Wykorzystanie technologii druku 3D metodą FDM w otrzymywaniu leków pediatrycznych

Marta Kozakiewicz¹, Anna Junak¹, Anna Gołkowska¹, Aleksandra Dyba¹, Karol P. Nartowski¹

¹Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Marta Maria Kozakiewicz, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska; e-mail: marta.kozakiewicz@umed.wroc.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.04.06

Zaakceptowano: 2021.05.02

Opublikowano on-line: 2021.05.06

DOI

10.32383/farmpol/136332

ORCID

Marta Maria Kozakiewicz

(ORCID id: 0000-0001-8822-126X)

Anna Maria Junak (ORCID id: 0000-0001-5370-4181)

Anna Magdalena Gołkowska

(ORCID id: 0000-0003-4422-1246)

Aleksandra Jowita Dyba (ORCID id: 0000-0002-2731-0581)

Karol Przemysław Nartowski

(ORCID id: 0000-0003-1915-5195)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Application of FDM 3D printing technology in the formulation of pediatric drugs

Conventional methods of mass-production of drugs cannot fulfill all the key characteristics that affect the efficacy of pharmacotherapy. Considering that genetic factors and environmental conditions of the individual patient can affect the effectiveness of the therapy formulation of personalized medicines can successfully enhance the quality of life of the patients as well as reduce the risk of side effects. This is particularly important for the pediatric population due to the diversity of the group, especially because of the significant physical and developmental disparities between newborns and teenagers. Following the approval of the first 3D printed tablets by the U.S. Food and Drug Administration in 2015, 3D printing of drug formulations became a promising tool for preparing personalized medicines. Favorable price aspect, ability to manufacture drugs on a small scale, customization of dose, shape, and release profile have given 3D printing a great chance to revolutionize the pharmaceutical market. Fused Deposition Modeling (FDM) uses thermoplastic polymers forced through the printer nozzle at a temperature above melting or softening of the polymer filaments enabling an operator to control both the shape, size, and internal structure of the printed object. On the other hand, the biggest challenge for the implementation of this method in the pharmaceutical environment is the lack of commercially available pharmaceutical-grade filaments. To overcome such an obstacle a Hot-Melt Extrusion process (HME) can be applied providing drug-incorporated filaments of pharmaceutical quality. The findings indicate that FDM 3D printing coupled with HME is a feasible option for manufacturing new drug formulations in a variety of shapes and doses and this technique could advance the development of tailored pediatric medicines. This manuscript summarizes and addresses the current state of knowledge, as well as the critical aspects that must be considered, in order to expand the application of FDM 3D printing as a viable manufacturing option for pediatric drugs.

Keywords: 3DP, hot-melt extrusion, pediatric population, personalized medicine, additive manufacturing.

© Farm Pol, 2021, 77(4): 251–261

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się coraz większe zainteresowanie medycyną spersonalizowaną poszukując metod wytwarzania produktów leczniczych, które będą w stanie sprostać jej oczekiwaniom. Rosnąca wiedza z dziedzin takich jak farmakogenetyka, farmakogenomika, biologia molekularna w połączeniu z najnowszymi technologiami pozwala na zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii oraz na ograniczenie stosowania reguły „One Size Fits All” (Jeden Rozmiar dla Wszystkich, lek uniwersalny), która jest idealnym przykładem produkcji leków w skali przemysłowej [1]. Uwzględnienie w farmakoterapii czynników genetycznych oraz różnic międzyosobniczych indywidualnego pacjenta wpływa na skuteczność terapii, i w efektywny sposób może poprawić jakość życia, zmniejszając ryzyko działań niepożądanych przy jednoczesnej redukcji kosztów leczenia. Eliminacja metody prób i błędów oraz dobór terapii ze szczególnym uwzględnieniem patomechanizmu choroby zmniejsza liczbę powikłań, co z kolei powoduje zmniejszenie kosztów leczenia. Medycyna spersonalizowana jest szczególnie ważna dla pacjentów cierpiących z powodu schorzeń rzadkich lub w grupach wiekowych, dla których prowadzenie badań klinicznych jest ograniczone (np. populacja pediatryczna), czyniąc po analizie koniecznych nakładów, poszukiwanie

rozwiązań terapeutycznych dla tych grup pacjentów nieopłacalnym dla koncernów farmaceutycznych [2].

Kompleksowym rozwiązaniem pozwalającym na wdrożenie rozwiązań medycyny spersonalizowanej, spełniającym jej kryteria, może stać się implementacja technologii druku 3D do wytwarzania na potrzeby terapii postaci leku o wymaganych, założonych cechach. Niskie koszty, możliwość wytwarzania leków na małą skalę, swobodne dostosowanie dawki, kształtu oraz profilu uwalniania czyni technologie druku przestrzennego szansą na zrewolucjonizowanie rynku farmaceutycznego. Możliwość indywidualizacji właściwości postaci leku jest szczególnie istotna w przypadku przygotowania postaci leków dla populacji pediatrycznej. Brak na rynku farmaceutycznym preparatów gotowych, zawierających odpowiednio dostosowane dawki substancji aktywnych do szerokiej grupy wiekowej pacjentów, ich często niekorzystny wygląd i smak czy brak wygodnej i nie stwarzającej ryzyka błędnego dawkowania aplikacji, ogranicza możliwości terapeutyczne w stosowaniu dostępnych produktów w populacji pacjentów pediatrycznych. Rozwiązaniem dla każdego z tych aspektów może okazać się wytwarzanie leków z wykorzystaniem technologii druku 3D metodą FDM.

Technologia druku 3D, zaliczana do grupy metod określanych jako wytwarzanie addytywne,

Rycina 1. Proponowany przez Mistry i wsp. [3] algorytm wyboru postaci leku odpowiedniej do wieku.

Figure 1. The algorithm proposed by Mistry et al [3] for selecting an age-appropriate drug formulation.

Rycina 2. Schemat procesu wytwarzania doustnych postaci leku wykorzystując ekstruzję topliwą oraz druk 3D typu FDM
A. Wytworzenie filamentu podczas ekstruzji topliwiej. B. Projektowanie kształtu postaci leku. C. Proces druku.

