Postępy zastosowania druku przestrzennego metodą osadzania topionego materiału (FDM) w otrzymywaniu tabletek

Tomasz Gnatowski¹, Jerzy Krysiński¹

¹ Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji: Tomasz Gnatowski, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: tomasz.gnatowski@cm.umk.pl

Wstęp

Terminem druku 3D określa się technologie polegające na uzyskiwaniu elementów przestrzennych przez nakładanie na siebie i łączenie kolejnych warstw materiału (metody addytywne), na podstawie trójwymiarowego modelu komputerowego. Wśród nich największą popularnością cieszą się takie metody jak: osadzanie topionego materiału (*fused deposition modeling*, FDM), stereolitografia (*stereolithographic*, SLA), selektywne spiekanie laserowe (*selective laser sintering*, SLS), druk proszkowy (*powder based 3D printing*, PB 3DP), wytłaczanie mas półpłynnych (*semi-solid extrusion*, EXT).

Po 30 latach od wprowadzenia, drukarki 3D znajdują coraz więcej zastosowań w laboratoriach badawczych i dydaktycznych oraz w technologii wytwarzania postaci leków [1].

Tabletki doustne są najbardziej rozpowszechnioną formą podawania leków. W warunkach klinicznych, szczególnie na oddziałach pediatrycznych, często występuje potrzeba zastosowania preparatu w dawce, która nie jest dostępna w obrocie. W związku z tym istnieje potrzeba opracowania postaci dostosowanej do wieku i stanu chorego, a także postaci wieloskładnikowych (tabletek złożonych) dla ułatwienia dawkowania w terapii wielolekowej. Takie podejście umożliwia indywidualizację terapii pacjenta, a ułatwieniem jej prowadzenia jest możliwość sporządzenia leku indywidualnego w warunkach szpitalnych lub aptecznych [2, 3].

Duża swoboda oraz wysoki stopień kontroli procesu druku pozwalają na przygotowanie postaci leku z wielu substancji czynnych, o złożonych i dostosowanych do stanu pacjenta profilach uwalniania. W warunkach klinicznych, w celu osiągnięcia

Modern pharmacotherapy in the fight against multidrug resistance in cancers

FDM, that is, a method of fused deposition modelling, is a type of 3D printing, which finds broader and broader use in research on creation such forms of medicine as pills, capsules, or implantation forms. The research is focused on: looking for new filaments which could be used to print various forms of medicines; looking for medicines and methods of their incorporation into filaments' medicines durability assessment and profile of their release from the printed form; and attempts of using FDM method to receive modified-release pills. The paper is a review of scientific publications on using FDM method to receive pills, published after 2014.

Keywords: fused deposition modeling, FDM, 3D printing.

© Farm Pol, 2018, 74(2): 67–72

najbardziej efektywnego leczenia, bierze się pod uwagę wiele czynników, takich jak: płeć, różnice biologiczne, styl życia, środowisko pracy, współwystępujące choroby oraz interakcje międzylekowe [4, 5]. Technologia druku 3D umożliwia przygotowanie spersonalizowanych dawek w celu zaspokojenia potrzeb chorego [6]. Aby sporządzić odpowiednią postać leku, trzeba najpierw opracować ogólny i dający się łatwo programować sposób wytwarzania nośników substancji leczniczych, z których będą uwalniać się substancje czynne o żądanym profilu, w zależności od potrzeb pacjenta [7].

