korlátokon belül a gyártás egységnyi idő alatt maximálható (I. táblázat) (57).

I. táblázat: A kritikus nyomtatási paraméterek és az azokból eredő előnyök

Paraméter/beállítás	Általános előny
Rétegmagasság	Növelhető felbontás, részletesség.
Kitöltési százalék („Infill”)	A printlet szilárdsága befolyásolható, ezáltal az ellenállóképessége és kopással szembeni ellenállása növelhető.
Kitöltési mintázat	A printlet ellenállóképessége és sűrűsége befolyásolható, legtöbbször hosszabb nyomtatási idő mellett.
Nyomtatási rétegvastagság	A nyomtatási folyamat időmeghatározó beállítása (a művelet gyorsítható/lassítható egyaránt), ezzel párhuzamosan a végtermék felbontása csökkenthető/növelhető.
Széles kiindulási anyagpaletta	Különböző szilárdságú, rugalmasságú és költséghatékony anyagok használatának lehetősége.
Nem-szubsztraktív előállítási technológia	Minimális anyagveszteség, és bonyolult formák egyszerű előállítása.
Digitálisan változtatható dimenziók	Nincs szükség prés- vagy öntőformákra, minimális gépészeti komplexitás.

A 3D nyomtatott gyógyszerformák forradalmasíthatják a mindennapi gyógyszerellátást, ugyanis egy ciklus alatt könnyedén előállítható a beteg egy vagy több havi adagja. A

technológia teljes kiforrásához olyan típusú gyógyszerhordozóra van szükség, amelyet a szakirodalom „polypill” -ként említ. Ezen formulációkat nagyobb számú, akár a beteg teljes napi gyógyszerelését lefedő, hatóanyagtartalmú rétegek, cikkelyek vagy töltött rezervoárok alkotják (79). További előny az ilyen típusú gyógyszerelőállítás mellett, hogy a beteg is lényegesen egyszerűbben bevonható a saját terápiájába, ugyanis lehetősége nyílik megválasztani a gyógyszerkészítményének színét, formáját és bizonyos esetekben akár az ízét is. A szilárd gyógyszerformák külalakja, a kapszulatokok színezete bizonyítottan elősegíti a beteg együttműködést, és az additív technológia bevezetésével ez tovább erősíthető (80). Annak köszönhetően, hogy ezek a rétegek eltérő hatóanyag-felszabadítási karakterisztikával is felruházhatók, elérhető közelségbe kerül, hogy egy betegnek csupán egy tablettát legyen szükséges bevenni naponta. Az adagolási periódusok ritkítása tovább növelheti a betegek közreműködését és elégedettségét (79). A kereskedelmi forgalomban elérhető, 3D nyomtató berendezések bizonyos része eleve rendelkezik olyan, zárható, általában poli(metil-metakrilát) oldalfalakkal, amelyek lehetőséget nyújtanak aszeptikus körülmények közötti gyógyszergyártásra. Méretüket tekintve azon nyomtatóknál, amelyeknél nincs ilyen gyári szeparátor, lehetőség van egy keret kinyomtatására, amelybe csupán rögzíteni szükséges az átlátszó oldalfalakat (81). Emellett további alternatívát jelenthet a kisebb nyomtatók lamináris boxba való telepítése, a steril környezet fenntartása érdekében. Összességében elmondható, hogy az előállítási környezet nagy mértékben javítható és standardizálható, így nemcsak a gyógyszerértári és kórházi intézeti laboratóriumokban, hanem akár katasztrófa sújtotta területeken vagy pandémiás körülmények között is, ahol nem biztosíthatók a cGMP-nek megfelelő gyártási körülmények, jól alkalmazható a rendszer (82). A legtöbb nyomtatót online módon számítógéppel is lehet vezérelni, illetve további automatizációs lehetőséget nyújt a kamerás felügyelete a folyamatnak, így nemcsak a hibák küszöbölhetők ki, hanem tovább önállósítható a rendszer (83).

1.6. Spritam® és a gyógyszeripari vállalatok

A 3D nyomtatás gyógyszeripari alkalmazását validáló, első additív technológiával előállított készítmény a Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals), amely 2015-ben kapta meg az FDA forgalomba hozatali engedélyét. A készítmény egy levetiracetámot tartalmazó, szájbán diszpergálódó tabletta, amely hozzáadott értékét az jeleni, hogy nagy mennyiségű hatóanyag vihető a porózus hordozóba. A gyógyszerforma további előnye, hogy az epilepsziás krízishelyzetben is beadható a betegnek fulladás veszélye nélkül, ugyanis a formuláció kevesebb mint 12 másodperc alatt teljesen szétesik a szájbán (84). Az előállításához alkalmazott technológia az úgynevezett porlasztásos rétegzés, amely mutat bizonyos hasonlóságokat a nedves granulálás technológiai lépésével. A porrétetre, az előre meghatározott digitális terv szerint került porlasztásra a kötőanyagok folyadék, majd erre a kezelt porágyra egy újabb friss réteg kerül, és ismétlődik a porlasztás. Azokon a területeken, ahová jutott a folyadékból, a rétegek összetapadnak, a többi, érintetlen terület pedig támasztékként szolgál, így érhető el viszonylag nagy tabletta magasság a kívánt porozitás mellett. Miután a legutolsó réteg is az objektumhoz tapadt, a támasztékként szolgáló szilárd szemcsehalmoz könnyedén eltávolítható, és a nyomtatási területen csak a végtermék marad. Mind a maradék kötőfolyadék, mind pedig a kezeletlen porkeverék alkalmas további felhasználásra (85). A készítmény piacra kerülése jelentette az első igazi nagy áttörést az additív gyógyszer technológiának, ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a gyógyszeriparban megszokott szigorú szabályozási környezet nem terjed ki még átfogóan ezekre a gyógyszerformákra. A probléma áthidalásának megkezdésére, kiadásra került 2017-ben a „Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices” című útmutatója, amely az első ilyen témájú dokumentum a szakma számára (86). Az Aprecia Pharmaceuticals sikeres projektje után több, nagyobb gyógyszer gyártó cég is bejelentette és megnevezte azon területeket, ahol intenzív kutatásokat folytatnak a technológiával. A 2014-ben alapított FabRx, amelyet a 3D nyomtatás és gyógyszer technológia fúzióját erőteljesen vizsgáló egyetemi kutatók alkotnak, 2020-ban létrehozta a M3DIMAKER-t, amely az első GMP előírásoknak megfelelő gyógyszeripari 3D nyomtató (87). Ugyanebben az évben jelentette be a Merck Group, hogy az ACME céggel együttműködve elsőként kezdeményezik az additív technológiával előállított, gyógyszer kutatásokhoz felhasznált készítmények gyártását, elősegítve ezzel a digitalizált

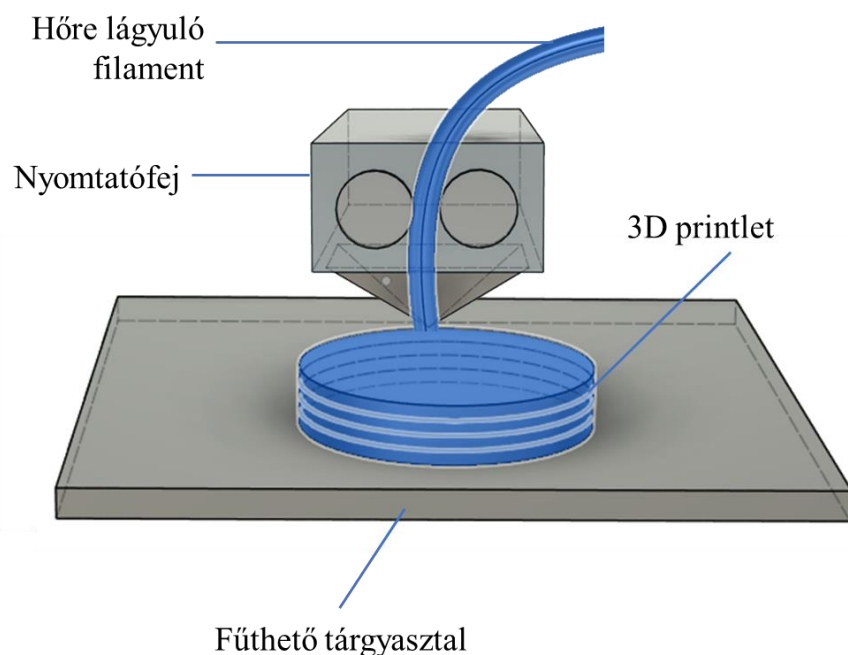
egészségügy és klinikai vizsgálatok forradalmasítását (88). A kínai székhelyű Triastek vállalat az egyetlen olyan távol-keleti társaság, amely ilyen innovatív gyógyszerformulálással foglalkozik és tagja az FDA Emerging Technology Programjának, amely célja az ilyen típusú innovációk széleskörűvé tétele és harmonizálása a szabályozásokkal (89). További ígéretes eredményeket prezentált az egyesült királyságbeli GlaxoSmithKline (GSK), amely 2017-ben a nottinghami egyetemmel együttműködésben, inkjet technológiával ropinirol tartalmú gyógyszerhordozókat formulált (90). Ezen példák ékesen jelzik a gyártástechnológia fontosságát, és azt a világszintű érdeklődést, amely övezi. Ugyanakkor azt is érdemes megjegyezni, hogy a 2015-ben megadott FDA engedéllyel rendelkező Spritam® piacra jutása óta nincsen új, kereskedelmi forgalomban elérhető gyógyszer. Ezt a tényt a szabályozási nehézségek mellett, az alapanyag-keverékek felhasználási és reprodukciós nehézségei, valamint a technológiák hátrányai magyarázhatják. Ezek a nehezítő tényezők a következő, technika-specifikus fejezetben kerülnek bővebb kifejtésre.

1.7. A leggyakrabban alkalmazott nyomtatási technológiák

Az additív technológia elterjedésével egyre több metodika jelent meg a köztudatban, és váltak a kutatás tárgyává, így könnyen kijelenthető, hogy egyes gyógyszerformák és hatóanyagok esetében csak bizonyos eljárások működnek megfelelő reprodukálhatósággal és minőséggel (12). Az 1.7.1 és 1.7.2. fejezetekben a legfontosabb és legelterjedtebb 3D gyógyszernyomtatásra alkalmas technológiák kerülnek részletes bemutatásra.

1.7.1. FDM – Szálolvasztásos technológia

A Fused Deposition Modeling (FDM) a legszélesebb körben elterjedt additív gyártási technológia, aminek 1989-es szabadalma Scott Crumphoz köthető, mely során a termoplasztikus filamentet görgők juttatják el a fűthető nyomtatófejig, ahol megtörténik a hőközlés (4. ábra) (91).



4. ábra: Az FDM nyomtató sematikus rajza
(Ábrázoláshoz használt szoftver: Autodesk Fusion)

Az alapanyagként használt kompozit szálakat a lágyulási pontja fölé melegíti a berendezés, és egy jól definiált (jellemzően 0,1-0,4 mm átmérővel rendelkező) fűvőkán keresztül pozicionálja a félszilárd anyagot a tárgyasztalra (92). Annak érdekében, hogy a nyomtatás megfelelő minőséggel és stabilitással történjen, ez a tárgyasztal szintén fűthető, a szilárdulási folyamat kulcsa pedig a hűtő egység, amely jellemzően hűtőventillátorokkal, és légterelő elemekkel kerül kivitelezésre (93). Amennyiben a nyomtatási paraméterek helyesen kerülnek megválasztásra, a technológiával gyorsan és jó reprodukálhatósággal lehet a kiindulási szálakból (kereskedelmi forgalomban megtalálható tipikus átmérő: 1,75 mm vagy 3,0 mm) térbeli szerkezeteket előállítani. Ennek további magyarázata, hogy a technika során a nyomtató fej és/vagy a tárgyasztal az X, Y és Z tengely irányába is képes elmozdulni (92). Ahogyan távolodnak el a korábban kinyomtatott rétegek a nyomtatófejtől, fokozatosan hűlnek is, amely a rétegek egymáshoz tapadását, és a végső, szilárd forma elnyerését eredményezik. Az FDM nyomtatás egyszerűsége mellett jelentős költséghatékonysága miatt is az additív manufaktúrák kedvence, továbbá gyógyszerészeti szempontból is számos előnnyel rendelkezik (66).

Elsőként említendő a kimagaslóan széles anyagválasztási lehetőség. A leggyakrabban alkalmazott anyagok a politejsav (PLA), polivinil-alkohol (PVA), akrilnitril-butadién sztirol (ABS), polietilén-tereftalát-glikol (PETG), termoplasztikus poliuretán (TPU) és a nylon. Az anyagválasztás legtöbb esetben a végtermék alkalmazási módjától és céljától, valamint a nyomtató paramétereitől egyaránt nagyban függ (54,70). Gyógyszerészeti szempontból jelentős értéket képvisel a PLA, ugyanis amellett, hogy világszerte a legelterjedtebb nyomtatási alapanyag, egy kontrollált körülmények között biodegradábilis polimerről van szó, amelyet legtöbbször kukoricakeménytőből vonnak ki, így a gyártás ökológiai lábnyoma is csökkenthető. Ezen polimerből készült filamentek esetén nincs szükség a tárgyasztal előfűtésére sem, valamint lehetőség nyílik az alapanyag különböző adalékokkal való dúsítására (67). A leggyakrabban alkalmazott ilyen additívok között érdemes említeni a vasport, rézport és kerámia őrleményt. Ezek alkalmazásával jelentősen növelhető a filament és végső soron a printlet vezetőképessége, keménysége, vagy a mágnesekkel szemben tanúsított viselkedése is módosítható (94). További biodegradábilis alternatíva a PVA, ami szintén kukorica- és cellulóz alapú polimer és emellett vízzel oldékony, így bonyolult konkáv formák esetén támasztéknak is jól használható, amelyet a posztprint fázisban könnyű vízzel lemosni. A keményítő láncok részleges vagy teljes hidrolízise során különböző oldhatósági és megmunkálhatósági tulajdonságokkal rendelkező variánsokhoz juthatunk, amelyek a segédanyagpiacon por és granulátum formában egyaránt elérhetők (95). Amellett, hogy a tradicionális gyógyszerforma gyártásban már ismert biokompatibilis segédanyagról van szó, orális adagolás esetén nagyobb mennyiségben sem nem okoz problémát a gasztrointesztinális rendszerben (96).

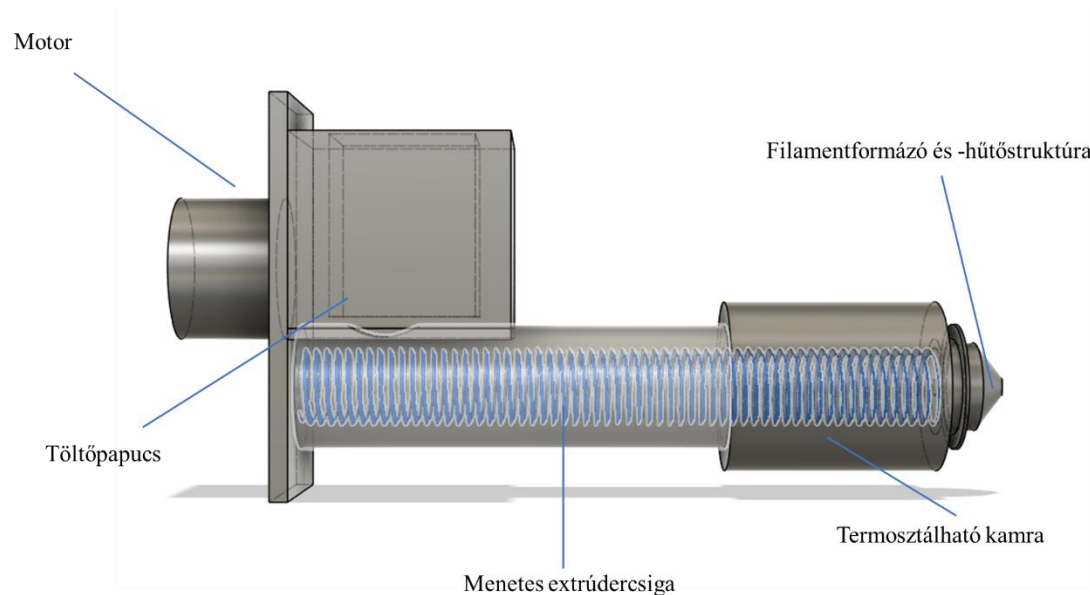
További érv lehet az FDM nyomtatók gyógyszerészeti alkalmazása mellett a rendkívül egyszerűen összeépíthető, karbantartható és irányítható hardver (66). A filament betöltése, a nyomtatási ciklusok elindítása és a paraméterek testreszabása rendkívül egyszerű, így nem igényel különösebb szaktudást, akár néhány órás betanítást követően az egészségügyi szakemberek által biztonságosan alkalmazható. Egyszerűsége és relatív olcsó előállítási költsége mellett, ugyanakkor bonyolult prototípusok készíthetők, és a gyors és megbízható gyártására képes berendezések hely- és energiaigénye is elenyésző (97).

Fontos kiemelni a limitáló tényezőket is, ugyanis az FDM nyomtatás esetén is jelentős számú ilyen hátrány említhető. A legfontosabb ilyen tulajdonság az előállítás alapelveiben rejlik, ugyanis minden egyes nyomtatófej hőközlést alkalmaz, amely eleve kizárja a hőérzékeny anyagok nyomtatását. Továbbá a már említett és alkalmazható segédanyagok lágyulási hőmérséklete 150 és 250 °C között található, amely drasztikusan szűkíti a direkt FDM nyomtatásra alkalmas aktív összetevők számát (92). A legtöbb esetben alacsonyabb felbontási képességekkel rendelkeznek ezek a berendezések, így a kisebb, akár gyógyszer méretű prototípusok gyártása esetén a méretcsökkentés a minőség rovására történik. Nem csak megolvasztott rétegek egymásra építése válhat így nehézkessé, hanem a lekerekített formák additív előállítása is (62). Kijelenthető, hogy bizonyos mérettartomány alatt, ahol a nyomtató egyébként megfelelően képes sarkokat, éleket létrehozni, a gömb és félgömb formák nyomtatása már akadályoztatott, amely jelentősen szűkíti az optimálisan nyomtatható gyógyszerformák méretét. További tényező, hogy a gyengébb felbontás miatt a rétegek szélei nem fedik egymást tökéletesen, a sokszor szabad szemmel is látható rétegződés, valamint a jelen lévő mikroegyenetlenségek csökkenthetik a printlet ellenállóképességét (98). Fontos kiemelni az alátámasztás szükségességét bizonyos nyomtatási elrendezésekben. Amennyiben egy réteg horizontálisan túllóg az alatta lévőről, ezekben az esetekben a nyomtató nem képes a levegőbe nyomtatni ezt a bizonyos részletet, szükséges egy alátámasztó pálca vagy oszlop, amelyet a tárgyasztaltól folyamatosan szükséges építeni. Ez a jelenség mind a nyomtatási időt, mind pedig a felhasznált anyagköltséget növeli, továbbá a művelet végeztével a törési felület szintén egy morfológiai gyengepontot jelenthet (99). Vízoldékony támasztó anyagok (pl.: PVA) áthidalhatja a törési felületek problémáját, ugyanakkor a teljes műveleti idő változatlanul, jelentősen növekszik (100).

A hatóanyagot tartalmazó FDM technológiával előállított printletek nyomtatására a szakirodalomban két eltérő stratégiát lehet fellelni. Az egyik esetben a nyomtatáshoz használt filamentet az aktív komponenst (pl. fluoreszcein) tartalmazó oldatban történő inkubálását követően vezetik be a nyomtatóba további felhasználásra. A technológia előnye, hogy nincs szükség a kereskedelmi forgalomban is megvásárolható anyagok jelentős újrafeldolgozására, ugyanakkor a művelet hatékonysága jellemzően kicsi, nem haladja meg a 10%-ot (101). A másik lehetséges technológiai megoldás az olvadék extrúzió, melyet az 1.7.1.1. fejezet tárgyal.

1.7.1.1. Olvadék extrúzió és filament előállítás

Analóg módon a műanyagiparral, az úgynevezett olvadék extrúziós technológia a 3D nyomtatók filament gyártásánál is jól működő megoldásnak bizonyul. A folyamat során a kiválasztott anyag vagy anyagkeverék (amelyek komponensei akár különböző halmazállapotban is lehetnek) megolvasztása és homogenizálása egy- vagy többsigás, zárt rendszerben történik (5. ábra).

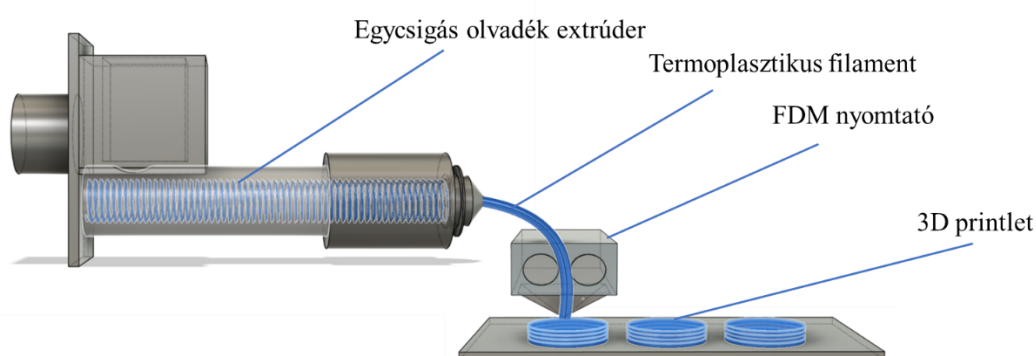


5. ábra: Egycsigás olvadék extrúder sematikus rajza
(Ábrázoláshoz használt szofrver: Autodesk Fusion)

A berendezés végén található hűtőspirálon jól definiált átmérővel rendelkező kivezető nyílások találhatók, amelyek felelősek a végleges forma kialakításáért (72). Az így képzett makroszálat görgők segítségével szabad levegőn, vagy hűtőalagútba vonva teljesen megszilárdul a rendszer, majd ezután tekercseléssel rendezhető akadály- és csomómentesen szállítható formába (102). Minél hosszabb a csigarendszer, annál több ponton nyílik lehetőség további anyagok adagolásra. Emellett a csiga bizonyos szakaszai eltérő hőmérsékletre temperálhatók, kiküszöbölve az agglomerátumok keletkezését és nem egyenletes homogenizáltsági állapotát (103). Az extrúziós folyamat során a konvencionális nyomtatási anyagokhoz magasabb olvadáspontú adalékok homogén módon keverhetők, szélesítve ezzel az alkalmazási lehetőségeket. Ugyanakkor egy másik megközelítés szerint a korábban használt segédanyagok, akár a hagyományos

gyógyszertechnológiában is használt anyagokra való cseréje, jelentős mértékben csökkentheti a kompozit lágyulási hőmérsékletét, ezáltal a későbbiekben a nyomtatási hőmérsékletet egyaránt (104). Néhány példa az alkalmazható, hőmérséklet csökkentő anyagokra: cukorszármazékok (glükóz, izomalt), polietilén-glikolok (szilárd szemcsés formák), keményítő, zselatin, kollagén és arabmézga. Bizonyos szempontból ezen anyagok használata nemcsak additív gyógyszergyártásra alkalmas filamentek létrehozását vetíti elő, hanem a csökkentett műveleti hőmérsékletnek köszönhetően jelentősen növekszik a felhasználható gyógyszeranyagok száma (105).

Fontos további kritérium az ily módon előállított filamenteknél a bizonyos fokú elaszticitás, ugyanis a nyomtató görgői és az esetlegesen jelen lévő terelőcsövekben a túlzottan rigid formulák könnyen törnek, és eltömíthetik a teljes rendszert. Ennek oka, hogy a jelenlegi berendezések többségének ezen részén nincs extra fűtőelem a viszkozitás befolyásolására, esetleges újraolvasztására. Ez a fajta mechanizmus lehetőséget teremt a filamentek fontosabb tulajdonságainak testreszabására, többek között a szálak íze, színe, rugalmassága és természetesen a megfelelő hatóanyagtartalom beállítására (106). Az additív előállítás ilyen kiegészítéssel folyamatos üzemű gyártósorra fejleszthető, ugyanis a hűtőspirálból távozó, már megszilárdult, de kellően rugalmas szál akár direkt módon a nyomtató görgőjéhez kapcsolható (6. ábra). Ebben az esetben különböző hatóanyagú készítmények gyárthatók 3D nyomtatással zárt rendszerben, mely csökkenti a kontamináció és a keresztzennyeződés lehetőségét (107).



6. ábra: Folyamatos üzemű gyártósor vázlatrajza, amelyet egy egycsigás olvadék extrúder, valamint végpontként egy szálolvasztásos 3D nyomtató alkot

(Ábrázoláshoz használt szoftver: Autodesk Fusion)

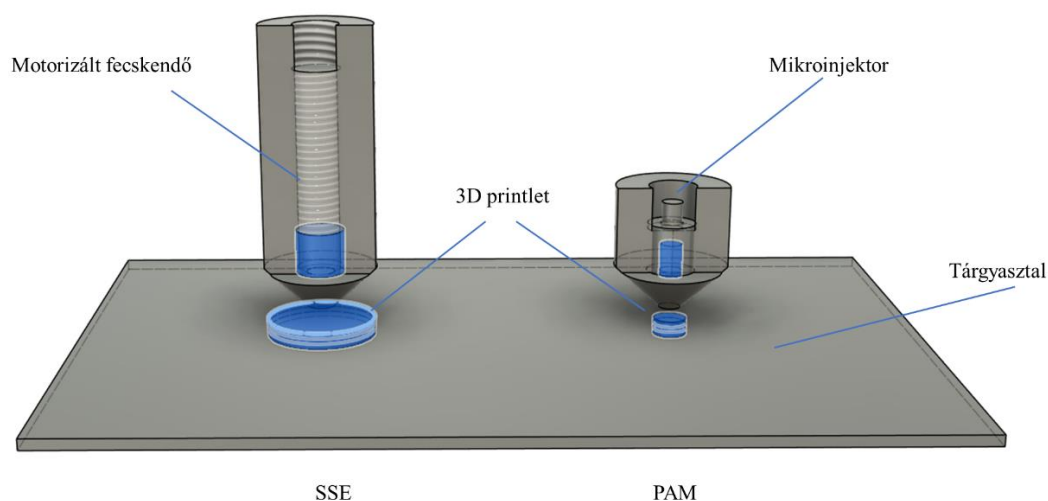
1.7.2. Extrúziós nyomtatási technológiák

1.7.2.1. Félszilárd extrúziós eljárás

A szálolvastásos technológiánál megfigyelhető, milyen sokoldalú formázási és rétegzési lehetőségeket jelent a hőre lágyuló anyagok lágyulási hőmérsékletükön történő nyomtatása. Ezen az elgondoláson alapul az úgynevezett félszilárd extrúziós (Semi-Solid Extrusion - SSE) technológia, mely esetben még hőközlésre sincs szükség (108). A folyamat során egy motorizált fecskendőbe kerül a kiindulási anyag vagy anyagkeverék, majd egy jól definiált nyíláson keresztül jut a nyomtatási paramétereket figyelembe véve a tárgyasztalra a forma. A nyomtatás minőségét és sikerességét a felhasznált anyagok viszkozitása határozza meg leginkább, valamint további jelentős tényező a szemcseméret, ugyanis a szilárd részecskék nem akadhatnak meg a fecskendő legszűkebb keresztmetszetében (109). A technológia alkalmas különböző viszkozitású, homogén és heterogén rendszerek nyomtatására egyaránt. Bizonyos fém és kerámia keverékekkel is kimagasló minőségű nyomtathatóság biztosítható (110).

