



HAL
open science

Impression 3D de médicaments : développement de nouvelles formes pharmaceutiques et personnalisation des traitements

Ophélie Gastineau

► **To cite this version:**

Ophélie Gastineau. Impression 3D de médicaments : développement de nouvelles formes pharmaceutiques et personnalisation des traitements. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03958162

HAL Id: dumas-03958162

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03958162v1>

Submitted on 26 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 octobre 2022
par
Ophélie GASTINEAU

IMPRESSION 3D DE MÉDICAMENTS : DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES FORMES PHARMACEUTIQUES ET PERSONNALISATION DES TRAITEMENTS

Directeur de thèse : **M. Éric BEYSSAC**

Jury

Président : **M. Éric BEYSSAC**

Professeur des Universités,
Docteur en pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Philip CHENNEL**

Maître de conférences,
Docteur en pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Ghislain GARRAIT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme. Camille LEGROS

Associate Director, Drug Delivery Formulation
TISSIUM

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 octobre 2022
par
Ophélie GASTINEAU

IMPRESSION 3D DE MÉDICAMENTS : DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES FORMES PHARMACEUTIQUES ET PERSONNALISATION DES TRAITEMENTS

Directeur de thèse : M. Éric BEYSSAC

Jury

Président : M. Éric BEYSSAC

Professeur des Universités,
Docteur en pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : M. Philip CHENNEL

Maître de conférences,
Docteur en pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Ghislain GARRAIT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme. Camille LEGROS

Associate Director, Drug Delivery Formulation
TISSIUM

REMERCIEMENTS

À **Monsieur Éric BEYSSAC**, mon Président et Directeur de Thèse,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de me faire l'honneur d'en présider le jury. Merci pour votre disponibilité pendant mes études, vos conseils ainsi que votre bonne humeur permanente. Trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Monsieur Philip CHENNELL**, membre du jury,

Je suis très honorée de votre présence au sein de ce jury. Merci pour la qualité de vos enseignements et votre disponibilité au cours des années. Vos conseils reçus au sein du laboratoire de contrôle et développement me sont utiles au quotidien.

À **Monsieur Ghislain GARRAIT**, membre du jury,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Merci pour la qualité de vos enseignements et votre encadrement pendant ces quelques années.

À **Madame Camille LEGROS**, membre du jury,

Merci pour ta présence aujourd'hui, ainsi que pour ton accompagnement quotidien, tes conseils, ta bienveillance et la confiance que tu places en moi. Merci avant tout pour m'avoir transmis autant, aussi bien professionnellement que personnellement, et pour continuer de le faire chaque jour. C'est un plaisir d'avancer à tes côtés.

À **l'équipe TISSIUM**,

Je remercie l'ensemble de l'équipe pour votre accueil chaleureux et cette atmosphère de travail si agréable. Plus particulièrement, merci à l'IH et l'équipe Drug Delivery, pour votre présence quotidienne, vos conseils, votre bonne humeur et tous les bons moments passés et futurs.

À **mes parents, mon frère**,

Merci pour votre soutien inconditionnel depuis toujours. Sans vous et votre amour, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté alors... merci, tout simplement !

À **Pierre**,

Merci de me supporter au quotidien, me pousser à avancer et m'accompagner dans toutes nos aventures. Surtout, merci pour ton soutien sans faille, tout ce que tu m'apportes et tant d'autres choses encore (et à venir).

À mes amis,

Rencontrés à Brioude, Clermont, Oklahoma, Paris ou ailleurs, merci ! Merci pour votre présence passée et présente, tous ces bons moments à vos côtés, les soirées, week-ends, voyages... et pour tous ceux que l'on partagera encore. C'est vous qui me donnez autant d'énergie pour avancer.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon épanouissement tant professionnel que personnel, merci !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	14
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : L'IMPRESSION 3D – GÉNÉRALITÉS	19
1. Étapes de l'impression 3D.....	21
2. Technologies d'impression 3D.....	22
2.1. Extrusion de matière	22
2.1.1. Extrusion de matière fondue / <i>Fused Deposition Modeling™</i> (FDM).....	22
2.1.2. Extrusion semi-solide (ESS)	27
2.1.3. Extrusion de poudre	28
2.2. Photopolymérisation en cuve	29
2.3. Projection de matière	33
2.4. Projection de liant.....	36
2.5. Fusion sur lit de poudre	37
2.5.1. Frittage sélectif par laser (Selective Laser Sintering – SLS)	38
2.5.2. Fusion sélective par laser (Selective Laser Melting – SLM).....	39
2.5.3. Fusion par faisceau d'électrons	39
2.6. Dépôt de matière sous énergie concentrée (<i>Directed Energy Deposition – DED</i>)	39
2.7. Stratification de couche	40
2.8. Synthèse des technologies utilisées dans le domaine pharmaceutique	40
3. Vers une spécialisation des outils pour la production de médicaments.....	43
3.1. Imprimantes 3D.....	43
3.2. Outils informatiques.....	44
PARTIE 2 : IMPRESSION 3D, FORMES PHARMACEUTIQUES ET SYSTÈMES DE DELIVRANCE DES MÉDICAMENTS.....	46
1. Introduction.....	46
2. Voie orale	48
2.1. Formes à libération conventionnelle	49
2.2. Formes à libération mixtes.....	51
2.3. Libération accélérée de la substance active.....	52

2.4.	Libération retardée	53
2.5.	Libération prolongée de la substance active.....	54
2.5.1.	Formes gastro-rétentives.....	55
2.5.2.	Formes muco-adhésives	55
2.6.	Libération séquentielle.....	57
2.7.	Exemple des formulations dissuasives d'abus	58
3.	Voie buccale	60
4.	Voie cutanée et transdermique.....	62
4.1.	Généralités.....	62
5.	Administration parentérale.....	66
5.1.	Implants	66
5.2.	Injectables.....	69
5.2.1.	Action systémique	69
5.2.2.	Action ciblée	71
6.	Voie rectale et vaginale.....	72
7.	Voie oculaire.....	74
8.	Place de l'impression 3D	76
8.1.	En milieu hospitalier.....	76
8.2.	Dans l'industrie pharmaceutique	78
9.	Synthèse des formes pharmaceutiques mentionnées.....	79
PARTIE 3 : VALEURS AJOUTÉES ET DÉFIS DE L'IMPRESSION 3D DE MÉDICAMENTS		83
1.	Valeurs ajoutées	83
1.1.	Contrôle de la géométrie et de la libération du PA.....	83
1.2.	Optimisation rapide des formulations et réduction du temps de développement d'un médicament	85
1.3.	Réduction des coûts de développement - Exemple des médicaments orphelins.....	87
1.4.	Un pas vers la médecine personnalisée ?	87
1.4.1.	Adaptation des traitements	87
1.4.2.	Améliorer l'observance.....	88
1.5.	Création de nouvelles préparations pharmaceutiques.....	89
1.6.	Gestion des ruptures de médicaments	90
2.	Défis	90
2.1.	Choix des matières premières.....	91
2.2.	Contrôle qualité	92
2.2.1.	Approche traditionnelle de la qualité	93
2.2.2.	Démarche Quality by Design.....	95
2.2.3.	Démarche PAT et analyses en lignes	96
2.2.4.	En pratique	98
2.3.	Importance de la réglementation	100
2.4.	Coût associé	101