Figure 2. Schematic presentation for manufacturing oral drug dosage forms using Hot Melt Extrusion (HME) and FDM 3D printing
A. Fabrication of the filament during HME B. Designing the shape of the drug form. C. Printing process.

jest procesem polegającym na drukowaniu obiektu warstwa po warstwie z wykorzystaniem projektowania wspomaganego komputerowo CAD (ang. *Computer Aided Design*) [4]. Najczęściej stosowaną metodą jest Osadzanie Topionego Materiału (ang. *Fused Deposition Modeling*, FDM), wykorzystującą termoplastyczne polimery. Drukarka 3D zaopatrzona jest w dwie przeciwbieżne rolki podające filament do strefy grzewczej dyszy, gdzie materiał jest stapiany i wyciskany przez nią na platformę roboczą. Komercyjnie stosowanymi polimerami do produkcji filamentów w technologii FDM są polilaktydy (PLA) oraz terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS) [5]. W przypadku wykorzystania tej technologii do otrzymywania produktów leczniczych, wymagane są filamenty o jakości farmaceutycznej z inkorporowaną substancją czynną, a ich przygotowanie jest jednym z pierwszych etapów produkcji leku przed wydrukiem. W tym celu wykorzystywany jest proces ekstruzji topliwiej, który umożliwia otrzymanie filamentu z substancją leczniczą inkorporowaną w matrycy polimerowej zgodnie ze schematem przedstawionym na **rycinie 2A**. W procesie wytwarzania postaci leku w technologii druku 3D możemy wyodrębnić następujące podstawowe jego etapy [6]:

- projekt postaci leku za pomocą programu graficznego z wykorzystaniem projektowania wspomaganego komputerowo CAD;
- przygotowanie oraz analiza fizykochemiczna używanych materiałów. Opracowanie składu mieszanek;
- przygotowanie filamentów za pomocą ekstruzji topliwiej. Analiza fizykochemiczna wytworzonych materiałów;
- druk 3D.
- procesy poprodukcyjne, tj.: chłodzenie, suszenie, pakowanie.

Ekstruzja topliwa (ang. *Hot Melt Extrusion*, HME)

Terminem ekstruzji topliwiej określamy proces ciągły wytłaczania mieszanki surowych materiałów, za pomocą jedno- lub dwuślimakowych wytłaczarek w kontrolowanych warunkach temperatury oraz ciśnienia, prowadzący do otrzymania jednorodnego materiału. Proces prowadzony jest w zakresie temperatur wyższych o 15–60°C od temperatury zeszklenia (T_g) lub temperatury topnienia (T_m) zastosowanych materiałów [7]. Wytłaczanie na gorąco, wykorzystywane w produkcji tworzyw sztucznych, znalazło również zastosowanie

Tabela 1. Zestawienie przykładów wykorzystania HME w farmacji.

Table 1. Overview of applications of HME in pharmacy.

Wykorzystanie HME w farmacji [8]	Przykład
Maskowanie smaku	Osadzenie paracetamolu w nośnikach Eudragit EPO lub Kollidon VA64 jako przykład skutecznego sposobu maskowania smaku [10].
Poprawa szybkości rozpuszczania i dostępności farmaceutycznej słabo rozpuszczalnych leków	Zauważalna poprawa szybkości rozpuszczania oraz dostępności farmaceutycznej indometacyny lub fenofibratu, substancji należących do II klasy według BCS, z otrzymanego w technologii HME nośnika [11].
Wytwarzanie amorficznych stałych rozprożeń (ASD)	Otrzymywanie stabilnego ASD, z którego substancja czynna uwalniała się dwukrotnie wyższą szybkością w porównaniu do tabletek z krystaliczną formą API, z korzystnym przeniesieniem procesu wytwarzania w technologii HME ze skali laboratoryjnej do skali przemysłowej [12].
Wytwarzanie nanonośników	Wyprodukowanie nanostrukturalnych nośników lipidowych [13].

w przemyśle farmaceutycznym ze względu na prostotę, powtarzalność oraz szybkość wytwarzania postaci leku [8]. Do zalet opisywanej metody zalicza się również możliwość wykorzystania polimerów o odmiennych właściwościach fizykochemicznych jako nośników dla substancji czynnej, np. w celu uzyskania kontrolowanego uwalniania substancji czynnej z postaci leku, ograniczenie zużycia rozpuszczalników organicznych oraz elastyczność dostosowania dawki substancji czynnej [9]. Przykłady wykorzystania technologii HME w farmacji zostały przedstawione w tabeli 1.

Produkcja homogennych układów substancja czynna/polymer wewnątrz cylindra i możliwość uformowania przetopionej masy za pomocą dyszy we wrzeciono o określonej średnicy, wskazuje na możliwość produkcji w technologii HME niekomercyjnych filamentów, które mogą być wykorzystywane w druku 3D.

Mieszaniny składowe, stosowane do produkcji filamentów polimerowych posiadających po przetworzeniu odpowiednie właściwości fizykochemiczne, oprócz substancji czynnej oraz polimeru bardzo często zawierają substancje modyfikujące plastyczność filamentu, czyli plastyfikatory. Dodatek plastifikatora na skutek interakcji z łańcuchem polimerowym powoduje zmiękczenie filamentu, prowadząc do wzrostu jego elastyczności i pozwalając na obniżenie temperatury prowadzenia procesu przetwarzania poprzez efektywne obniżenie temperatury przejścia szklistego lub temperatury

topnienia. Najczęściej stosowanymi plastifikatorami w technologii postaci leku są: estry kwasu cytrynowego (cytrynian trietylu), estry kwasów tłuszczowych (stearynian butylu), pochodne glikolu (glikol polietylenowy), alkohole wielowodorotlenowe (mannitol, sorbitol) [7]. Innym sposobem obniżenia temperatury procesu ekstruzji i adaptacji otrzymanego produktu do dalszego przetwarzania w druku 3D jest wykorzystanie niskotopliwych materiałów polimerowych w połączeniu z wysokotopliwymi substancjami leczniczymi. Procedurę tę zastosowano w pracy Pietrzak i wsp. [14], gdzie połączono wysokotopliwą teofilinę ($T_m = 273^\circ\text{C}$) z polimerami metakrylowymi (Eudragit E, RL oraz RS) o niskich wartościach T_g równych odpowiednio 57°C , 63°C oraz 64°C , umożliwiając stały wypływ filamentu z dyszy drukarki w temperaturze przetwarzania około 170°C , a następnie szybkie zestalanie wydrukowanej struktury w temperaturze pokojowej.

Mechanizm podawania filamentu w drukarce wymaga, aby stosowany materiał posiadał odpowiednie właściwości mechaniczne. Nierówna średnica na całej długości filamentu może powodować znaczące zmiany masy wyprodukowanych wydruków. Zbyt mała plastyczność skutkuje łamaniem filamentu w dyszy drukarki, a nadmierna plastyczność może powodować nawijanie materiału na rolki podające w drukarce. Do symulacji sił, które działają na filament wewnątrz drukarki, można wykorzystać analizator tekstury. Badane filamente poddawane są testowi zginania nazywanego „3-point bending test” (Test zginania w 3 punktach), podczas którego analizator wyposażony w pierścień bada ich sprężystość i wytrzymałość na rozciąganie (rycina 3). Urządzenie podczas analizy materiału tworzy krzywą siły i odległości, rysując profil elastyczności, na którego podstawie można ocenić trwałość filamentu oraz przewidzieć jego zachowanie podczas druku [15, 16].