1.7.2.2. PAM – Nyomás-segített mikrofecskendős eljárás

Hasonló alapelven működik a Pressure Assisted Microsyringe (PAM) technika is, mely során leginkább biológiai eredetű anyagok és sejtek nyomtatása valósítható meg. A SSE-hez képest jelentősen kisebb méretű nyomtatási űrtartalommal és térrel rendelkező mikroinjektorokon keresztül történik a réteges építés (111). Fontos eltérés a félszilárd extrúzióhoz képest, hogy ezek a nyomtatók az alacsonyabb viszkozitású anyagkomplexeket képesek megfelelő minőséggel és a kívánt felbontással kezelni. Anyagszerkezet szempontjából fontos további elvárás, hogy a biokompatibilis anyagok megfelelő folyással rendelkezzenek, ugyanakkor a mikroinjektorokból való távozás után meglehetősen gyorsan vegyék fel, és tartsák az elvárt struktúrát (112). Gyógyszertechnológiai megfontolásokból tixotróp segédanyagokkal akár a berendezések mérete is növelhetővé válik, mely ugyan kisebb felbontással, de makrostruktúrák előállítását is eredményezheti (113). A két legjelentősebb extrúziós technológia összehasonlító ábrázolása a 7. ábrán látható.

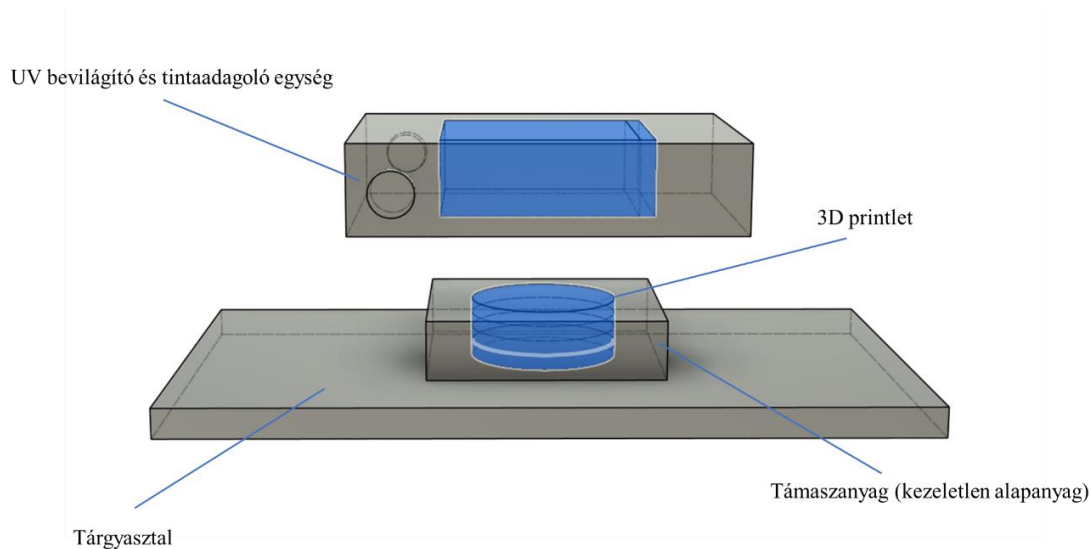


7. ábra: A félszilárd extrúziós (SSE), valamint a nyomás-segítette mikrofecskendős (PAM) eljárások nyomtatófejének és tárgyasztalának sematikus képe (Ábrázoláshoz használt szofrver: Autodesk Fusion)

1.7.2.3. Inkjet, azaz tintán alapuló nyomtatás

Az inkjet technológia elődeinek kifejlesztéséhez olyan neves tudósok járultak hozzá, mint Rayleigh vagy Kelvin az első lovagga ütött tudós. Előbbi a folyadéksugarak viselkedéséről értekezett, utóbbi pedig a szifonrögzítő feltalálója, ami egyenesen a berendezés elődjének tekinthető. Működése során a tenger alatti távíró-rendszerek vevőegységeként a bejövő üzenetet papírszalagon rögzítette. Az 1950-es évek elején pedig olyan fejlesztők termékei jelentek meg, mint Siemens, Canon vagy Hewlett-Packard (114). 3D nyomtatóként is hasonló elven működik a berendezés. A nyomtatni kívánt anyag egy oldószerkelegybe kerül beoldásra, így jön létre a tinta, majd hő vagy piezoelektromos kristályok hatására történik a cseppek mozgatása az előre meghatározott terv szerint (8. ábra). A nyomtató fejének átmérője több 100 mikrométeres, így akár 1-100 pikoliternyi folyadékcsepp is adagolható, létrehozva először a 2 majd 3 dimenziós struktúrákat (90). Az adagolás pontossága, és a kis űrtartalmak nyomán rendkívül minimális „selejt” csepp kerül fecskendezésre, és gyors nyomtatás érhető el költséghatékony módon. Oldószerekként legtöbbször a gyógyszeriparban is általánosan használt vizet, etanolt és glicerint alkalmaznak, de a szakirodalom említi nátrium-alginát

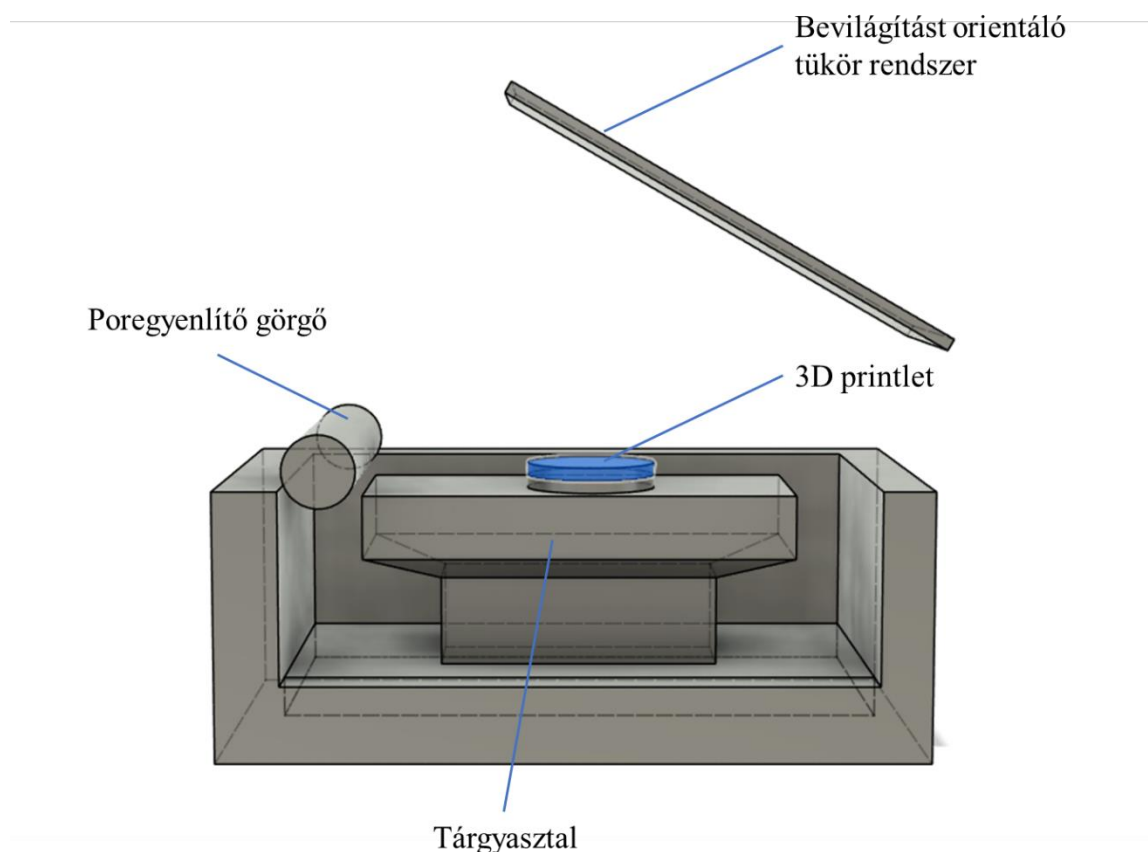
csepegtetést kalcium-klorid akceptor fázisba, így létrehozva mikrokapszulákat (115,116). Emellett olyan gyógyszerészeti relevanciával rendelkező anyagokkal is ígéretes eredményeket lehet találni, mint a PVP, Poliszorbát 20, karragén vagy a lenmagolaj (117,118).



8. ábra: A tintán alapuló nyomtató berendezés sematikus rajza
(Ábrázoláshoz használt szofrver: Autodesk Fusion)

1.7.2.4. SLS – Szelektív Lézer Szinterezés

A szelektív lézer szinterezés, vagy röviden SLS, egy olyan nyomtatási technológia, ahol a kiindulási anyag szilárd por formájában van jelen a nyomtatási tárgyasztalon (12). A feltaláló Carl Deckard 1984-ben fejlesztette ki, majd 1990 került szabadalmaztatásra a neodínium lézer alapú, elsőként ABS-t nyomtató berendezés (119). Az SLS módszer esetében a kamrát, ahol a nyomtatás folyik egy poradagoló rendszer látja el az alapanyaggal. A réteg befejezése után a nyomtatási tér ugyanakkora távolsággal, mint az elkészített réteg csökkenti a magasságát, és egy terelőgörgő szétteríti a soron következő réteghez szükséges anyagot (9. ábra).

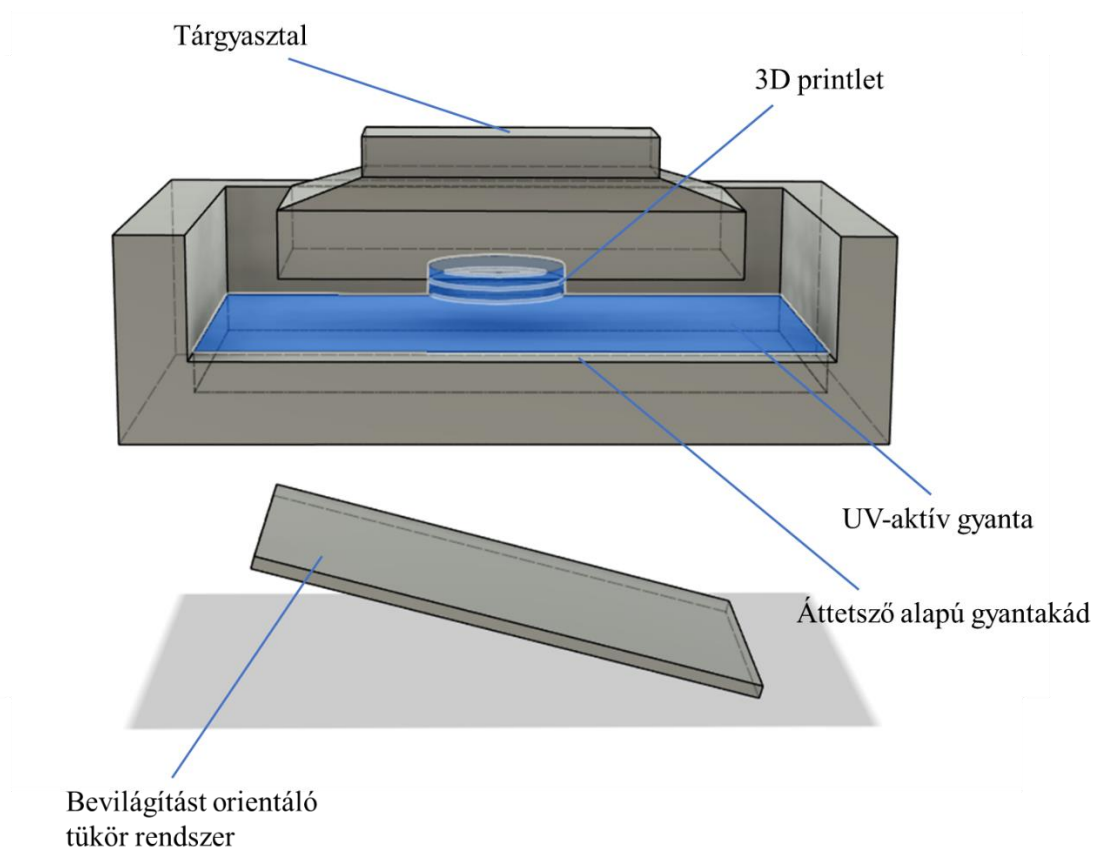


9. ábra: Szelektív lézer szinterezésen alapuló berendezés sematikus rajza
(Ábrázoláshoz használt szoftver: Autodesk Fusion)

Majd a nagy energiával rendelkező lézer megolvasztja a szilárd gyanta-, fém- vagy polimerszemcséket, és a nyomtatási terület ismételt elmozdulásával újabb porréteg kerül a már megolvasztott és megformázott réteg fölé (120). A végterméket rázással, szitával, valamint levegő befúvatásával lehetséges a meg nem kötött portömegektől mentesíteni. Fontos kiemelni, hogy úgy, mint minden szilárd porfázissal dolgozó területen itt is kiemelt jelentőségű a nyomtatásra szánt porkeverék homogenitásának biztosítása. Ez ugyanakkor egy lehetőséget is jelent, hogy a homogenizálás előtt már a hatóanyag is a segédanyagrendszerhez adható (121). A széleskörűen alkalmazható kiindulási anyagok és a CAD tervezésből következtethető pontosság miatt, olyan gyakorlati felhasználási területei vannak az SLS-nek, mint az arc-állcsont protézisek, implantátumok, vagy neurológiai invazív beavatkozások kellékei (122). A korábban említett Spritam[®] is hasonló elgondolás alapján kerül tömeggyártásra, melynek neve a ZipDose[®] technológia (85).

1.7.2.5. SLA – Sztereolitográfia

A sztereolitográfias módszer esetében a tervezett objektum kialakítása folyékony halmazállapotú gyanta fotopolimerizációjának a következménye. A leggyakoribb iniciáló energiaforrás az UV fény, ugyanakkor eltérő hullámhossztartományt biztosító fényforrás is alkalmas a keresztkötések létrehozására (123). Minden egyes besugárzást követően a nyomtatási platform megemelkedik, ezzel létrehozza a soron következő réteg számára elegendő helyet (10. ábra) (124).



10. ábra: A sztereolitográfiaán alapuló nyomtatási rendszer sematikus rajza
(Ábrázoláshoz használt szofrver: Autodesk Fusion)

Ezeknek a rendkívül precízen végrehajtott elmozdító műveleteknek köszönhetően kimagasló felbontású végtermékek, akár mikrotűk is létrehozhatók elfogadható sebesség mellett (125). A mátrix megszilárdításához nincs szükség hőhatásra, így lehetőség nyílik a hőérzékeny anyagok nyomtatására egyaránt. Mindemellett a kiindulási anyagként használt gyanták jellemzően magasabb viszkozitással rendelkeznek, melyek közül a

biokompatibilis variánsok alkalmazása ígéretes formulálási stratégiának tűnik a gyantával nem elegyedő hatóanyagok mátrixba történő beágyazására (71).

Ugyanakkor fontos kiemelni az esetleges hátráltató tényezőket is a technikát illetően. Ennek oka, hogy nyomtatást követően a nem polimerizálódott maradékok toxikológiai fenyegetést jelenthetnek (126). Manapság a legtöbb nyomtató forgalmazó ajánl és raktárkészleten is tart olyan berendezéseket és összeállított reagenscsomagot, melyek segítségével megfelelően utókezelhetők a printletek, így csökkentve a veszélynek való kitettséget (127). A legtöbb esetben vízben nem oldódó propoxilált neopentilglikoldiakrilát, valamint triciklodekán-dimetanol-diakrilát polimerek kerülnek felhasználásra a jó tapadás és megfelelő szilárdság, valamint az elvárt polimerizáció kialakulása végett (128,129). Ezen polimerek viszont nem oldódnak vízben és nem biodegradálisek, így az orális felhasználásuk korlátozott, ugyanakkor több publikáció említi a PEG-es formulációkat, mint ígéretes, vízzeloldékony alapanyagokat. Az alacsonyabb molekulahúlyú polietilén-glikolok közül kiválasztható az optimális viszkozitással rendelkező változat, mely alkalmas a nyomtatásra is (130,131). A keresztkötések kialakítása végett elengedhetetlen a fotoiniciátor jelenléte, amely túlnyomórészt a difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)-foszfin-oxid (TPO) (132). A sztereolitográfias megoldások esetében kiemelendő, hogy különböző hatóanyagtartalmú gyantarétegek egymáshoz való kötődése kivitelezhető, így összesen 6 aktív összetevővel rendelkező gyógyszerformát is sikeresen állítottak elő Robles-Martinez P és munkatársai (79).

1.8. 3D nyomtatással létrehozott gyógyszerformák a szakirodalomban

A területet érintő intenzív kutatások eredményeként számos, hagyományos módszerekkel előállított gyógyszerformát hoztak létre 3D nyomtatással (12). Fontos kiemelni, hogy az additív előállítás következtében a hatóanyagot eleve tartalmazó kiindulási anyagokkal a gyártási lépések száma csökken, így a folyamat egyszerűsödik. A rendkívül részletgazdag CAD tervfájloknak, a kimagasló felbontásnak és a megmunkálható anyagok sokszínűségének következtében olyan belső szerkezettel rendelkező tabletták és kapszulák kerültek ki a nyomtatókból, melyeket rendkívül komplikált előállítani a hagyományos gyógyszer technológiai módszerekkel (130,132). Többek között oldalsó

fenesztráltság (132) és váltakozó hatóanyagtartalmú rétegzés érhető el (133). Formavilágot tekintve sem ragaszkodtak a kutatók a konvencionális alakokhoz, a szakirodalomban megtalálható 3D nyomtatott gumimaci (80), tórusz (61) és gúla alakú gyógyszerhordozók is (134). Továbbá sikeresen gyártottak hüvelygyűrűt és spirált (135), gyógyszeres pelletet (74) és mikrotűs rendszereket szintén (136). Látva a formai sokszínűséget, valamint az elérhető nagy felbontást alacsony mérettartományokban is, érdemes fókuszot helyezni a 3D nyomtatással előállított multipartikuláris rendszerekre, melyek a következő alfejezetek témáját képezik. Fontos kiemelni, hogy az ide sorolható granulátumokat, mint szabálytalan alaki paraméterekkel rendelkező szilárd gyógyszerformákat, nem célszerű additív módon előállítani, ugyanis a szabályos formákkal rendelkező egységek sokkal több előnyt kínálnak.

1.9. Multipartikuláris rendszerek

1.9.1. A többegységes formulációk általános jellemzői

Az additív gyártás mellett a gyógyszertechnológia számos egyéb megoldási lehetőséget kínál a beteg számára kényelmesen alkalmazható, mégis biztonságos és effektív gyógyszeradagolásra. Ilyen opciót jelent a többegységes rendszerek, vagy más néven multipartikuláris formulák létrehozása (137). Ezen készítményekben a hatóanyag teljes mennyisége kis részekre osztva, ún. alegységekben elhelyezkedve található. A hatóanyag felszabadulás ezekből a kis mérettel rendelkező hatóanyagot hordozó egységekből történik először (138). Ez a hatóanyag-leadási forma több szempontból előnyös, ugyanis az egységekből egyenletes hatóanyagfelszabadulás biztosítható, így elkerülhető az úgynevezett „dose dumping” jelensége (139). Továbbá jól definiált és egységes felszínük miatt jó hatékonysággal vihetők fel különböző bevonatok a gyógyszerformára. Ezek a bevonatrétegek nem csak a pontos célzást segítik elő, és a nem tervezett hatóanyag-leadás lehetőségét mérséklék, hanem képesek megvédeni a gyomor nyálkahártyáját is a hatóanyag által előidézett irritációjától (140). Farmakokinetikai szempontból további előnyt jelent, hogy a betegek plazmaszintjét az egységekből felszabadult mennyiség eredője határozza meg, ezáltal jobban kontrollálható a vérszint ingadozása, mely a nem kívánt mellékhatások csökkent előfordulását is eredményezi. Az aktív komponens

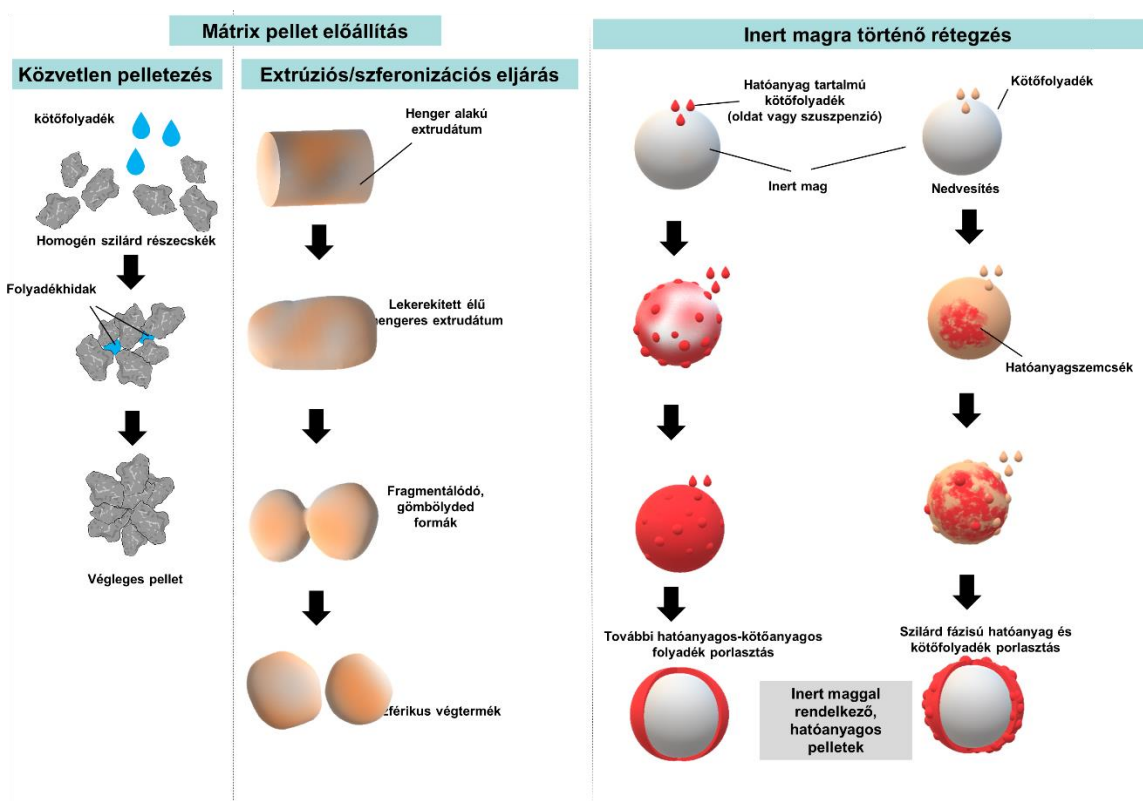
tartalmazó mikro- és nanoegységek adagolása is egyszerűbben végezhető, ezáltal pontosabban fedhetők le a betegek egyéni igényei, valamint a terápia finomhangolására is van lehetőség kisebb vagy nagyobb mennyiségű aktív komponens adagolásával (141). Feltételezve, hogy ezen egységek eltérő hatóanyagot is tartalmaznak, valamint a rajtuk lévő bevonat barrierként szolgál, akár inkompatibilis hatóanyagok együtt formulálására is lehetőség nyílik, amennyiben pedig eltérő kioldódási profillal rendelkeznek ezek a partikulumok, a felszívódás szeparációja is kivitelezhető (142). Az ilyen részecskék csomagolási egységbe, kapszulahéjba való töltését leginkább a rezervoár kapacitása és az anyag gördülékenysége határozza meg. Emellett lehetőség van az egységek tablettázására is, ugyanakkor annak érdekében, hogy az alkalmazott préserő hatása ne roppantsa, zúzza össze ezeket, úgynevezett párnázó segédanyagok alkalmazása indokolt (143). Ennek kapcsán a tabletta felezésére, osztására is lehetőség adódik, ugyanis még ha a törési tengely mentén sérülnek is az egységek, a szilárd gyógyszerforma többi részén arányosan megtalálható a dózis legnagyobb hányada (144). Így akár módosított hatóanyag-leadású rendszerek egyszerűen alkalmazhatóak nyelési nehézségben szenvedő betegeknél, vagy nyelésre képtelen betegek esetében. Izgalmas terápiás megközelítés a különböző bevonatrétegekkel és bevonatvastagsággal rendelkező részecskék egy adagolási egységben történő keverése, ugyanis így lehetőség nyílik az azonnali hatáskezdet és akár egy későbbi, nyújtott hatóanyag-felszabadulás szimultán elérésére egyaránt (145). A multipartikuláris rendszereket alkotó egységek alapján a választható és gyártható paletta igen széles, melyek rendszerezett ismertetése a következő alfejezetek célja.

1.9.2. Pelleték, mikropelleték

A pelleték olyan gömb vagy közel gömb alakú részecskék, melyek mérete 500 és 2000 mikrométer közé tehető, míg a mikropelletékre 500 mikrométer alatti szférikus partikulumokként utal a szakirodalom (146,147). Szerkezetüket tekintve megkülönböztetjük a mátrix pelleteket, melyek esetében a ható- és segédanyagok homogén elegyet alkotnak a gömbön belül, valamint a heterogén szerkezettel jellemezhető rétegzett pelleteket. Utóbbi esetben a részecskét egy inert pelletmag és a rá felvitt hatóanyagtartalmú rétegek alkotják (148).

1.9.2.1. Mátrix szerkezetű pelletek előállítása

Kiemelendő, hogy számos előállítási lehetőség áll, amelyek végeredménye minden esetben kedvező folyási tulajdonságokkal rendelkező gömbölyded egységek (149). A gyártási technológiákat tekintve elkülöníthető az úgynevezett közvetlen pelletezés és az extrúziós/szferonizációs eljárás, melyek során mátrix típusú egységek állíthatók elő. Az előbbi során a finom porkeverékből, nedvesítőszer hozzáadásával képződnek a gömbölyű egységek, mellyel akár hőérzékeny anyagok is pelletezhetők (11.ábra).