PARTIE 4 : ENQUÊTE D'OPINIONS AUPRÈS DE PHARMACIENS ACTEURS DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE	103
1. Contexte et objectif de l'enquête	103
2. Méthodologie	103
2.1. Population ciblée.....	103
2.2. Mode de recueil des données	104
2.3. Déroulement de l'enquête.....	105
2.4. Limite de l'étude	106
3. Résultats	107
3.1. Population étudiée.....	107
3.1.1. Établissement d'exercice	107
3.1.2. Âge et région d'origine	108
3.1.3. Activités de préparation	108
3.2. Opinions des acteurs de la préparation pharmaceutique à propos de l'impression 3D de médicaments.....	110
3.2.1. Avant présentation d'une imprimante 3D	110
3.2.2. Opinion après présentation d'un exemple d'imprimante 3D	115
4. Conclusion du questionnaire	118
CONCLUSION	120
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	122
ANNEXES	136
Annexe I : M3DISEEN – Outil de prédiction de l'imprimabilité de formulations (70,71)	136
Annexe II : Mécanismes de libération à partir de matrices polymériques	137
1. Systèmes à diffusion contrôlée	137
1.1. Systèmes réservoirs	137
1.2. Systèmes matriciels (ou monolithiques)	138
2. Systèmes chimiquement contrôlés	139
2.1. Systèmes bioérodibles / biodégradables	139
2.2. Systèmes à chaînes pendantes	140
3. Systèmes activés par pénétration de solvant	141
3.1. Systèmes à gonflement contrôlé	141
3.2. Systèmes contrôlés par pression osmotique	142
4. Systèmes activés	143
Annexe III : Enquête d'opinion sur l'impression 3D	144
Annexe IV : Âge (A) et région d'exercice (B) des répondants de l'enquête (n=70)	150
Annexe V : Nombre de lots de formes orales sèches préparés et intérêt pour l'achat d'une imprimante 3D	151

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Polymères fréquemment utilisés en impression 3D par FDM (15).</i>	<i>26</i>
<i>Tableau II : Synthèse des technologies d'impression 3D utilisées dans le domaine pharmaceutique.</i>	<i>41</i>
<i>Tableau III : Technologie d'impression des imprimantes 3D destinées à la production pharmaceutique.</i>	<i>43</i>
<i>Tableau IV : Caractéristiques des formes pharmaceutiques décrites dans ce manuscrit.</i>	<i>79</i>
<i>Tableau V : Exemples de risques et stratégies de contrôle adaptés aux processus d'impression 3D. Traduit et adapté de Norman et al. (178).....</i>	<i>99</i>

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Nombre de publications scientifiques reportées dans la base de données Pubmed contenant les termes « 3D printing » ou « 3D-printing », « drug » et « pharmaceutical » dans le titre et le résumé.</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : Classification des différentes technologies d'impression 3D selon les 7 classes définies par l'ASTM (+ extrusion de poudre). Les techniques représentées en couleurs (bleu et orange) ont été utilisées dans le développement de formes pharmaceutiques.</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Nombre de publications scientifiques reportées dans la base de données Pubmed contenant les termes « 3D printing » ou « 3D-printing », « drug », « pharmaceutical » et les mentions des différentes technologies d'impressions 3D dans le titre et le résumé, entre 2012 et 2021 (total de 241 articles)(9).</i>	<i>20</i>
<i>Figure 4 : Modèles 3D de divers comprimés ayant été produits par impression 3D. (A) Comprimé « simple », (B) comprimé enrobé, (C) comprimé multi-compartiments (8).</i>	<i>21</i>
<i>Figure 5 : Les différentes étapes de l'impression 3D. Traduit et adapté de Deloitte (10).</i>	<i>22</i>
<i>Figure 6 : Schéma du procédé d'extrusion de matière - Cas d'une machine à deux buses (13).</i>	<i>23</i>
<i>Figure 7 : Schéma du procédé d'extrusion à chaud d'un PA et d'une matrice polymère, pour fabriquer un filament (A) (20), ou directement destiné à l'impression 3D par FDM (B) (24).</i>	<i>25</i>
<i>Figure 8 : Schéma du principe de la bio-impression par ESS via l'utilisation d'une seringue (à gauche), de vis (au milieu), ou d'air comprimé (extrusion pneumatique, à droite) (34).</i>	<i>27</i>
<i>Figure 9 : (A) Schéma (6) et (B) image du processus d'extrusion directe de poudre (6) : la poudre est introduite dans la buse au niveau de la flèche noire ; le gradient de couleur illustre le mélange du PA et des excipients utilisés.</i>	<i>28</i>
<i>Figure 10 : Principe général de la photopolymérisation (38).</i>	<i>29</i>
<i>Figure 11 : Schéma du procédé de photopolymérisation en cuve (13).</i>	<i>30</i>
<i>Figure 12 : Schéma des procédés SLA, DLP et CLIP, adapté depuis le site internet The Ortho Cosmos (40,41).</i>	<i>31</i>
<i>Figure 13 : Schéma des techniques d'impression par projection d'encre en continu (A) ou par goutte à la demande à l'aide d'une tête d'impression chauffante (B) ou piézoélectrique (C) (50).</i>	<i>34</i>
<i>Figure 14 : Schéma du principe d'impression 3D par technologie PolyJet (13).</i>	<i>34</i>
<i>Figure 15 : Schéma du principe d'impression par jet de vapeur organique (51).</i>	<i>35</i>
<i>Figure 16 : Schéma du procédé d'impression par projection de liant (13).</i>	<i>36</i>
<i>Figure 17 : Schéma du procédé Zipdose® (54).</i>	<i>37</i>
<i>Figure 18 : Schéma du procédé de fusion sur lit de poudre (13).</i>	<i>38</i>
<i>Figure 19 : Images de microscopie électronique à balayage (MEB), de comprimés de paracétamol (5% m/m) obtenus par SLS (vue de coupe), à partir de différents matériaux (A) 75% PVA – 25% PEG copolymère, (B) 50% acide méthacrylique – 50% acrylate d'éthyle copolymère (55).</i>	<i>38</i>

<i>Figure 20 : Schéma du procédé de dépôt de matière sous énergie concentrée (13).</i>	40
<i>Figure 21 : Schéma du procédé de stratification de couches (13).</i>	40
<i>Figure 22 : Imprimante M3DIMAKER® (a), possédant plusieurs buses d'impression : (b) extrusion de matière fondue, (c) extrusion semi-solide, (d) extrusion de poudre.</i>	44
<i>Figure 23 : Schéma de la fenêtre thérapeutique, appliqué à l'exemple d'un médicament administré toutes les 24h (74).</i>	47
<i>Figure 24 : Classification des tendances observées en 2017 concernant la recherche pharmaceutique ayant recours à l'impression 3D (4).</i>	48
<i>Figure 25 : Profils de libération d'un PA pour les formes orales à libération modifiée. (A) Libération accélérée, (B) libération pulsatile, (C) libération retardée, (D) libération prolongée d'ordre 1, (E) libération prolongée d'ordre 0, (F) libération conventionnelle (81).</i>	49
<i>Figure 26 : Fichier CAO (A) et comprimé imprimé (B) (image de microscopie optique et cartographie Raman) à base de 6 PA différents (échelle en cm), par Robles-Martinez et al. (48).</i>	50
<i>Figure 27 : Schéma d'un comprimé à multiples actions thérapeutiques, composé de 3 PA. Le captopril se situe dans un compartiment jouant le rôle de pompe osmotique. La nifédipine et le glipizide sont libérés de leur compartiment respectif par diffusion et de manière prolongée (85).</i>	51
<i>Figure 28 : Images MEB, de comprimés de paracétamol (5% m/m) obtenus par SLS (vue de coupe) à des vitesses d'impression différentes (A), 100 mm/s et (B) 300 mm/s (77).</i>	52
<i>Figure 29 : Images des structures internes (A et C) et externes (B) d'une forme pharmaceutique imprimée 3D pouvant libérer localement des PA au niveau du colon. (D) représente la couche de polymère sensible au pH permettant de conserver l'intégrité du comprimé avant que celui-ci n'atteigne le colon (89).</i>	54
<i>Figure 30 : Forme pharmaceutique orale muco-adhésive (91).</i>	56
<i>Figure 31 : (A) Design des formes muco-adhésives développées par Vaut et al., dans le but d'optimiser l'adhésion à la paroi intestinale – Fichiers CAO et images MEB (93). (B) Adhésion à la paroi intestinale après pénétration du mucus. .</i> 56	
<i>Figure 32: Forme pharmaceutique développée par Sun et Soh (A) et profil de libération séquentiel (B) (94).</i>	57
<i>Figure 33 : (A) Schéma et (B) profil de libération d'une forme pharmaceutique à libération séquentielle, permettant l'administration de PA au niveau de différentes zones du tractus gastro-intestinal (95).</i>	58
<i>Figure 34 : Photographies et images MEB des films dispersibles développés par Ehtezazi et al. (104). Deux types de films sont représentés, des films « pleins » et des films présentant un maillage. (A) : Film dispersible monocouche à maillage. (B) : Film dispersible multicouche à maillage. (C) : Film dispersible multicouche plein.....</i>	61
<i>Figure 35 : ODF imprimés intégrant un QR code (A) et illustration de ses propriétés mécaniques (B). Informations encodées dans le QR code scanné à l'aide d'un smartphone (C) (96).</i>	62
<i>Figure 36 : Structures des systèmes transdermiques actuels, adaptées depuis (111).</i>	63
<i>Figure 37 : Représentation schématique d'un patch transdermique à base de micro-aiguilles présentant une surface plane (A) ou adaptée à la topologie du tissu sur lequel il est appliqué (B) (114).</i>	64