Metoda osadzania topionego materiału – FDM (*fused deposition modeling*)

Metoda FDM jest jedną z najczęściej wykorzystywanych technik druku 3D. Polega ona na otrzymywaniu modelu trójwymiarowego przez wytłaczanie termoplastycznego tworzywa i układaniu płaskich warstw z wół stopionego materiału. Włókno

Rycina 1. Schemat działania drukarki FDM

materiału (filament) użyte do wytworzenia modelu 3D przesuwane jest do dyszy ekstrudera głowicy drukującej przez dwie rolki, gdzie jest ono ogrzewane do ściśle kontrolowanej temperatury zapewniającej stopienie. Głowica drukująca nakłada pojedynczą warstwę o zaprogramowanym kształcie, będącym poziomym przekrojem poprzecznym modelu i we właściwym momencie wytłacza z dyszy stopiony filament z substancją czynną (API). Następnie głowica podnosi się (lub stół produkcyjny obniża się) o wysokość warstwy i analogicznie nakładana jest kolejna warstwa stopionego filamentu. Czynności te powtarzane są do momentu wytłoczenia ostatniej warstwy modelu (rycina 1). Zaletą tej metody jest możliwość wykonania modelu z kilku różnych API i polimerów, ponieważ istnieje możliwość zmiany filamentu w trakcie druku. Metoda FDM stosowana jest w badaniach i rozwoju postaci leków, w których polimery termoplastyczne i rozpuszczalne w wodzie zostały wykorzystane jako nośniki substancji leczniczych (tabela 1) [1, 8].

Podstawowym problemem w zastosowaniu metody FDM do otrzymywania tabletek jest opracowanie metody inkorporacji API do nośnika (filamentu). Stosowane są dwie metody: zanurzeniowa i wytłaczania na gorąco (ekstruzja na gorąco, *hot melt extrusion*, HME).

Metoda zanurzeniowa polega na moczeniu filamentu w nasyconym roztworze substancji czynnej. W wyniku dyfuzji, substancja czynna wraz z rozpuszczalnikiem wnika w struktury polimeru,

powodując jego pęcznienie i uplastycznienie. Zwykle czas moczenia wynosi 24 godziny. Po tym etapie impregnacji filament jest suszony w temperaturze 40–60°C [9, 10]. Podczas suszenia następuje odparowanie rozpuszczalnika, a filament powraca do swoich pierwotnych właściwości. Powodzenie późniejszego wydruku w znacznej mierze zależy od tego, czy w wyniku suszenia uzyska się filament o odpowiednich właściwościach, takich jak: twardość, łamliwość i średnica. W metodzie tej polimerowy filament nie może rozpuszczać się w rozpuszczalniku, w którym rozpuszczona jest substancja czynna, przy jednoczesnej rozpuszczalności w wodzie wymaganej do uwolnienia zainkorporowanej substancji czynnej.

Pierwszym zastosowanym polimerem, który spełniał powyższe wymagania, był alkohol poliwinylowy (PVA). W zastosowaniach pozafarmaceutycznych stosuje się go jako element podporowy przy druku złożonych modeli trójwymiarowych. Dotychczas do PVA udało się inkorporować takie substancje czynne, jak: fluoresceina, kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) i kwas 4-aminosalicylowy (4-ASA), prednizolon i kurkumina. Jako rozpuszczalnika używano metanolu lub etanolu [9, 10–12]. Podstawową wadą metody zanurzeniowej jest stosunkowo niska zawartość API w inkorporowanym filamencie (0,063–1,9%). Stopień inkorporacji zależy od rozpuszczalności API w rozpuszczalniku mieszaniny inkorporującej substancję leczniczą. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest to, że może być zastosowana jedynie do inkorporacji API rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach organicznych, które można usunąć z filamentu przez odparowanie [10].

Drugą metodą inkorporowania substancji czynnej do filamentu jest ekstruzja na gorąco (HME), polegająca na stopieniu substancji leczniczej z polimerem, a następnie uformowanie filamentu, który można zastosować do druku trójwymiarowego. Otrzymany ekstrudat może zawierać więcej API w porównaniu do filamentu inkorporowanego na drodze dyfuzji. Ponadto umożliwia uzyskanie jednolitego ekstrudatu. Jednak zastosowanie HME ograniczone jest do substancji odpornych na działanie wysokich temperatur [13].

