UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Marta Maria Kozakiewicz-Latała

Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku

Application of additive manufacturing technologies for oral drug formulations

Rozprawa doktorska na podstawie cyklu publikacji naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

Promotor:
dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Wrocław 2025

Streszczenie w języku polskim

Problemem naukowym poruszonym w niniejszej rozprawie doktorskiej jest zastosowanie technologii wytwarzania przyrostowego do projektowania i produkcji spersonalizowanych doustnych postaci leków. Produkcja leków w skali przemysłowej, oparta na podejściu „jeden rozmiar dla wszystkich", nie zapewnia w pełni możliwości wytwarzania postaci leku dostosowanych do rosnących potrzeb farmakoterapii wybranych grup pacjentów m.in.: terapii chorób rzadkich; terapii w sytuacjach, w których wymagane jest podanie leku alternatywną drogą przy braku dostępnej postaci; lub w populacji pacjentów pediatrycznych/geriatrycznych, gdzie brakuje wymaganych dawek leku, czy wygodnych form dawkowania, a niezbędne jest zindywidualizowane dostosowanie dawki. Wytwarzanie addytywne, powszechnie znane jako druk 3D (3DP), może stanowić rozwiązanie, umożliwiając personalizację produktów leczniczych poprzez stosunkowo łatwy do dostosowania i skalowania do bieżących potrzeb klinicznych proces wytwarzania. W prezentowanym cyklu do wytwarzania przyrostowego stałych doustnych postaci leku, w tym tabletek i cienkich filmów polimerowych, w celu dostosowania dawki, kształtu i profilu uwalniania modelowych substancji czynnych wybrano metody takie jak: natryskiwanie spoiwa/lepiszcza (BJ) i osadzanie topionego materiału (FDM) w połączeniu z ekstruzją topliwą (HME).

W pierwszej publikacji w cyklu wykazano, iż dobór składu lepiszcza oraz zwilżalność złoża proszku są kluczowymi aspektami technologicznymi, które należy rozpatrywać w przypadku projektowania procesu wytwarzania przyrostowego metodą natryskiwania lepiszcza w produkcji stałych doustnych postaci leku. Wymienione aspekty technologii znacząco wpływają na przebieg procesu i przenikanie kropel lepiszcza przez warstwy złoża proszku. Nieprawidłowy dobór lepiszcza i właściwości złoża proszku może prowadzić do przesunięcia nanoszonych warstw podczas drukowania i obniżenia jakości produktu końcowego. Do badań wstępnych oceny zwilżalności przez roztwory lepiszcza zarówno suchej masy proszku substancji czynnych, jak i mieszanin substancji czynnych z substancjami pomocniczymi, stanowiącymi składowe projektowanych formulacji, wytypowano siedem aktywnych farmaceutycznie substancji (ang. *active pharmaceutical ingredient*, API) oraz sześć substancji pomocniczych – polimerów. Analizowano ich zachowanie w kontakcie z rozpuszczalnikami stanowiącymi składowe roztworów lepiszczy: wodą, mieszaninami woda:etanol, rozpuszczalnikami organicznymi. Zaproponowano strategie modyfikacji lepiszcza i złoża proszku umożliwiające skuteczne drukowanie, obejmujące poprawę zwilżania złoża proszków przez lepiszcza na bazie wody dzięki zastosowaniu modyfikacji

składu roztworu zwilżającego poprzez dodatek substancji powierzchniowo czynnych. Wskazano potrzebę modyfikacji składu złoża proszku w przypadku projektowania formulacji dla hydrofobowych substancji czynnych o wysokim współczynniku podziału log P oraz poprawę zwilżalności proszku substancji hydrofobowej – modelowego klotrimazolu poprzez powlekanie jej kryształów hydrofilowymi substancjami pomocniczymi z wykorzystaniem procesu suszenia rozpyłowego. Finalnie w strukturze otrzymanych w technologii BJ serii tabletek identyfikowano dwa rodzaje porów: otwarte i zamknięte, przy czym otwarte występowały głównie wewnątrz struktury, a zamknięte w zakresie 1-3% całkowitej porowatości tabletek, co może tłumaczyć uzyskiwany ich krótki czas rozpadu. Analiza dostępności farmaceutycznej klotrimazolu z tabletek otrzymanych w technologii druku wskazuje, iż uzyskiwana wysoko porowata struktura umożliwia szybkie uwalnianie substancji również w warunkach ograniczonej objętości zastosowanego medium, co może być wykorzystane do opracowania formulacji tabletek dopochwowych z inkorporowaną hydrofobową API.