11. ábra: Különböző pelletezési eljárások vizuális megjelenítése

További fontos tény, hogy a közvetlen pelletezés jól megvalósítható olyan, tradicionális gyógyszer technológiai gyártóberendezésekkel, mint a rotációs fluid granuláló, vagy a nagy-nyíróerejű granuláló, biztosítva az ipari termelékenységet (150). Az olvasztásos és a részleges olvasztásos pelletezéses módszerek során magasabb hőmérséklet alkalmazása és folyamatos forgatás mellett jönnek létre a gömbök (151). A lágyulást és olvadást segítő anyagok természetüket tekintve lehetnek hidrofilek (pl.: polietilén-glikol, polioxamerek) és hidrofóbok (viaszok, gliceridek, zsíralkoholok, zsírsavak) egyaránt (152). Az extrúziós-szferonizációs eljárásos technikáról általánosan elmondható, hogy három

egymást követő lépés végeredményeként juthatunk a száraz, gömbformájú részecskékhez, ezek pedig az extrúzió, a szferonizáció, majd ezeket követi egy szárítási lépés (11. ábra) (153). Az előállított termékek minőségét a gyártási paraméterek mellett az alkalmazott hatóanyag és segédanyagok fizikai-kémiai tulajdonságai, valamint az összetevők aránya is jelentősen befolyásolja. Gyakran alkalmazott segédanyagnak számít a mikrokristályos cellulóz (MCC), mely kiváló vízmegkötő képességgel rendelkezik, és az extrúzió során létrejött nedves masszának elfogadható plaszticitást kölcsönöz. A felhasználható segédanyagok között kiemelendők a cellulóz, keményítő- valamint polietilén-oxidot tartalmazó formulációk. A további töltőanyagok (mannitol, izomalt) mellett alkalmazhatók még töltőanyagok, szétesést segítő anyagok és felületaktivitást módosító összetevők, amelyek növelik a rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosulását (154). Az extrúziós-szferonizációs módszer szintén alkalmas olyan esetekben, amikor a cél folyékony adagolási forma szilárdra tétele, ezek a pelletek önmulgeáló karakterrel rendelkeznek. A bevételt követően a gastrointesztinális rendszer mozgása során alakul ki a várt emulzió (155). Az így formulált önmulgeáló rendszerek (SEDDS) előnye, hogy jelentősen stabilabbak és könnyebben adagolhatók a folyékony verzióval (156). Továbbá a magasabb hőmérsékleten alkalmazott polimerek nemcsak amorfizálásra, hanem nyújtott hatóanyag-leadás elérésére is lehetőséget kínálnak (155). A fenti, népszerű eljárások mellett megjelentek olyan technológiák is, melyekkel speciális munkakörnyezetben állíthatók elő pelletek. Amennyiben a kiindulási anyag oldott állapotban van, akkor a megformált cseppecskék szilárdításával szintén elfogadhatóan gömbölyded formák állíthatók elő. Legyen szó alacsony (porlasztva fagyasztás) vagy magas (porlasztva szárítás) hőmérsékletre szűk mérettartományú frakciók hozhatók létre (156).

1.9.2.1. Rétegzett szerkezetű pelletek előállításának lehetőségei

Az inert maggal rendelkező hatóanyag pelletek előállítása során a már meglévő, kereskedelmi forgalomban kapható, csupán segédanyag(ok)ból álló inert magok felületén alakítja ki a gyógyszerkészítmény gyártója/fejlesztője a hatóanyagot tartalmazó rétege(ke)t (11. ábra). Ez a metodika igen gyakori pelletelési művelet, ugyanis az eleve gömb alakú magra történő rétegzés biztosítja a végtermék szintén megfelelő gömbölydedségét (157). A kereskedelmi forgalomban elérhető magok nagy száma annak

is köszönhető, hogy nagy- és kismolekulák és akár növényi kivonatok is alkalmazhatóak szuszpenziós vagy oldatos formában (139). Általánosan elmondható, hogy amennyiben nagy mennyiségű hatóanyag felvitele a cél, célszerű a lehető legkisebb méretű pelletmagot alkalmazni (145). A kiindulási magok többek között cukorból mikrokristályos cellulózból, izomaltból, laktózból és kalcium-foszfát anhidridből készülnek. A magformáló anyagok sokszínűsége mellett a kereskedelmi forgalomban igen nagy számú, szűk méretfrakciók érhetők el, így könnyedén beszerezhető az adott gyártási lépés követelményeinek leginkább megfelelő választás (158).

1.9.3. Mikrotabletták

A mikrotabletták, vagy ahogy a szakirodalomban hivatkozzák „minitabletták”, melyek átmérője nem haladja meg a 4 mm-t, a fentebb részletesen taglalt pelletek alternatívájaként jelentek meg a piacon. Jelenleg sem áll rendelkezésre gyógyszerkönyvi monográfia erre a gyógyszerformára, így a gyártók orális granulátumként utalnak rá. Nagy előnyük, a könnyen és pontosan számítható felület és térfogat, és az ebből következő jó bevonhatóság és pontos adagolás (159). Az ismert méretű mikrorészecskék kapszulába töltése szintén egy innovatív és betegközpontú terápiás irány alapját képezheti (160). A megfelelő, direkt préselésre alkalmas segédanyagok (pl.: laktóz, MCC, izomalt) megválasztásával célszerű ezen gyógyszerformák előállítása speciális szerszámokkal ellátott körforgós tablettázógépekkel (161). Szóba jöhet továbbá az olvadék extrúziós módszer is, mely művelet során az összetevők lágyulási pontjuk fölött egy- vagy többségű rendszeren keresztül kerülnek homogenizálásra és továbbításra. A folyamat végterméke ebben az esetben egy jól definiált átmérőjű szál lesz, mely darabolása vezet el a minitablettákig (162). Mátrix típusú rendszerek előállítására (pelletek és minitabletták esetén is) a litográfiás módszer is alkalmas lehet. A folyamat során az alapanyagot UV kezelésnek vetik alá és a végleges alak paraméterek fotopolimerizáció útján kerülnek kialakításra, mely különböző méretű és struktúrájú mikrorészecskék előállítását teszi lehetővé (163). Bizonyos esetekben a forma belemerül a folyékony közegbe, így inicializálva a keresztkötések kialakulását, ugyanakkor a végső forma elnyerése akár kis kapillárisokban is megtörténhet (164).

1.9.4. Additív gyártástechnológiával előállított multipartikuláris rendszerek

A 3D nyomtatás technológiai jellegéből adódóan alkalmas multipartikuláris rendszerek előállítására, ugyanis megfelelő felbontással rendelkeznek, és a tárgyasztalon több egységet elhelyezve nagy számú részecske állítható elő egy gyártási ciklusban (158). A lézer- és UV fény mediálta módszerek, ahogy az előző fejezetben is olvasható, megfelelő felbontással rendelkeznek a miniatűr gömbölyített formák létrehozására, melynek következtében mind pelletek, mind pedig minitabletták additív gyártása elérhető közelségbe került (165). Optimált beállítások mellett akár két félgömbből álló összetételek (Janus pelletek) is előállíthatók. Awad és munkacsoportja szelektív lézerszintézissel hozott létre ilyen mintákat, ahol a végtermékek 1 és 2 mm átmérőjű ibuprofén és paracetamol tartalmú pelletek voltak. A formulációban Kollidon IR és etil-cellulóz szerepelt segédanyagként, mely jól mutatja a konvencionális segédanyagok felhasználási lehetőségét is (166). A minitabletták 3D nyomtatással történő előállítása is egy releváns kutatási irány, ugyanis a precíz rétegzés lehetővé teszi az elvárt állandó alakú paraméterek és a felszín kontrollját, mindezt speciális tablettázási szerszámok alkalmazása nélkül. A közismert tabletták formájának köszönhetően szélesebb körű technológiai lehetőségek állnak rendelkezésre ezek nyomtatására. Szálolvastásos technológiával sikeresen hoztak létre koffeín és propranolol-hidroklorid tartalmú egységeket (167), valamint Hu és munkatársai félszilárd extrúziós technológiát alkalmaztak HPC-HPMC alapú karbamazepint tartalmazó minitabletták nyomtatására. Ebben az esetben a készítmények szélesebb intervallumon belül, 1,5-4,0 mm-es átmérővel rendelkeztek (168). A szisztematikus irodalomkutatás eredményeként megállapítható, hogy bár széleskörű metodikai ismeretanyag áll rendelkezésre, a 3D nyomtatott multipartikuláris rendszerek száma jelenleg igen csekély. Összevetve az alkalmazható előállítási eljárásokat és a gyógyszer technológiai szempontból releváns 3D nyomtatási technológiákat, több olyan átfedés is található, melyet érdemes átfogóan vizsgálni. Az összegyűjtött ismeretek fényében több olyan gyógyszerelési stratégia is kijelölhető, mely alapját képezheti a 3D nyomtatás és a multipartikuláris részecskék felhasználása. Míg a jelenleg megjelent értekezések minden esetben egy-egy mikrorészecske additív előállítására fókuszáltak, figyelemre méltó eredmények érhetők

el a hatóanyag-leadó rendszerek építőköveinek additív előállításával és nyomtatást követő összeépítésével (169).

2. Célkitűzések

Doktori munkám során célul tűztem ki a 3D nyomtatás nyújtotta lehetőségek alkalmazásának vizsgálatát, melyek megfelelőek lehetnek szabályozott hatóanyag-leadás biztosítására. Annak érdekében, hogy az additív gyártástechnológia ilyen fókuszú lehetőségeit felderíthessem a következő mérföldkövek kerültek kiválasztásra:

- A lehető legszélesebb körű információ és tapasztalat gyűjtése a különböző nyomtatási technológiákról, és a digitális tervezés lehetőségeiről és hatáiról. Az ismereteket figyelembe véve, azon metodikák kiválasztása, melyek alkalmasak lehetnek emberi bevételre alkalmas gyógyszerhordozók formulálására.
- A megfelelő reprodukálhatóság biztosítása érdekében az elengedhetetlen és a technológiára jellemző kritikus, minőséget drasztikusan befolyásoló gyártási paraméterek vizsgálata, és ezek ismeretében egy úgynevezett digitális tervezési tér kialakítása az optimált beállításokkal.
- Ennek érdekében elengedhetetlen a különböző nyomtatáshoz használt termoplasztikus és UV fényre keményedő, biokompatibilis anyagok összehasonlító elemzése, és azon párhuzamok felfedése a konvencionális gyógyszer technológiai segédanyagokkal, melyek akár egymás analóg helyettesítői is lehetnek a fizikai és farmakokinetikai tulajdonságok alapján.
- A kiterjedt anyagismereti és kompatibilitási vizsgálatok mellett azon lehetőségek vizsgálata, hogyan lehetséges deklarált hatóanyagtartalmú, megfelelő homogenitású, valamint egyedi igényeknek megfelelő filamenteket laboratóriumi körülmények között formulálni.
- Az így előállított, valamint a kereskedelmi forgalomban rendelkezésre álló nyomtatási alapanyagokkal, saját készítésű digitális CAD tervekkel és az optimalizált gyártási beállításokkal gyógyszerhordozó rendszerek nyomtatása többféle technológiával, valamint ezek bioreleváns körülmények közötti vizsgálatai.

- A lehetséges gyógyszerformák kombinációjával 3D nyomtatott, multipartikuláris rendszerek létrehozása, és a teljes munka során fellelhető releváns összefüggés feltárása és vizsgálata.

A célkitűzések ugyan szerteágaznak, de a kutatás végeredményében elérhető közelségbe kerülhet a digitális gyógyszer technológia alkalmazási lehetőségeinek kiterjesztése, és ezáltal a személyre szabott terápiák előállításának egy újabb lehetősége. A munka célja, hogy az innovatív előállítási mód során és az univerzálisan alkalmazható informatikai megoldásokkal költséghatékony, beteggyüttműködést növelő gyógyszer-előállítás valósuljon meg. A betegek igényeit követő dozírozással nem csak az adott pácienscsoport, hanem a finanszírozói oldal költségei egyaránt racionalizálhatók. Emellett a nem-konvencionális előállítási forma lehetőséget teremt a beteg-orvos-gyógyszerész háromszög és hierarchia alárendelt viszonyrendszeréből egy mellérendelt, partneri kapcsolat felállítására, amelyben mind a három fél kimagaslóan érdekelt az egészséges állapot visszanyerésében, megőrzésében és fenntartásában.

3. Anyagok és módszerek

3.1. A kísérletes munka során felhasznált anyagok

A munka során kereskedelmi forgalomban kapható kétféle 3D filament került felhasználásra: a vízdékony polivinil-alkohol (PVA) (Orbitech advanced, Leichlingen, Németország), és a vízben nem oldódó politejsav (PLA) filament (bq, Madrid, Spanyolország). Mindkét termoplasztikus szál 1,75 mm átmérőjű, ugyanakkor a nyomtatási beállításokat befolyásoló paramétereik eltérnek, ezeket a következő táblázatban foglaltam össze (II. táblázat):

II. táblázat: A kutatás során használt kereskedelmi forgalomban elérhető termoplasztikus filamentek legfontosabb, nyomtatási paramétereiket meghatározó fizikai tulajdonságai a gyártói dokumentációk alapján (170,171)

	PVA	PLA
Olvadáspont (°C)	183	180
Sűrűség (g/cm³)	1,13	1,24
Nyomtatási hőmérséklet (°C)	190	200
Tárgyasztal hőmérséklet (°C)	50	60

Az additív technológiával készült hordozókba polietilén-glikol 300 (Sigma Aldrich, St. Louis, USA) alapú gél került. Az említett viszkózus vivőanyag modellhatóanyagként riboflavint (Hungerpharma Zrt; Budapest, Magyarország) tartalmazott, mivel ez a farmakon jó UV detektálhatósággal rendelkezik. Az eróziós tesztek során a felületaktív ágens hatásának vizsgálatára is sor került, ezekben az esetekben kólsav és deoxikólsav nátrium sójának 1:1-es arányú keveréke (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA) került a kioldóközegbe.

Az olvadék extrúziós kísérleti összetételek előállítása során szintén a hagyományos gyógyszertechnológiában is alkalmazott segédanyagok kerültek kiválasztásra melyek a következők voltak: PEG 6000 (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA), izomalt (galeniQ™ 720; Beneo GmbH, Mannheim, Németország), polivinil-alkohol granulátum (Sigma-

Aldrich, St.Louis, MO, USA) és mikrokristályos cellulóz (Vivapur[®] 102, JRS Pharma, Rosenberg, Németország). A cellulóz részecskék festése tartazin (Hungaropharma Zrt; Budapest, Magyarország) tartalmú festékekkel történt.

A hatóanyagot tartalmazó filamentek előállításánál alkalmazott modell aktív komponens minden esetben albendazol (Jiangsu Baozong & Baoda Pharmaceutical Co. Ltd., Rugao, Kína) volt. Az SLA nyomtatások esetén a nyomtatóhoz a gyártó által javasolt UV érzékeny gyantát használtam, mely propoxilált neopentilglikol-diakrilát és triciklodekándimetanol diakrilát (Prusa Research S.R.O, Prága, Csehország) keveréke. Míg a nyomtatóasztal előkezeléséhez és az elkészült printletek utókezeléséhez izopropil-alkoholra (Molar Chemicals, Halásztelek, Magyarország) volt szükség.

3.2. Módszerek

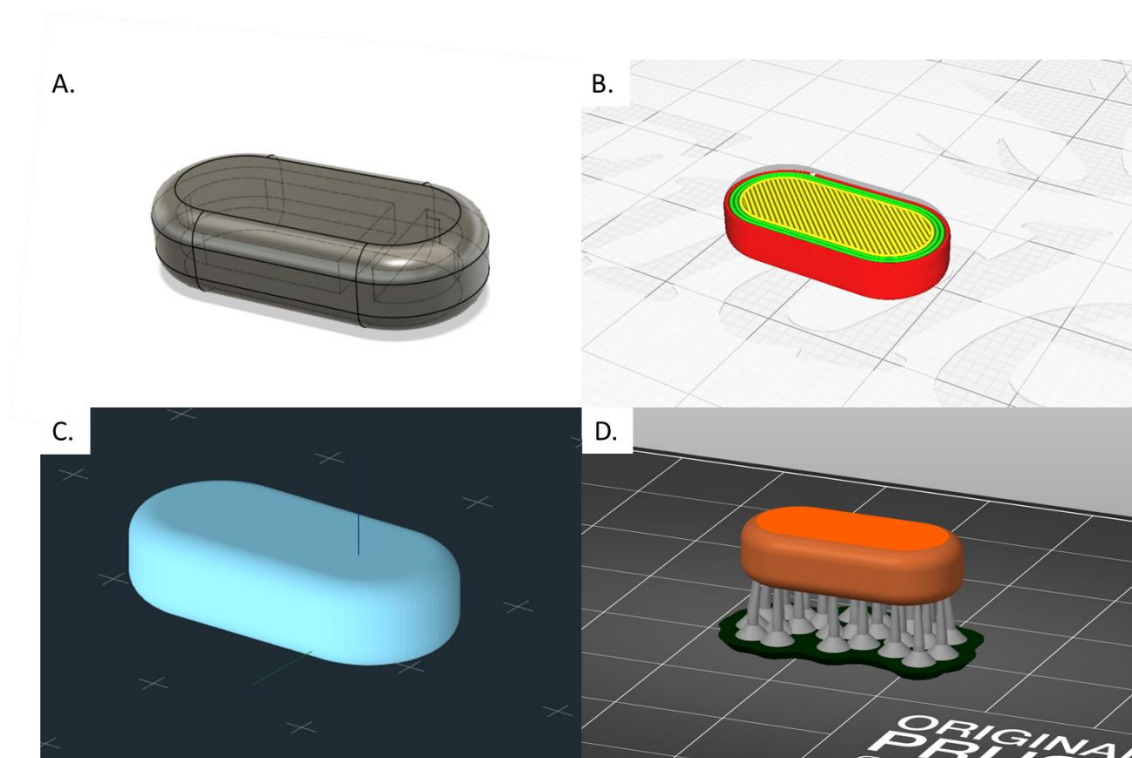
3.2.1 Digitális tervezés

Az összes általam nyomtatott 3-dimenziós modell rajzolása az Autodesk Fusion szoftverrel (Autodesk Inc, San Rafael, CA, USA) történt. A digitális modellezés utolsó lépéseként a létrehozott objektum exportálása során egy sztereolitográfias fájlformátum (.STL) keletkezett. Minden további nyomtatáshoz kapcsolódó művelet, mint például tárgyasztalon való pozicionálás vagy a tervezett dimenziók koordinátákra konvertálása az úgynevezett szeletelési („slicing”) fázisban történt, mely FDM nyomtatások esetén az Ultimaker Cura (Ultimaker, Geldermalsen, Hollandia), gyantanyomtatás során a PrusaSlicer (Prusa Research S.R.O, Prága, Csehország), valamint félszilárd extrúziónál és bizonyos FDM nyomtatások esetén a Voxelizer (Zmorph, Wroclaw, Lengyelország) nyílt forráskódú szoftverekkel valósultak meg. Az összes felhasznált applikációkról elmondható, hogy hasonló felépítéssel rendelkeztek. A nyomtató paramétereinek kézzel történő beállítása vagy automatikus felismertetése után megjelent a nyomtatásra alkalmas terület, azaz a tárgyasztal. A kinyomtatandó objektumok elhelyezését a kritikus nyomtatási paraméterek beállítása követte. Az optimális beállítások elvégzésével a programok horizontális rétegekre osztották a 3D objektumokat, és a nyomtatók számára értelmezhető és nyomtatható koordinátákkal látták el őket. A művelet ismét egy exportálással zárult, és az eredményként kapott .gcode vagy .sls fájlformátum már közvetlenül, online másolható a nyomtató háttértárának könyvtáraiba, vagy memóriakártya/pendrive segítségével offline módon a rendszerbe táplálható. A koordináták mellett olyan fontos paraméterekre is hatással lehet a felhasználó, mint a nyomtatási hőmérséklet, tárgyasztal hőmérséklet, hűtési beállítások, a nyomtatás általános sebessége és felbontása, valamint a már korábban is tárgyalt kitöltési arány.

3.2.1.1. CAD folyamata egy szilárd gyógyszerforma előállítására esetén

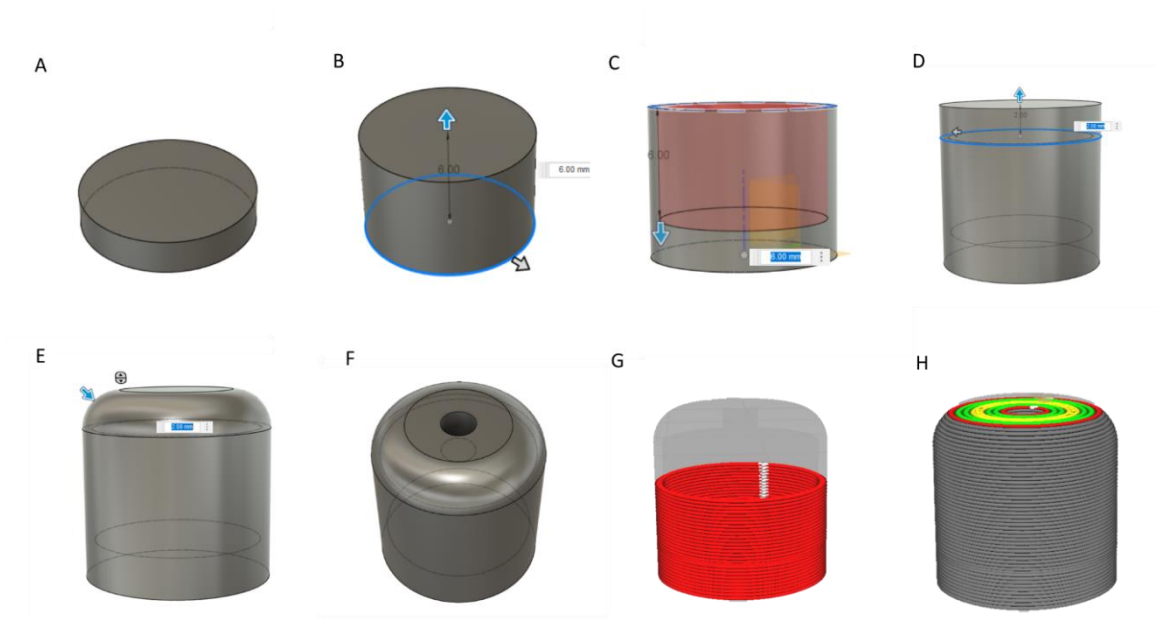
Annak érdekében, hogy átláthatóvá váljon a CAD folyamata egy szilárd gyógyszerhordozó esetében, érdemes végigkövetni egy példát, ahol a hordozó

megtervezését, és pontos paraméterezését követően a nyomtatási rétegek és egyéb beállítások véglegesítése is megtörténik (12.ábra).



12. ábra: A digitális preformuláció során használt tervező (CAD) szoftver és a különböző nyomtatási technológiákhoz alkalmazott szeletelő programok grafikus felülete oblong tabletta prototípus esetén. A.: Autodesk Fusion tervező felület, 80%-os opacitással a belső szerkezet felfedése céljából; B.: Szálolvasztásos nyomtatáshoz optimált Ultimaker Cura szeletelő felület, jól elkülöníthető rétegbeállításokkal; C.: Félszilárd extrúziós nyomtatásra előkészített modell Voxeler szoftverben; D.: SLA gyantanyomtatáshoz szeletelt verzió PrusaSlicer környezetben, automatikusan generált tartótűskékkel.

A számítógép segítette tervezés unikális előnye, hogy a tér minden irányában lehetőség nyílik felületek és térbeli alakzatok rajzolására és létrehozására. Minden egyes digitális terv megalkotásánál érdemes a végtermék térbeli formáját a lehető legegyszerűbb formákra bontani. A tervezőszoftverek által legkönnyebben kezelhető objektumok a gömb, a kocka, valamint a henger. A következőkben egy hatóanyag-felszabadító nyílással és belső rezervoárral rendelkező, kör alaprajzú, lekerekített éllel rendelkező henger tervezése követhető végig (13. ábra).

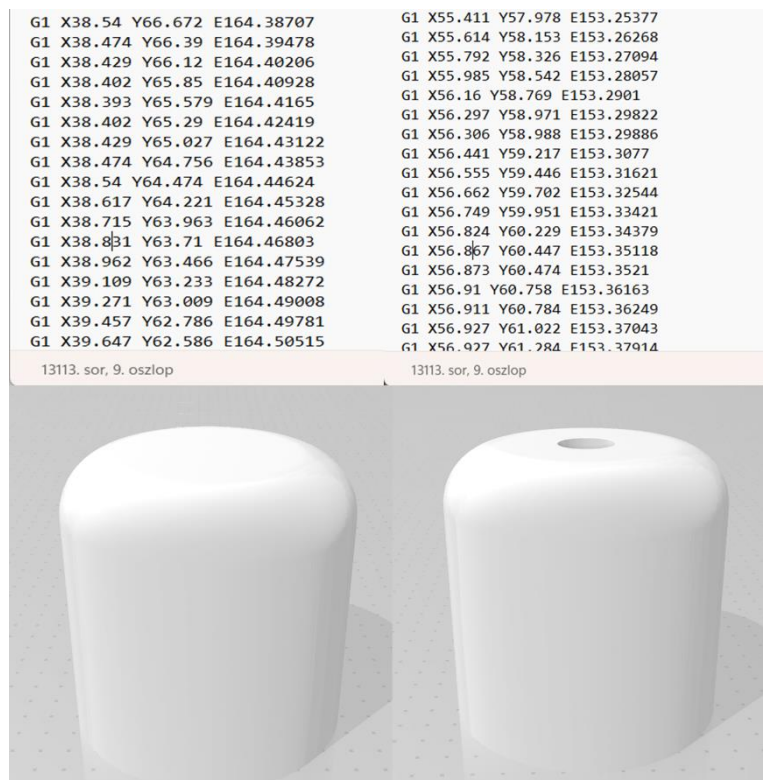


13. ábra: A tervezési fázis lépései. A: alaphenger; B: a rezervoár méretével megnövelt test; C: gyógyszeranyag tároló üreg és a vázszerkezet; D: záróréteg kialakítása; E: kupola létrehozása élformázással; F: hatóanyagleadó-nyílás létrehozása; G: nyomtatandó rétegek számítása; H: nyomtatás szimulációja, idő és anyagfelhasználás számítása, exportálás

A gyógyszerhordozó alapját képező henger létrehozása, és az alap-körlap vastagságának beállítása után (A. pont), a tervezett rezervoár magasságával növekedett a teljes magasság (B. pont). A következő lépésben egy újabb, a digitális tervezési lehetőségek egyedi tárházából választva, nem anyaggal, hanem az üres tér opcióval került kialakításra a belső hatóanyag tárolásra alkalmas üreg (C. pont). Ezt követően történt a minta lezárása, a szélső peremre rajzolt hengerrel, melynek magassága 2,75 mm (D. pont). Ez a lépés a hatóanyag-leadó nyílás, valamint a bevételt elősegítő utómunka miatt volt elkerülhetetlen. Szilárd gyógyszerformák esetén a betegközpontúságot tekintve releváns célkitűzés a bevétel könnyítése. Az üreges, zárt henger formánál célszerű volt a felső él formázása, lekerekítése, mely megadta a kupola formáját, ami a későbbi betöltés és gyártásközi ellenőrző vizsgálatok egyik fontos paramétere (E. pont). Végezetül a

hatóanyag-felszabadító nyílás került kialakításra a kupola tetején, ugyanakkor a hengerpalást bármely irányból ellátható további nyílásokkal, a kioldódási profil egyedi igényekhez való igazítása céljából (F. pont). Az elkészített végleges terv exportálását követően a szeletelő alkalmazás felületén történt a tervfájl további feldolgozása. Ebben a fázisban a modell még nem rendelkezik a nyomtató számára értelmezhető koordinátákkal, így ezek létrehozása volt az elsődleges cél ebben a lépésben (G. pont). Továbbá itt nyílt alkalom azon beállítási paraméterek testreszabására, melyek meghatározzák majd a végtermék minőségét, ilyen a korábban említett műveleti hőmérséklet, rétegmagasság és -vastagság, valamint a hűtési beállítások, melyek üreges formulák esetén kimondottan fontosak az ideális tapadás és stabilitás eléréséhez. A „slicer” programokban lehetőség nyílik az objektumok méretarányos növelésére vagy csökkentésére, támasztékok generálására, valamint a tárgyasztalon való elhelyezés optimalizálására egyaránt. A művelet végén pedig tájékoztatásul olvashatja a felhasználó a várható nyomtatási időt és anyaghasználatot (H. pont). A digitális szeletelési folyamat végeredménye, egy olyan fájlformátum, mely az alkalmazandó nyomtató számára értelmezhető és kódsorában teljes egészében tartalmazza azokat az információkat, amelyek szükségesek a sikeres nyomtatáshoz.