Projektowane do przetwarzania mieszaniny składowe należy poddać analizie strukturalnej w celu określenia interakcji pomiędzy poszczególnymi składnikami. Układy polimer/substancja czynna/plastifikator mogą tworzyć wiązania

Rycina 3. Schemat przedstawiający test zginania w 3 punktach.

Figure 3. Schematic diagram of the ‘3- point bending test’.

wodorowe bądź oddziaływania jonowe dipol-dipol czy Van der Waalsa, wpływające na późniejsze właściwości otrzymywanego ekstrudatu. Identyfikacji powstałych oddziaływań można dokonać m.in. za pomocą spektroskopii widma interferencyjnego z transformacją Fouriera (ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, FTIR), metody stosowanej do analizy interakcji promieniowania elektromagnetycznego z zakresu podczerwieni od 4000 do 400 cm⁻¹, przedstawiając widma oscylacyjne, których ocena pozwala na określenie charakterystycznych grup funkcyjnych występujących w analizowanych związkach [17]. Interpretacja widm pozwala na określenie typów tworzonych wiązań chemicznych oraz identyfikację charakteru zachodzących interakcji oraz oddziaływań.

Ze względu na często wysoką temperaturę przetwarzania, wykorzystywaną w procesach ekstruzji oraz w druku 3D metodą FDM, istotne jest określenie stabilności termicznej formulacji mieszanin. Wykonując analizę termogravimetryczną (ang. *Thermogravimetric Analysis*, TGA), można określić zmianę masy materiałów w funkcji temperatury w kontrolowanych warunkach atmosfery. Pozwala to na oznaczenie ubytku lub przyrostu masy oraz umożliwia określenie stabilności termicznej badanej mieszaniny w zaplanowanym do przetwarzania zakresie temperatury [18]. Wykorzystywane materiały powinny wykazywać stabilność fizykochemiczną nie tylko podczas trwania procesu, ale również w trakcie długotrwałego przechowywania, co potwierdzić należy w badaniach stabilności prowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH Q1A(R2) [19]. Stabilność substancji czynnej w otrzymanych materiałach należy rozumieć zarówno jako stabilność chemiczną, tj. brak produktów rozkładu w otrzymanym ekstrudacie, oraz jako stabilność fizyczną inkorporowanego API, tj. określenie struktury substancji inkorporowanej w nośniku (amorficzna lub krystaliczna) i monitorowanie przemian fazowych zachodzących w nośniku podczas procesu druku 3D oraz w trakcie późniejszego przechowywania. W przypadku procesów technologicznych wykorzystujących metody termiczne, tj. ekstruzję topliwą czy druk 3D metodą FDM, analiza występowania produktów rozpadu, jak i określenie stabilności fizycznej otrzymanych materiałów jest kluczowe dla zapewnienia odpowiedniej jakości produktu. Analizę produktów rozpadu standardowo określa się z wykorzystaniem metod wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) lub w metodach łączonych (np. LC-MS) wykorzystujących zdolności rozdzielcze chromatografii cieczowej do separacji składników z jednoczesnym zastosowaniem spektrometrii mas do analizy powstałych związków, która dostarcza zarówno informacji strukturalnej, jak i umożliwia ilościowe

określenie zawartości poszczególnych składników [20]. Należy wspomnieć, że w sytuacji gdy substancja czynna występuje w przetworzonym materiale w formie krystalicznej, jest bardziej stabilna od jej odmiany amorficznej, a jej rekrytalizacja podczas przechowywania czy transformacja do innych odmian polimorficznych o często różniących się właściwościach, jest ograniczona. Z drugiej jednak strony amorficzna forma substancji czynnej w formulacji znacząco poprawia jego rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania. Do określenia struktury materiału wykorzystuje się rentgenowską dyfraktoometrię proszkową (ang. *Powder X-Ray Diffraction*, PXRD), której wynik pomiaru w zależności od stanu sieci krystalicznej ciała stałego jest w dyfraktogramie rejestrowany w postaci poszerzenia pasm dyfrakcyjnych, a obserwowane tzw. „halo” odpowiada całkowicie amorficznej formie substancji, co związane jest z zanikiem uporządkowania dalekiego zasięgu (**rycina 4**). Zastosowanie PXRD pozwala na analizę mieszanin wielofazowych oraz na ilościowe oznaczenie krystaliczności materiałów [7, 8]. Wykorzystanie przez Palekar i wsp. rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej pozwoliło na potwierdzenie stabilności formy amorficznej otrzymanych filamentów oraz, kolejno, w dalszym etapie minitabletki (ang. *Minicaplets*) [21]. Autorzy z wykorzystaniem ekstruzji na gorąco wytwarzali filamenty zawierające baklofen inkorporowany w matrycy z polialkoholu winylowego (PVA) z dodatkiem sorbitolu, a następnie z otrzymanego filamentu wydrukowali minitabletki o trzech różnych średnicach: 5 mm, 7,5 mm i 10 mm, czterech wzorach wypełnienia, tj.: sześciokątne, liniowe, typu „sharkfill”, rombów i trzech różnych stopniach wypełnienia, odpowiednio 30%, 65% i 100%. Analiza PXRD umożliwiła w przypadku wymienionych badań zaobserwowanie przekształcenia semikrystalicznego PVA oraz krystalicznego sorbitolu i baklofenu w postać amorficzną zarówno w filamentach, jak

Rycina 4. Przykład dyfraktogramu proszkowego PXRD rejestrowanego dla substancji czynnej: A. w formie amorficznej B. w formie krystalicznej.
Figure 4. Example of PXRD powder diffraction pattern recorded for an active substance: A. in amorphous form B. in crystalline form.

i otrzymanych minitabletkach. Stabilność baklofenu w filamentach w formie amorficznej potwierdzono ponownie po 90 dniach przechowywania, obserwując tzw. „halo” na zarejestrowanym dyfrakto gramie proszkowym.