<i>Figure 38 : Forme transdermique personnalisée et imprimée 3D. (A) Images utilisées pour la conception. (B) Forme imprimée par technologie DLP. (C) Image MEB des micro-aiguilles fabriquées (114).</i>	65
<i>Figure 39 : Vaccination intradermique réalisée sur des explants humains de peau (micro-aiguilles chargées de colorants). (A) Image de microscopie des microaiguilles avant (A) et après (B) application pendant 10 minutes (échelle 250 µm). (C) Image de microscopie des traces de colorants laissées sur la peau (échelle 500 µm) (117).</i>	66
<i>Figure 40 : (A) Photographies présentant la flexibilité et l'extensibilité de mailles imprimées 3D à base de 5-fluorouracile. (B) Photographie d'une tumeur pancréatique nue (à gauche) et recouverte d'une maille ne contenant pas de PA (à droite). (C) Évolution de la taille relative de tumeurs chez des souris ayant reçu des mailles P100 et P150 par rapport à celle du groupe d'implantation P0. P0 est une maille ne contenant pas de PA, P100 et P150 sont des mailles présentant des dosages en PA différents (respectivement 310 et 640 µg). (D) & (E) Analyse de la libération d'un PA in vivo. Visualisation, en fonction du temps, de la rhodamine B administrée par (D) injection IV et (E) implantation d'un patch imprimé en 3D (125).</i>	67
<i>Figure 41 : Stent œsophagien : modèle CAO (A), stent imprimé (B) et profil de libération in vitro du PA en masse cumulative (bleu) et en pourcentage cumulatif (rouge) (C) (121).</i>	68
<i>Figure 42 : Implant imprimé 3D développé pour traiter différentes pathologies endoluminales. (A) Géométrie et (B) potentiels sites d'application (127).</i>	69
<i>Figure 43 : Systèmes imprimés 3D, utilisables pour la délivrance de doses vaccinales. (A) schéma et (B) images MEB (Échelle 500 µm). La libération de chaque dose est différée dans le temps en fonction de la géométrie de la cupule (130).</i>	70
<i>Figure 44 : Particules antigéniques de différentes formes et tailles, produites par impression 3D (ligne du haut : échelle de 5 µm - ligne du bas : échelle de 500 nm) (A). Formes de particules antigéniques (B) et réponse immunitaire induite (C). OVA : ovalbumine, BSA : albumine de sérum bovin (131).</i>	70
<i>Figure 45 : (A) Géométrie de microrobots permettant de cibler spécifiquement et traiter les tumeurs cancéreuses. (B) Scénario thérapeutique envisagé. Étape 1 : Injection. Étape 2 : Déplacement précis au niveau du site tumoral. Étape 3 : Libération du PA sous l'action de métalloprotéases. Étape 4 : Libération d'agents de contraste qui diffusent pour marquer les tissus non traités. Étape 5 : Surveillance des sites radiomarqués et identification des futures cibles thérapeutiques (132). (C) Microrobot permettant le transport de cellules-souches : images de MEB avant (haut) et après (milieu) ensemencement de cellules et géométrie 3D (bas) (133).</i>	72
<i>Figure 46 : Formes pharmaceutiques vaginales imprimées 3D : (A) pessaire et (B) maille chirurgicale à base d'œstrogènes et (C) DIU à base de progestérone (20).</i>	73
<i>Figure 47 : (A) Vue latérale des suppositoires creux (fichier CAO). (C) Profils de libération de PA, à partir de suppositoires creux présentant diverses géométries (sections transverses) (B). La notion d'outline fait référence au nombre de couches externes imprimées.</i>	74
<i>Figure 48 : Implant oculaire proposé par Lee et al. (136), (A) structure et (B) localisation après implantation.</i>	75
<i>Figure 49 : Patch oculaire adhésif (A), composé de microaiguilles dont plusieurs géométries ont été produites (B) et étudiées (cinétique de libération du PA sur 4 semaines, comparaison avec une injection unique du même PA à t0) (C) (139,140).</i>	76
<i>Figure 50 : Concentrations plasmatiques en isoleucine obtenue après administration de capsules préparées extemporanément et de formes pharmaceutiques imprimées 3D, appelées « printlet » (61).</i>	77

<i>Figure 51 : Comprimé développé par Sun et Soh (A) et sa corrélation entre (B) géométrie et (C) vitesse de libération du PA (bleu, vitesse expérimentale et rouge, vitesse théorique prédite) (94).</i>	84
<i>Figure 52 : Impact de la géométrie, de l'épaisseur et du contenu en PA d'une maille chargée en 5-fluorouracile sur le profil de libération du PA. (A) Géométries correspondant aux différents profils de libération de PA étudiés en (B et C). (B) Impact de la géométrie de mailles P150 chargées à 650 µg. (C) Impact du dosage de mailles (géométrie non mentionnée). P10, P50, P100 et P150 sont des mailles présentant des dosages en PA différents (respectivement 45, 155, 310 et 640 µg) (124).</i>	84
<i>Figure 53 : Approche 3DFbD® du développement galénique par impression 3D, utilisée par la société Triastek. Traduit depuis (24).</i>	85
<i>Figure 54 : Modèle 3D de comprimés gastro-rétentifs présentant de géométries (A et B) et des taux de remplissage (C) différents (148).</i>	86
<i>Figure 55 : (A) Modèles 3D et (B) images de comprimés contenant des lettres de l'alphabet braille (158).</i>	89
<i>Figure 56 : Résumé des polymères utilisables en impression 3D via les techniques d'extrusion, en fonction (A) de la solubilité dans l'eau et du type de libération du PA, et (B) de la technique d'impression, FDM ou ESS. Éthylcellulose (EC) (160).</i>	91
<i>Figure 57 : Formation de gouttelettes satellites : (A) image de microscopie obtenue par Gu et al. (162), (B) explication de la formation correcte (à gauche) et incorrecte (à droite) de gouttes dans la technologie DOD (163).</i>	92
<i>Figure 58 : Schéma simplifié du contrôle qualité utilisant la qualité par analyse, adaptation au processus d'impression 3D, produisant des lots de petite taille (< 200 unités minimum - estimation faite par l'auteur) (168).</i>	94
<i>Figure 59 : Couplage de l'extrusion à chaud, de l'impression 3D FDM et d'outils PAT (175).</i>	97
<i>Figure 60 : Établissement d'exercice des pharmaciens répondants (n=70).</i>	108
<i>Figure 61 : Pourcentage des activités de préparation (hospitalière et magistrale – par rapport à l'activité totale de l'établissement du répondant – unité (temps ou nombre de préparation) non précisée dans le questionnaire, par erreur) et nombre de lots de préparations orales sèches produits annuellement. Chaque point représente une réponse (n=38).</i>	109
<i>Figure 62 : Actuel intérêt porté par les pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique interrogés à propos de l'impression 3D (oui ou non), en fonction de leur établissement d'exercice. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque type d'établissement d'exercice (n=70).</i>	110
<i>Figure 63 : Intérêt porté par les pharmaciens hospitaliers et officinaux exerçant dans une pharmacie sous-traitante, pour l'impression 3D (oui ou non), en fonction de la part des activités de préparation hospitalière ou magistrale des établissements dans lesquels ils exercent. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque pourcentage d'activité évalué (n=46).</i>	111
<i>Figure 64 : Intérêt pour l'achat d'une imprimante 3D par les pharmaciens hospitaliers ou officinaux exerçant en pharmacie sous-traitante, dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / pharmacies possédant un préparatoire (oui ou non), en fonction de la part des activités de préparation hospitalière ou magistrale des établissements dans lesquels ils exercent. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque pourcentage d'activité évalué (n=46).</i>	112