Érdemes kiemelni, hogy bizonyos módosítások ebben a kódsorban akár farmakokinetikai profil-módosító hatással rendelkezhetnek ugyanazon objektum esetén (14. ábra).



14. ábra: Az exportált nyomtatási fájlok szövegszerű értelmezése g.code kiterjesztésben és a végtermék vizualizációja. A kódsorokban fellelhető változások jelentős hozzáadott információs tartalommal bírhatnak. A kódsorban található eltérések a nyomtatófej útját jelölik, mely megváltozik abban az esetben, amikor a hatóanyag-leadó nyílás készítésekor nem történik anyagáramlás.

Azon kísérleteim során, amelyek a PVA hordozó viselkedését és PLA-val történő összehasonlító elemzését célozták, a printletek 9,6 mm-es átmérővel és 9,75 mm-es magassággal rendelkeztek. A vázszerkezetet egymásra épített koncentrikus körök alkották, 1 mm vastagságban és minden egyes belső rezervoárral rendelkező hordozó egységnyi, 0,4 ml űrtartalommal került nyomtatásra. A hatóanyag-felszabadító nyílások helyének és számának hatásainak vizsgálata során 1 mm átmérőjű pórusok kerültek az alap 3D geometria felszínére (talapzat, kupola és oldalsó palást). Az egynél több nyílással rendelkező formulációk esetében a pórusok arányosan kerültek elosztásra és pozícionálásra az üreges henger palástjának mentén. A pórusok távolságának kiszámítására és visszaellenőrzésére a következő képlet szolgált:

$$(1) \text{ Nyílások távolsága} = \frac{\text{Az alkalmazott henger palástjának kerülete}}{\text{A tervezett hatóanyagleadó nyílások száma}}$$

Azoknál a vizsgálatoknál, ahol az erodálódó falszerkezet hatóanyag-leadást módosító hatásának feltárása volt a cél, a minták nem rendelkeztek a fent említett szabályos pórusokkal. A nyomtatási paraméterek minden egyes kupolás-üreges hordozó esetén a következők voltak (III. táblázat):

III. táblázat: Az alkalmazott FDM nyomtatási paraméterek és a nyomtató specifikációi

Kritikus paraméter	Beállított érték	Támogatott tartomány
Nyomtatási sebesség (mm/s)	20	0-250
Utazási sebesség (mm/s)	120	0-250
Rétegmagasság (mm)	0,16	0,12-0,28
Rétegvastagság (mm)	0,2	0,01 - 0,35
Nyomtatófej hőmérséklet (°C)	200	20-255
Tárgyasztal hőmérséklet (°C)	50	20-110
Kitöltési arány (%)	100	0-100
Hűtési teljesítmény (%)	100 (5000 RPM)	0-100 (0-5000 RPM)

A paraméterek optimalizálása során a legtöbb esetben előre meghatározott cél volt, hogy az alkalmazott berendezés specifikációjában meghatározott felső határértékekhez közel eső beállítások kerüljenek kiválasztásra, így biztosítva az elérhető legmagasabb minőséget, a megfelelő reprodukálhatóság mellett. Kivételt képezett ezalól a tárgyasztal hőmérséklete, ugyanis a felhasznált filamentek esetén a specifikációk szerint elegendőnek bizonyult 50-60 °C-os temperálás az ideális tapadás eléréséhez. Ismeretes ugyanakkor, hogy bizonyos beállítások jelentősen megnövelhetik a teljes nyomtatás idejét. Az FDM előállítás esetén ez a felbontás, mely a nyomtatott rétegek vastagságát jelenti. Vizsgálataim során ez az idővesztés ellensúlyozásra került, melyhez a nyomtatófej sebessége valamint az utazási sebesség jelentették a legjobb lehetőséget. Utóbbi jelenségről akkor beszélhetünk, amikor a nyomtatófej magasságot vált a rétegek között, majd visszatér a soron következő réteg nyomtatásának kezdeti pozíciójába.

3.2.2. Szálolvastásos nyomtatás

A vizsgálatok során legtöbbet alkalmazott készülék egy Creality Ender 3 szálolvastásos nyomtató volt (Creality 3D Technology Co., Shenzhen, Kína), melyet 0,4 mm átmérővel rendelkező MK-10 rézkfűvókával láttak el. A fűthető nyomtatási tárgyasztal felületének kezelése 3M BlueTape (3M, Minnesota, USA) ragasztószalaggal történt, mely célja a felület érdességének növelése, ezáltal megfelelő tapadás biztosítása, alacsonyabb nyomtatási hőmérsékletek mellett is. A rétegek egymásra építésének speciális követése FLIR hőkamerával ellátott CAT S61 készülékkel (Caterpillar, Deerfield, IL, USA) történt. A mérések során előre kiválasztott rétegek meghatározott pozíciója lett megjelölve a kamerával, ahol a hőmérséklet rögzítése a későbbiekben folyamatos volt. További, rétegelést követő és gyártásellenőrző vizsgálatok is végrehajtásra kerültek Keyence VHX-7000 (Keyence International, Mechelen, Belgium) nagy felbontású digitális mikroszkóppal.

3.2.2.1. A 3D nyomtatott hordozók fizikai ellenőrző vizsgálatai

A létrehozott innovatív gyógyszerforma ugyan nem rendelkezik gyógyszerkönyvi analitikai és minőségellenőrző vizsgálatokkal, így a hozzá legközelebb álló szilárd karakterű, bevonat nélküli tabletták vizsgálatait vettem alapul. Ilyen mérés volt többek között a tömegegységesség mely az Európai Gyógyszerkönyv 2.9.5. fejezete szerint (172) került végrehajtásra. Ugyanebben a kötetben található a kopási veszteség meghatározása is, mely kivitelezése a 2.9.7. fejezetben leírtak szerint történt (173). A printletek tömegegységességének meghatározása 20 darab minta Sartorius LA 230S analitikai mérlegen történő (Sartorius AG, Göttingen, Németország) bemérését jelentette, míg a kopási veszteség a sarzsok esetében egy Erweka friabilátorral (Erweka AR, Langen, Németország) került meghatározásra. A nyomtatott hordozók átmérőjének és magasságának meghatározása szintén 20 darab kiválasztott minta esetében Mitutoyo Absolute berendezéssel történt meg (Mitutoyo Corporation, Kawasaki, Japán). A törési szilárdság vizsgálata során 10 darab printlet vizsgálatával Erweka TBH 200 TD berendezéssel (Erweka AR, Langen, Németország) került megmérésre. Minden egyes esetben rögzítésre kerültek az átlagértékek valamint a relatív szórás egyaránt.

3.2.2.2. PVA-alapú hatóanyag-leadó rendszerek kioldódásvizsgálata

A kioldódásvizsgálatok kivitelezése három párhuzamos méréssel, Hanson SR-8 Plus™ kioldódásvizsgáló berendezéssel történt (Hanson Research, Los Angeles, CA, USA), lapátos módszerrel (USP 30 dissolution apparatus II), 50 RPM fordulatszámon. Az 500 ml-es kioldóközeg (pH=1,2, valamint pH=4,5 és pH=6,8 foszfát puffer, és pH=6,8 TRIS puffer, továbbá pH=6,8 TRIS puffer epesav sók hozzáadásával) $37 \pm 0,1$ °C hőmérsékletre voltak temperálva és a vizsgálatok minden esetben sötétített tartályokban történtek. Előre meghatározott mintavételi terv szerint Hanson AutoPlus Multifill gyűjtővel (Hanson Research, Los Angeles, CA, USA) 5-5 ml került levételre, amelyeket 10 µm-es pórusokkal ellátott szűrőfeltétekkel szűrtem. A mintavételt követően 5 ml tiszta pufferoldat került visszapótlásra minden egyes tartályba az állandó térfogaton tartás miatt. A fényérkenységhez kapcsolódó bomlás kiküszöbölése végett a mintavételezést követően azonnal megtörtént a modellhatóanyag analitikai meghatározása.

3.2.2.3. PVA-alapú hatóanyag-leadó rendszerek eróziójának vizsgálata

Az üres, hatóanyag nélküli PVA alapú hordozók eróziójának meghatározása gravimetriásan valamint a kioldóközegből vett minták részecske-méretének és számának dinamikus fényszóródáson alapuló vizsgálatával történt. Az ionerősség befolyásoló hatását célzó vizsgálatok több közegben is kivitelezésre kerültek. A demineralizált víz mellett használtunk pH= 1,2-es kémhatású sósavat, emellett a pH=6,8-as kémhatás beállítására tris-hidroximetil-aminometán (TRIS), valamint a riboflavinnal kapcsolatos mérések során foszfát puffer egyaránt alkalmazásra került. Felületaktív ágensek hatásának vizsgálatokor kólsav és deoxikólsav nátrium sójának 1:1-es arányú keverke került a rendszerhez. A vázszerkezet eróziójának vizuális követése egy Olympus Stylus TG-4 digitális kamera segítségével történt (Olympus Corp., Tokyo, Japán). A kioldóközegből vett mintákon részecskeméret- és számanalízist végeztünk Zetasizer Nano ZS™ berendezéssel (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Egyesült Királyság), valamint származtatott beütésszámot (DCR)-t határoztunk meg. A felhasznált Zetasizer® berendezés egy He-Ne lézerrel (hullámhossz: 633 nm; 4,0 mW) és lavina dióda

detektorral ellátott berendezés. Az említett „avalanche” detektort 173°-os detektálási szöges beállítással használtuk, az úgynevezett visszaszórás („backscatter”) üzemmódban. A minta által transzmittált értékek mérése Agilent 8453 UV-VIS spektrofotométerrel történt (Agilent Technologies Ltd., Santa Clara, CA, USA) 633 nm-es fix hullámhosszon. Az általam végzett mérések további speciális beállításai a következők voltak (IV. táblázat):

IV. táblázat: A részecskeméretanalízis során alkalmazott beállítási paraméterek
Malvern Zetasizer Nano ZS™ készüléken

Beállítási paraméter	Beállított érték
Üzem mód	Automata
Visszaszórás módja	Nem-invazív visszaszórás (NIBS)
Futtatások száma mérésenként	30 db
Futtatás ideje	10 másodperc
Lézer pozíció	4,65 mm a küvetta aljától
Attenuátor (csillapítás fokozat)	9

A 3 párhuzamos mérés átlagértékei kerültek a kiértékelésbe, kiegészítve a relatív szórási értékekkel.

A 3D nyomtatott hordozók tömege Sartorius LA 230S analitikai mérleggel került megállapításra (Sartorius AG, Göttingen, Németország), mely a (2) számú képlet nevezőjében található kezdeti értéket adta meg (m_k). A tömegmeghatározás után a hordozók bekerültek a kioldódási közegbe, és a korábban megjelölt paraméterekkel indult az eróziós vizsgálat. A minták kivételre kerültek az 5.; 15.; 30.; 60.; 120. és a 240. perc után, a visszamaradt kioldóközeg Pyrex™ boroszilikát-üveg vákuumszűrővel lett eltávolítva a mintákról. A maradék minták, előre tárált szűrőikkel együtt 48 órára, 70 °C-os szárítószekrénybe kerültek (6030 Heraeus Instruments GmbH, Hanau, Németország). Ezután a kiszáritott minták tömegének analitikai pontossággal történő meghatározása következett (Sartorius LA 230S, Sartorius AG, Göttingen, Németország), mely tömegek a számításunknál használt képlet számlálójában jelentek meg (m_{sz}). A következő képlet használatával számoltam a tömegcsökkenést a vizsgált minták esetében, melyekből minden esetben 3 párhuzamos mérés történt:

$$(2) \text{Tömegcsökkenés}(\%) = \frac{m_{sz}}{m_k} \times 100$$

m_{sz} – szárított maradék tömeg; m_k – kezdeti hordozó tömeg.

3.2.2.4. Riboflavin tartalmú folyékony töltet elkészítése és töltése

Minden egyes vizsgálat során 20 mg/g koncentrációjú riboflavin-PEG 300 diszperziók kerültek előállításra 10 g-os sarzsméretben. Az említett keverékek közvetlenül a betöltési fázis előtt készültek, szobahőmérsékleten és megfelelő fényvédelem mellett. A hordozókba töltés 23G-s injekciós tűvel ellátott 5 ml-es Chirana fecskendővel (Chirana T. Injecta, Stará Turá, Szlovákia) történt. A művelet eredményességének ellenőrzése az analitikai pontossággal bemért (Sartorius LA 230S (Sartorius AG, Göttingen, Németország)) üres és a töltés utáni tömegek összehasonlításával vált lehetővé. Hatóanyag-leadó nyílás nélküli formulációk esetében a betöltést még a nyomtatás befejezése előtt volt szükséges elvégezni, ezekben az esetekben a nyomtatás 80%-os készütségnél megállításra került és a nyomtatófej elmozgatásával nyílt lehetőség a kézi töltés akadálymentes megvalósítására. A művelet végét követően folytatódott a nyomtatás, majd a hordozót lezáró kupolás régió is kinyomtatásra került.

3.2.2.5. Riboflavin felszabadulás

A kioldódott riboflavin modell-hatóanyag koncentrációjának meghatározása Agilent 8453 UV-VIS spektrofotométerrel történt (Agilent Technologies, Waldbronn, Németország), fix, 267 nm hullámhosszon.

Kiértékelés során a vizsgált kioldódási profilok eltérő görbéi miatt a Weibull modell került alkalmazásra mind a PVA és PLA alapú hordozók esetében:

$$(3) M_t = M_\infty \left[1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{\tau_d}\right)^\beta} \right]$$

M_t – kioldódott hatóanyagmennyiség az adott időpillanatban; M_∞ - A hatóanyag végtelennek tekinthető koncentrációja százalékban; t_0 – a kioldódás késleltetésének ideje; β – görbe alaki paramétere; τ_d – a hatóanyag 63,2%-ának kioldódásához szükséges idő percben.

3.2.3. Olvadék extrúziós filament előállítása és vizsgálata

Munkám során a filamentek előállítása FelFil Evo egycsigás olvadék-extrúderrel történt (Felfis s.r., Torinó, Olaszország). Ez a készülék egy 20 cm hosszú, 5 mm menetemelkedésű rozsdamentes csigával rendelkezett, ami egy olyan zárt csőben forgott, melynek távolabbi vége 250 °C-ig volt temperálható három nagy teljesítményű fűtőpatronnal. A fűthető dob végén egy hűtőlemezekből álló rövid szakaszt követően 1,75 mm átmérőjű fűvókán keresztül távozott a lágyulási pontja fölé olvasztott anyag, vagy anyagkeverék. A filament dermedésére két opció állt a rendelkezésre, bizonyos esetekben szobahőmérsékleten, 90°-os lejtést biztosítva szilárdult meg a szál, míg egyes anyagoknál a Felfil Spoolert (Felfis s.r., Torinó, Olaszország) alkalmaztam a ventilátorok által kontrolált hűtésre és tekercselésre. A végtermékek szobahőmérsékletre történő hűlést követően mintázva lettek, majd a kristályszerkezet és amorf állapot ellenőrzése porróntgendiffraktometriás módszerrel történt. (PANalytical X'Pert 3 porróntgendiffraktométer (Malvern Panalytical B.V., Eindhoven, Hollandia)). A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek Jeol JSPM-5200 (Jeol Ltd., Tokyo, Japan) berendezéssel készültek 25kV-os gyorsítófeszültség mellett. Az előkészítés során aranyozott réteg került a mintákra.

3.2.4. SLA nyomtatás

A kutatás során végzett sztereolitográfiás, vagy más néven gyanta-alapú nyomtatás a Prusa SL1S SPEED (Prusa Research S.R.O., Prága, Csehország) berendezéssel történt, míg az utókezelés és mosás a gyártó által forgalmazott CW1S berendezéssel lett kivitelezve (Prusa Research S.R.O, Prága, Csehország). Az alkalmazott nyomtatási paraméterek, valamint a berendezés alsó és felső határértékei az V. táblázatban olvashatók.

V. táblázat: A gyantanyomtatás során alkalmazott beállítási paraméterek és a berendezés legfontosabb specifikációi, melyeket a gyártó által rendelkezésre bocsájtott szeletelő program tartalmaz

Kritikus paraméter	Beállított érték	Támogatott tartomány
LCD kijelző felbontás (pixel)	2560x1620	max. 2560x1620
Expozíciós idő (s):	2	1,3-2,4
Kezdeti expozíciós idő (s):	4	1-12
Rétegvastagság (mm)	0,025	0,01 – 0,1
Kitöltési arány (%)	50-100	0-100
Hűtési teljesítmény (%)	100 (5000 RPM)	0-100 (0-5000 RPM)

Az aktuális prototípus alaki paramétereinek függvényében több esetben szükség volt párnázás alkalmazására, mely a tárgyasztalhoz való tapadást segítette elő egy, a nyomtatandó prototípus területét 10-15%-kal meghaladó, hosszabb ideig exponált rétegek segítségével. Gömbölyű pelleték, és homorú vagy domború kis méretű (kisebb, mint 2 mm) printletek esetében alátámasztó tűskékre is szükség volt, melyeket a nyomtatóhoz tartozó slicer program mesterségesen generált a mechanikai gyengepontok és nagy illesztési szögű felületek függvényében.

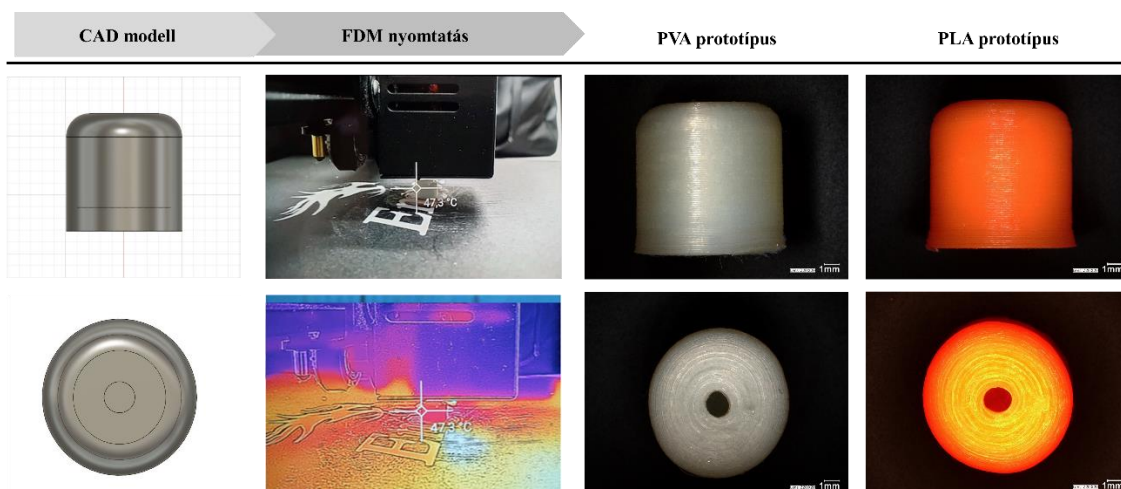
A tárgyasztal nyomtatás előtti előkészítése, valamint az utókezelés is minden esetben izopropil-alkoholos behatást jelentett, előbbi esetben csak néhány másodperces tamponálást, míg az utóbbi során 3-5 perces teljes fürdőt. Az alkalmazott alkohol eltávolítja a korábbi nyomtatások során esetlegesen, a felület hibáiban rekedt gyantát, valamint utógondozásnál megszünteti a felső rétegek tapadós felületét, a visszamaradt nem- vagy nem kellően megszilárdult gyanta lemosásával. Az alkoholos fürdő során felhasznált ultrahangos behatás valamint az alacsony fordulatszámú kevertetés a diffúziós tisztítást hivatott elősegíteni és facilitálni.

4. Eredmények

Korábban a polivinil-alkohol alapú, 3D nyomtatott rendszerekhez köthető vizsgálatok széles körben kivitelezésre kerültek a gyógyszeripari alkalmazás, valamint a vízdékony karakter kapcsán (95-96). Ugyanakkor, a hatóanyag és az említett polimer együttes karakterizálása, valamint a vázrendszer eróziós viselkedése a kutatásom által került részletes leírásra (97).

4.1. Nyomtatási folyamat követése

A nyomtatási folyamatot, hatóanyag stabilitására vonatkozott kritikus paraméterek követése érdekében, FLIR hőkamerával végig követve sikeresen azonosíthatóvá vált a kinyomtatott rétegek hőmérséklete (15. ábra).



15. ábra: A szálolvasztásos nyomtatás különböző munkafázisai: CAD modell, FDM nyomtatás, és a kész PVA- valamint PLA prototípusok

Kiemelendő, hogy míg a nyomtató réz fúvókája (200 °C) felől jelentős hőterhelés irányult a jelentősen alacsonyabb hőfokra (60 °C) temperált tárgyasztal felé, a megfelelő hűtési beállítások és optimált légterelő hatásaként a nyomtatott rétegek rendkívül gyorsan hűltek 50 °C alá. A tárgyasztal felszínétől jelentősebb távolságban elhelyezkedő rétegek esetén is hasonló volt a tapasztalat, mely előrevetítette a nyomtatás közben végrehajtott töltés lehetőségét, ezzel számottevően bővítve az alkalmazható hatóanyagok palettáját.

4.1.1. Fizikai jellemzés

Annak érdekében, hogy bizonyítást nyerjen a gyártástechnológia megfelelő reprodukálhatósága, az előállított sarzsok esetében fizikai karakterizáló vizsgálatok kerültek kivitelezésre. Fontos megjegyezni, hogy jelen pillanatban a gyógyszerkönyvek nem tartalmaznak hivatalos leírást a 3D nyomtatással előállított printletek minőségének ellenőrzésére. Jelen munka során minden esetben a bevonat nélküli préselt tablettákra vonatkozó kritériumok lettek alapul véve az összehasonító vizsgálatoknál. Ezek között szerepelt a tömegegységesség, magasság- és átmérő egységessége, a törési szilárdság, és a kopási veszteség értéke, melyek összefoglalója a VI. táblázatban olvasható.