Istotnymi czynnikami wpływającymi na jakość finalnego produktu jest określenie rozpuszczalności oraz mieszalności składników w układzie substancja czynna–polimer [9]. Mieszalność substancji czynnej z substancjami pomocniczymi może być szacowana poprzez obliczenie parametru rozpuszczalności (δ), służącego do określenia parametru interakcji Flory–Huggins’a (F–H) przy uwzględnieniu zmiany energii swobodnej dla układu substancja czynna–polimer. Powyższy model matematyczny wykorzystuje termodynamikę mieszania roztworów polimerów, pozwalając jednocześnie na wyliczenie entropii mieszania oraz entalpii wzajemnych oddziaływań, a poprzez zrozumienie nieidealnej mieszalności składowych na określenie stabilności układu w czasie przechowywania [22, 23]. Przykładowo Tian i wsp. [24] zaprezentowali wykorzystanie diagramów fazowych, przygotowanych na podstawie teorii Flory–Huggins’a, do skutecznego przewidywania rozpuszczalności i mieszalności substancji czynnej w potencjalnie wybranych polimerach. Ułatwiło to formułowanie składu mieszanek substancji czynnej z polimerem, tworzonych w celu produkcji stałych amorficznych dyspersji przy użyciu ekstruzji topliwej.

Kolejnym elementem projektowania procesu jest określenie właściwości termicznych stopionego materiału w celu przewidywania jego zachowania podczas wytłaczania. Polimer powinien wykazywać zdolność do łatwej deformacji wewnątrz cylindra wytłaczarki oraz cechować się dobrymi właściwościami płynięcia. Do teoretycznego obliczenia temperatury zeszklenia mieszanin amorficznych możemy wykorzystać równanie Gordona–Taylora, pozwalające na oszacowanie zmiany temperatury zeszklenia w zależności od składu mieszanin polimerowych oraz dostosować ilość dodawanego plastifikatora [8].

Równanie Gordona–Taylora [25]:

$$T_{g, \text{mix}} \approx \frac{[\omega_1 \cdot T_{g,1} + K \cdot \omega_2 \cdot T_{g,2}]}{[\omega_1 + K \cdot \omega_2]}$$

gdzie:

$T_g, T_{g, \text{mix}}$ – temperatura zeszklenia składników i mieszaniny,

Ω – udział masowy składnika,

K – parametr dopasowania.

Doświadczalnie temperaturę topnienia bądź temperaturę przejścia szklistego badanego materiału można wyznaczyć za pomocą różnicowej kalymetrii skaningowej (ang. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC). Jest to technika służąca do pomiaru

zmiany różnicy przepływu ciepła podczas ogrzewania lub chłodzenia pomiędzy próbką badaną i próbką referencyjną [18]. Zestawienie substancji leczniczych z różnych grup terapeutycznych stosowanych w pediatrii wraz z ich temperaturami topnienia, temperaturami rozkładu oraz dawkowaniem przedstawiono w tabeli 2.

Nowoczesne oraz kompleksowe podejście do aspektu przewidywania mieszalności, jak również określania temperatury procesu ekstruzji i druku 3D zostało przedstawione w pracy Elbadawi i wsp. [26]. Autorzy zaprezentowali kalkulator M3DISEEN, wykorzystujący sztuczną inteligencję oraz programy samouczące się, których zastosowanie pozwala przewidzieć wymienione parametry w krótkim czasie, umożliwiając przyspieszenie projektowania i wytwarzania leków z wykorzystaniem druku 3D.

Druk przestrzenny FDM

Przełomowym momentem dla rozwoju technologii druku 3D w aspekcie możliwości jej zastosowania w indywidualizacji farmakoterapii było zarejestrowanie w 2015 r. przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) pierwszego produktu leczniczego wytworzonego z wykorzystaniem drukarki 3D w innowacyjnej metodzie tzw. Zip Dose. Wspomniany produkt Spritam® firmy Aprelia Pharmaceuticals zawierający lewetyracetam w postaci tabletki ODT (ang. *Orally Disintegrating Tablets*), ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest stosowany w leczeniu napadów padaczki u dorosłych i dzieci. Wykorzystanie metody druku 3D w tym przypadku pozwoliło na wytworzenie porowatej struktury nośnika, która skróciła czas rozpadu otrzymanej formy do kilku sekund, przy jednocześnie niewielkiej ilości wymaganego płynu i dużej zawartości substancji czynnej, wynoszącej 1000 mg [27].

Pacjenci pediatryczni ze względu na intensywny wzrost, zmiany wagi czy odmienności na etapie wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu, wymagają ciągłego dostosowywania farmakoterapii do zmieniających się cech fizjologicznych. Traktowanie populacji pediatrycznej jako „małych dorosłych” oraz wewnętrzny podział tej grupy jedynie ze względu na wiek wydaje się być zbyt ogólnym przyjętym kryterium. Skuteczna farmakoterapia w przypadku populacji pediatrycznej uwzględnia wszystkie elementy na nią wpływające, m.in.: aktualny stan rozwoju fizjologicznego, płeć oraz dojrzałość narządów płciowych, masę oraz wzrost czy preferencje osobnicze. Zaprojektowanie leków dla tak heterogenicznej populacji wiąże się z koniecznością modyfikacji formuacji i dostosowania ich cech do odpowiedniej grupy wiekowej [28, 29].

Tabela 2. Zestawienie substancji leczniczych z różnych grup terapeutycznych stosowanych w pediatrii.

Table 2. Overview of therapeutic substances from different therapeutic groups used in pediatrics.