W drugiej publikacji na przykładzie hydrochlorotiazydu i jego kokryształu z nikotynamidem przedstawiono podejście do optymalizacji procesu technologicznego obejmującego przetwarzanie w procesie HME i druk FDM dla substancji czynnych o wysokiej temperaturze topnienia. Zaproponowane podejście inkorporowania kokryształów substancji do matrycy polimerowej pozwoliło na korzystne dostosowanie właściwości fizykochemicznych otrzymanych homogennych struktur krystalicznych do procesu przetwarzania mieszaniny składowych i formowania filamentu, prowadząc do obniżenia temperatury topnienia wysokotopliwej API zastosowanego w kokrysztale API:koformer i temperatur w strefach ekstrudera. Na właściwości mechaniczne otrzymanych w procesie ekstruzji topliwej filamentów tj. ich kruchość i elastyczność, ma wpływ skład przetwarzanej mieszanki, w tym dodatek plastyfikatora, inkorporowana substancja czynna, warunki przetwarzania. Optymalnie dla zastosowanych w pracy polimerów HPMCASHF i PVA zastosowano 10-30% m/m dodatku odpowiednio cytrynianu trietylu i sorbitolu. Potwierdzono, iż obecność krystalicznego API w filamentach determinowała ich kruchość, podczas gdy filamenty z API w stanie amorficznym były elastyczne i łatwe do przetwarzania w druku. Z serii tabletek drukowanych w metodzie FDM z filamentu dzięki porowatej, ażurowej trójwymiarowej strukturze umożliwiającej łatwy dostęp medium rozpuszczającego do głębszych warstw, uzyskiwano większą szybkość uwalniania hydrochlorotiazydu w pierwszych minutach badania, przy czym ponad 50% substancji uwolniło się z formulacji w ciągu pierwszych 45 minut badania.

W trzeciej pracy z cyklu ze względu na niską projektowaną dawkę modelowej substancji haloperidolu (II klasa wg BCS) w drukowanej formulacji filmów na bazie alkoholu poliwinylowego (PVA), ulegających rozpadowi w jamie ustnej, wyzwaniem technologicznym na etapie ekstruzji topliwej było przygotowanie z proszku filamentu o jednolitej zawartości substancji czynnej. Poprawę jednolitości zawartości otrzymano dzięki modyfikacji formulacji proszku i wykorzystaniu procesu suszenia rozpyłowego, w którym przetworzono hydrożel do masy proszkowej. W badaniach oceniano zależności przetwarzanie-struktura-właściwości filmów polimerowych wytworzonych w różnych technologiach, w tym FDM, z założeniem iż zastosowanie platformy technologicznej dla preparatów na bazie PVA w celu dostosowania uwalniania leku z ulegających rozpadowi w jamie ustnej filmów pomaga zidentyfikować technologię ich wytwarzania dla różnych zachowań dyfuzyjnych haloperidolu. Filmy wydrukowane w technologii FDM z modelową substancją - haloperidolem posiadały ażurową strukturę z rozległą i dobrze połączoną siecią porów i jednolitą zawartością substancji. W kolejności odpowiednio dla formulacji filmów otrzymywanych w metodzie liofilizacji > elektroprzędzenia > druku 3DP > wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika, obserwowano rosnącą zwilżalność materiałów i wartość współczynnika dyfuzji haloperidolu z materiału. Wnioskowano, iż dokonując wyboru odpowiedniej technologii wytwarzania filmu należy uwzględnić pożądane właściwości produktu finalnego, czas produkcji, koszty, liczbę etapów i dostępność odpowiednich urządzeń technologicznych. Druk 3D jest jedyną metodą, która pozwala na personalizację produktu końcowego w krótkim czasie poprzez przeskalowanie procesu i przetwarzanie filamentu w film o kształcie dostosowanym do potrzeb terapii pacjenta.

Zamierzeniem wskazanym w celu pracy było przedstawienie potencjału nowoczesnych technologii przyrostowych, które mogą stanowić konieczne uzupełnienie wielkoskalowych metod wytwarzania stałych doustnych postaci leku. Badania finalnie skutkowały opracowaniem protokołów, które optymalizują i korzystnie umożliwiają przetwarzanie formulacji farmaceutycznych za pomocą wytwarzania addytywnego. Stworzone protokoły zapewniają rozwiązania identyfikowanych wyzwań technologicznych napotykanych w technologiach natryskiwania lepiszcza (BJ) i osadzania topionego materiału (FDM) w połączeniu z ekstruzją topliwą (HME).

Streszczenie w języku angielskim

The scientific problem addressed in this thesis is the application of additive manufacturing technology to the design and fabrication of personalized oral drug forms. The industrial scale manufacturing of drugs based on a 'one size fits all' approach does not fully provide the capability to produce drug forms tailored to the growing pharmacotherapy needs of selected patient groups, including: therapies for rare diseases; therapies in situations where an alternative route of administration is required in the absence of an available formulation; or paediatric/geriatric patient populations where required drug doses or convenient dosage forms are lacking and personalized dose adjustments are required. Additive manufacturing, commonly known as 3D printing (3DP), can provide a solution by enabling personalization of medicines through a fabrication process that is relatively easy to customize and scale to current clinical needs. In the presented work, methods such as: binder jetting (BJ) and fused deposition modeling (FDM) combined with hot melt extrusion (HME) were selected for the additive manufacturing of solid oral drug formulations, including tablets and thin polymer films, to customize the dose, shape and release profile of model API (active pharmaceutical ingredient).