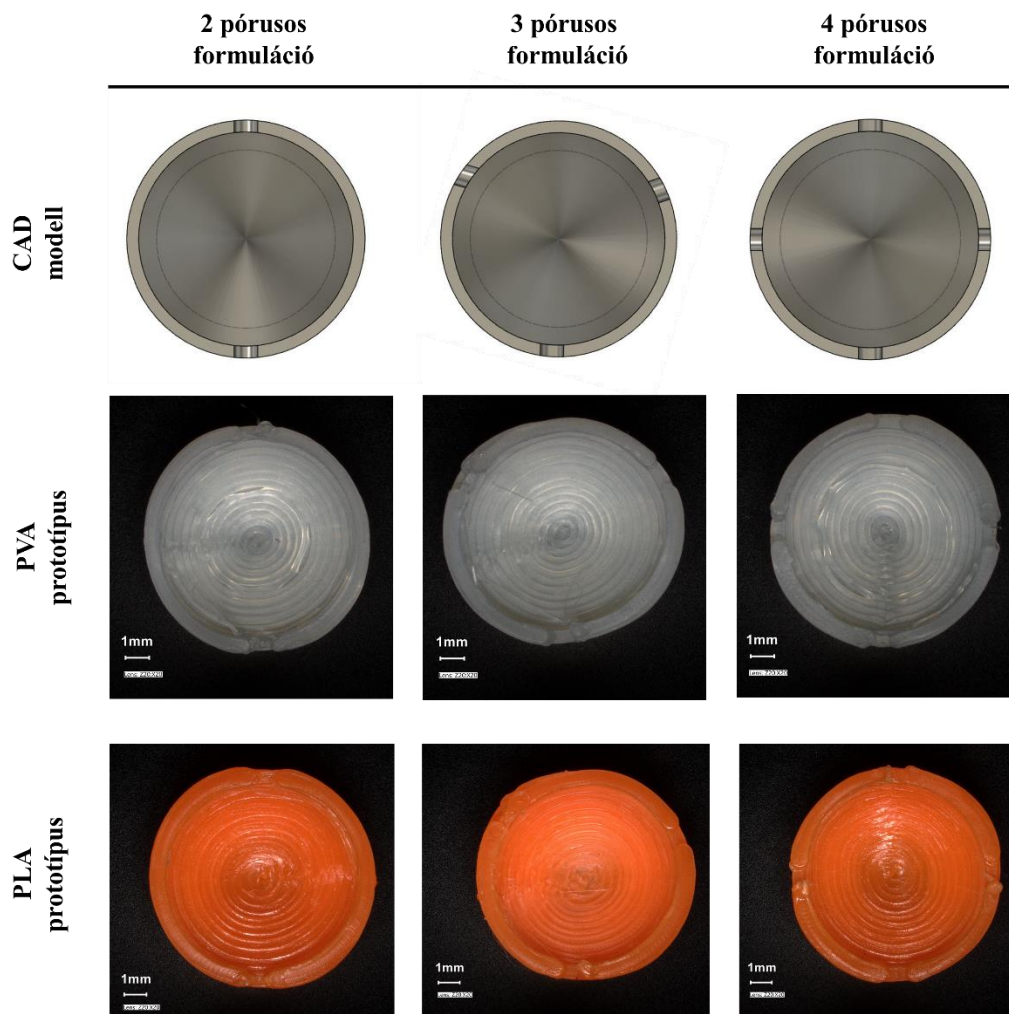
VI. táblázat: Az elvégzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatok eredményei. A bevonat nélküli préselt tabletták során alkalmazott kritériumokat minden esetben teljesítik az FDM nyomtató által létrehozott prototípusok

	PVA hordozó	PLA hordozó
Printlet tömeg (g) (n=20)	0,42 ± 0,007	0,49 ± 0,004
Magasság (mm) (n=20)	9,75 ± 0,053	9,75 ± 0,036
Átmérő (mm) (n=20)	9,66 ± 0,298	9,66 ± 0,239
Törési szilárdság (N) (n=20)	212,63 ± 87	300,0 ± 1,00
Kopási veszteség (%)	0,016	0,024

Ezeknél a vizsgálatoknál, egy ciklusban, a nyomtatótálcára minden esetben minimum 50 darab minta került nyomtatásra. Az elkészített tabletták tömegének egységességét igazoló, sarzson belüli tömegkülönbség a gyógyszerkönyv által engedélyezett 5 % alatt maradt (PVA: 1,67 %; PLA: 0,82 %), mely az additív gyártás magas precizitását igazolta, mind a sarzsok között, mind pedig az egy sarzson belüli, egymástól távolabb eső nyomtatási pozíciók esetében egyaránt. A létrehozott térleenyomatok átmérője és magassága megfelelően demonstrálta a kezdeti nyomtatási tervhez képest az előállítás precizitását és minőségét. Ennek értelmében nem csupán a termékek gyártásközi ellenőrzésként szolgálhat, hanem egyfajta ellenőrző vizsgálata lehet a jövőben a görgők működésének, a fűvóka és az olvasztás teljesítményének, valamint a száladagolás

egységességének, vagyis a teljes rendszer alkalmasságának. A végtermékek kopási veszteségét tekintve, jelentősen kisebbek a friabilitási értékek, mint a gyógyszerkönyvben még elfogadott 1%-os tömegvesztés (PVA: 0,016%; PLA: 0,024%). Ez a tény nemcsak a megfelelő mechanikai stabilitást igazolta, hanem az „ex tempore” előállítás mellett, nagyobb sarzsméreték „lose”-kénti raktározásának lehetőségét is előre vetítette. Ennek értelmében a belső rezervoárral rendelkező vízdékony hordozók, vagy töltetlen szellemtabletták előzetes gyártása és racionális felhasználása jelentősen emeli a gyártástechnológia értékét és a felhasználás sokoldalúságát. Az általam tervezett CAD objektumok szerkezetének leggyengébb pontja a belső üreget határoló fal legfelső rétege, valamint a rezervoárt fedő struktúra első rétege volt. A két, mechanikai szempontból eltérő kitöltési paraméterrel rendelkező réteg által képzett szakasz repedt meg elsőként az ellenállósági tesztek során. Ugyanakkor a végrehajtott törési szilárdság vizsgálatok esetében kapott értékek 205 N és 350 N közé estek a PVA mintáknál. Ennek következtében a kapott eredmények szórása meghaladta ugyan az előírt 5%-ot, ugyanakkor az említett tartományban a kiugró értékek mechanikai viselkedésében nem tapasztaltam valós eltérést.

A kinyomtatott hordozók nagy felbontású, digitális mikroszkópos vizsgálata alátámasztotta, hogy a rétegek egymásra építése az eredeti tervezési fájl koordinátái alapján történt. Emellett kijelenthető, hogy a felülnézeti kép kiváló értékelési lehetőséget biztosított a tervezett nyílás kivitelezésének ellenőrzésére. Az így létrehozott kör alakú makropórus fontos szerepet kapott a hatóanyagot tartalmazó mátrix betöltése, valamint a hatóanyag kioldódása során egyaránt. A vizuális ellenőrzési lehetőség bemutatásaként, a 16. ábrán jól megfigyelhetők a különböző számú nyílással ellátott hordozók 3D tervei, valamint a valós kinyomtatott prototípusainak mintái.

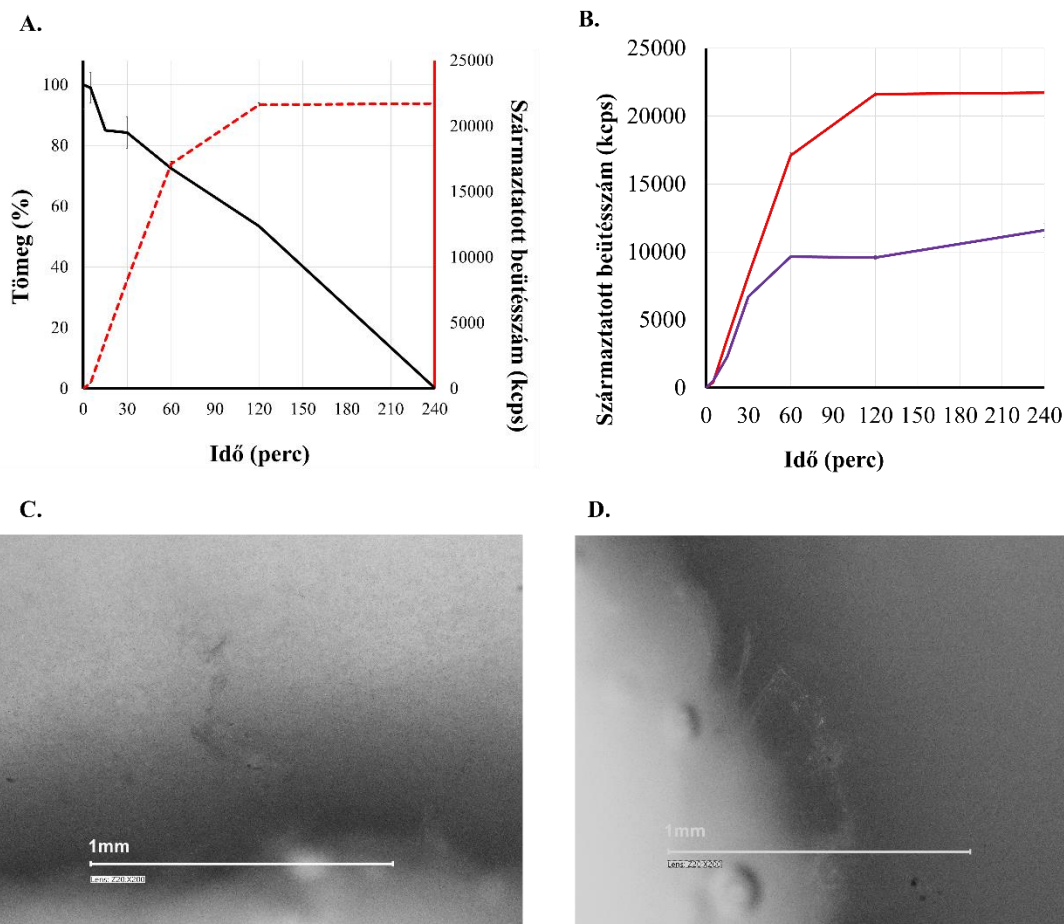


16. ábra: Az FDM nyomtatással létrehozott PVA és PLA hordozók és az alapul vett CAD tervek horizontális keresztmetszeti képe a hatóanyag-felszabadító nyílások síkjában

4.1.2. A PVA hordozó eróziós viselkedése

A szakirodalom sok esetben jellemzi a polivinil-alkoholt „vízoldékony” segédanyagként, ugyanakkor fontos kiemelni, hogy vizes közegben, fizikailag egy hidrogél képződés megy végbe (97). A folyamat végeredményét és az anyag fizikai állapotát természetesen jelentősen meghatározzák a koncentrációs viszonyok, ugyanis a létrejött fizikai hidrogél további, vízzel történő, hígítása kolloid oldat kialakulásához vezetett. Kutatásom során fontos cél volt a PVA alapú hordozó sorsának követése a gasztrointesztinális rendszer

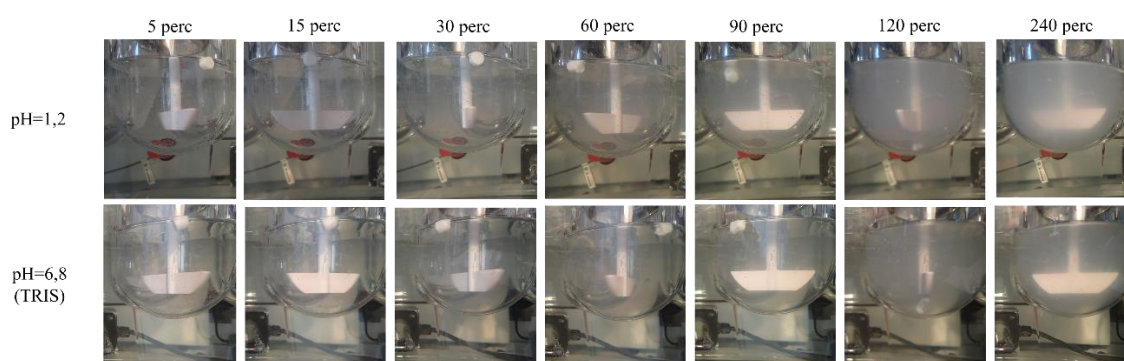
szimulált körülményei között. A 17. ábra C és D része közelről, mikroszkopikus nagyításban mutatja meg, mi megy végbe a nyomtatott rétegek vizes közeggel érintkező felületén.



17. ábra: A származtatott beütésszám változása, mely igazolja a kolloidális részecskék számának növekedését, azaz a váz eróziós viselkedését. (A.: PVA hordozó oldódása (piros, szaggatott vonal), és a vizsgált minta tömegének a csökkenése (fekete vonal) B.: PVA hordozó oldódásának követése pH=1,2 (piros) és pH=6,8 (lila) pufferben, a beütésszámok változásának vizsgálatával: C-D.: az oldódás folyamatának vizuális követése digitális mikroszkóppal)

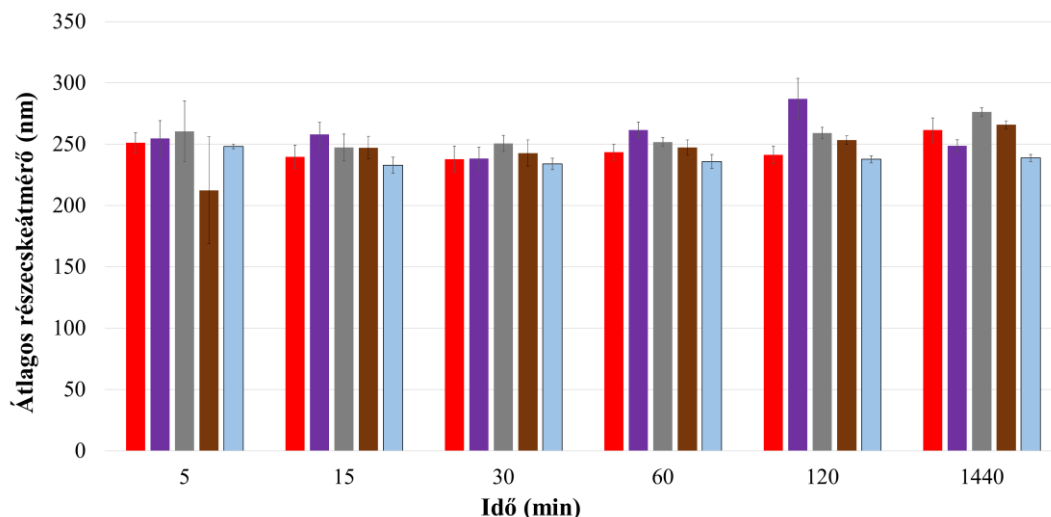
Ennek értelmében, a polivinil-alkohol kolloidális oldódása, valójában egy-egy hosszabb molekula konszekutív erodálódása, ahogyan ezt egy PVA alapú hordozó rétegeit ábrázoló (12. ábra) grafikon is bizonyítja, 90 perces 1,2-es pH-jú közeggel való érintkeztetést követően. A szilárd halmazállapotú falanyag fizikai hidrogélt képzett a folyamat során,

majd láthatóvá váltak az alkotó rostok, melyek aztán kolloid méretűre aprózódtak tovább. Az említett PVA esetén, a hordozók tömege folyamatosan csökkent, míg a DCR értékek – melyek meghatározása vizes közegből vett mintákból történt, folyamatosan emelkedett. A korábbi tapasztalatok és irodalmi hivatkozások szerint, az értékek növekedése a részecskék számának, illetve méretének növekedésével feleltethető meg (95). A vizsgálat esetben ez egyértelműsítette az oldott fázisba került részecskék számának növekedését. Továbbá a mért részecskeméret a teljes mérési időszak alatt 300 nm alatt volt, így kizárólag a PVA koncentrációjának növekedése okozhatta a mért eredményeket. Ez alapján kijelenthető, hogy a kolloidális oldódást követően, legalább 24 órán keresztül az említett mérettartományban maradtak a részecskék (18. ábra).



18. ábra: A vízdékony váz eróziójának vizuális követése a kioldódásvizsgáló berendezésben. A kioldóközeg opálosodásának kezdete és mértéke összhangban volt a származtatott beütésszám értékek változásával a két vizsgált pH érték esetén. Emellett magasabb pH értéken, (TRIS puffer) jellemzően lassabban ment végbe az eróziós folyamat.

A származtatott értékek összehasonlítása és elemzése során világossá vált, hogy a PVA falszerkezet legnagyobb része a kezdeti 120 perc folyamán került oldatba mind desztillált víz, mind pedig pH=1,2-es médiumban (19. ábra).



19. ábra: A PVA eróziós vizsgálata során tapasztalt részecskeméret értékek és alakulásuk.

(piros: pH=1,2 ; lila: pH=6,8 (foszfát); grafitszürke: pH= 6,8 (TRIS); barna: pH= 6,8 (TRIS) + 10 mM epesavsó koncentrátum; világoskék: demineralizált víz); átlagértékek és szórás (n=3)

Magasabb pH-val rendelkező közegben végzett vizsgálatok során az általánosan használt foszfát keverékek helyett TRIS (pH=6,8) puffert volt szükséges alkalmazni a PVA és inorganikus foszfátok inkompatibilitásának elkerülése végett. Ezekben az esetekben megállapítható volt, hogy az erózió és a kolloidális oldatképződés lassabban zajlott, valamint a kioldóközeghez adott epesavak sem gyorsítottak az említett folyamatot. Ugyanezen minták vizuális követése során bizonyosságot nyert, hogy a hordozórendszerek intakt felülete nem indult eróziónak a korábban vizsgált kioldóközegeknél tapasztalt 120 perces kezdeti fázisban. Ugyanakkor tovább követve az eróziós folyamatot, az tapasztalható, hogy a 4. órában (240 perct követően) a hordozó teljes egésze kolloidális alkotóelemeire esett szét (VII. táblázat).

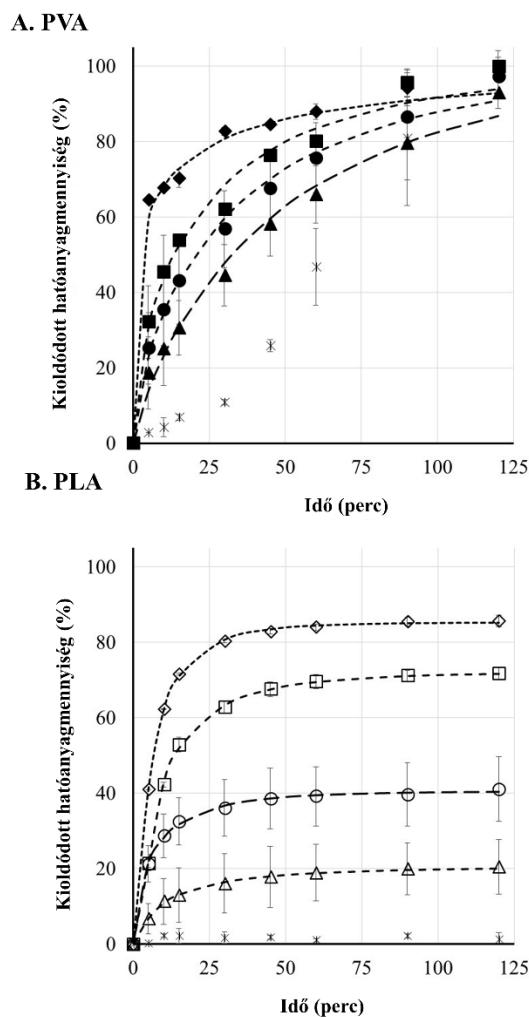
VII. táblázat: A polivinil-alkohol vázrendszer eróziós vizsgálatai során tapasztalt változások. 240 perc elteltével mért értékek jelentik a 100%-os eróziót. Ezen értékekhez képest kerültek meghatározásra a többi mintavételi pontban tapasztalható részarányos eredmények.

Kioldóközeg	5 perc	15 perc	30 perc	60 perc	120 perc	240 perc
pH = 1,2	1,83 ± 0,92	15,94 ± 1,26	36,3 ± 1,4	75,15 ± 0,92	94,79 ± 0,66	100 ± 1,18
pH = 6,8 (foszfát)	4,49 ± 0,46	19,77 ± 0,38	57,83 ± 1,28	83,21 ± 0,42	85,76 ± 1,01	100 ± 1,49
pH = 6,8 (TRIS)	0,55 ± 0,15	2,81 ± 0,4	10,95 ± 2,61	19,33 ± 0,11	36,0 ± 0,43	100 ± 1,01
pH = 6,8 (TRIS) + 10 mM epesav-sók	1,0 ± 0,1	3,57 ± 1,56	7,4 ± 1,02	13,8 ± 1,12	25,7 ± 1,54	100 ± 6,9
Demineralizált víz	2,37 ± 1,0	10,97 ± 0,76	30,01 ± 0,61	50,76 ± 0,8	73,89 ± 0,52	100 ± 0,54

4.1.3. Riboflavin felszabadulás

Az általam tervezett és előállított rendszerek hatóanyag-leadó tulajdonságának vizsgálata és összehasonlítása riboflavin modellhatóanyaggal történt, a korábban említett megfelelő UV detektálhatóság végett. A kutatás ezen fázisában PVA és PLA alapú hordozók egyaránt létrehozásra kerültek. Mindkét esetben rendelkezésre állt hatóanyag-leadó nyílás nélküli és egy, valamint több nyílással ellátott verzió, ugyanakkor a hordozók magasságában, átmérőjében, és belső ürtartalmában változtatás nem történt. Így, mivel a PLA alapú hordozók nem oldódnak vízben, csupán a nyílásszám hatásának vizsgálatára adódott lehetőség. Emellett a pórusmentes PLA rendszerek esetében egyáltalán nem volt várható felszabadult hatóanyag, addig a vízzoldékony PVA esetében késleltetett módon,

de lineáris felszabadulás volt tapasztalható. Amennyiben legalább egy hatóanyag-felszabadító pórust tartalmazott a rendszer, drasztikus változás volt megfigyelhető mind a két hordozórendszer esetében. A kísérlet során további 2., 3. és 4. pórus került elhelyezésére a hordozókon megfelelően arányosan pozícionálva, vizsgálva így a CAD tervezés indirekt hatását a 3D printletek hatóanyag-leadó tulajdonságaira. A vízben oldhatatlan PLA esetében egyértelműen kimondható, hogy mivel nem szenvedett eróziós deformációt a rendszer, a felszabadult hatóanyag mennyiségét és sebességét csupán a nyílások száma és átmérője határozta meg (20.ábra).



20. ábra: A riboflavin tartalmú gyógyszerhordozók kioldódási adatai PVA (A.) és PLA (B.) hordozók esetében. (kereszt: pórusmentes; háromszög: 1 pórus; kör: 2 pórus; négyzet: 3 pórus; káró: 4 pórus) illesztett Weibull görbével (szaggatott vonal); (átlagértékek és szórás; n=3)

Emellett a VIII. számú táblázatban a kioldódási profilok modell-függő értékelése olvasható.

VIII. táblázat: A Weibull-modell szerinti kinetikai paraméterek a két különböző anyagú és eltérő számú pórussal ellátott hatóanyaghordozó vázak esetében

	PLA				PVA			
Póruszám (db)	1	2	3	4	1	2	3	4
$M_{\infty}(\%)$	20,46	40,52	72,15	85,28	100,00	100,00	99,92	100,00
$t_0(\text{min})$	2,42	0,11	3,71	2,43	0,00	0,00	0,00	0,00
$\tau_d(\text{min})$	12,17	7,54	7,53	5,00	50,77	34,48	23,96	6,90
β	0,59	0,62	0,60	0,63	0,82	0,70	0,64	0,34
r	0,9991	0,9992	0,9999	0,9999	0,9947	0,9960	0,9925	0,9950

A táblázatban jól látható, hogy az illesztések korrelációja 0,9925 és 0,9999 közé esett. A kinetikai értékelés eredménye, mely szintén itt olvasható alátámasztja, hogy a riboflavin-töltött PLA hordozó-rendszerek esetén a póruszám növelése egyértelműen gyorsította a hatóanyag-felszabadulást, valamint növelte az adott időben kioldódott hatóanyagmennyiséget, azaz az M érték folyamatosan növekedett. Ugyanakkor a PVA hordozók esetében, nem csupán a hatóanyag-felszabadító nyílások jelenléte és száma játszott szerepet a kioldódás során, hanem a váz eróziója is. Ez a folyamat könnyedén végigkövethetővé vált a PLA és PVA hordozók kioldódási profiljainak összevetése során. A polivinil-alkohol alapú rendszerek eróziója lassabban ment végbe, mint a riboflavin, mely egy BCS I. osztályba tartozó hatóanyag oldódása, ennek eredményeképp a hordozó lassította, kontrollálta a hatóanyag felszabadulását. Ellentétben az oldhatatlan PLA alkotta gyógyszerhordozókkal, PVA alapú összetételeknél már egy pórus jelenléte estén is 100%-os felszabadulás volt megfigyelhető, ugyanis, ahogy a mérések során mindez megerősítést nyert, a vázszerkezet teljes mértékben kolloid oldatot hozott létre a kioldódás első néhány órájában.

A hatóanyag-leadó nyílások számának növelésével, várakozásainknak megfelelően a τ_d érték csökkenése volt tapasztalható. Fontos megjegyezni, hogy a teljes mennyiség kioldódása hamarabb ment végbe PLA hordozók esetében, melyet jól indikálnak a

Weibull-modell szerinti alacsony tau értékek, ugyanakkor a rigid, vízdoldhatatlan falszerkezet következtében a rezervoárban lévő hatóanyagmennyiség elzáródása lépett fel. Bár PVA esetén az említett tau értékek magasabbak, a hatóanyag in vivo elérhetősége kielégítőbb, ugyanis a vázerózió következtében nem lépett fel okklúzió. A magasabb tau értékek háttérében feltételezhetően az állt, hogy a vázat alkotó rétegek gélesedése nem csak a kioldóközeg felé indult meg, hanem a nedvesedés után a rezervoár irányába is (17. ábra).

4.2. Olvadék extrúziós filament előállítás gyógyszerészeti felhasználásra

A kutatási projekt legelső részében sikeresen bebizonyosodott, hogy az alkalmazott, vízben oldódó polimer kiváló lehetőségeket nyújtott mind a hatóanyag-leadás befolyásolására, mind pedig betegközpontú gyógyszerformák létrehozására és azok paramétereinek akár „ex tempore” módosítására. Vizsgálataim során felmerült a kérdés, hogyan lehet biztosítani a megfelelő hatóanyagmennyiséget 3D nyomtatott, tömör tabletták esetén, valamint hogyan váltható ki a belső hatóanyagos rezervoárok alkalmazása és a nyomtatás közbeni töltés a folyamat során.

4.2.1. Lehetséges alapanyagok kiválasztása

Amennyiben az FDM nyomtatás során felhasznált szálak inkorporált formában tartalmazzák a hatóanyagot, úgy teljes vagy részleges kitöltési arány mellett, nincs szükség további, kézi vagy gépi töltési beavatkozásra. Emellett felmerült a nyomtatási hőmérséklet csökkentésének igénye is, az alkalmazható hatóanyagok palettájának jelentős növelése érdekében. Az általánosan alkalmazott segédanyagok között felmerültek a különböző poliszacharidok mint a keményítő, a cellulóz és származékai (metil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, etil-cellulóz), diszacharidok és derivátumaik (glükóz, szacharóz, izomalt), valamint poliéterek (szilárd polietilén-glikolok). A kiválasztási folyamat elején továbbá meghatározásra kerültek azok a kritériumok, követelmények, melyek alapján szelektálhatók a gyógyszer technológiai segédanyagok. Ilyen paraméterek voltak a következők: alacsony lágyulási és lehetőleg magas gyulladási

hőmérséklet, megfelelő viszkozitás emelt hőmérsékleten, kiindulási állapotban szilárd szemcsék szűk részecskeméret-eloszlása, vízdékonyság, biodegradabilitás, és amennyiben lehetséges legalább 24-48 órás tartózkodás a szervezetben. Valamint a hatóanyag-segédanyag és segédanyag-segédanyag közötti inkompatibilitások elkerülése végett fontosnak tartottam a vizsgált anyagok egymással szembeni inertségét, továbbá polaritásukat, vizes oldódásukhoz szükséges időt és elaszticitásukat. Mindezeket figyelembe véve, az előzetesen összeállított lista szűkítettével, kerültek kiválasztás az ideálisnak vélt jelöltek. A továbbiakban meghatározásra kerültek azok a lágyítószerke is, melyek kompatibilisek a kiválasztott vegyületekkel, szolubilizáló és/vagy lágyító hatással rendelkeztek. A kiválasztott anyagokkal egyenként, és bizonyos arányú összetételben is történt extrúzió, melynek két legfontosabb paramétere a következők voltak: az extrúziós hőmérséklet és a csiga fordulatszáma. A berendezés a következő intervallumokat tette elérhetővé; fordulatszám: 0-9 RPM, extrúziós hőmérséklet: 25-250 °C. Minden esetben az anyagok lágyulási hőmérséklete fölött 5 °C-kal kezdődött a filament képzés 5 RPM-es fordulatszámon, majd azonnali paramétermódosítást eszközöltem, amennyiben a filament eltért a várt minőségtől. A beállított gépi paraméterek életbe lépése rögtön megtörtént, ugyanakkor a terméken csak 1-1,5 perc elteltével jelent meg a változás, ugyanis ennyi időre volt szükség a rendszerbe újonnan érkező kiindulási anyagok végigvezetéséhez.