<i>Figure 65 : Diagrammes de Pareto des avantages (A) et désavantages (B) perçus par les répondants sur l'impression 3D de médicaments. Question à choix multiples (n=70).</i>	115
<i>Figure 66 : Diagrammes de Pareto des apports (A) et applications potentielles (B) de la technologie M3DIMAKER®. Question à choix multiples (n=56).</i>	117
<i>Figure 67 : Diagrammes de Pareto des freins de la technologie M3DIMAKER®. Question à choix multiples (n=14).</i>	118
<i>Figure 68 : Système de libération réservoir</i>	138
<i>Figure 69 : Système à libération matricielle</i>	139
<i>Figure 70 : Système biodégradable, (A) en surface et (B) dans le cœur du système</i>	140
<i>Figure 71 : Système à chaînes greffées</i>	140
<i>Figure 72 : Approche utilisée dans la préparation d'une prodrogue par impression 3D (196).</i>	141
<i>Figure 73 : Système gonflant</i>	141
<i>Figure 74 : (A) Images d'hydrogels imprimés en 3D et chargés en sulforhodamine B de différentes formes, avant (en haut) et après (en bas) 24 h de gonflement dans un tampon phosphate (pH 7,4), (B) corrélation entre le gonflement du comprimé et la libération du PA, depuis des hydrogels de différentes formes (198).</i>	142
<i>Figure 75 : Système contrôlé par pression osmotique.</i>	142
<i>Figure 76 : Intérêt porté par les pharmaciens (hospitaliers, sous-traitants en préparation ou « autres ») pour l'achat d'une imprimante 3D, dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacies (oui ou non), en fonction du nombre de lots de formes orales sèches préparés par an par l'établissement dans lesquels ils exercent. Médiane et interquartile (n=38).</i>	151

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2D	Bidimensionnelle
3D	Tridimensionnelle
3DFbD	<i>3D Printing formulation by design</i>
ABS	Acrylonitrile butadiène styrène
AFEPG	Association francophone des enseignants en Pharmacie galénique
AI	Intelligence artificielle
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASTM	<i>American society for testing and materials</i>
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BSA	Albumine de sérum bovin
CAO	Conception assistée par ordinateur
CHR	Centre hospitalier régional
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIJ	<i>Continuous inkjet printing</i>
CLIP	<i>Continuous liquid interface production</i>
CMA	<i>Critical material attributes</i>
CPP	Paramètres critiques du procédé
CQA	<i>Critical quality attributes</i>
DiHeSys	<i>Digital Health Systems</i>
DIU	Dispositif intra-utérin
DLP	<i>Digital light processing</i>
DM	Dispositifs médicaux
DoD	<i>Dop on demand</i>
EC	Éthylcellulose
EMA	<i>European medicines agency</i>
ESPIC	Établissement de santé privé d'intérêt collectif
ESS	Extrusion semi-solide
FA	Fabrication additive
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDM	<i>Fused deposition modeling</i>
GERPAC	Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée
HPC	Hydroxypropyl cellulose

HPMC	Hydroxypropyl méthylcellulose
ICH	<i>International council for harmonisation</i>
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
MEB	Microscopie électronique à balayage
MED	<i>Melt extrusion deposition</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MIT	<i>Massachusetts Institute of Technology</i>
ODF	Films orodispersibles
OVA	Ovalbumine
PA	Principe actif
PAT	<i>Process analytical technology</i>
PCL	Polycaprolactone
PEEK	Polyester cétone
PEG	Poly(éthylène glycol)
PLA	Acide polylactique
PLGA	Acide polylactique-co-glycolique
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PVA	Alcool polyvinylique
PVP	Polyvinylpyrrolidone
PUI	Pharmacie à Usage intérieur
QbD	<i>Quality by Design</i>
QR	<i>Quick response</i>
QTPP	<i>Quality target product profile</i>
SC	Sous-cutané
SDM	Système de délivrance des médicaments
SLA	Stéréolithographie
SLM	<i>Selective laser melting</i>
SLS	<i>Selective laser sintering</i>
SOTP	Société des officinaux sous-traitants en préparation
STL	<i>Standard Tessellation Language</i>
TPP	Stéréolithographie biphotonique
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance
UV	Ultraviolet

INTRODUCTION

Au fil des années, la mise en forme galénique des médicaments a subi de nombreuses évolutions, passant majoritairement de formes pharmaceutiques injectables ou orales à libération immédiate, à des systèmes d'administration de médicaments à libération ciblée. En effet, la nécessité de contrôler le profil de libération d'un principe actif (PA) pour en moduler l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination est rapidement apparue comme un facteur clé pour améliorer l'efficacité et la sécurité des médicaments, ainsi que pour augmenter l'observance des traitements par les patients.

Par conséquent, les méthodes de fabrication conventionnelles, utilisées pour produire des systèmes à libération immédiate (compression directe, remplissage de gélules) ont progressivement évolué vers des procédés de fabrication en plusieurs étapes, pouvant comprendre, entre autres, des processus d'extrusion ou d'enrobage. Plus récemment, de nouveaux concepts de formulation ont vu le jour (nanomédicaments, liposomes...), ainsi que des méthodes de fabrication plus sophistiquées, dont l'impression tridimensionnelle (3D).

L'impression 3D, également connue sous le nom de fabrication additive (FA), est définie par la norme NF ISO/ASTM 52900 comme un « procédé consistant à assembler des matériaux pour fabriquer des pièces à partir de données de modèles en 3D, en général couche après couche, à l'inverse des méthodes de fabrication soustractive » (consistant à façonner un produit par enlèvement de matière) (1). Depuis sa création, au milieu des années 1980, cette technologie présente de multiples applications dans des domaines variés, tels que l'automobile, la mécanique, et la santé, pour laquelle la versatilité de l'impression 3D permet la fabrication de solutions adaptées à la morphologie du patient (prothèses, implants ...). Bien qu'elle ait d'abord été développée pour le prototypage rapide, les progrès réalisés dans le choix des matériaux utilisables, la vitesse, la précision et l'exactitude de la FA conduisent les experts à penser que cette technologie puisse un jour être utilisée pour la fabrication à grande échelle (2).

De nos jours, une très grande majorité des médicaments disponibles sur le marché sont produits à grande échelle, de manière uniforme, et à certains dosages spécifiques, fréquemment inadaptés à certaines catégories de patients. De tels traitements peuvent induire des sur ou sous-dosages à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves. Ainsi, au niveau pharmaceutique, l'impression 3D présente un intérêt particulier dans le développement de thérapies personnalisées, grâce à sa capacité à produire des formes complexes et/ou individualisées, présentant par exemple plusieurs principes actifs, des dosages personnalisés, ou des profils de libération parfaitement contrôlés. Le

recours à l'impression 3D pourrait également permettre la production de médicaments présentant certaines caractéristiques particulières (propriétés mécaniques par exemple), ne pouvant pas être obtenues par les techniques de productions pharmaceutiques actuelles.