Lek Wiek dziecka* Temperatura topnienia (T _m)/ Temperatura rozkładu (T _r)**	DAWKI*	INFORMACJE DODATKOWE*
LEKI KARDIOLOGICZNE		
Metoprolol Powyżej 6 r.ż. T _m = 120°C T _r = 152–155°C	Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc., nie więcej niż 50 mg, podawana raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 mg/kg mc. w przypadku braku odpowiedzi na lek w dawce 1 mg/kg mc.	Brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dostępne dawki w Polsce: 50 mg, 100 mg.
Propranolol Od 5 r.ż. T _m = 96°C	Dzieci i młodzież: 0,25–0,5 mg/kg mc. 3–4 razy na dobę, w zależności od reakcji pacjenta na produkt; maksymalnie 1 mg/kg mc. 4 razy na dobę; całkowita dawka dobową nie może być większa niż 160 mg	Zarejestrowany we wskazaniach dla dzieci (migrena, zaburzenia rytmu serca) Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u dzieci <5 r.ż. Dostępne dawki w Polsce: 10 mg, 40 mg
Walsartan Od 6 r.ż. T _m = 116–117°C T _r = ok. 160 °C	Dawka początkowa 40 mg na dobę u dzieci ważących mniej niż 35 kg i 80 mg na dobę u ważących powyżej 35 kg	Posiada wskazania do stosowania u dzieci. Dostępne dawki w Polsce: 80 mg, 160 mg, 320 mg
LEKI ANTYDEPRESYJNE		
Fluoksetyna Od 8 r.ż. T _m = 193–197*** T _m = 179–182**	Dawka początkowa wynosi 10 mg	Zarejestrowana do leczenia depresji u dzieci. Dostępne dawki w Polsce: 10 mg, 20 mg
Sertralina Od 6 r.ż. T _m = 245–246°C	6–12 lat: początkowo 25 mg na dobę; 13–17 lat: początkowo 50 mg na dobę	Dopuszczony dla dzieci we wskazaniach innych niż leczenie zaburzeń depresyjnych (zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne). Dostępne dawki w Polsce: 50 mg, 100 mg
Opipramol Od 6 r.ż. T _m = 100,5°C	Dzieciom w wieku powyżej 6 r.ż. podaje się 3 mg/kg mc; maksymalnie 100 mg na dobę	Dopuszczony dla dzieci we wskazaniach innych niż leczenie zaburzeń depresyjnych (zaburzenia lękowe uogólnione i zaburzenia występujące pod postacią somatyczną). Dostępne dawki w Polsce: 50 mg
LEKI STERYDOWE		
Prednizolon Od 2 r.ż. T _m = 235°C	Zazwyczaj od 0,14 mg do 2 mg/kg mc. na dobę, w trzech lub czterech dawkach podzielonych	Zarejestrowany dla dzieci. Dostępne dawki w Polsce: 5 mg, 20 mg.
Hydrokortyzon b/d T _m = 220°C	Dzieci i młodzież: w przewlekłej niewydolności kory nadnerczy dawka powinna wynosić w przybliżeniu od 0,4 do 0,8 mg/kg masy ciała na dobę, w 2 lub 3 dawkach podzielonych	Zarejestrowany dla dzieci i młodzieży. Dostępne dawki w Polsce: 10 mg, 20 mg
Deksametazon b/d T _m = 260–264°C	Obrzęk mózgu wywołany bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych: 0,4 mg/kg mc. co 12 godzin, przez 2 dni, zaczynając przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku. Ciężki ostry atak astmy: 0,15–0,3 mg/kg mc. Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych: dzieci w wieku od 2 lat: 0,15–0,5 mg/kg mc. (maksymalnie 16 mg)	Zarejestrowany dla dzieci. Dostępne dawki w Polsce: 0,5 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Wigabatryna Dzieci i niemowlęta T _m = 171–176°C	Zalecana dawka początkowa u dzieci wynosi 40 mg/kg mc. na dobę. Zalecenia dotyczące dawek podtrzymujących w zależności od masy ciała: 10–15 kg – 0,5–1 g na dobę; 15–30 kg – 1–1,5 g na dobę; 30–50 kg – 1,5–3 g na dobę; >50 kg – 2–3 g na dobę. Niemowlęta – monoterapia napadów padaczkowych wieku niemowlęcego (zespół Westa). Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/kg mc. na dobę.	Zarejestrowana dla dzieci i niemowląt. Dostępne dawki w Polsce: 500 mg
Lamotrygina Od 2 r.ż. T _m = 177–181°C	Wiek 2–12: – tydzień 1+2: 0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych); – tydzień 3+4: 0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Dawka podtrzymująca: 1–10 mg/kg/dobę (do 15 mg/kg/dobę); można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę, co jeden do dwóch tygodni, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę. (Całość schematów dawkowania dostępna w ChPL)	Dostępne dawki w Polsce: 25 mg, 50 mg, 100 mg
Karbamazepina Od 3 r.ż., jeżeli są w stanie połyknąć tabletkę T _m = 189–192°C T _r = 225°C	– 3–5 lat: dobową dawkę początkową 100 mg raz lub dwa razy na dobę; dobową dawką podtrzymującą 200 mg raz lub dwa razy na dobę; – 6–10 lat: 100 mg dwa razy na dobę; 200 mg trzy razy na dobę; – 11–15 lat: 100 mg dwa lub trzy razy na dobę; 200–400 mg trzy razy na dobę lub 200 mg trzy do pięciu razy na dobę.	Dostępne dawki w Polsce: 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg

*ChPL; **PubChem; ***DrugBank.

Preferowaną drogą podania leków w populacji pediatrycznej jest droga doustna, a w przypadku małych dzieci najczęściej wybierane są postaci płynne. Stosowanie leków w formie płynów lub syropów ze względu na możliwe problemy z precyzyjnym odmierzeniem dawki, ale również z powodu istniejącego ryzyka niepełnego połknięcia leku przez dziecko, znacząco zwiększają szansę braku precyzji dawkowania wiążącego się z niebezpieczeństwem przedawkowania lub podania niedostatecznej ilości leku. Doustne stałe postaci leku w porównaniu do postaci płynnych stanowią dozowaną postać leku, stabilną pod względem chemicznym i fizycznym o możliwym do zaprojektowania i kontroli profilu uwalniania [30]. Akceptowalność oraz preferencję wyboru formy podania leku spośród czterech doustnych postaci leków, takich jak: minitabletka, syrop, zawiesina oraz proszek, przebadano w pracy Van Riet-Nales i wsp. [31] w grupie dzieci w wieku od 1 do 4 lat. Najbardziej akceptowalną postacią leku okazała się minitabletka, co znalazło swoje odzwierciedlenie w oszacowanej średniej liczbie całkowicie połkniętych dawek, przyczyniając się do poprawy skuteczności farmakoterapii. Minitabletki w przypadku populacji pediatrycznej mogą stać się szeroko stosowaną terapeutyczną alternatywą dla płynnych preparatów stosowanych u dzieci, co zostało zaprezentowane w pracy Klingmann i wsp. [30]. Przedstawiono w niej bezpieczne i dokładne podawanie leków w formie minitabletki o wielkości 2 mm już od 1. roku życia przy braku znaczącego problemu z polykaniem, który natomiast pojawia się w przypadku tradycyjnych tabletek. Możliwość łatwego przeskalowania wielkości tabletki i dawki z doustnych postaci leków stosowanych w populacji dorosłych do produktów o mniejszych rozmiarach i w dawkach pediatrycznych oferuje technologia druku 3D. Przykładem takiego rozwiązania są minitabletki zawierające różne dawki kofeiny oraz chlorowodoru propranololu o niewielkich średnicach od 1,5 mm do 4 mm zaprezentowane przez Krause i wsp. [32]. Wytworzone

za pomocą ekstruzji włókna złożone z dwóch polimerów HPMC oraz HPC z inkorporowanymi lekami z sukcesem posłużyły do wyprodukowania niewielkich serii tabletek o małych rozmiarach.