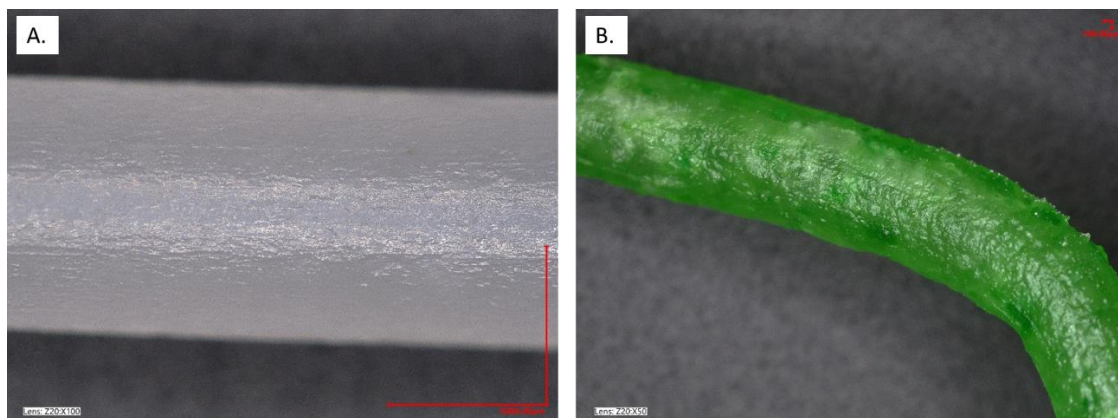
4.2.2. Olvasztásos szálképzés

Az elvégzett szűrési folyamat végeredményeként három technológiai segédanyag olvasztásos feldolgozását mutatom be, melyek a PEG 6000, a PVA és az izomalt. Az anyagok irodalmi vizsgálata során gyűjtött és az olvasztásos szálképzés során empirikusan tapasztalt kritikus műveleti paramétereket a IX. táblázat tartalmazza.

IX. táblázat: A korábban kiválasztott PEG6000, PVA és izomalt alapú szálak olvadék extrúziójához szükséges kritikus műveleti paraméterek és intervallumok (72)

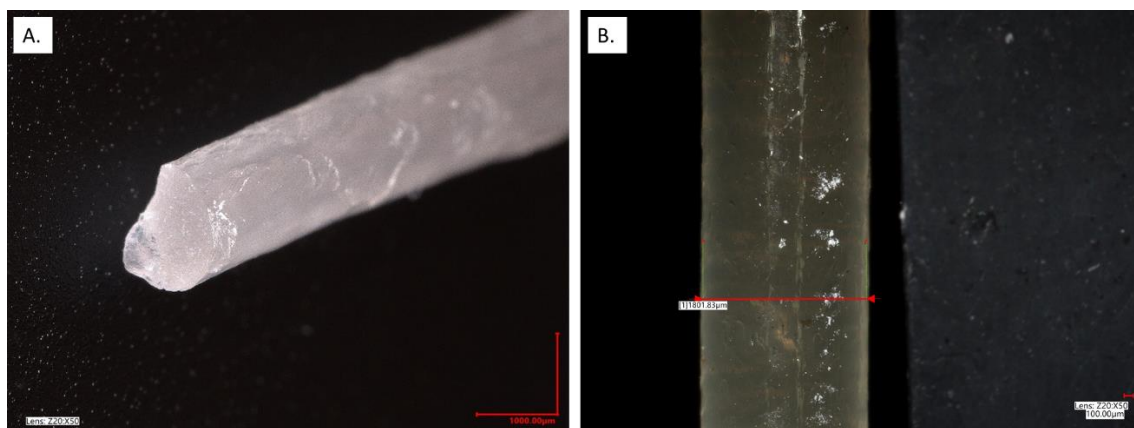
Anyag	PEG 6000	PVA	GalenIQ™ 720
Olvadáspont/Olvadási intervallum (°C)	58-63	180-190	140-165
Alkalmazott hőmérséklet (°C)	70	185	140
Alkalmazott fordulatszám (RPM)	8	6	5

Összességében elmondható, hogy az optimális extrúziós paraméternél alacsonyabb fordulatszám, az elvárt 1,75 mm átmérőtől akár 10-20 %-kal szélesebb terméket eredményezett, míg túl gyors csigaforgás esetén akár 50%-kal vékonyabb szálakat lehetett előállítani. A hőmérséklet beállítás is igen kritikus, minőséget befolyásoló tényező, ugyanis, ha az optimális tartomány alatt történt a művelet, inhomogén felületű, visszamaradó aggregátumokkal rendelkező törékenyebb szál keletkezett. Magasabb hőmérséklet esetén pedig előtérbe lépett az anyagok csökkent viszkozitása, mely spontán és kontrolálatlan extrúzióhoz vezetett. Mindez érdekesebb felületben nyilvánult meg, jellemzően vékony rostokkal és levegőbuborékokkal. Bármely esetben, még ha a nyomtathatósági határon belül is helyezkedett el az adott filament részlet, a pontos dózírozási kritériumoknak nem felelt meg, így ezen paraméterek „at-line” feedback-szerű korrigálásával lehetett visszatérni a kívánt minőségű filament előállításához. PEG 6000 esetén szimulálni terveztem az adott extrúziós hőmérsékleten egyáltalán nem lágyuló vagy olvadó segédanyagok viselkedését, így a választásom tartrazin tartalmú zöld festékekkel jelzett MCC részecskékre esett (21. ábra). Miután megtörtént a kiindulási anyaggal való homogenizálás és az extrúzió, vizsgáltam az MCC részecskék megjelenését a szálakban. Elmondható, hogy a szálban jelen lévő szilárd részecskék sikeresen elszínezték a végterméket, ugyanakkor jelentősen megnövelték annak rigiditását, mely nagyobb mennyiségben veszélyeztetheti a nyomtathatóságot. Ilyen esetekben mindenképpen javasolt további lágyítószer adása a rendszerhez.



21. ábra: PEG 6000, olvadék extrúderrel előállított filamentek digitális mikroszkópos képei (A.: 1,75 mm átmérőjű, 3D nyomtatásra alkalmas filament optimális felületi tulajdonságokkal; B.: zöldre színezett MCC szemcséket tartalmazó PEG 6000 filament, mely nyomtatásra alkalmas)

Módosított összetételű PVA filamentek esetében vízben rosszul oldódó hatóanyagok viselkedésének vizsgálata volt a célom, melyet albendazol hozzáadásával hajtottam végre (22. ábra).

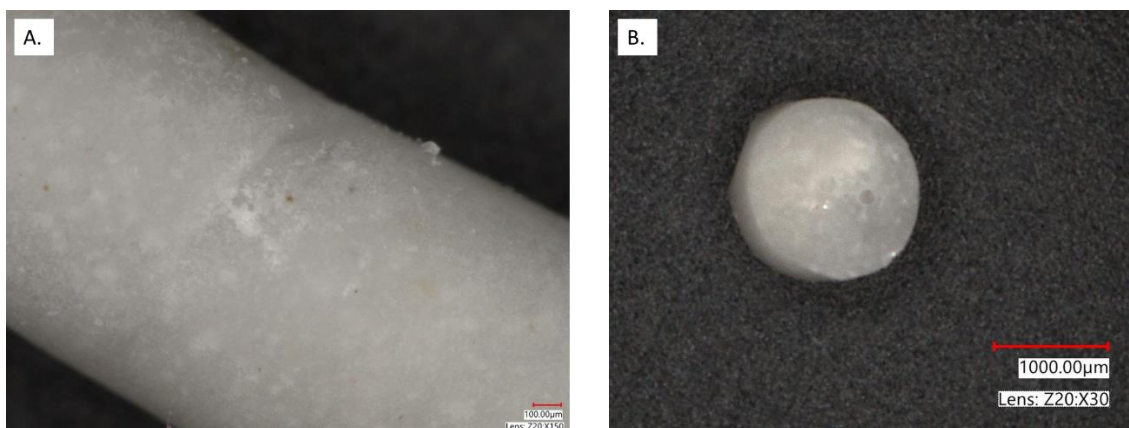


22. ábra: PVA alapú placebo (A.), és 10 m/m% albendazol tartalmú (B.) 3D nyomtatásra alkalmas filamentek mikroszkópos fotói

Az albendazol tartalmú filamentekről elmondható, hogy jól optimálható a nyomtathatóság és az inkorporálható anyagmennyiség akár az 50 %-ot is elérheti, ugyanakkor a hatóanyagtartalom növelésekor a kritikus paraméterek finomhangolása is

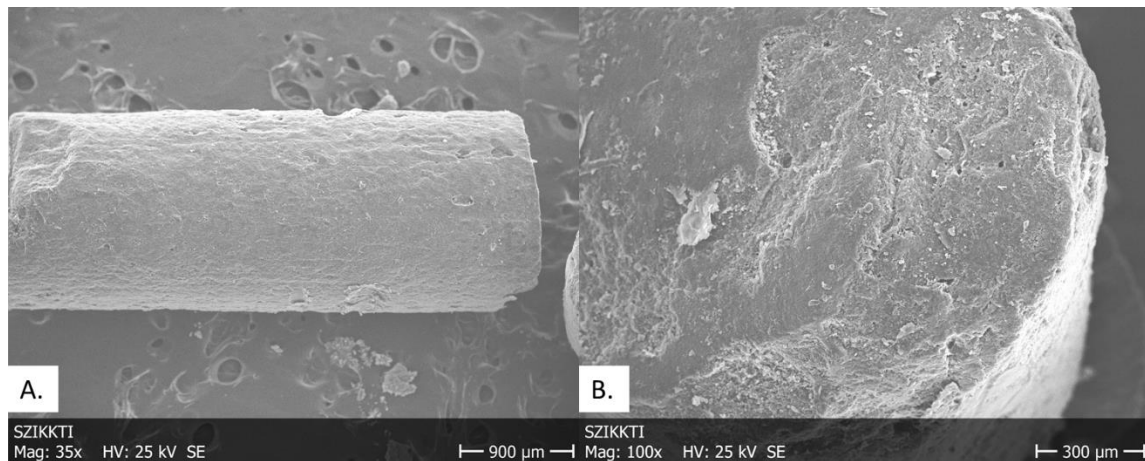
szükséges. Tovább megállapítás, hogy amennyiben ilyen formulák előállítása a cél, körültekintően szükséges megválasztani a PVA granulátumok méretét, ugyanis ezek további őrléssel nem mikronizálhatók. Ugyanakkor a hasonló olvadásponttal rendelkező összetevők „co-process” szemléletű feldolgozása, a rosszul oldódó anyagok kristályszerkezetének amorfizálásával, ígéretes megoldásnak bizonyulhat az oldódás elősegítésére és a pontos adagolás beállítására egyaránt.

Gyógyszertechnológiai, és additív fejlesztői szempontból igazán ígéretes alapanyag az izomalt, mely extrúziója során a fehér porszerű agglomerátumból áttetsző, cukrokra jellemző viszkozitású termék keletkezik, mely nehezen és csak rövid szakaszokra tartja meg az 1,75 mm-es szálátmérőt. Az extrúziós- és nyomtatási hőmérséklet 140 °C-ig csökkenthető, mely 25%-kal alacsonyabb, mint a PVA és PLA esetén (23. ábra).

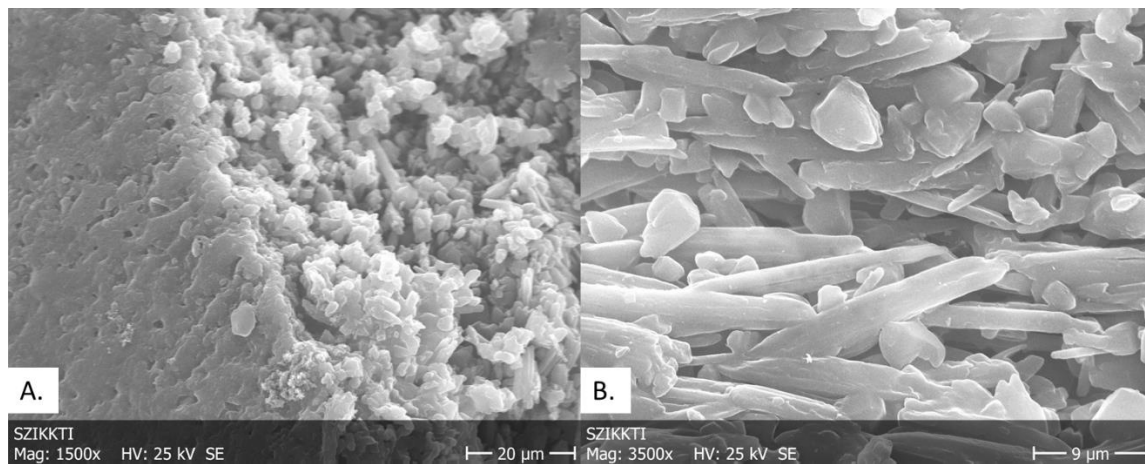


23. ábra: Izomalt alapú, 3D nyomtatásra alkalmas filament mikroszkópos képe (A.), valamint az extrúziót követő szeletelés eredményeként létrehozott minitabletta prototípusa (B.)

A megfelelő paraméterek alkalmazásával létrehozott 3D nyomtatásra alkalmas filamentek pásztázó elektronmikroszkópos felvételei jól mutatják, milyen egységes felületi struktúra létrehozása lehetséges a cukorszármazékok olvadék extrúziós feldolgozásával (24. és 25. ábra).



24. ábra: Izomalt alapú filament (A.) és a szeletelést követően létrehozott minitabletta (B.) felületének pásztázó elektronmikroszkópos felvételei



25. ábra: Olvadék extrúziót követő szeleteléssel létrehozott izomalt minitabletta törési felületének emelkedő nagyítású SEM képei

Ugyanakkor a megfelelő feldolgozhatóság érdekében lassabb forgási sebesség, valamint további segédanyagok felhasználása célszerű a fejlesztés során.

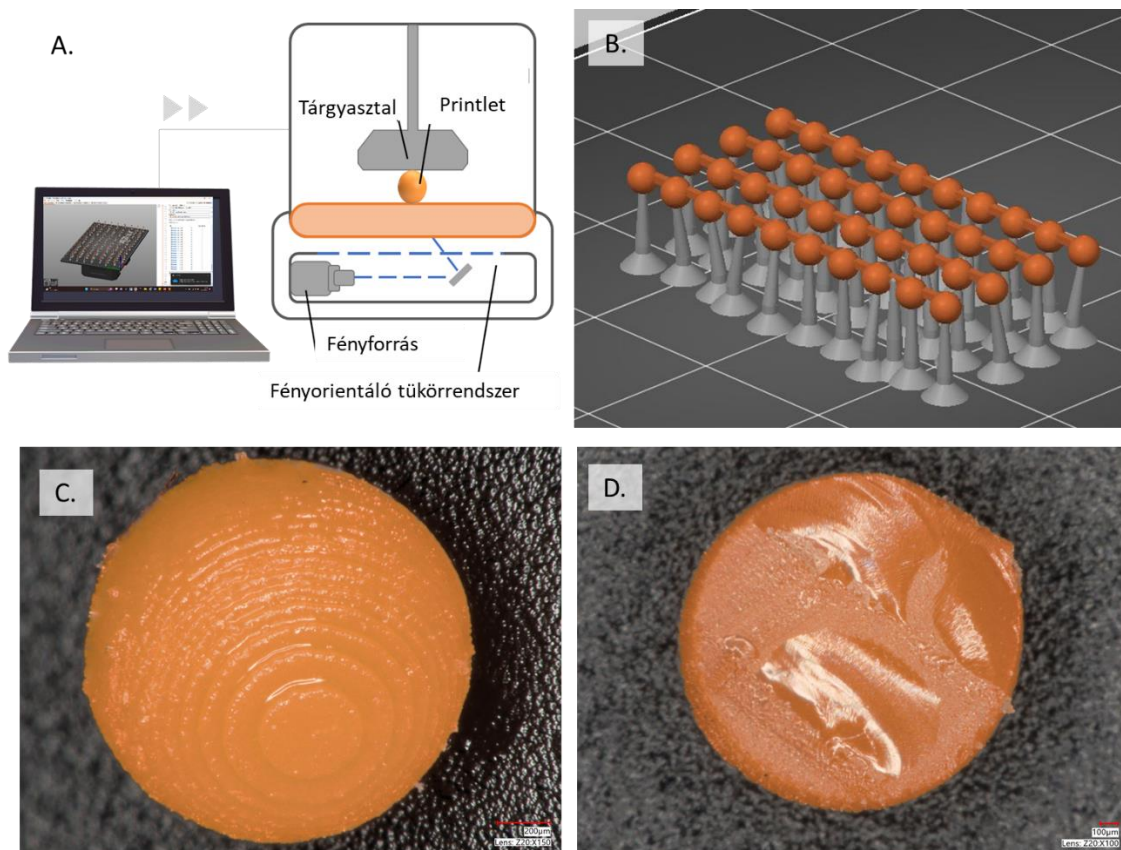
4.3. Multipartikuláris rendszerek előállítása additív technológiával

A multipartikuláris rendszerekre jellemző egységméret és kerekded formák sok esetben kihívás elé állítják a 3D nyomtatási technológiákat. Az FDM berendezések túlnyomó hányadáról elmondható, hogy a rétegzési felbontását meghaladják a félgömb alakú struktúrák, különösen akkor, ha ezen körlapok átmérője alulról felfelé növekszik. Továbbá azt is fontos kiemelni, hogy a rézfűvóka átmérője tovább limitálja a létrehozható legkisebb, megfelelő minőségű réteg területét. Ezen problémák áthidalásaként szerkesztettem és szeleteltem át a CAD terveket a gyanta alapú nyomtatási technológiának megfelelő paraméterek szerint. A sztereolitográfián alapuló nyomtatás nagy előnye, hogy a bevilágító UV fényt jól struktúrált tükrrendszer irányítja a megtervezett 3D objektum koordinátái szerint, így kiküszöbölhetők a fűtött nyomtatófej által generált nyomtatási nehézségek. A megnövekedett felbontás jelentős részletgazdagságbeli növekedést is jelentett, mely jó alapot szolgáltatott a különböző méretű és formájú mikrorészecskék előállításához. Az ilyen rendszerek gyártása esetén további előnyt jelentett, hogy a szeletelő program rendkívül hatékonyan védte ki a mechanikai szerkezetek és bizonyos kritikus felületek összeillesztéséből fakadó nehézségeket. A korábban említett párnázó rétegek biztosították a megfelelő tapadást a tárgyasztalhoz, míg a támasztó tüskék megfelelő stabilitást adtak még a félgömb vagy gömb alakú objektumok esetében is. A magasabb termelékenységi arány elérése érdekében igyekeztem a lehető legtöbb egységet elhelyezni a tárgyasztalon, mely a laborméretű additív technológiákhoz képest nagy sarzsméret (100-200 db) mellett a rendszer alkalmasságát is tesztelte és bizonyította.

4.3.1. Pelletek

A folyékony kiindulási anyag, és a rétegről rétegre történő építkezés miatt, az SLA nyomtatás csupán mátrix típusú pelletek előállítására bizonyult alkalmasnak. Annak érdekében, hogy a lehető legnagyobb mennyiségű és megfelelő minőségű pellet kerüljön létrehozásra egy nyomtatáson belül minimum egy támasztótüske pozícionálására volt

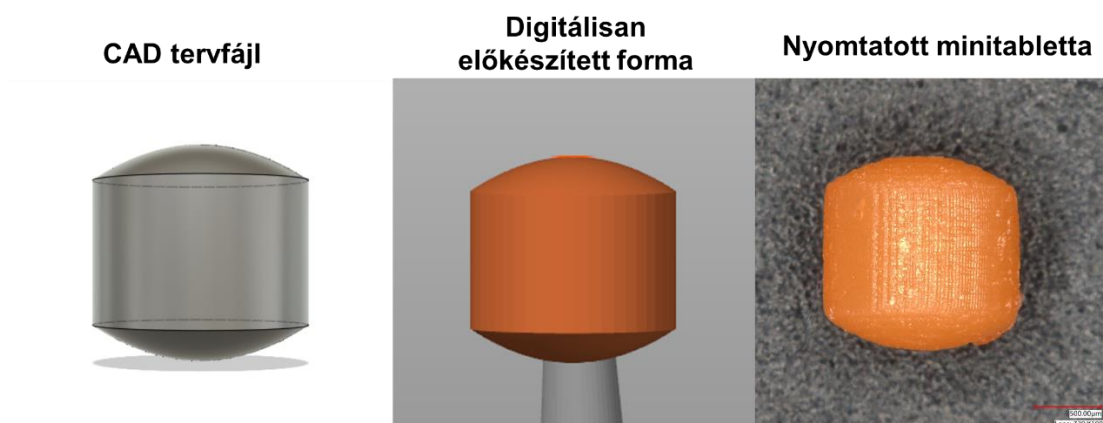
szükség. Fontos megjegyezni, hogy a nyomtatóterülethez való tapadás annyira erős ezeknél a struktúráknál, hogy a nyomtatást követően a teljes egység bemezíthető volt az izopropil-alkoholos fürdőbe, és a behatási idő után pelletvesztés nélkül lehetett kiemelni onnan. Az alkoholos utókezelést követően a támasztékként szolgáló struktúrák eltávolítása jelentősen könnyebbnek bizonyult, mint közvetlenül a nyomtatás után. A digitális mikroszkópos képeken jól kivehető a réteges struktúra, melyek vastagsága a pelletek esetén 25 nm volt minden egyes sarzsnál. Felezve a gömböket látható a belső szerkezet egységessége, és a gyors és teljes fotopolimerizációnak köszönhetően a belső területeken nem lehet elkülöníteni a szeletelés során megformált rétegeket. A vágási felület optikai tulajdonságai egyértelmű tömör szerkezetre engednek következtetni (26. ábra).



26. ábra: SLA technológiával létrehozott pelletek. A.: A nyomtatás sematikus ábrája; B.: A digitálisan és automatikusan generált támasztó tüskék, melyek a végtermék felé vékonyodnak, a könnyebb eltávolítás végett; C.: A végtermék csúsztatott fókuszú digitális mikroszkópos felvétele; D.: Felezett, 3D nyomtatott mátrix pellet, egységes belső struktúrával (kitöltési arány: 100%)

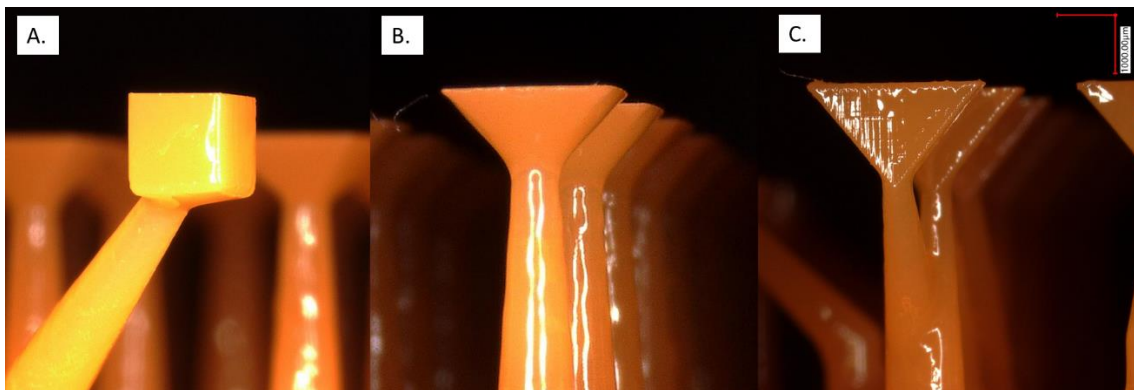
4.3.2. Minitabletták

A minitabletták 3D nyomtatása szintén egy előnyös előállítási forma, ugyanis a digitális preformulációnak és szeletelésnek köszönhetően nincs szükség a prészszerzők cseréjére abban az esetben, ha átmérő vagy görbület módosítása a cél. A nyomtatás során lehetséges volt a kitöltési arány 0-100% közötti változtatása, így testre szabhatóvá vált a printletek sűrűsége, ezáltal befolyásolhatók a rendszer hidrodinamikai tulajdonságai és a gyomortartalom felszínén úszó formulációk is létrehozhatók. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy az így előállított optimalizált hidrodinamikai jellemzőkkel rendelkező tabletták csupán inert tablettamagként alkalmazhatók (27. ábra).



27. ábra: 3D nyomtatott minitabletta előállítása a CAD tervezéstől a végső printletig

Az additív technológiák alapvető előnye, hogy nincs szükség intermedierekre a gyártás során, továbbá a gyantanyomtatással létrehozott részecskék szilárdságából adódóan nem alkalmasak direkt préselésre. Amennyiben a cél mégis szilárd szemcsés, esetleg több adagra osztott szemcse alapú gyógyszerforma előállítása, úgy érdemes az egységes méretű, formájú és folyási tulajdonságokkal rendelkező objektumok előállítását vizsgálni. A korábbi alfejezben sikeresen állítottam elő gömbölyded részecskéket, melyek megfelelnek ezeknek a kívánalmaknak, ugyanakkor célom volt a szférikusustól eltérő alakzatok nyomtatásának vizsgálata is. Ennek értelmében kinyomtatásra kerültek a következő formájú printletek: háromszögek, gúlák és kockák (28. ábra).

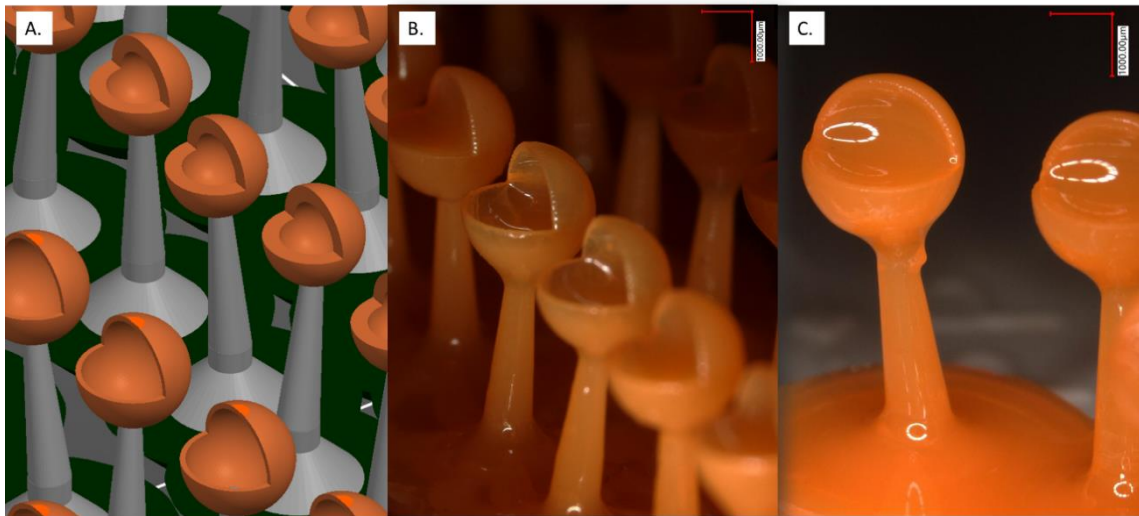


28. ábra: Változatos formájú részecskék a hozzájuk tartozó támasztó tűskén. (A.: kocka; B.: gúla; C.: háromszög)

Összességében elmondható, hogy a gömbtől eltérő részecskék folyási tulajdonságai gyengébbek, mint a pelletké, mely veszélyezteti az egységes dozírozást és hordozóba töltést. Ugyanakkor a létrehozható változatos formavilág és lehetséges rezervoár kitöltés miatt releváns eredményről van szó.