L'approbation en 2015, par la Food and Drug Administration (FDA), du premier (et unique) comprimé orodispersible fabriqué par impression 3D, le SPRITAM® (lévétiracétam), a marqué un tournant dans l'intérêt porté à cette technologie. Cette autorisation de mise sur le marché a confirmé le potentiel que possède l'impression 3D au niveau pharmaceutique. Depuis, la recherche dans ce domaine s'est intensifiée et, au cours des dernières années, le nombre de publications relatives au développement de formes pharmaceutiques et de nouveaux médicaments par impression 3D n'a cessé d'augmenter (Figure 1).

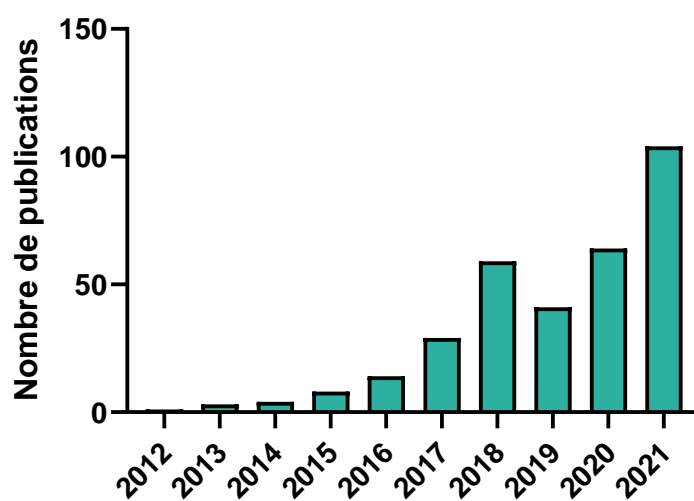


Figure 1 : Nombre de publications scientifiques reportées dans la base de données Pubmed contenant les termes « 3D printing » ou « 3D-printing », « drug » et « pharmaceutical » dans le titre et le résumé.

L'objectif de ce manuscrit est de fournir un état de l'art des perspectives apportées par l'impression 3D de médicaments et plus particulièrement du point de vue du développement de formes pharmaceutiques innovantes et/ou personnalisée. Une classification des différentes technologies d'impression 3D est tout d'abord présentée. Ensuite, un état de l'art est proposé pour illustrer la versatilité de l'impression 3D en matière d'innovation pharmaceutique, suivi d'un résumé des avantages et défis soulevés par une telle technologie de production. Enfin, au regard de l'intérêt porté dans la littérature pour les médicaments imprimés 3D, la question de la mise en application de cette technologie dans le système pharmaceutique actuel se pose, et plus particulièrement au regard des applications de médecine personnalisées envisageables. Le processus de développement complet de médicaments imprimés 3D ne pourra se faire que dans un système favorable à la production de ce type de produit. Ainsi, une enquête d'opinion a été réalisée auprès d'acteurs de la

préparation pharmaceutique (pharmaciens hospitaliers en relation avec des activités de pharmacotechnie, pharmaciens d'officine exerçant une activité de sous-traitance en préparation et pharmaciens présentant une activité d'enseignement en galénique), dans le but d'évaluer leur intérêt pour cette nouvelle technologie. Les résultats de cette enquête seront présentés et discutés dans une quatrième partie.

PARTIE 1 : L'IMPRESSION 3D – GÉNÉRALITÉS

La technologie d'impression 3D, ou FA, repose sur la fabrication tridimensionnelle d'un objet, couche par couche. Cette technologie s'oppose aux techniques conventionnelles de « fabrication soustractive » s'appuyant sur la transformation d'un bloc de matériau solide dans la forme souhaitée.

L'ASTM International (*American Society for Testing and Materials*) a défini 7 grandes classes de technologies additives classables selon la typologie du matériau procédé (voie poudre, voie liquide ou voie solide) (3). À partir de ces différents procédés, une classification orientée en fonction des différentes techniques utilisées dans le domaine biomédical et pharmaceutique (4,5) est proposée Figure 2. L'impression par extrusion de poudre a été rajoutée, par rapport à la classification originale, du fait de son récent développement (6). Cette classification est également reprise dans la norme ISO 17296-2 :2015.

Chaque technique est limitée par la taille du plus petit détail pouvant être produit, qui correspond à la résolution. En général, plus la résolution est faible et plus la taille de la pièce produite l'est aussi (7).

Parmi les technologies d'impression 3D, toutes ne peuvent pas être utilisées pour les mêmes applications, du fait de leur spécificité propre. Le choix de la technologie de fabrication additive utilisée dépend majoritairement des matières premières utilisées. Dans le cadre d'applications pharmaceutiques, le PA est généralement imprimé au sein d'une matrice, composée d'excipients, qui doivent être biocompatibles, posséder une cinétique de dégradation et des propriétés mécaniques adaptées à l'indication souhaitée et à la technique d'impression utilisée. Le PA doit être compatible avec l'ensemble de la matrice utilisée et stable tout au long du processus d'impression. Le médicament ainsi produit doit également pouvoir être fabriqué en résolution suffisante, assurant sa qualité et son efficacité. Parmi tous les procédés d'impression 3D utilisables dans le domaine pharmaceutique, l'extrusion de matière fondue est la technique ayant suscité le plus d'intérêt parmi les chercheurs, comme illustré Figure 3.

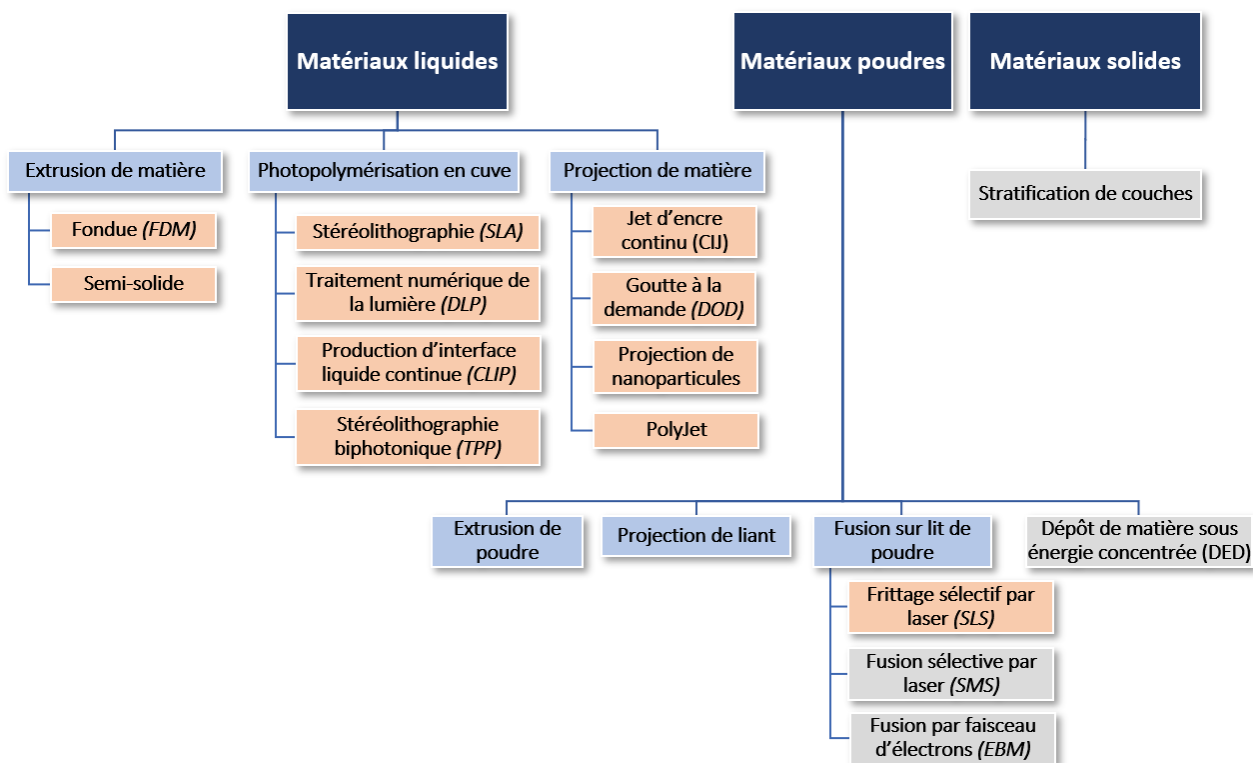


Figure 2 : Classification des différentes technologies d'impression 3D selon les 7 classes définies par l'ASTM (+ extrusion de poudre). Les techniques représentées en couleurs (bleu et orange) ont été utilisées dans le développement de formes pharmaceutiques.