HME zastosowano po raz pierwszy do wytworzenia filamentu w 2015 r. Zespół Goyanesa otrzymał włókno filamentu z mieszaniny zmielnego PVA i paracetamolu przez ekstruzję w temperaturze 180°C w jednoślismakowym ekstruderze wyposażonym w dysze o średnicy 1,75 mm [14]. Dzięki zastosowaniu HME możliwe było wykorzystanie szerokiego wachlarza polimerów stosowanych w farmacji, a także możliwość uzyskiwania stężeń API w filamencie sięgających 50%. Do otrzymania filamentów użyto pochodnych

metakrylanów (Eudragit RL, RS i E), hydroksypropylocelulozy SSL (HPC), Eudragit EPO, poliwinylopyrolidonu (PVP), etylocelulozy (EC), tlenku polietylenu (PEO), Kollicoat IR, octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy (HPMCAS), hydroksypropylocelulozy (HPC), hydroksypropylometylocelulozy (HPMC), Soluplus [15–19]. Badano także mieszaniny polimerów [20]. Większość z wymienionych polimerów wymaga dodatku plastyfikatora, substancji modyfikujących właściwości fizyczne ekstrudatu lub ułatwiających ekstruzję. Stosowane są takie substancje, jak: PEG 400, PEG 8000, PEG 6000, TEC, mikroceluloza krystaliczna, talk, trójfosforan wapnia, glicerol, Kolidon CL-F, stearynian magnezu, metylparaben [16–19, 21]. Jednym z kluczowych parametrów dla powodzenia procesu wydruku są odpowiednie właściwości mechaniczne (sztywność, odporność na zginanie) filamentu. W 2016 r. do oceny przydatności filamentów do druku 3D użyto analizatora tekstury. Sztywność wytłoczonych w procesie HME włókien badano w oparciu o wartości siły zrywającej i drogi zerwania. Dla optymalnego wydruku konieczne jest otrzymanie filamentu, który będzie się charakteryzował wysokim naprężeniem rozrywającym ($>2,941 \text{ g/mm}^2$), wysoką sztywnością i relatywnie dużą odległością zrywania ($>1 \text{ mm}$) [20].

Otrzymany polimer z API umieszcza się w głowicy drukarki i zgodnie z zaprogramowanym trójwymiarowym modelem następuje wydruk tabletki warstwa po warstwie. Temperatury konieczne do stopienia filamentu i uzyskania tabletek o powtarzalnych parametrach w większości przypadków oscylują w granicach $200\text{--}250^\circ\text{C}$, co nie pozostaje bez wpływu na zainkorporowaną substancję czynną [9–12, 16]. Część z zastosowanych API ulega degradacji podczas wydruku. W przypadku kurkuminy potwierdzono, że stopień degradacji wzrasta w miarę zwiększania temperatury wydruku [10, 12]. Opracowanie formułacji z wykorzystaniem pochodnych metakrylanowych pozwoliło na zredukowanie temperatury wydruku do $120\text{--}160^\circ\text{C}$, a w przypadku PVP do 110°C [15–19].

Druk 3D pozwala swobodnie formować kształt (rycina 2), a także stopień wypełnienia

Tabela 1. Zestawienie substancji czynnych i polimerów wykorzystanych do druku tabletek 3D

API	Polimer	Piśmiennictwo
metoda zanurzeniowa		
Fluoresceina	PVA	[9]
5-ASA	PVA	[10]
4-ASA	PVA	[11]
Prednizolon	PVA	[12]
Kurkumina	PVA	[14]
Paracetamol	PVA	[15]
Teofilina	Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit E, HPC SSL	[15]
ekstruzja na gorąco (HME)		
Paracetamol	PVA	[25]
Kofeina	PVA	[24]
Glipizyd	PVA	[24]
5-ASA		
Kaptopryl	Eudragit EPO	[16]
Prednizolon		
Teofilina		
Dipiramidol	PVP	[17]
Teofilina		
Otoczka bez API	Eudragit L100–55	
Budezonid	PVP	[18]
Diklofenak (sól sodowa)		
Placebo	EC, Eudragit RL, PEO, Eudragit L, HPMCAS, HPC, HPMC, PVA, Soluplus	[19]
Furosemid	Kollicoat IR	
	HPMC E5 + EC N14	
	HPMC E5 + HPC EF	
Placebo	HPMC E5 + Soluplus	[20]
	HPMC E5 + Eudragit L100	
	EC N14 + Eudragit L100	
	HPMCAS LG	
Paracetamol	HPMCAS MG	[21]
	HPMCAS HG	
Domperidon	HPC	[22]
Deflazakort	Eudragit RL100	[26]
	polikaprolakton (PCL)