4.4.4. Üreges/úszó rendszerek, mikrobalonok

Az SLA technológia, jellegének következtében alkalmas belül üreges hordozók létrehozására, ugyanakkor elrendezéséből és folyadékhasználatából adódóan nem lehetséges csupán a belső rezervoár elkülönülő hatóanyaggal való megtöltése. Ugyanakkor a belső tér CAD terv szerinti, változatos kialakítása eltérő akusztikai karaktert eredményezett, amely értelmet adhat bizonyos diagnosztikai alkalmazásoknak (pl.: ultrahangos módszerek). A 29. ábrán egy ilyen biokompatibilis részecskecsoport tervezési és előállítási folyamata látható.



29. ábra: Eltérő belső szerkezettel és kitöltöttséggel rendelkező, metszett printletek a nyomtatást segítő támasztékokon, melyek zárt formában eltérő akusztikus karakterrel rendelkeznek

4.4.5. Lehetséges kombinációk

A fentebb felvázolt gyógyszerformák felhasználási lehetőségei nem merülnek ki csupán egyetlen alak nagyüzemi gyártásában. A következő koncepció eltérő hatóanyag-leadási profillal és fizikai karakterisztikával rendelkező mikrorészecskék kombinációs lehetőségeit mutatja be, kapszulatöltetek formájában (30.ábra)



30. ábra: Kombinációs készítmények 3D nyomtatott mikropartikulumokkal. (A.: 2 és 1,5 mm átmérőjű 3D nyomtatott minitabléták; B.: 1,5 mm átmérőjű nyomtatott és 1 mm átmérőjű préselt minitabléták; C.: 1,5 mm átmérőjű nyomtatott minitabléták és segédanyag-tartalmú granulátumok kombinációja; D.: 1,5 mm átmérőjű nyomtatott minitabléták és 0,8 mm átmérőjű bevonatos pelletek együttese)

Az alkalmazott hordozó ugyan kereskedelmi forgalomban elérhető keménykapszula, de mint az korábban a szakirodalmi elemzésben is bemutatásra került, ez a gyógyszerforma is előállítható additív módszerrel (95). A 3D nyomtatással előállított minitabléták megfelelő gördülékenységük következtében jól kapszulázhatók, egyszerűen, akár tömegellenőrzéssel vagy képanalízissel kontrollált módon tölthetők és követhetők. Ezekben az esetekben legyen szó granulátum, pellet vagy eltérő anyagú minitablétákról, a töltetek segítségével pontos dózírozás valósítható meg, valós idejű utánkövetéssel és feedback rendszerrel. Előre elkészített nem-3D nyomtatott töltetek esetén motorizált fecskendő vagy pneumatikus töltés is végrehajtható, ahogyan az irodalmi áttekintésben a félszilárd és nyomás-segítette 3D nyomtatási módszereknél leírásra került.

5. Megbeszélés

A 3D nyomtatás egyértelműen nagy hatással lesz a jövőben a konvencionális gyógyszer előállítási folyamatokra, és az általam is kutatott FDM és SLA technológiák lehetővé teszik a kiemelkedően magas minőségű, személyre szabott adagolási formák létrehozását, a betegek egyedi igényeihez igazodva. Eredményeim igazolták, hogy a PVA alapú, 3D nyomtatott hatóanyag-mentes hordozók 300 nm alatti részecskékké erodálódtak bioreleváns körülmények között. A gravimetriás és a dinamikus fényszóródáson alapuló mérésekből származtatott beütésszámok értékelése alátámasztotta a kolloid tartományban lévő részecskék méretét. Ezek értelmében a 3D nyomtatás során közönségesnek számító támasztóanyag a személyre szabott gyógyszerelési terápiák egyik fontos alapanyagává nőheti ki magát. A polivinil-alkohol vizes rendszerekkel szemben tanúsított viselkedése végett elkerülhető az úgynevezett szellemtabletta jelensége, ugyanis a polimer-alapú gyógyszerhordozó néhány óra alatt képes degradálódni in vivo körülmények között.

A PVA felhasználásával létrehozott 3D nyomtatott printletek alkalmasnak bizonyultak gyógyszerhordozónak, a vázképző filament karakterének köszönhetően duzzadás-kontrollált hatóanyag-leadási profillal. A hatóanyag-leadó nyílások számának növelésével arányos gyorsulás volt tapasztalható a felszabadulás kinetikájában, ami kiaknázható a programozott terápiában. Ugyanakkor a pórusok körüli eróziós folyamatokkal magyarázható a különbség a vízben nem oldódó rendszerek és a vízzoldékony váz által produkált eredmények között.

Az ismertetett CAD technológia könnyű és biztonságos modifikációs lehetőségeket biztosít, így a beteg érdekeinek megfelelő módosítások végezhetők akár a soron következő dozírozást megelőzően is. A paraméterek és hordozórendszerek építőelemeinek és azok kioldódási profilra gyakorolt hatásának ismeretében, egy olyan mátrix vagy tervezési tér alakítható ki, mely biztosítja a biztonságosságot és hatásosságot egyaránt.

A mindennapi, „ex tempore” gyógyszerformulálás megkönnyítésének érdekében érdemesnek látom kimondottan gyógyszerértékelési/intézeti szelektáló applikáció fejlesztését, vagy olyan 3-dimenziós objektum könyvtár létrehozását, mely tartalmazza az alapvető formákat, gyógyszerforma paramétereket és a hatóanyag-tartalmakat „uni- és polypillek”

esetén is. Így a szakképzett személyzetnek, a beteg igényeihez illeszkedve, csupán a könyvtárból kell kiválasztani a következő nyomtatáshoz szükséges tervfájlokat. Fontos kiemelni, hogy a bevételre szánt tabletták napi száma jelentősen csökkenthető az olvadék extrúziós módszerrel létrehozott hatóanyagtartalmú filamentek használatával. Így ugyanis egy adagolási egység tartalmazhatja a beteg teljes napi gyógyszereszkükségletét. Ezen a gondolatmeneten továbbhaladva a jövőben érdemes megvizsgálni a belépő kategóriájú 3D nyomtatók által elérhető maximális termelékenységet egyaránt.

Nagyobb méretű üzemi gyártás esetén a gyártósorok teljes mértékű újragondolására van szükség. Rendezőelvként érdemes követni azt a tényt, hogy az additív technológia során megváltozik, jelentősen csökken, az alkalmazott műveleti lépések száma. Így érdemes a nyomtatókat és a hozzá tartozó alapanyagokat viszonylag közel pozicionálni egymáshoz. Annak érdekében, hogy az említett berendezések megfelelő hatékonysággal működjenek, a nyomtatási tálcák radikális növelésére, bizonyos esetekben a gyártósor folyamatossá tételére (konvejer megközelítés) van szükség. Ebben az esetben a hőközlést, vagy nyomás hatására extrúziót végrehajtó nyomtatófejeket úgy szükséges sorban elhelyezni, hogy minden egyes egység csupán egy réteget nyomtasson, és a minták futószalagon történő mozgatással jutnak el egyik munkaállomásról a másikra. Mind az így, lineárisan futó gyártásnál, mind pedig a tárgyasztal növelésénél érdemes megfontolni több nyomtatófej sorba kapcsolását, így az adott tengelyen egy műveletet végző nyomtatófejek számával arányosan növekszik a termelékenység is. Ez az elgondolás jelentős mértékben növelheti a gazdaságos energiafelhasználást, ugyanakkor meghibásodás esetén teljes gyártósori szünetet jelenthet. Ebből a szempontból a futószalagos tömeggyártás előnyt élvez, ugyanis munkagép (nyomtatófej) kiesés esetén a sorban kapcsolt egységek végezhetik a kiesett munkafolyamatot.

Az előállítási folyamatok optimalizálását és standardizálását követően érdemes áthelyezni a fókusz a sokszínű hatóanyag-leadó rendszerek gyártására és a kombinációs lehetőségek célzott kiaknázására. A 3D nyomtatás adta lehetőségekkel könnyedén formulálhatók változatos, multipartikuláris rendszerek. Legyen szó mátrix rendszerű vagy rétegzett egységekről, mind a felszabadulás, mind pedig az alak, és ezáltal az egy részecskével bevitt hatóanyagmennyiség a betegek igényei szerint alakíthatók. Bevont multipartikuláris készítmények esetén könnyedén digitalizálható a kapszulátöltés folyamata és gyártásközi ellenőrzése, mely képelemzéseken alapuló módszer már most is

előfordul a „unit-dose” típusú gyógyszeresztó berendezésekben. Az additív módon létrehozott hatóanyagok partikulumok kombinálása a különböző terápiás stratégiák szinergiáit tudja még inkább előtérbe hozni.

6. Következtetések

Az irodalmi áttekintésben taglalt, általánosságban említhető előnyös tulajdonságok mellett sikerült meghatározni azokat a gyógyszerészeti szempontból releváns tényezőket, melyek alkalmassá teszik a 3D nyomtatást a szélesebb körű betegcentrikus gyógyszerformulálásra. Ezek, valamint a tervezhető alaki paraméterektől és alapanyagoktól függő kioldódási profilok ismeretében olyan tervezési tér alakítható ki, mely segítségével a személyre szabott terápia bárhol megvalósítható.

X. táblázat: A kutatásom során feltárt és megnevezett gyógyszerészeti előnyök, amelyeket a 3D nyomtatás kínál.

Paraméter/beállítás	Gyógyszerészeti előny
Rétegmagasság	Változatos, meghatározott kioldódási és/vagy duzzadási profillal, oldódással és hatóanyagtartalommal rendelkező rétegek állíthatók elő.
Kitöltési százalék („Infill”)	Egyedi porozitás és sűrűség állítható be, emellett úszó gyógyszerformulák egyszerű kialakítására nyílik lehetőség, kopási veszteség minimalizálása mellett.
Kitöltési mintázat	A mintázat módszeres megválasztása különböző méretű rezervoárok létrehozását eredményezi, mely szilárd, félszilárd vagy folyékony anyagokkal tölthető.
Nyomtatási rétegvastagság	Hatóanyagos premixek esetén a rétegek hatóanyagtartalma és duzzadási/kioldódási profilja skálázható.
Széles kiindulási anyagpaletta	Vízoldékony kompozitok mellett lehetőség nyílik a hatóanyag-keverékek egyidejű előállítására.
Nem-szubsztraktív előállítási technológia	Jó termelékenység és belső üregek létrehozása a gyógyszerformán belül, akár párhuzamos nyomtatás is lehetséges a rezervoár belsejébe.
Digitálisan változtatható dimenziók	Rövidebb gyártásközi idővesztés sarzs/termékváltás esetén.

A X. táblázatból jól látható, hogy legyen szó bármelyik additív technikáról, gyógyszer technológiai szempontból is igazán széles mozgásteret enged az egészségügyi szakembereknek a terápia tervezésében és végrehajtásában.

Kutatásom során feltárt összefüggések közül fontos kiemelni, hogy a vízoldékony és kolloid módon oldódó PVA alkalmas változatos alakú és karakterű hordozók kialakítására. Emellett a részecskeméret-analízis és digitális képalkotás és -elemzés alkalmas az így előállított formulák gyártásközi és minőségellenőrző vizsgálatainak gyors végrehajtására.

A gyártástechnológia fejlődésével és a nyomtatási terület ésszerű növelésével a betegközpontú gyógyszerformák előállítási ideje jelentősen csökkenthető, mely azt eredményezheti, hogy a beteg akár meg is várhatja a gyógyszerrendelést követően a számára készített és optimált gyógyszerkészítményét.

A kiterjedt irodalomkutatásnak és kísérletes munkának köszönhetően egyértelműen kimondható, hogy az additív gyártástechnológia térnyerése a multipartikuláris rendszerek előállításában igen jelentőssé válhat a közeljövőben. Összevetve a leggyakoribb multipartikuláris egységek előállítási módszereit a gyógyszerészeti szempontból releváns 3D nyomtatási technológiákkal jelentős átfedés tapasztalható, melyet kihasználva gyorsan, jó reprodukivitással és változatos méretekké állíthatók elő ilyen típusú gyógyszerformák. Kihasználva a technológia és a MUPS rendszerek által hordozott előnyöket, kortól, tápláltságtól és nemtől függetlenül, könnyedén bevehető és osztható gyógyszerkészítményeket lehet létrehozni.

Összességében elmondható, hogy a 3D nyomtatás térnyerésével tovább növelhető a betegek terápiás rendszerekbe vetett bizalma, bevonhatók a saját gyógyszerelési sémájuk megalkotásába, ezzel pedig növelhető az együttműködésük. A páciensek aktív szerepvállalása mellett, ebben a koncepcióban nagyobb felelősség hárul a gyógyszerészekre is, ugyanakkor ismét előtérbe kerül a terápiás kapuőr funkciójuk, mely következtében minden beteg a számára megfelelő hatóanyagokat, megfelelő dózisban, a kívánt gyógyszerformában és a megfelelő tanácsadás mellett kaphatja meg.

7. Összefoglalás

Doktori munkám első felében vizsgáltam az FDM nyomtatási technológia gyógyszertechnológiai alkalmazhatósági lehetőségeit és a gyógyszerelőállításához kapcsolódó határait. A kereskedelmi forgalomban széles körben elterjed, vízoldékony támasztóanyagot a polivinil-alkohol filamentet választottam az általam tervezett és kinyomtatott hordozók alapjaként, jó vízoldékonyága miatt. Kutatásom során sikeresen hoztam létre olyan, belső rezervoárral ellátott szilárd gyógyszerformákat, melyek a rájuk tervezett és nyomtatott hatóanyag-felszabadító pórusokon keresztül kontrollált módon képesek felszabadítani a hatóanyagot. Méréseim igazolják, hogy a PVA bármely fiziológiás pH értéken kolloidális oldatot képez kevesebb mint két óra alatt, így a beteget nem fenyegeti bélelzáródás, sem pedig tartósan fennálló mikroműanyag szennyezés. Továbbá sikerült bizonyítani a vázanyag duzzadás-vezérelt hatóanyag-leadási profilját és a CAD tervezés nyújtotta digitális preformulációs lehetőségeket a személyre szabott gyógyszerelés elősegítése érdekében. Emellett sikeresen szűrtem ki olyan, a tradicionális gyógyszergyártásból jól ismert segédanyagokat, melyek alkalmasak olvadék extrúziót követően 3D nyomtatásra. Ennek értelmében lehetőség nyílik a nyomtatási hőmérséklet jelentős csökkentésére, és az alkalmazható hatóanyagok palettájának növelésére.

A vizsgálataim második fele a gyanta-alapú sztereolitográfias nyomtatási módszer felhasználási lehetőségeinek felfedezését célozta, a nagyságrendekkel jobb nyomtatási felbontás végett. A szakirodalmat áttekintve jelentős átfedést tapasztaltam a multipartikuláris rendszerek konvencionális előállítási módszerei és az additív technológia vívmányai között. Ezt kiaknázva és feltérképezve sikeresen hoztam létre változó alaki paraméterekkel, sűrűséggel és méretekkel rendelkező multipartikuláris részecskéket (pelletek, minitabléták, mikrobuborékok) jól reprodukálható módon.

Az így kapott eredményeket összesítve kijelenthető, hogy legyen szó az emberi szervezetben degradálódó rendszerekről vagy inert gyógyszerhordozó magként távozó mikrorészecskékről, a 3D nyomtatás elérhető közelségbe hozhatja a személyre szabott, betegközpontú gyógyszeres terápiákat mind a fekvőbeteg- mind pedig a járóbeteg ellátásban.

8. Summary

In the first phase of my doctoral research I have investigated the application opportunities and challenges of FDM printing in the field of pharmaceutical technology and dosage formulation. I have chosen the water-soluble poly(vinyl alcohol) as excipient during the additive formulation of the drug carriers. During my experiments I have successfully designed and printed solid drug delivery devices equipped with an inner reservoir and various number of active ingredient eluting pores to ensure controlled drug delivery. My measurements justified that the PVA dissolves into colloidal-sized particles at any biorelevant dissolution media in less than 2 hours regardless of the hydrogen ion concentration. Due to this phenomenon, the patients are not going to experience gastrointestinal obstruction and microplastic pollution since the colloidal inert particles are leaving their body without any further chemical transition.

Moreover I have also demonstrated the swelling-controlled drug release of PVA based formulas, and digital preformulation opportunities derived by the Computer Aided Design in order to enhance the patient-centric therpaies. In order to promote the application of these personalized systems, I have successfully screened the conventional pharmaceutival excipients in order to overlap the technological advantages of these well-known materials in the case of optimized printing parameters and enlarging the applicable active ingredient variety.

The second phase of my resarch aimed the exploration of the application methods of resin-based printing in the pharmaceutical technology, due to its remarkable resolution. Analyzing the scientific literature demonstrated that the multiparticulate dosage form production methods and the SLS printing had strong resemblances from many viewpoints. Based on these discoveries I have designed and produced microparticles with versatile shape parameter, density and size (including pellets, minitablets and microbubbles) in order to test the reproducibility of the printing method.

Assessing all the results, it can be concluded, that the utilization of 3D printing makes possible to formulate biodegradable, soluble carriers and even multiparticulate dosage forms with various liberation profiles in order to personalize the pharmaceutical therapy of the patients.

9. Irodalomjegyzék

1. Palit S, Hussain CM. Nanodevices applications and recent advancements in nanotechnology and the global pharmaceutical industry. In: *Nanomaterials in Diagnostic Tools and Devices*. Elsevier; 2020. p. 395–415.
2. Kasoju N, Remya NS, Sasi R, Sujesh S, Soman B, Kesavadas C, Muraleedharan C.V, Harikrishna Varma P.R., Sanjay B. Digital health: trends, opportunities and challenges in medical devices, pharma and bio-technology. *CSI Transactions on ICT*. 2023 Apr;11(1):11–30.
3. Menditto E, Orlando V, De Rosa G, Minghetti P, Musazzi UM, Cahir C, Kurczewska-Michalak M, Kardas P, Costa E, Lobo JMS, Almeida IF. Patient centric pharmaceutical drug product design—the impact on medication adherence. Vol. 12, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2020.
4. Martínez G, Vázquez J, Begines B, Alcudia A. Emerging Strategies to Improve the Design and Manufacturing of Biocompatible Therapeutic Materials. Vol. 15, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
5. Vazquez A. Optimization of personalized therapies for anticancer treatment [Internet]. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/7/31>
6. Alfian G, Syafrudin M, Ijaz MF, Syaekhoni MA, Fitriyani NL, Rhee J. A personalized healthcare monitoring system for diabetic patients by utilizing BLE-based sensors and real-time data processing. *Sensors (Switzerland)*. 2018 Jul 6;18(7).
7. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, Li M, Wang Z, Zheng A. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.
8. Malazita J. Contextualizing 3D Printing's and Photosculpture's Contributions to Techno-Creative Literacies [Internet]. 2016. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322602992>
9. Francois Willeme; Photographing Sculpture; US43822.; 1864.08.09.
10. Carlo Baese; Photographic process for the reproduction of plastic objects; US774549.; 1904.11.08.
11. J.E. Blather; Manufacture of contour relieff maps; US473901A.; 1892.05.3.
12. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. Vol. 35, *Pharmaceutical Research*. Springer New York LLC; 2018.
13. Zamboulis A, Michailidou G, Koumentakou I, Bikiaris DN. Polysaccharide 3D Printing for Drug Delivery Applications. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.

14. Choonara YE, Du Toit LC, Kumar P, Kondiah PPD, Pillay V. 3D-printing and the effect on medical costs: A new era? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016 Jan 2;16(1):23–32.
15. Witze A. NASA to send 3D printer into space. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):156.
16. Lee YS, Keys C, Terreno S. 3D Printed Martian Habitats and Challenges to Overcome. *Research & Reviews: Journal of Space Science & Technology.* 2022;
17. Hager I, Golonka A, Putanowicz R. 3D Printing of Buildings and Building Components as the Future of Sustainable Construction? In: *Procedia Engineering.* Elsevier Ltd; 2016. p. 292–9.
18. Elakkad AS. 3D Technology in the Automotive Industry. *International Journal of Engineering.* 2019.
19. Haleem A, Javaid M, Goyal A, Khanam T. Redesign of Car Body by Reverse Engineering Technique using Steinbichler 3D Scanner and Projet 3D Printer. *Journal of Industrial Integration and Management.* 2022 Jun 1;7(2):171–82.
20. Chapman T. McLaren Racing-3D printing to get the edge on and off track. 2022 Sep.
21. Kemal M. Additive manufacturing in Formula One (F1) Cars: A Review on Processes, Applications. *Journal of Scientific and Engineering Research [Internet].* 2023(12):1–18. Available from: www.jsaer.com
22. Zhang Y, Lee AY, Pojchanun K, Lee CP, Zhou A, An J, Hashimoto M, Tan UX, Leo CH, Wong G, Chua CK, Pant A. Systematic Engineering approach for optimization of multi-component alternative protein-fortified 3D printing food Ink. *Food Hydrocoll.* 2022 Oct 1;131.
23. Katsnelson A. 3D Printers Enter the Kitchen. *ACS Cent Sci.* 2021 Dec 22;7(12):1959–62.
24. You S, Huang Q, Lu X. Development of fat-reduced 3D printed chocolate by substituting cocoa butter with water-in-oil emulsions. *Food Hydrocoll.* 2023 Feb 1;135.
25. Moronkeji K, Todd S, Dawidowska I, Barrett SD, Akhtar R. The role of subcutaneous tissue stiffness on microneedle performance in a representative in vitro model of skin. *Journal of Controlled Release.* 2017 Nov 10;265:102–12.
26. Lussenburg K, Doubrovski Z, Karana E. Designing with 3D Printed Textiles Designing with 3D Printed Textiles A case study of Material Driven Design [Internet]. 2014. Available from:
27. Manaia JP, Cerejo F, Duarte J. Revolutionising textile manufacturing: a comprehensive review on 3D and 4D printing technologies. Vol. 10, *Fashion and Textiles.* Springer; 2023.

28. Galantucci LM, Di Bari P, Piperi E, Galantucci LM, Kaçani J, Shehi E, Spahiu T. From 3D foot scans to footwear designing & production. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/270883633>
29. Maries IT, Vilau C, Pustan MS, Dudescu C, Crisan HG. Determining the tribological properties of different 3D printing filaments. In: IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. Institute of Physics Publishing; 2020.
30. Hurst EJ. 3D Printing in Healthcare: Emerging Applications. *J Hosp Librariansh*. 2016 Jul 2;16(3):255–67.
31. Krastev T, Payer M, Krastev Z, Cardelles JFP, Vegh A, Banyai D, Geczi Z, Vegh D. The Utilisation of CAD/CAM Technology Amongst Austrian Dentists: A Pilot Study. *Int Dent J*. 2023 Jun 1;73(3):430–4.
32. Târtea DA, Ionescu M, Manolea HO, Mercuț V, Obădan E, Amărăscu MO, Mărășescu PC, Dăguci L, Popescu SM. Comparative Study of Dental Custom CAD-CAM Implant Abutments and Dental Implant Stock Abutments. *J Clin Med*. 2023 Mar 1;12(6).
33. Wang K, Lu C, Ye R, He W, Wei X, Li Y, Pan X, Zhao C, Yu X. Research and development of 3D printing orthotic insoles and preliminary treatment of leg length discrepancy patients. *Technology and Health Care*. 2020;28(6):615–24.
34. Vivero-Lopez M, Xu X, Muras A, Otero A, Concheiro A, Gaisford S, Basit AW, Alcaez-Lorenzo C, Goyanes A. Anti-biofilm multi drug-loaded 3D printed hearing aids. *Materials Science and Engineering C*. 2021 Feb 1;119.
35. Kamio T, Suzuki M, Asaumi R, Kawai T. DICOM segmentation and STL creation for 3D printing: a process and software package comparison for osseous anatomy. *3D Print Med*. 2020 Dec;6(1).
36. Sun Z, Wong YH, Yeong CH. Patient-Specific 3D-Printed Low-Cost Models in Medical Education and Clinical Practice. Vol. 14, *Micromachines*. MDPI; 2023.
37. Barabás JI, Palkovics D, Bognár V, Sax B, Heltai K, Panajotu A, Merkely B, Hartyánszki I. The role of 3D technology in the support of mechanical circulation therapy. *Semmelweis Patent. Orv Hetil*. 2023 Jul 2;164(26):1026–33.
38. Ho, D.; Squelch, A.; Sun, Z. Modelling of aortic aneurysm and aortic dissection through 3D printing. *J. Med. Radiat. Sci*. 2017, 64, 10–17.
39. Tripathi S, Mandal SS, Bauri S, Maiti P. 3D bioprinting and its innovative approach for biomedical applications. Vol. 4, *MedComm*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
40. Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Bioinks for 3D bioprinting: An overview. Vol. 6, *Biomaterials Science*. Royal Society of Chemistry; 2018. p. 915–46.

41. Antezana PE, Municoy S, Álvarez-Echazú MI, Santo-Orihuela PL, Catalano PN, Al-Tel TH, Kadumudi FB, Dolatshahi-Pirouz A, Orive G, Desimone MF. The 3D Bioprinted Scaffolds for Wound Healing. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.
42. Mohd N, Razali M, Fauzi MB, Abu Kasim NH. In Vitro and In Vivo Biological Assessments of 3D-Bioprinted Scaffolds for Dental Applications. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
43. Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. *Advanced Science*. 2019 Jun 5;6(11).
44. Schmidt K, Berg J, Roehrs V, Kurreck J, Al-Zeer MA. 3D-bioprinted HepaRG cultures as a model for testing long term aflatoxin B1 toxicity in vitro. *Toxicol Rep*. 2020 Jan 1;7:1578–87.
45. Mirkhalaf M, Men Y, Wang R, No Y, Zreiqat H. Personalized 3D printed bone scaffolds: A review. Vol. 156, *Acta Biomaterialia*. Acta Materialia Inc; 2023. p. 110–24.
46. Sekar MP, Budharaju H, Zennifer A, Sethuraman S, Vermeulen N, Sundaramurthi D, Kalaskar DM. Current standards and ethical landscape of engineered tissues—3D bioprinting perspective. Vol. 12, *Journal of Tissue Engineering*. SAGE Publications Ltd; 2021.
47. Zustiak SP, Jain E. Feature Reviews in Pharmaceutical Technology. Vol. 16, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
48. Mannan A, Mubeen H. DIGITALISATION AND AUTOMATION IN PHARMACEUTICALS FROM DRUG DISCOVERY TO DRUG ADMINISTRATION. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2018 Jun 1;10(6):1.
49. Nair A, Kumria R, Attimarad M, Nair AB, Gupta R, Jacob S. Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor [Internet]. Article in *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2010. Available from: www.jbclinpharm.com
50. Bevilacqua M, Ciarapica FE, De Sanctis I, Mazzuto G, Paciarotti C. A Changeover Time Reduction through an integration of lean practices: A case study from pharmaceutical sector. *Assembly Automation*. 2015 Feb 2;35(1):22–34.
51. Kim EJ, Kim JH, Kim MS, Jeong SH, Choi DH. Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: A control strategy for continuous process verification. Vol. 13, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2021.
52. Korhonen O. Continuous pharmaceutical manufacturing. Vol. 12, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2020. p. 1–2.