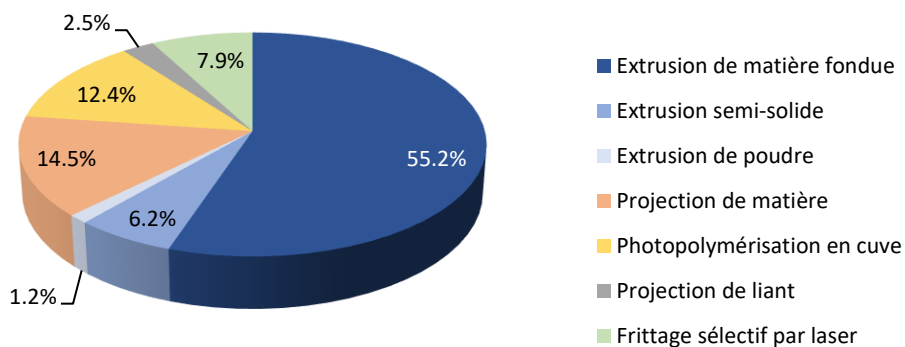


Figure 3 : Nombre de publications scientifiques reportées dans la base de données Pubmed contenant les termes « 3D printing » ou « 3D-printing », « drug », « pharmaceutical » et les mentions des différentes technologies d'impressions 3D dans le titre et le résumé, entre 2012 et 2021 (total de 241 articles).

Un aperçu des caractéristiques générales de chaque technologie d'impression 3D est présenté ci-dessous, au regard de leurs applications biomédicales. Il a été décidé de ne pas limiter cette classification aux seules technologies pharmaceutiques, au vu du potentiel, seulement partiellement exploré à ce jour, que l'impression 3D représente dans ce domaine.

1. Étapes de l'impression 3D

Pour toutes les techniques d'impression 3D, le processus commence par la création de l'objet souhaité en 3D par un logiciel CAO (exemples : SolidWorks, FreeCAD...). De nombreux paramètres rentrent en compte dans la conception d'un objet 3D, d'où l'importance de calculer en amont les différentes géométries, le poids etc. Un exemple de modèle 3D est illustré Figure 4 pour divers exemples de comprimés reportés par Alhnan et al. (8).

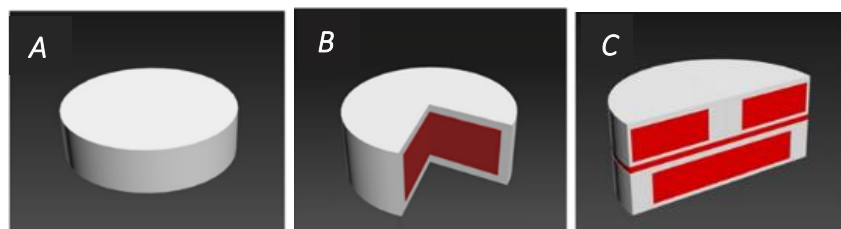


Figure 4 : Modèles 3D de divers comprimés ayant été produits par impression 3D. (A) Comprimé « simple », (B) comprimé enrobé, (C) comprimé multi-compartiments (8).

Après modélisation 3D, le maillage de la pièce est ensuite réalisé et l'objet ainsi créé est converti en format standard STL (*Standard Tessellation Language*).

L'objet est ensuite tranché, via un logiciel de tranchage, en multiples couches correspondant aux différentes épaisseurs qui seront successivement imprimées. Cette étape permet aussi de définir certains paramètres d'impression comme la résolution, la vitesse d'impression ou la hauteur de la couche imprimée.

L'impression est ensuite réalisée avec la technique d'impression choisie (voir Partie 1 - §2), couche par couche, à partir du fichier tranché. Une étape de post-traitement est ensuite fréquemment nécessaire et dépend de la technique d'impression choisie comme décrit ci-dessus. Il peut s'agir notamment d'étapes de nettoyage, séchage ou polissage. Cela permet l'obtention d'une pièce finale imprimée 3D (9). Ces différentes étapes sont illustrées Figure 5.

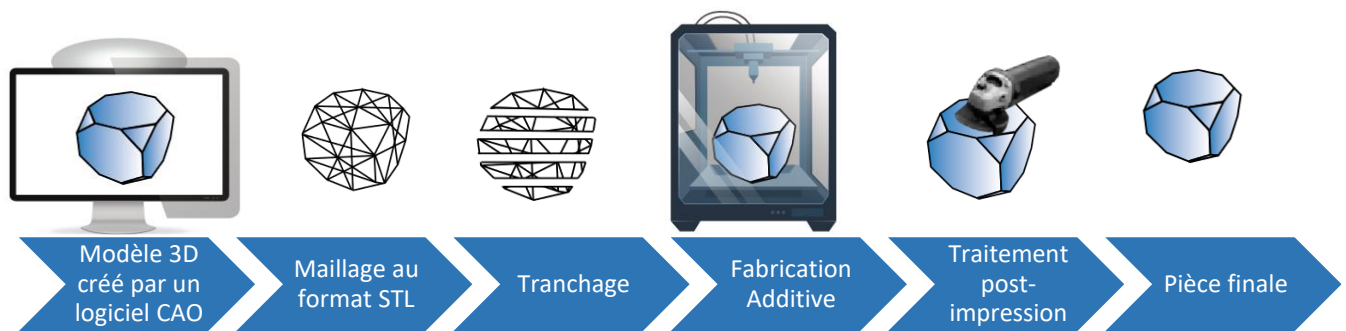


Figure 5 : Les différentes étapes de l'impression 3D. Traduit et adapté de Deloitte (10).

2. Technologies d'impression 3D

2.1. Extrusion de matière

L'extrusion est un procédé de fabrication par lequel un matériau est contraint de traverser une filière, ou buse d'extrusion. La matière utilisée est un filament de polymère thermoplastique fondu dans le cas de l'extrusion de matière fondue, une pâte (ou gel) dans le cas de l'extrusion semi-solide et une poudre dans le cas de l'extrusion de poudre.

2.1.1. Extrusion de matière fondue / *Fused Deposition Modeling™* (FDM)

L'impression par extrusion de matière fondue, aussi appelée *Fused Deposition Modeling™* (FDM) est une technique de fabrication additive très répandue dans de nombreux domaines. Elle repose sur le chauffage d'un filament de polymère thermoplastique, au-delà de sa température de fusion. La matière fondue est ensuite déposée par passage à travers une buse d'extrusion, en couche ultrafine sur un support ou plateau d'impression mobile verticalement. La solidification de la matière sur la couche précédente est très rapide, du fait de son retour à température ambiante. La tête d'impression se déplace horizontalement sur le support en suivant un chemin défini par un fichier de conception assistée par ordinateur (CAO) permettant ainsi le design couche par couche de l'objet, de la base vers le sommet. Si plusieurs buses sont utilisées, l'utilisation de plusieurs matériaux est possible.

Les propriétés rhéologiques, la température de transition vitreuse et la conductivité thermique des polymères utilisées sont des paramètres particulièrement importants, qu'il est nécessaire de contrôler pour pouvoir imprimer correctement une forme souhaitée.

L'extrusion de matière fondue est une technique simple qui continue de se développer : les imprimantes utilisant cette technologie sont de plus en plus rapides, possèdent de plus en plus de têtes d'impression et sont de faible coût (11) (entre 1500 € et 6000 € pour une imprimante FDM « classique », non destinée à la production de médicaments). De plus, cette technologie ne requiert pas l'utilisation de solvants, limitant ainsi les étapes de post-traitements. Une faible résolution et une précision plus basse comparée à d'autres procédés (voir Tableau II) sont les inconvénients majeurs de cette technologie, pouvant imprimer des couches de 50 à 300 μm (12).