Rycina 2. Modele tabletek w kształcie sześcianu, piramidy, walca, kuli i torusa [14]

Rycina 3. Przekrój modeli tabletek o wypełnieniu 10%, 50% i 90%, zawierające fluoresceinę

Rycina 4. Przekrój tabletki wielowarstwowej i DuoCaplet [23]

drukowanego modelu (**rycina 3**). Modyfikując te parametry, można wpływać na zmianę wielkości dawki API w gotowej postaci [9–12, 15]. Dodatkowo, zmniejszając stopień wypełnienia tabletki poniżej 60%, możliwe jest uzyskanie tabletek flotacyjnych [12, 22].

Druk z kilku filamentów jednocześnie umożliwia uzyskiwanie tabletek zawierających kilka substancji czynnych. Przy użyciu FDM wydrukowano tabletkę wielowarstwową z ułożonymi na przemian warstwami paracetamolu i kofeiny o grubości 1 mm oraz tabletkę DuoCaplet, składającą się z rdzenia zawierającego jedną API o kształcie kapsułki, który został pokryty płaszczem zawierającym drugą API (tabletko w tabletko) (**rycina 4**) [18, 23, 24].

Tabletki otrzymane z PVA charakteryzują się przedłużonym czasem uwalniania. Pod wpływem środowiska wodnego PVA pęcznieje, tworząc barierę pomiędzy płynem akceptorowym a rdzeniem. Stąd szybkość uwalniania zależy od szybkości erozji tabletki, a także dyfuzji API przez powstałą barierę PVA [25]. Uwalnianie API z tabletek na bazie Eudragitu E i HPC SSL odbywa się szybko, natomiast z tabletek na bazie polimerów Eudragit RL, RS oraz ich mieszaniny (1:1) uwalnianie ulega przedłużeniu. Na **rycynie 5** przedstawiono krzywe uwalniania teofiliny z poszczególnych polimerów [15].

Porównując tabletki o jednakowym kształcie, zawierające różne dawki tej samej API, wykazano, że substancje czynne uwalniane są szybciej z formułacji zawierających większe dawki substancji czynnej. Sytuację można wytłumaczyć mniejszą zawartością PVA w formułacjach zawierających większe ilości API [25].

Rycina 5. Szybkie uwalnianie teofiliny z polimerów Eudragit E i HPC SSL oraz przedłużone uwalnianie teofiliny z polimerów Eudragit RL, Eudragit RS i ich mieszaniny 1:1 [15]

Tabletki DuoCaplet mogą znaleźć zastosowanie w wytwarzaniu postaci leków o kontrolowanym lub opóźnionym profilu uwalniania. W systemie tym jako pierwsza uwalniana jest API z warstwy zewnętrznej, a API z warstwy wewnętrznej uwalniana jest po całkowitym rozpuszczeniu warstwy zewnętrznej. Uzyskanie pożądanego profilu uwalniania można osiągnąć, modyfikując grubość warstw. Forma ta pozwala na podanie w jednej tabletki substancji leczniczych niezgodnych chemicznie [23, 24]. Ponadto możliwe jest opłaszczenie polimerowego rdzenia z API powłoką nierozpuszczalną w kwaśnym środowisku żołądka. W przedstawionym modelu polimerem tworzącym rdzeń tabletki z API był PVP, natomiast do utworzenia powłoki zastosowano Eudragit L100-55. Otrzymane tabletki poddawano badaniom uwalniania w środowisku kwaśnym, a następnie w buforze fosforanowym. Satysfakcjonujące efekty uzyskano przy grubości powłoki 0,52–0,87 µm, gdzie w fazie żołądkowej w ciągu 120 minut uwalniało się do płynu akceptorowego <3% substancji czynnej, natomiast w fazie buforu uwalnianie przebiegało dwufazowo, relatywnie wolno w pierwszych 45 minutach, a następnie szybko w kolejnych 45 minutach [18].