53. Li C, Pisignano D, Zhao Y, Xue J. Advances in Medical Applications of Additive Manufacturing. *Engineering*. 2020 Nov 1;6(11):1222–31.
54. Iftekar SF, Aabid A, Amir A, Baig M. Advancements and Limitations in 3D Printing Materials and Technologies: A Critical Review. Vol. 15, *Polymers*. MDPI; 2023.
55. Hunzeker M, Ozelie R. A Cost-Effective Analysis of 3D Printing Applications in Occupational Therapy Practice. *Open J Occup Ther*. 2021 Jan 15;9(1):1–12.
56. Jandyal A, Chaturvedi I, Wazir I, Raina A, Ul Haq MI. 3D printing – A review of processes, materials and applications in industry 4.0. *Sustainable Operations and Computers*. 2022 Jan 1;3:33–42.
57. Ravi P. Understanding the relationship between slicing and measured fill density in material extrusion 3D printing towards precision porosity constructs for biomedical and pharmaceutical applications. *3D Print Med*. 2020 Dec;6(1).
58. Laumann D. Device for measuring part adhesion in FFF process. 2022, *HardwareX*; Vol 11.
59. Elbadawi M, Gustaffson T, Gaisford S, Basit AW. 3D printing tablets: Predicting printability and drug dissolution from rheological data. *Int J Pharm*. 2020 Nov 30;590.
60. Bendicho-Lavilla C, Rodríguez-Pombo L, Januskaite P, Rial C, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Ensuring the quality of 3D printed medicines: Integrating a balance into a pharmaceutical printer for in-line uniformity of mass testing. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024 Feb 1;92.
61. Wang N, Shi H, Yang S. 3D printed oral solid dosage form: Modified release and improved solubility. Vol. 351, *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V.; 2022. p. 407–31.
62. Brambilla CRM, Okafor-muo OL, Hassanin H, Elshaer A. 3dp printing of oral solid formulations: A systematic review. Vol. 13, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2021.
63. Charoenying T, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Patrojanasophon P. Development of a novel tablet-shaped floating 3D-printed device with adjustable floating time as floating drug delivery systems provided zero-order release kinetics. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023 Jun 1;84.
64. Sriya Ambati S, Ambatipudi R. Effect of infill density and infill pattern on the mechanical properties of 3D printed PLA parts. *Mater Today Proc*. 2022 Jan 1;64:804–7.
65. Venâncio N, Pereira G, Pinto J, Fernandes A. Influence of the Infill Geometry of 3D-Printed Tablets on Drug Dissolution. In MDPI AG; 2021. p. 15.

66. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. Vol. 33, Pharmaceutical Research. Springer New York LLC; 2016. p. 1817–32.
67. Sriya Ambati S, Ambatipudi R. Effect of infill density and infill pattern on the mechanical properties of 3D printed PLA parts. Mater Today Proc. 2022 Jan 1;64:804–7.
68. Eryildiz M. The effects of infill patterns on the mechanical properties of 3D printed PLA parts fabricated by FDM. Ukrainian Journal of Mechanical Engineering and Materials Science [Internet]. 2021;7(1–2):1–8.
69. Pizarro F, Salazar R, Rajo-Iglesias E, Rodriguez M, Fingerhuth S, Hermosilla G. Parametric Study of 3D Additive Printing Parameters Using Conductive Filaments on Microwave Topologies. IEEE Access. 2019;7:106814–23.
70. Bandyopadhyay A, Ghosh S, Boccaccini AR, Bose S. 3D printing of biomedical materials and devices. Vol. 36, Journal of Materials Research. Springer Nature; 2021. p. 3713–24.
71. Guttridge C, Shannon A, O’Sullivan A, O’Sullivan KJ, O’Sullivan LW. Biocompatible 3D printing resins for medical applications: A review of marketed intended use, biocompatibility certification, and post-processing guidance. Vol. 5, Annals of 3D Printed Medicine. Elsevier Inc.; 2022.
72. Tambe S, Jain D, Agarwal Y, Amin P. Hot-melt extrusion: Highlighting recent advances in pharmaceutical applications. Vol. 63, Journal of Drug Delivery Science and Technology. Editions de Sante; 2021.
73. Olowe M, Parupelli SK, Desai S. A Review of 3D-Printing of Microneedles. Vol. 14, Pharmaceutics. MDPI; 2022.
74. Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. Pharmaceutics. 2019 Apr 1;11(4).
75. Lura A, Tardy G, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Tableting of mini-tablets in comparison with conventionally sized tablets: A comparison of tableting properties and tablet dimensions. Int J Pharm X. 2020 Dec 1;2.
76. Ullah M, Wahab A, Khan SU, Naeem M, ur Rehman K, Ali H, Ullah A, Khan A, Khan NR, Rizg W, Hosny KM, Alissa M, Badr MY, Alkhalidi HM. 3D printing technology: A new approach for the fabrication of personalized and customized pharmaceuticals. Vol. 195, European Polymer Journal. Elsevier Ltd; 2023.
77. Ong JJ, Castro BM, Gaisford S, Cabalar P, Basit AW, Pérez G, Goyanes A. Accelerating 3D printing of pharmaceutical products using machine learning. Int J Pharm X. 2022 Dec 1;4.

78. Destro F, Barolo M. A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling. Vol. 620, International Journal of Pharmaceutics. Elsevier B.V.; 2022.
79. Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, Basit AW, Gaisford S. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. Pharmaceutics. 2019;11(6).
80. Tagami T, Ito E, Kida R, Hirose K, Noda T, Ozeki T. 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use. Int J Pharm. 2021 Feb 1;594.
81. Seoane-Viaño I, Xu X, Ong JJ, Teyeb A, Gaisford S, Campos-Álvarez A, Stulz A, Marcuta C, Karschew L, Mohr W, Basit AW, Goyanes A. A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines. Int J Pharm X. 2023 Dec 1;5.
82. Strulak-Wójcikiewicz R, Bohdan A. The concept of an e-platform cooperation model in the field of 3D printing during the COVID-19 pandemic. In: Procedia Computer Science. Elsevier B.V.; 2021. p. 4083–92.
83. Delli U, Chang S. Automated Process Monitoring in 3D Printing Using Supervised Machine Learning. In Elsevier B.V.; 2018. p. 865–70.
84. Raman R. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 207958Orig1s000 MEDICAL REVIEW(S). 2015 Jul.
85. Konta AA, García-Piña M, Serrano DR. Personalised 3D printed medicines: Which techniques and polymers are more successful? Vol. 4, Bioengineering. MDPI AG; 2017.
86. CDRH. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Preface Public Comment [Internet]. Available from: <http://www.regulations.gov>
87. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J, Kotta S. 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. Annals of 3D Printed Medicine. 2021 Dec 1;4.
88. <https://amcm.com/news/2020-09-24-example-news-article> (megtekintve:2024.03.11.)
89. Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. Int J Pharm. 2023 Jan 25;631.
90. Clark EA, Alexander MR, Irvine DJ, Roberts CJ, Wallace MJ, Sharpe S, Yoo J, Hauge RJM, Tuck CJ, Wildman RD. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation. Int J Pharm. 2017 Aug 30;529(1–2):523–30.

91. S.Scott Crump; Apparatus and method for creating three-dimensional objects; US5121329A; 1989.10.31.
92. Khalid GM, Billa N. Solid Dispersion Formulations by FDM 3D Printing—A Review. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 1;14(4).
93. Glaskova-Kuzmina T, Dejus D, Jātnieks J, Aniskevich A, Sevcenko J, Sarakovskis A, Zolotarjovs A. Effect of Post-Printing Cooling Conditions on the Properties of ULTEM Printed Parts. *Polymers (Basel)*. 2023 Jan 1;15(2).
94. Kong M, Qin Z, Zhang P, Xie G, Wang H, Wang J, Guan F, Yang W, Qui Z. Study on modified poplar wood powder/polylactic acid high toughness green 3D printing composites. *Int J Biol Macromol*. 2023 Feb 15;228:311–22.
95. Matijašić G, Gretić M, Vinčić J, Poropat A, Cuculić L, Rahelić T. Design and 3D printing of multi-compartmental PVA capsules for drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019 Aug 1;52:677–86.
96. Sanchis-Gual R, Ye H, Ueno T, Landers FC, Hertle L, Deng S, Veciana A, Xia Y, Francoo C, Choi H, Puigmartí-Luis J, Nelson BJ, Chen XZ, Pané S. 3D Printed Template-Assisted Casting of Biocompatible Polyvinyl Alcohol-Based Soft Microswimmers with Tunable Stability. *Adv Funct Mater*. 2023 Sep 26;33(39).
97. Basa B, Jakab G, Kállai-Szabó N, Borbás B, Fülöp V, Balogh E, Antal I. Evaluation of biodegradable PVA-based 3D printed carriers during dissolution. *Materials*. 2021 Mar 2;14(6).
98. Ali MH, Kurokawa S, Shehab E, Mukhtarkhanov M. Development of a large-scale multi-extrusion FDM printer, and its challenges. *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture*. 2023 Jun 1;6(2):198–213.
99. Parulski C, Jennotte O, Lechanteur A, Evrard B. Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now? Vol. 175, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
100. Couți N, Porfire A, Iovanov R, Crișan AG, Iurian S, Casian T, Tomută. Polyvinyl Alcohol, a Versatile Excipient for Pharmaceutical 3D Printing. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2024 Feb 14;16(4):517. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/4/517>
101. Ilieva S, Georgieva D, Petkova V, Dimitrov M. Study and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Based Formulations for 3D Printlets Obtained via Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 1;15(7).
102. Okwuosa TC, Pereira BC, Arafat B, Cieszynska M, Isreb A, Alhnan MA. Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharm Res* [Internet]. 2017;34(2):427–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-2073-3>

103. Goyanes A, Buanz ABM, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014;476(1):88–92.
104. Genina N, Holländer J, Jukarainen H, Mäkilä E, Salonen J, Sandler N. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2016;90:53–63.
105. Viidik L, Vesala J, Laitinen R, Korhonen O, Ketolainen J, Aruväli J, Kirismäe K, Kogermann K, Heinämäki J, Laidmäe I, Ervasti T. Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021 Mar 1;158.
106. Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm.* 2016 Jul 25;509(1–2):255–63.
107. Bandari S, Nyavanandi D, Dumpa N, Repka MA. Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: Critical properties for successful performance. Vol. 172, *Advanced Drug Delivery Reviews.* Elsevier B.V.; 2021. p. 52–63.
108. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. Vol. 332, *Journal of Controlled Release.* Elsevier B.V.; 2021. p. 367–89.
109. Koshovyi O, Heinämäki J, Laidmäe I, Topelius NS, Grytsyk A, Raal A. Semi-solid extrusion 3D-printing of eucalypt extract-loaded polyethylene oxide gels intended for pharmaceutical applications. *Annals of 3D Printed Medicine.* 2023 Nov 1;12.
110. Yang K, Xu S, Li B. The influence mechanism of nano-alumina content in semi-solid ceramic precursor fluid on the forming performance: Via a light-cured 3D printing method. *RSC Adv.* 2020 Nov 13;10(68):41453–61.
111. Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: A holistic materials–process perspective. Vol. 12, *Pharmaceutics.* MDPI AG; 2020.
112. Pérez Gutiérrez CL, Cottone F, Pagano C, Di Michele A, Puglia D, Luzi F, Dominici F, Sinisi R, Ricci M, Iborra CAV, Perioli L. The Optimization of Pressure-Assisted Microsyringe (PAM) 3D Printing Parameters for the Development of Sustainable Starch-Based Patches. *Polymers (Basel).* 2023 Sep 1;15(18).
113. Yang Y, Wang X, Lin X, Xie L, Ivone R, Shen J, Yang G. A tunable extruded 3D printing platform using thermo-sensitive pastes. *Int J Pharm.* 2020 Jun 15;583.
114. Boehm RD, Miller PR, Daniels J, Stafslie S, Narayan RJ. Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Materials Today.* 2014;17(5):247–52.

115. Delaney JT, Liberski AR, Perelaer J, Schubert US. Reactive inkjet printing of calcium alginate hydrogel porogens - A new strategy to open-pore structured matrices with controlled geometry. *Soft Matter*. 2010;6(5):866–9.
116. Cader HK, Rance GA, Alexander MR, Gonçalves AD, Roberts CJ, Tuck CJ, Wildman RD. Water-based 3D inkjet printing of an oral pharmaceutical dosage form. *Int J Pharm*. 2019 Jun 10;564:359–68.
117. Park JY, Hirata Y, Hamada K. Relationship between the dye/additive interaction and inkjet ink droplet formation. *Dyes and Pigments*. 2012 Dec;95(3):502–11.
118. Thommes M, Kleinebudde P. Use of κ -carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006 May;63(1):59–67.
119. Carl. R. Deckard; S. C. Clemson; Apparatus for producig parts by selective sintering; US5597589.; 1997.01.28.
120. Kulinowski P, Malczewski P, Pesta E, Łaszcz M, Mendyk A, Polak S, Dorożyński P. Selective laser sintering (SLS) technique for pharmaceutical applications—Development of high dose controlled release printlets. *Addit Manuf*. 2021 Feb 1;38.
121. Tikhomirov E, Åhlén M, Di Gallo N, Strømme M, Kipping T, Quodbach J, Lindh J. Selective laser sintering additive manufacturing of dosage forms: Effect of powder formulation and process parameters on the physical properties of printed tablets. *Int J Pharm*. 2023 Mar 25;635.
122. Tian Y, Chen CX, Xu X, Wang J, Hou X, Li K, Lu X, Shi G, Lee ES, Jiang HB. A Review of 3D Printing in Dentistry: Technologies, Affecting Factors, and Applications. Vol. 2021, Scanning. Hindawi Limited; 2021.
123. Xu X, Robles-Martinez P, Madla CM, Joubert F, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Addit Manuf*. 2020 May 1;33.
124. Lakkala P, Munnangi SR, Bandari S, Repka M. Additive manufacturing technologies with emphasis on stereolithography 3D printing in pharmaceutical and medical applications: A review. *Int J Pharm X*. 2023 Dec 1;5.
125. Economidou SN, Pere CPP, Reid A, Uddin MJ, Windmill JFC, Lamprou DA, Douroumis D. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. *Materials Science and Engineering C*. 2019 Sep 1;102:743–55.
126. Krechmer JE, Phillips B, Chaloux N, Shomberg R, Daube C, Manchanda G, Murray S, McCarthy A, Fonseca R, Thakkar J, Loose B, Herndon SC, Jayne JT, Worsnop DR, Canagaratna MR. Chemical Emissions from Cured and Uncured 3D-

- Printed Ventilator Patient Circuit Medical Parts. ACS Omega. 2021 Nov 16;6(45):30726–33.
127. Cingesar IK, Marković MP, Vrsaljko D. Effect of post-processing conditions on polyacrylate materials used in stereolithography. *Addit Manuf.* 2022 Jul 1;55.
 128. Deshmane S, Kendre P, Mahajan H, Jain S. Stereolithography 3D printing technology in pharmaceuticals: a review. Vol. 47, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 1362–72.
 129. Curti C, Kirby DJ, Russell CA. Stereolithography apparatus evolution: Enhancing throughput and efficiency of pharmaceutical formulation development. *Pharmaceutics*. 2021 May 1;13(5).
 130. Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. Vol. 15, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
 131. Chen Q, Zou B, Lai Q, Zhu K. SLA-3d printing and compressive strength of PEGDA/nHAP biomaterials. *Ceram Int.* 2022 Oct 15;48(20):30917–26.
 132. Healy A V., Fuenmayor E, Doran P, Geever LM, Higginbotham CL, Lyons JG. Additive manufacturing of personalized pharmaceutical dosage forms via stereolithography. *Pharmaceutics*. 2019 Dec 1;11(12).
 133. Kempin W, Franz C, Koster LC, Schneider F, Bogdahn M, Weitschies W, Seidlitz A. Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017 Jun 1;115:84–93.
 134. Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015 Oct 30;494(2):657–63.
 135. Fu J, Yu X, Jin Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *Int J Pharm.* 2018 Mar 25;539(1–2):75–82.
 136. Pere CPP, Economidou SN, Lall G, Ziraud C, Boateng JS, Alexander BD, Ziraud C, Boateng JS, Alexander BD, Lamprou DA, Douroumis D. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. *Int J Pharm.* 2018 Jun 15;544(2):425–32.
 137. Dey NS, Majumdar S, Rao M. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. 2008;7(3):1067.
 138. Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release*. 2015 Dec 10;219:2–7.
 139. Pápay ZE, Kállai-Szabó N, Ludányi K, Klebovich I, Antal I. Development of oral site-specific pellets containing flavonoid extract with antioxidant activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016 Dec 1;95:161–9.

140. Vieira WT, Nicollini MVS, da Silva MGC, de Oliveira Nascimento L, Vieira MGA. Natural polysaccharides and proteins applied to the development of gastroresistant multiparticulate systems for anti-inflammatory drug delivery – A systematic review. Vol. 172, *European Polymer Journal*. Elsevier Ltd; 2022.
141. Digenis GA. The in vivo behavior of multiparticulate versus single unit dose formulations.
142. Bhad ME, Abdul S, Jaiswal SB, Chandewar A V, Jain JM, Sakarkar DM. MUPS Tablets-A Brief Review. Vol. 2, *International Journal of PharmTech Research CODEN*.
143. Lin X, Chyi CW, Ruan KF, Feng Y, Heng PWS. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co-processing micronized lactose with polymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;79(2):406–15.
144. Sántha K, Kállai-Szabó N, Fülöp V, Jakab G, Gordon P, Kállai-Szabó B, Balogh E, Antal I. Comparative Evaluation of Pellet Cushioning Agents by Various Imaging Techniques and Dissolution Studies. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jan 1;22(1).
145. Kállai N, Luhn O, Dredán J, Kovács K, Lengyel M, Antal I. Evaluation of drug release from coated pellets based on isomalt, sugar, and microcrystalline cellulose inert cores. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Mar;11(1):383–91.
146. Pałkowski Ł, Karolak M, Kubiak B, Błaszczyszński J, Słowiński R, Thommes M, Kleinebudde P, Krysiński J. Optimization of pellets manufacturing process using rough set theory. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018 Nov 1;124:295–303.
147. Clénet D, Hourquet V, Woinet B, Ponceblanc H, Vangelisti M. A spray freeze dried micropellet based formulation proof-of-concept for a yellow fever vaccine candidate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019 Sep 1;142:334–43.
148. Sardou HS, Sadeghi F, Garekani HA, Akhgari A, Hossein Jafarian A, Abbaspour M, Nokhodchi A. Comparison of 5-ASA layered or matrix pellets coated with a combination of ethylcellulose and eudragits L and s in the treatment of ulcerative colitis in rats. *Int J Pharm*. 2023 Jun 10;640.
149. Patel HP, Patel JK, Patel RR, Patel MP. PELLETS: A GENERAL OVERVIEW. 2010. Vol. 02, *International Journal of Current Research and Review*
150. Pelletization Techniques. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, Fourth Edition. CRC Press; 2020. p. 2515–24.
151. Chaudhari P, Sonawane R, Deore P. The Pharma Innovation Journal 2017; 6(2): 03-10 Pelletization techniques: Novel approach for drug delivery. 2017; Available from: www.thepharmajournal.com

152. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer Part 1. Influence of process variables [Internet]. Vol. 188, International Journal of Pharmaceutics. 1999. Available from: www.elsevier.com/locate/ijpharm
153. Dukić-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review. Vol. 71, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009. p. 38–46.
154. Sinha V, Agrawal M, Kumria R. Influence of Formulation and Excipient Variables on the Pellet Properties Prepared by Extrusion Spheronization. *Curr Drug Deliv*. 2005 Mar 18;2(1):1–8.
155. Jakab G, Fülöp V, Bozó T, Balogh E, Kellermayer M, Antal I. Optimization of quality attributes and atomic force microscopy imaging of reconstituted nanodroplets in baicalin loaded self-nanoemulsifying formulations. *Pharmaceutics*. 2018 Dec 1;10(4).
156. Aghrbi I, Fülöp V, Jakab G, Kállai-Szabó N, Balogh E, Antal I. Nanosuspension with improved saturated solubility and dissolution rate of cilostazol and effect of solidification on stability. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021 Feb 1;61.
157. Rajesh Dumpala M, Chirag Patil M. A Review on Pellets and Pelletization Techniques Chirag Patil Parul University A Review on Pellets and Pelletization Techniques, 2020.
158. Kállai-szabó N, Lengyel M, Farkas D, Barna ÁT, Fleck C, Basa B, Antal I. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.
159. Hejduk A, Lulek J. Dispensing of minitablets – Has the problem been resolved? Vol. 619, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2022.
160. Zhang D, Rumondor ACF, Zhu W, Colace T, Marota M, Mora J, Liu Z, Li Y. The Development of Minitablets for a Pediatric Dosage Form for a Combination Therapy. *J Pharm Sci*. 2020 Dec 1;109(12):3590–7.
161. Yeleken G, Kotłowska H, Sznitowska M, Golenia E, Ustenova G. Development of Direct Compressed Loratadine Minitablets. Vol. 9, *J. Pharm. Sci. & Res*. 2017.
162. De Brabander C, Vervaet C, Remon JP. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. *Journal of Controlled Release*. 2003 Apr 29;89(2):235–47.
163. Dendukuri D, Pregibon DC, Collins J, Hatton TA, Doyle PS. Continuous-flow lithography for high-throughput microparticle synthesis. *Nat Mater*. 2006 May 8;5(5):365–9.

164. Tian Y, Wang L. Complex three-dimensional microparticles from microfluidic lithography. Vol. 41, Electrophoresis. Wiley-VCH Verlag; 2020. p. 1491–502.
165. Kállai-Szabó N, Farkas D, Lengyel M, Basa B, Fleck C, Antal I. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024 Mar 1;194.
166. Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics*. 2019 Apr 1;11(4).
167. Krause J, Müller L, Sarwinska D, Seidlitz A, Sznitowska M, Weitschies W. 3D printing of mini tablets for pediatric use. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 1;14(2):1–16.
168. Hu J, Fitaihi R, Abukhamees S, Abdelhakim HE. Formulation and Characterisation of Carbamazepine Orodispersible 3D-Printed Mini-Tablets for Paediatric Use. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 1;15(1).
169. Wojtyłko M, Lamprou DA, Froelich A, Kuczko W, Wichniarek R, Osmałek T. 3D-printed solid oral dosage forms for mental and neurological disorders: recent advances and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Delivery*. Taylor and Francis Ltd.; 2023.
170. Technical Data Sheet, bq; PLA filament (megtekintve:2024.03.11.)
171. Technical Data Sheet, ORBITech, PVA Advanced (megtekintve:2024.03.11.)
172. European-Pharmacopoeia – 10.0. Ph. Eur. 10.0, 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations.
173. European-Pharmacopoeia-10.0. – Ph.Eur. 10.0, 2.9.7. Friability of uncoated tablets

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Basa B**, Jakab G, Kállai-Szabó N, Borbás B, Fülöp V, Balogh E, Antal I. Evaluation of biodegradable PVA-based 3D printed carriers during dissolution. *Materials*. 2021 Mar 2;14(6).

IF: 3,748

2. Kállai-Szabó N, Farkas D, Lengyel M, **Basa B**, Fleck C, Antal I. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024 Mar 1;194.

IF: 4,6

10.2. Egyéb közlemények

Kállai-Szabó N, Lengyel M, Farkas D, Barna ÁT, Fleck C, **Basa B**, Antal I. Review on Starter Pellets: Inert and Functional Cores. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.

IF: 6,525

Vilimi Z., Pápay Z.E., **Basa B.**, Orekhova X., Kállai-Szabó N., Antal I. Microfluidic Rheology: An Innovative Method for Viscosity Measurement of Gels and Various Pharmaceuticals. *Gels*. 2024. 10, 464.

IF: 5,0

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet és nagyrabecsülésemet témavezetőm és mentorom, Prof. Dr. Antal István iránt, aki az első TDK megbeszélésünktől kezdve hitt bennem és támogatott abban, hogy kiteljesedjek az akadémiai-kutatói pályán. Innovatív, önzetlen és emberközpontú szemlélete, valamint a lehetőség, amit kaptam a 3D nyomtatás ilyen irányú kutatásának kapcsán mindig inspiráló számomra. Szeretném megköszönni Dr. Kállai-Szabó Nikolettnek a szüntelen segítségét, megoldásközpontú világnézetét és támogató attitűdjét, ami végig kísért a doktori munkám során. Neki köszönhetően sikerült elsajátítanom egy egészen egyedi, mégis mindig harmóniára törekvő vizualizációs eszköztárat. Szeretném megköszönni Dr. Jakab Gézának és Dr. Fülöp Viktornak, Bertalanné dr. Balogh Emesének és Dr. Lengyel Milénának és Dr. Niczinger Noémi Annának, hogy tapasztalt kutatóként és oktatóként bevezettek a gyakorlatvezetés, a mérések és az eredmények kiértékelésének hathatós módszereibe, melyeket a mai napig is aktívan használok. Köszönöm Kollégáimnak, Dr. Barna Ádám Tibornak, Dr. Borbás Bencének, Dr. Vilimi Zsófiának és Dr. Kohod Zsófiának a felhőtlen hangulatot az Üzemi Laboratóriumban, és hogy mindig számíthattam rájuk. Továbbá köszönetet szeretnék mondani a Gyógyszerészeti Intézet minden dolgozójának, különösképpen Berki Valériának, Bánki-Horváthné Jakab Katalinnak, Román Diánának és Csukás-Berta Nicolettenek a mérések elvégzésében és az oktatói mindennapokban nyújtott segítségükért. Köszönettel tartozom a SZIKKTI Labor KFT-nek, a mérési lehetőségért.

Szeretném kifejezni szűnni nem akaró hálámat a szüleim, Basa András és Basa Andrásné, valamint a testvérem Basa Bettina irányába, akik gyermekkorom óta bíztattak, hogy azt csináljam, amit szeretek.

Végezetül, csodás Feleségem, Dr. Basa-Bóta Szonja, köszönöm Neked, hogy minden nap teszel azért, hogy együtt megéljük a mindennapok sikereit és mihamarabb elfelejtsem a kudarokat. Szereteted ad útmutatást nekem már több mint öt éve, és szeretném, hogy ez mindig így legyen. Kisfiam, Basa Fülöp, köszönöm, hogy már életünk ebben a korszakában megérkezted hozzánk, és minden csodát, amit Tőled kapunk nap mint nap. Nevetésed és örömteli tekinteted értelmet ad a minden napnak. Ezt a művet Neked és a családnak ajánlom.