Raport wydany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w 2017 r. dowodzi, że akceptowalność leku oraz smak jest integralną częścią procesu opracowywania produktów leczniczych dla populacji pediatrycznej. Niekorzystny smak lub posmak jest jednym z głównych czynników ograniczających przyjmowanie leków przez dzieci, a wyniki badań oceny opracowanych formułacji farmaceutycznych przeprowadzane u dorosłych nie zawsze mogą być ekstrapolowane do produktów znajdujących zastosowanie u dzieci [33]. Informacje zebrane w badaniu Januskaite i wsp. [34], którzy w grupie ochotników w przedziale od 4 do 11 lat przebadali pod kątem wyglądu, smaku, konsystencji i znajomości produktu cztery rodzaje tabletek wydrukowanych za pomocą czterech typów drukarek 3D, w tym także w metodzie FDM, mogą posłużyć do spersonalizowania każdej formułacji pod kątem określonych preferencji i z uwzględnienia akceptowalności projektowanej postaci leku w populacji pediatrycznej.

Jednym z przykładów braku możliwości przełożenia preferencji dorosłych na dzieci jest odczuwanie smaku gorzkiego. Dzieci są bardziej wrażliwe na odczuwanie smaku gorzkiego niż dorośli, zatem przyjmowanie przez nich tych samych leków, uznanych przez dorosłych za akceptowalne pod względem walorów smakowych, może stwarzać zdecydowanie większy dyskomfort w populacji pediatrycznej. Postacie leku z substancjami czynnymi, do których w celu poprawy smaku dodaje się cukry, stwarzają większe ryzyko wystąpienia uzależnienia od stosowanych leków ze względu na słodki smak, jak i mogą negatywnie wpływać na zdrowie dzieci, a ponadto maskowanie smaku gorzkiego za pomocą cukrów okazuje się być często mało skuteczne [35]. Idealnym rozwiązaniem jest maskowanie smaku przy wykorzystaniu dodatku substancji pomocniczych, które w jak najmniejszym stopniu wpływają na organizm dziecka. Wykorzystanie technologii druku 3D metodą FDM jako możliwości maskowania smaku z zastosowaniem polimerów zaprezentowano w pracy Wang i wsp. [36]. Tabletka w kształcie pączka (**rycina 5**), zawierająca cytrynian kofeiny inkorporowany w matrycę polimerowej składającej się z hydroksypropylcelulozy (HPC LF), hydroksypropylometylocelulozy (HPMC K4M) oraz Eudragitu EPO, stanowiła przykład udanego maskowania gorzkiego smaku leku. W prowadzonych badaniach potwierdzono, że stężenia cytrynianu kofeiny uwalnianego z tabletek były mniejsze niż próg smakowy cytrynianu kofeiny po minucie po podaniu, wskazując na uzyskaną wystarczającą zdolność neutralizacji smaku.

Rycina 5. Schemat projektu tabletki w kształcie pączka Wang i wsp. [36].
Figure 5. Schematic representation of the donut-shaped tablet design by Wang et al. [36].

Nie tylko skuteczność maskowania smaku, ale również atrakcyjny wygląd postaci leku mogą zwiększyć możliwość wykorzystania technologii druku 3D do indywidualizacji doustnej postaci leku do zastosowań w pediatrii.

Proces druku przestrzennego może zostać wykorzystany nie tylko do wytwarzania postaci dozowanej o dostosowanej wielkości oraz akceptowalnym smaku, ale także może spełnić indywidualne preferencje dziecka dotyczące koloru lub kształtu leku. Atrakcyjny wygląd oraz przystępny smak udało się osiągnąć w zaprezentowanych przez Scoutaris i wsp. [37] wydrukowanych doustnych postaciach leku z indometacyną o smaku żelek Star-mix®. Wydrukowano 5 serii tabletek o kształtach: butelki, lwa, serca, pierścionka oraz misia. Maskowanie smaku zostało potwierdzone przez 10 ochotników w subiektywnym teście oceniającym smak przyjętych form. Ponadto, przedstawione badania uzyskanych postaci leku potwierdziły molekularne rozproszenie API w matrycy na bazie octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy (HPM-CAS) oraz szybkie uwalnianie ponad 80% substancji w ciągu pierwszych 60 minut, niezależnie od kształtu otrzymanego wydruku.

Tabletki nie są jedyną stałą doustną postacią leku spełniającą wymogi stawiane dozowanym postaciom leku stosowanym w populacji pediatrycznej o wysokiej stabilności. Przykładem innowacyjnej postaci leku, która może znaleźć zastosowanie w farmakoterapii chorób wieku dziecięcego mogą okazać się filmy polimerowe. Badania przeprowadzone przez Orlu i wsp. [38] wykazały wysoki stopień akceptacji filmów polimerowych wśród małych dzieci i ich opiekunów, co sugeruje, że taka postać leku może być alternatywną formą podawania leków w tej grupie wiekowej. Filmy polimerowe to ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. *Orodispersible Films*, ODFs) stałe doustne postaci leku, które szybko się rozpuszczają lub rozpadają w jamie ustnej, co eliminuje trudności z połykaniem leku u pacjentów z dysfagią lub pacjentów pediatrycznych. Zastosowanie w pracy Öblom i wsp. [39] drukarki 3D wykorzystującej metodę FDM, umożliwiło wydrukowanie filmów o grubości w zakresie 0,1–0,2 mm z grubością pojedynczej drukowanej warstwy 0,05 mm. Taka rozdzielczość druku pozwala na precyzyjne wytworzenie postaci leku z zachowaniem jednolitości zawartości substancji czynnej i jej homogennej dystrybucji w produkcie. Jamróz i wsp. [40] z powodzeniem zaprezentowali skuteczność wytwarzania ODFs z inkorporowanym aripiprazolem przy użyciu metody osadzania topionego materiału w połączeniu z ekstruzją topliwą, udowadniając jednocześnie porównywalność właściwości mechanicznych filmów otrzymywanych w technologii druku 3D z filmami wylewanymi tradycyjną metodą. Aripiprazol

w drukowanych filmach, uzyskiwanych w dwuetapowej obróbce termicznej, tj. w etapach wytwarzania filamentu i druku 3D, w otrzymanej formie występował w formie amorficznej, co pozytywnie wpłynęło na profil jego uwalniania.