Nowe podejście otrzymywania tabletek na drodze druku 3D zaproponowali Beck i wsp., którym do matrycy polimerowej udało się zainkorporować deflazakort w postaci polimerowych nanokapsulek [26]. Filament tworzący w oparciu o dwa polimery: Eudragit RL100 (ERL) lub polikaprolakton (PCL) z lub bez mannitolu, jako czynnika tworzącego pory. Z otrzymanych filamentów wydrukowano polimerowe matryce. Osobno, na drodze depozycji międzyfazowej z użyciem Eudragitu RS100, przygotowano zawieszinę nanokapsulek zawierających API, uzyskując 0,458 mg substancji czynnej w mililitrze. Efektywność enakapsulacji oznaczono na poziomie 80,8%. Otrzymane matryce były zanurzane w zawieszinie nanokapsulek na 24 godziny, a następnie suszone w temperaturze 50 °C przez kolejną dobę. Ilość API w tabletkach zależna była od zastosowanego polimeru. Tabletki z ERL charakteryzowały się większą zawartością API w porównaniu z tabletkami PCL, co należy tłumaczyć mniejszą podatnością PCL na erozję i pęcznienie w porównaniu z ERL. Obecność 10% mannitolu w tabletkach z PCL nie wpłynęła na zwiększenie zawartości leku w tabletkach. Dopiero zwiększenie stężenia mannitolu do 30% spowodowało wzrost zawartości z 0,0624% do 0,1040%. W przypadku tabletek ERL ilość zainkorporowanego leku w tabletkach zawierających 10% mannitolu była ok. 1,5 razy większa niż w polimerze bez składnika porotwórczego. Ilość zaabsorbowanego leku była większa niż przewidywano na podstawie masy tabletek po impregnacji

i objętości zaabsorbowanej zawiesziny podczas namaczania (szczególnie dla tabletek z PCL), co dowodzi, że za wnikanie API do wnętrza matrycy nie jest odpowiedzialna jedynie bierna absorpcja [26].

Podsumowanie

Przedstawiony przegląd literatury pokazuje, jak szerokim i ciekawym obszarem badań jest możliwość wykorzystania druku 3D do wytwarzania doustnych postaci leku. W ciągu zaledwie 4 lat od pierwszej publikacji wykorzystującej druk FDM uzyskano filamenty, które z powodzeniem posłużyły do druku tabletek (tabela 1). Należy podkreślić, że otrzymywane w ostatnich latach filamenty metodą HME wykonywane są w standardzie farmaceutycznym. Metodą FDM otrzymano tabletki o natychmiastowym, przedłużonym i modyfikowanym uwalnianiu, a także zainkorporowano do ich wnętrza API w postaci nanokapsulek. Druk tabletek 3D wymaga wyjaśnienia wielu niewiadomych, takich jak: występujące interakcje pomiędzy składnikami formulacji, trwałość API w polimerze, właściwości fizykochemiczne API w polimerze, wpływ przemian struktur substancji czynnych z krystalicznych w amorficzne. Ważne jest także poszukiwanie nowych polimerów o niższych temperaturach topnienia dla zapobiegania termicznej degradacji API podczas druku.