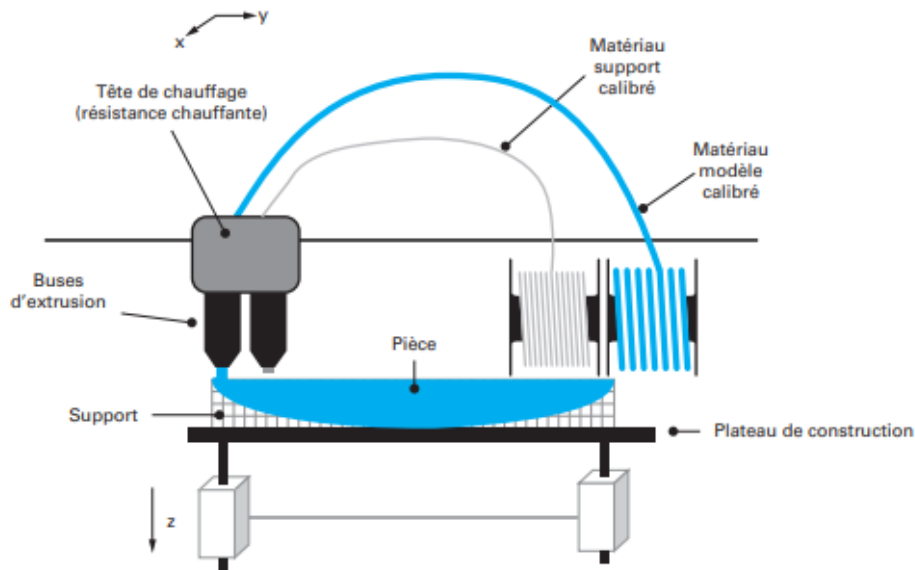


Figure 6 : Schéma du procédé d'extrusion de matière - Cas d'une machine à deux buses (13).

L'utilisation de cette technique dans le domaine biomédical nécessite des polymères biocompatibles présentant de faibles températures de fusion (inférieur à 250°C). L'acide polylactique (PLA), l'acide polylactique-co-glycolique (PLGA), l'acide polyglycolique, le polyméthacrylate de méthyle (PMMA), le polycaprolactone (PCL), et le polyétheréthercétone (PEEK) sont les polymères les plus utilisés à des fins biomédicales (14). L'acrylonitrile butadiène styrène (ABS) est le polymère le plus couramment utilisé en FDM mais n'est pas biodégradable et généralement non biocompatible, rendant son utilisation majoritairement restreinte à des modèles de simulation chirurgicale. Les propriétés de ces polymères et leurs applications sont développées dans le Tableau I, traduit depuis un article de Long et al. (15).

De nombreuses preuves de concept, utilisant cette technique d'impression 3D pour des applications biomédicales, ont été reportées dans la littérature notamment dans l'ingénierie tissulaire osseuse (16,17), la fabrication de formes pharmaceutiques orales (18,19), ou encore la fabrication de dispositifs intra-utérins et contraceptifs (20).

Dans le cas du développement de médicaments contenant des PA ou excipients sensibles à la chaleur, une telle technique est à exclure car les températures utilisées sont souvent très élevées (> 200°C) afin de pouvoir faire fondre le filament de polymère. Cela peut alors entraîner une forte dégradation du PA et la production de produits de dégradation (21).

Deux techniques peuvent être utilisées pour introduire le PA dans le filament de polymère thermoplastique avant impression 3D (19) :

- La méthode par diffusion ou imprégnation implique la dissolution du PA dans un solvant organique en forte concentration, puis l'immersion du filament de polymère dans la solution, avant séchage et impression 3D (22). Cette technique est basée sur la pénétration de la solution au sein du réseau polymérique, ainsi que la diffusion passive de la molécule à l'intérieur du filament. Le PA reste ainsi piégé dans la matrice après séchage. Cette méthode nécessite cependant des solutions hautement concentrées en PA, parfois chères, et ne permet pas toujours d'obtenir un dosage approprié, souvent trop faible (21).
- La technique par extrusion à chaud (*hot melt extrusion*) consiste à chauffer le ou les polymères constituant la matrice au-dessus de leur température de transition vitreuse, avant mélange avec le PA sous forme de poudre. Le mélange est ainsi favorisé et le PA se retrouve dispersé dans la matrice au niveau moléculaire, formant ainsi une solution solide. D'autres excipients peuvent également être utilisés pour formuler les filaments et faciliter ainsi la dispersion du PA. Les différentes matières premières sont chauffées et mélangées grâce à deux vis rotatives puis passent à travers une filière afin d'obtenir un filament de composition homogène, comme schématisé Figure 7 (A) (23). Il est aussi possible de coupler la phase de fabrication des filaments avec celle d'impression 3D, afin de limiter le nombre d'étapes de production, comme dans la technologie MEDTM (*Melt Extrusion Deposition*) développée par la société Triastek et illustrée Figure 7 (B).

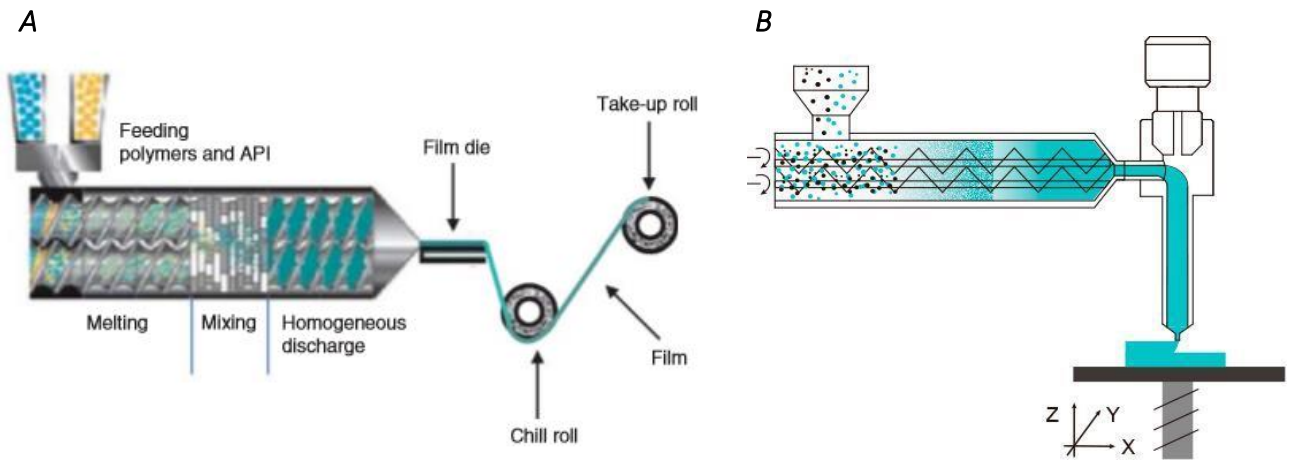
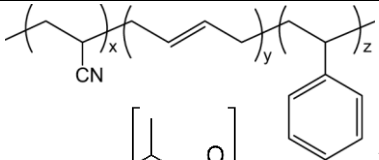
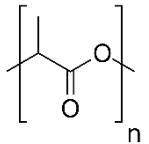
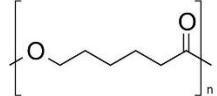
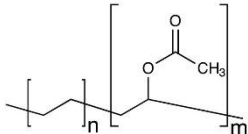
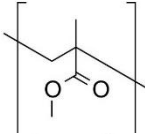
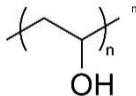


Figure 7 : Schéma du procédé d'extrusion à chaud d'un PA et d'une matrice polymère, pour fabriquer un filament (A) (20), ou directement destiné à l'impression 3D par FDM (B) (24).