Możliwości zastosowania druku 3D w praktyce

Jednym ze sposobów przeniesienia technologii druku 3D metody FDM do praktyki mógłby okazać się współdział przemysłu farmaceutycznego z aptekami otwartymi oraz szpitalnymi, a także próba ustanowienia opisanych w prawie farmaceutycznym aptek spełniających wymagania GMP. Rolą przemysłu byłoby wytwarzanie filamentów z inkorporowanymi substancjami leczniczymi, zachowując bezpieczeństwo oraz gwarancję jakości wytworzonych filamentów. Filamenty byłyby dostarczane do aptek, w których przeszkolony personel na podstawie przepisanych recept mógłby je przekształcać za pomocą drukarek 3D w spersonalizowane leki. Aktualna infrastruktura aptek nie wymaga znaczących zmian ich układu do instalacji drukarki 3D FDM, która mogłaby być jednym z urządzeń znajdujących się w izbie recepturowej. (**rycina 6**). Proces wytwarzania leków spersonalizowanych z perspektywy apteki można podzielić na 3 etapy. Pierwszym etapem byłoby ustawienie parametrów wydruku, m.in. wypełnienia, prędkości, rozdzielczości, temperatury oraz kształtu przez fachowy personel apteki, korzystając z oprogramowania drukarki 3D. Informacje te zostałyby dostarczone przez producenta filamentu. Etapem drugim byłoby zamontowanie szpuli z filamentem oraz przeliczenia jego ilości potrzebnej do wydrukowania danej partii leku, tak aby nie narażać pozostałej niewykorzystanej części filamentu i pozostawić go w hermetycznym zamknięciu. Ostatnim etapem będzie zapakowanie i oznakowanie wydrukowanego gotowego leku dla pacjenta [41]. Innym rozwiązaniem może być powołanie apteki centralnej bądź sieci podmiotów rozlokowanych regionalnie, których zadaniem byłoby sporządzanie spersonalizowanych leków w standardzie GMP z wykorzystaniem technologii przyrostowych na podstawie preskrypcji lekarskiej. Takie rozwiązanie umożliwia lepszą kontrolę nad procesem sporządzania, a także skupienie wyspecjalizowanej kadry w ramach jednego podmiotu. Ponadto, centralny, z informatyzowany system opieki zdrowotnej, umożliwia natychmiastowe przesłanie „zamówienia” na sporządzenie określonej partii leku dla konkretnego pacjenta w ramach recepty elektronicznej. Pozwala to na automatyzację procesu terapeutycznego i szybkie dostarczenie gotowego leku

Rycina 6. A) Ekstruder dwuślimakowy Scientific Process 11 B) Drukarka 3D FDM Builder Premium.

Figure 6. A) Scientific Process 11 Twin Screw Extruder. B) FDM Builder Premium 3D Printer.

do każdego miejsca w Polsce. Ponadto, wymuszony przez pandemię COVID19 rozwój technologii telemedycznych może sprzyjać lepszemu przestrzeganiu przez pacjentów sposobu dawkowania spersonalizowanych leków, zwłaszcza w miejscach oddalonych od dużych miast, gdzie ze względu na ograniczenia w dostępności do wyspecjalizowanej kadry trudno o uzyskanie fachowej porady farmaceutycznej. Umożliwienie kontaktu w ramach teleporady pacjentów i ich opiekunów ze specjalistą odpowiedzialnym za sporządzanie spersonalizowanych leków zwiększyłoby świadomość społeczną na temat prawidłowego ich stosowania, a także umożliwiło uzyskanie informacji zwrotnej dotyczącej sporządzanych produktów oraz możliwość ich późniejszej poprawy bądź personalizacji. Aktualnie w żadnym kraju nie ma jasnych wytycznych charakteryzujących możliwość wytwarzania leków spersonalizowanych metodą druku 3D. Wdrożenie możliwości sporządzania spersonalizowanych leków w technologii druku 3D w aptekach otwartych, szpitalnych lub wyspecjalizowanych podmiotach wymaga odpowiednich regulacji prawnych, które pozwolą zdefiniować krytyczne aspekty technologiczne umożliwiające zachowanie jakości i bezpieczeństwa sporządzanych leków [42].

Podsumowanie

Pomimo stale rosnącej świadomości potrzeby opracowywania postaci leków dostosowanych do wieku i cech pacjenta, liczba zarejestrowanych produktów leczniczych dla populacji pediatrycznej wciąż nie dorównuje liczbie preparatów dostępnych dla dorosłych [43]. Technologie przyrostowe stworzyły nowe możliwości dla rozwoju

kolejnych postaci leku, których wyprodukowanie nie byłoby możliwe w tradycyjnym sposobie produkcji. Oferowanie indywidualnych rozwiązań terapeutycznych sprawia, że druk 3D metodą FDM jest obiecującą technologią, umożliwiającą rozwój postaci leków docelowo stosowanych w populacji pediatrycznej [44]. Potencjał, jaki stwarza możliwość połączenia dwóch lub więcej substancji czynnych w jednej postaci dawkowania, ograniczając tym samym ilość przyjmowanych przez dziecko leków, a ponadto korzyść płynąca z uzyskiwania połączenia natychmiastowego i kontrolowanego sposobu uwalniania substancji czynnej z opracowanego nośnika, gwarantuje wygodę stosowania i korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleconego schematu dawkowania, często zapewniając komfort opiekunom odpowiedzialnym za podanie leku małym pacjentom. Filmy i tabletki ulegające rozpadowi lub rozpuszczające się w jamie ustnej, a także minitabletki stanowią interesujące rozwiązania dla skutecznej terapii stosowanej u dzieci. Łatwość ich podawania, akceptowalny smak, zminimalizowane ryzyko zakrztuszenia się, potencjalnie połączone ze znacznie szybszym rozpadem bezpośrednio w jamie ustnej sprawia, że powyższe postaci leku mogą w przyszłości stać się produktami leczniczymi uzyskiwanymi w technologiach druku 3D do stosowania z wyboru w pediatrii [45].

Piśmiennictwo

1. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine? *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7(3): 239–244.
2. Jain KK. Textbook of Personalized Medicine [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2009. doi: 10.1007/978-1-4419-0769-1.
3. Mistry P, Batchelor H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review. *J Pharm Pharmacol.* 2017; 69(4): 361–376.

4. Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, Nguyen KTQ, Hui D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. Vol. 143, Composites Part B: Engineering. Elsevier Ltd; 2018. p. 172–196.
5. Stansbury JW, Idacavage MJ. 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. In: Dental Materials. Elsevier Inc.; 2016. p. 54–64.
6. Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm* [Internet]. 2017; 519(1–2): 186–197. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.049.
7. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Kumar Battu S, et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Dev Ind Pharm [Internet]. 2007 Jan 26; 33(9): 909–926. doi: 10.1080/03639040701498759.
8. Censi R, Gigliobianco MR, Casadidio C, Di Martino P. Hot melt extrusion: Highlighting physicochemical factors to be investigated while designing and optimizing a hot melt extrusion process. *Pharmaceutics*. 2018.
9. Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2015 Jul 9; 17(1): 20–42.
10. Maniruzzaman M, Boateng JS, Bonneville M, Aranyos A, Mitchell JC, Douroumis D. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2012; 80(2): 433–442. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.10.019.
11. Shi NQ, Wang SR, Zhang Y, Huo JS, Wang LN, Cai JH, et al. Hot melt extrusion technology for improved dissolution, solubility and “spring-parachute” processes of amorphous self-micellizing solid dispersions containing BCS II drugs indomethacin and fenofibrate: Profiles and mechanisms. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2019; 130(February): 78–90. doi: 10.1016/j.ejps.2019.01.019.
12. Agrawal AM, Dudhedia MS, Zimny E. Hot Melt Extrusion: Development of an Amorphous Solid Dispersion for an Insoluble Drug from Mini-scale to Clinical Scale. *AAPS PharmSciTech*. 2016; 17(1): 133–147.
13. Bhagurkar AM, Repka MA, Murthy SN. A Novel Approach for the Development of a Nanostructured Lipid Carrier Formulation by Hot-Melt Extrusion Technology. *J Pharm Sci* [Internet]. 2017; 106(4): 1085–1091. doi: 10.1016/j.xphs.2016.12.015
14. Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2015;96:380–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027>.
15. Palekar S, Nukala PK, Mishra SM, Kipping T, Patel K. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. *Int J Pharm* [Internet]. 2019; 556: 106–116. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.062.
16. Nasereddin JM, Wellner N, Alhijaj M, Belton P, Qi S. Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament. *Pharm Res*. 2018; 35(8).
17. Sharma SK, Verma DS, Khan LU, Kumar S, Khan SB. Handbook of Materials Characterization. *Handb Mater Charact*. 2018; (July 2020):1–613.
18. Sataloff, Robert T; John, Michael M; Kost KM. Thermal Analysis of Polymers [Internet]. Mencil JD, Prime RB, editors. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. 7–240,240–318 p. doi: 10.1002/9780470423837.
19. Niazi SK. Stability Testing of New Drug Substances and Products. *Handb Pharm Manuf Formul*. 2020;(June 2001):31–40.
20. Stolarczyk, Elżbieta U, Kutner A. Zastosowanie spektrometrii mas w analizie farmaceutycznej zanieczyszczeń organicznych Application of mass spectrometry in pharmaceutical analysis of organic impurities. *Farm Pol*. 2009; 65(8): 586–593.
21. Palekar S, Nukala PK, Mishra SM, Kipping T, Patel K. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen. *Int J Pharm* [Internet]. 2019; 556(December 2018): 106–116. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.062.
22. Marsac PJ, Shamblin SL, Taylor LS. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility. *Pharm Res*. 2006; 23(10): 2417–2426.
23. Thakkar R, Thakkar R, Pillai A, Ashour EA, Repka MA. Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. Vol. 576, International Journal of Pharmaceutics. Elsevier B.V.; 2020. p. 118989.
24. Tian Y, Caron V, Jones DS, Healy AM, Andrews GP. Using Flory-Huggins phase diagrams as a pre-formulation tool for the production of amorphous solid dispersions: A comparison between hot-melt extrusion and spray drying. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2021 Jan 4]; 66(2): 256–274. doi: 10.1111/jphp.12141.
25. Schneider HA. The Gordon-Taylor equation. Additivity and interaction in compatible polymer blends. *Die Makromol Chemie*. 1988; 189(8): 1941–1955.
26. Elbadawi M, Muñoz Castro B, Gavins FKH, Ong JJ, Gaisford S, Pérez G, et al. M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines. *Int J Pharm* [Internet]. 2020; 590(August): 119837. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119837.
27. Konta A, García-Piña M, Serrano D. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* [Internet]. 2017 Sep 22; 4(4): 79. doi: 10.3390/bioengineering404007.
28. Nowak M, Owczarek A, Karolewicz B, Wiela-chojeńska A. Identyfikacja obszaru usług świadczonych przez farmaceutę klinicznego w opiece nad pacjentem pediatrycznym. *Farm Pol*. 2019; (8): 464–472.
29. Moreira M, Sarraçuça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm* [Internet]. 2020; 590(September): 119905. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119905.
30. Klingmann V. Acceptability of Mini-Tablets in Young Children: Results from Three Prospective Cross-over Studies. *AAPS PharmSciTech*. 2017; 18(2): 263–266.
31. Van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AFAM, Ferreira JA, Egberts TCG, Rademaker CMA. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child*. 2013; 98(9): 725–731.
32. Krause J, Müller L, Sarwinska D, Seidlitz A, Sznitowska M, Weitschies W. 3D Printing of Mini Tablets for Pediatric Use. *Pharmaceutics* 2021; 14(2): 143.
33. EMA. 10-year Report to the European Commission. 2017; 44(July): 1–98. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
34. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, et al. I spy with my little eye: A paediatric visual preferences survey of 3d printed tablets. *Pharmaceutics* 2020; 12(11): 1–16.
35. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: Overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther* [Internet]. 2013; 35(8): 1225–1246. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cl...>
36. Wang H, Dumpa N, Bandari S, Durig T, Repka MA. Fabrication of Taste-Masked Donut-Shaped Tablets Via Fused Filament Fabrication 3D Printing Paired with Hot-Melt Extrusion Techniques. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2020 Oct 27; 21(7): 243. doi: 10.1208/s12249-020-01783-0.
37. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharm Res* [Internet]. 2018 Feb 16; 35(2): 34. doi: 10.1007/s11095-017-2284-2.
38. Orlu M, Ranmal SR, Sheng Y, Tuleu C, Seddon P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Deliv* [Internet]. 2017; 24(1): 1243–1248. doi: 10.1080/10717544.2017.1370512.
39. Öblom H, Berg J, Alanko I, Preis M, Sandler N. Thin substrates manufactured by means of 3D-printing for tailor-made drug delivery systems. *Int J Pharm* [Internet]. 2016; 511(2): 1134–1135. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.078.
40. Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Szafraniec J, Knapik-Kowalczyk J, Syrek K, et al. 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *Int J Pharm*. 2017; 533(2): 413–420.
41. Araújo MRP, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha-Filho M. The digital pharmacies era: How 3D printing technology using fused deposition modeling can become a reality. *Pharmaceutics* 2019; 11(3).
42. Khairuzzaman A. Regulatory perspectives on 3D printing in pharmaceuticals. *AAPS Adv Pharm Sci Ser*. 2018; 31: 215–236.
43. Preis M, Breitzkreutz J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2017; 18(2): 239–240. doi: 10.1208/s12249-016-0705-x.
44. Preis M, Öblom H. 3D-Printed Drugs for Children—Are We Ready Yet? *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2017; 18(2): 303–308. doi: 10.1208/s12249-016-0704-y.
45. Preis M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets—Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech*. 2015; 16(2): 234–241.