Otrzymano: 2017.01.26 · Zaakceptowano: 2018.02.13

Piśmiennictwo

1. Gross B.C., Erkal J.L., Lockwood S.Y., Chen C., Spence D.M.: Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Analytical Chemistry* 2014, 86(7): 3240–3253.
2. Alomari M., Mohamed F.H., Basit A.W., Gaisford S.: Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. *International Journal of Pharmaceutics* 2015, 494(2): 568–577.
3. Khaled S.A., Burley J.C., Alexander M.R., Yang J., Roberts C.J.: 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics* 2015, 494(2): 643–650.
4. Arain F.A., Kuniyoshi F.H., Abdalrhim A.D., Miller V.M.: Sex/gender medicine. The biological basis for personalized care in cardiovascular medicine. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2009, 73(10): 1774–1782.
5. Bates S.: Progress towards personalized medicine. *Drug Discovery Today* 2010, 15(3–4): 115–120.
6. Prasad L.K., Smyth H.: 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016, 42(7): 1019–1031.
7. Sun Y., Soh S.: Printing Tablets with Fully Customizable Release Profiles for Personalized Medicine. *Advanced Materials* 2015, 27(47): 7847–7853.
8. Alhnan M.A., Okwuosa T.C., Sadia M., Wan K.-W., Ahmed W., Arafat B.: Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research* 2016, 33(8): 1817–1832.
9. Goyanes A., Buanz A.B.M., Basit A.W., Gaisford S.: Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2014, 476(1–2): 88–92.
10. Goyanes A., Buanz A.B.M., Hatton G.B., Gaisford S., Basit A.W.: 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015, 89: 157–162.

11. Skowrya J., Pietrzak K., Alhnan M.A.: Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 68: 11–17.
12. Tagami T., Fukushige K., Ogawa E., Hayashi N., Ozeki T.: 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2017, 40(3): 357–364.
13. Włodarski K., Sawicki W.: Innowacyjny proces ekstruzji na gorąco (Hot Melt Extrusion) w technologii stałej postaci leku. (Hot melt extrusion as an innovative process in solid dosage form technology). *Farmacja polska* 2013, 69(4): 253–260.
14. Goyanes A., Robles Martinez P., Buanz A., Basit A.W., Gaisford S.: Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2015, 494(2): 657–663.
15. Pietrzak K., Isreb A., Alhnan M.A.: A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015, 96: 380–387.
16. Sadia M., Sośnicka A., Arafat B., Isreb A., Ahmed W., Kelarakis A., Alhnan M.A.: Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2016, 513(1–2): 659–668.
17. Okwuosa T.C., Stefaniak D., Arafat B., Isreb A., Wan K.-W., Alhnan M.A.: A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharmaceutical Research* 2016, 33(11): 2704–2712.
18. Okwuosa T.C., Pereira B.C., Arafat B., Cieszyńska M., Isreb A., Alhnan M.A.: Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharmaceutical Research* 2017, 34(2): 427–437.
19. 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. *International Journal of Pharmaceutics* 2016, 509(1–2): 255–263.
20. Zhang J., Feng X., Patil H., Tiwari R.V., Repka M.A.: Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 519(1–2): 186–197.
21. Goyanes A., Fina F., Martorana A., Sedough D., Gaisford S., Basit A.W.: Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 527(1–2): 21–30.
22. Chai X., Chai H., Wang X., Yang J., Li J., Zhao Y., Cai W., Tao T., Xiang X.: Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intra-gastric Floating Delivery of Domperidone. *Scientific Reports* 2017, 7, nr 2829.
23. Goyanes A., Wang J., Buanz A., Martínez-Pacheco R., Telford R., Gaisford S., Basit A.W.: 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Molecular Pharmaceutics* 2015, 12(11): 4077–4084.
24. Li Q., Wen H., Jia D., Guan X., Pan H., Yang Y., Yu S., Zhu Z., Xiang R., Pan W.: Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 525(1): 5–11.
25. Goyanes A., Kobayashi M., Martínez-Pacheco R., Gaisford S., Basit A.W.: Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *International Journal of Pharmaceutics*. Listopad 2016, 514(1): 290–295.
26. Beck R.C.R., Chaves P.S., Goyanes A., Vukosavljevic B., Buanz A., Windbergs M., Basit A.W., Gaisford S.: 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 528(1–2): 268–279.