In the first publication, it was demonstrated that the selection of the binder composition and the wettability of the powder bed are pivotal technological aspects to be considered when designing a binder jetting process for the production of solid oral drug formulations. It is asserted that these technological factors have a considerable effect on the process, and on the penetration of binder droplets through the powder bed layers. Incorrect selection of the binder and powder bed properties has the potential to result in displacement of the applied layers during printing and lower quality of the final product. A preliminary investigation was thus conducted, involving the utilization of seven APIs and six polymer excipients. The investigation entailed the evaluation of the wettability of dry powder active substances and mixtures of active pharmaceutical substances with excipients, which are components of the formulated compositions, through binder solutions. Their behaviour was analyzed in contact with the solvents constituting the binder solutions: water, water:ethanol mixtures and organic solvents. The investigation yielded proposals for modifying the binder and powder bed to enable effective printing. These include strategies to improve the wetting of the powder bed by water-based binders, such as modifying the composition of the wetting solution through the addition of surfactants. The necessity to modify the composition of the powder bed was identified during the formulation design process for hydrophobic active substances with high log P partition coefficients. The objective was to enhance the powder

wettability of the hydrophobic substance model clotrimazole by coating its crystals with hydrophilic excipients using a spray-drying process. Finally, two types of pores were identified in the structure of a series of tablets obtained using the BJ technology: open and closed, with open pores occurring mainly inside the structure and closed pores within 1-3% of the total porosity of the tablets, which may explain their short disintegration time. Furthermore, analysis of the pharmaceutical availability of clotrimazole from the tablets produced by BJ technology indicates that the highly porous structure allows rapid release of the substance, which may be useful in the development of vaginal formulations containing an incorporated hydrophobic API.

In the second publication, an approach to process optimization involving HME processing and FDM printing for active pharmaceutical substances with high melting points is presented, using hydrochlorothiazide and its cocrystal with nicotinamide as a model. The incorporation of cocrystals into the polymer matrix has been shown to facilitate the adaptation of the physicochemical properties of the obtained homogeneous crystalline structures to the processing of the component mixture and the formation of the filament leading to a reduction in the melting point of the high-melting API used in the API:coformer cocrystal and the temperatures in the extruder zones. The mechanical properties of the filaments obtained, i.e. their brittleness and flexibility, are influenced by the composition of the processed blend, including the plasticizer additive, the incorporated active ingredient, and the processing conditions. Optimally, for the HPMCAS HF and PVA polymers used in this study, 10-30% m/m addition of triethyl citrate and sorbitol, respectively, was used. It was established that the presence of crystalline API in the filaments was a determining factor in their brittleness, while filaments with API in the amorphous state exhibited enhanced flexibility and improved processability in printing applications. A series of tablets were 3D printed from obtained filament. The tablets had a porous, openwork, three-dimensional structure that allowed the dissolving medium to access the deeper layers. This higher release rate of hydrochlorothiazide was achieved in the first minutes of the test, with more than 50% of the API released from the formulation within the first 45 minutes.

In the third paper, the technological challenge of preparing a filament with a uniform content of the API was addressed. This was due to the low design dose of the model substance haloperidol (Class II according to BCS) in the printed formulation of polyvinyl alcohol (PVA)-based films, which disintegrate in the mouth. The study demonstrated that by modifying the powder formulation and employing a spray-drying process to transform the hydrogel into a powder mass, enhanced content uniformity could be achieved. The study

evaluated the processing-structure-property relationships of polymer films produced by different technologies, including FDM. The assumption was made that the use of a technology platform for PVA-based formulations to tailor drug release from orally disintegrating films helps identify their manufacturing technology for the different diffusion behaviour of haloperidol. The films produced by FDM technology with haloperidol as the model substance exhibited an openwork structure characterized by a substantial and well-connected pore network, along with uniform substance content. In the order of the formulation of films obtained by freeze-drying > electrospinning > 3DP printing > solvent casting, respectively, increasing wettability of the materials and the value of the diffusion coefficient of haloperidol from the material were observed. It was concluded that the selection of the appropriate film manufacturing technology should take into account the desired properties of the final product, production time, cost, number of stages and availability of suitable technological equipment. A notable advantage of 3D printing is its capacity for personalization, enabled by scaling up the process and converting the filament into a film with a shape tailored to the patient's therapy needs. The aim of the study was to demonstrate the potential of modern additive technologies to complement large-scale manufacturing methods for solid oral drug formulations. The research yielded the development of protocols that enhance and facilitate the processing of pharmaceutical formulations through additive manufacturing. The developed protocols offer solutions to the identified technological challenges encountered in binder jetting (BJ) and fused deposition modeling (FDM) technologies in combination with hot melt extrusion (HME).