Dans le cas d'un PA thermosensible, son incorporation pourrait également être réalisée par le même mécanisme de diffusion passive décrit plus haut, sur la structure finale, après impression 3D de celle-ci.

Tableau I : Polymères fréquemment utilisés en impression 3D par FDM (15).

Matériaux	Structure chimique	Température de fusion	Température de transition vitreuse	Bio-dégradabilité	Propriétés physiques	Exemple d'application et/ou de PA libéré
ABS		105°C	105°C	Non	Soluble dans les esters, cétones et éthylène dichloride	Maille chirurgicale (25). Pas d'impression connue de PA.
PLA		150 ~ 160°C	60 -65°C	Oui	Soluble dans les solvants chlorés	Comprimés (théophylline, dipyridamole (26)), anneaux vaginaux (progestérone (27))
PCL		60°C	-60°C	Oui	Soluble dans le chloroforme, dichlorométhane, tetrahydrofurane	Implants contraceptifs (œstrogène, progestérone (20)) / structure de soutien (sulfate de gentamicine, lidocaïne... (28,29))
Ethylène vinyl acétate		59-185°C	-53 ~ -23°C	Non	Solide blanc insoluble sous forme de granule ou de poudre	Implants contraceptifs et dispositif intra-utérin (DIU) (indométacine (30))
PMMA		160°C	105°C	Non	Soluble dans de nombreux solvants organiques	Ingénierie osseuse (tobramycine, (31)), implants (diclofénac sodique (32))
Alcool polyvinylique (PVA)		180°C ~ 228°C	85°C	Oui	Soluble dans l'eau – Incompressible	Comprimé (budésonide (33), carvédilol, halopéridol (18))

2.1.2. Extrusion semi-solide (ESS)

L'utilisation d'une température élevée n'est pas toujours possible dans le domaine biomédical ou pharmaceutique. Par exemple, dans la bio-impression, aussi définie comme l'impression d'éléments biologiques, des cellules sont fréquemment imprimées dans une matrice appelée bio-encre. Après impression, les capacités de prolifération et de différenciation des éléments cellulaires doivent être conservées, tout comme les propriétés biologiques et mécaniques des biomatériaux utilisés. Ainsi le recours à des techniques d'impression utilisant des températures élevées n'est pas possible.

L'extrusion semi-solide (ESS) s'est alors développée. Cette technique consiste à pousser une pâte ou un gel à travers un buse d'extrusion à l'aide d'un piston, d'une vis ou d'air comprimé (extrusion pneumatique) comme illustré Figure 8.

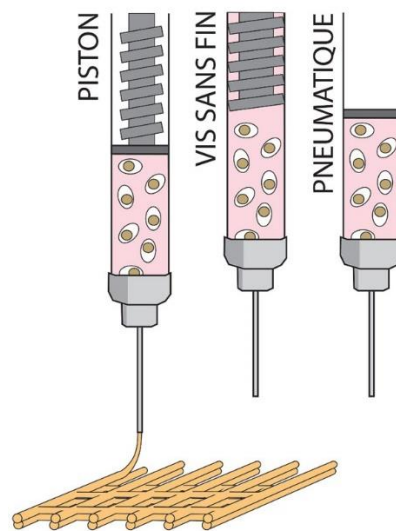


Figure 8 : Schéma du principe de la bio-impression par ESS via l'utilisation d'une seringue (à gauche), de vis (au milieu), ou d'air comprimé (extrusion pneumatique, à droite) (34).

Des hydrogels (gel de polymères dispersés en milieu aqueux) sont souvent mis en forme par ESS en ingénierie tissulaire. Cette technique peut également être utilisée pour le développement de formes pharmaceutiques à partir de formulations semi-solides (ou pâteuses), et présente de nombreux avantages. Il est utilisable pour mettre en forme des PA thermosensibles, permet l'impression de structures poreuses ainsi que l'utilisation d'excipients fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) par exemple (35). De plus, les volumes utilisés par cette technique sont faibles, de l'ordre de 3 à 5 mL contre une centaine de grammes pour d'autres technologies, ce qui présente un avantage pour le développement et la production de certains médicaments (4).

La viscosité du liquide ou de la pâte est un paramètre fondamental à contrôler pour pouvoir utiliser cette technologie d'impression 3D. Si la formulation est trop visqueuse, la buse d'extrusion peut être facilement bouchée. Au contraire, si la formulation est trop fluide, la structure 3D ne pourra pas être maintenue après impression. Des solvants sont donc fréquemment utilisés pour formuler la pâte à extruder. Une étape d'évaporation de ce solvant est donc souvent nécessaire à la suite de l'impression, afin d'obtenir une forme pharmaceutique solide.

L'ESS a par exemple permis de formuler des comprimés de lévétiracetam présentant des profils de libération différents, avec de l'eau pour seul solvant (36).

2.1.3. Extrusion de poudre

L'extrusion directe de poudre a récemment été adaptée à la fabrication de médicaments par FabRx, une start-up spécialisée dans l'impression 3D de médicaments. Cette technique implique l'extrusion de matériaux, de type pastilles ou poudres (pas de filament), directement imprimés à l'aide d'une extrudeuse monovis (Figure 9) (6). Cette technologie simple et rapide à mettre en place, ne nécessite pas au préalable d'étape de préparation de filaments, comme dans la technique FDM. Cela peut ainsi permettre l'extrusion de mélanges PA - excipients non-imprimables par FDM, en raison des caractéristiques mécaniques inadéquates des filaments, ou à cause de la dégradation de certains PA à températures élevées (37). Cette technologie permet également de produire des médicaments présentant une forte charge en PA et une désagrégation rapide, en raison de la porosité des structures créées.

Peu de recherches ont cependant été menées sur cette technologie, limitant encore les connaissances sur ses applications potentielles et les matériaux utilisables.

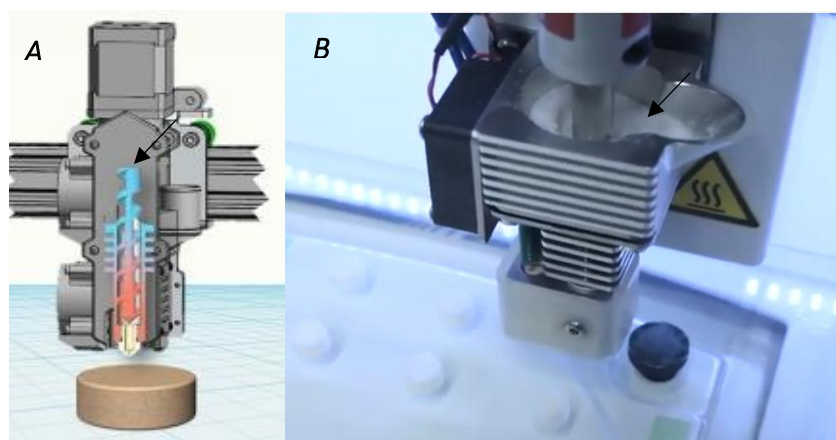


Figure 9 : (A) Schéma (6) et (B) image du processus d'extrusion directe de poudre (6) : la poudre est introduite dans la buse au niveau de la flèche noire ; le gradient de couleur illustre le mélange du PA et des excipients utilisés.

2.2. Photopolymérisation en cuve

Le procédé de photopolymérisation en cuve comprend plusieurs techniques dont le principe général est similaire. Il consiste à polymériser, grâce à une source lumineuse, et selon le modèle 3D numérique fourni à l'imprimante, une résine photosensible liquide en un réseau polymérique dense et solide. Cette résine peut être composée de monomères ou d'oligomères présentant des fonctions chimiques d'intérêt pouvant réagir ensemble afin de former des liaisons covalentes. Sous l'influence d'un faisceau lumineux, et grâce à un composé appelé photo-initiateur une réaction chimique (impliquant souvent des radicaux) entraîne la polymérisation des oligomères et/ou monomères entre eux, formant ainsi un polymère solide. Le principe général est illustré Figure 10.

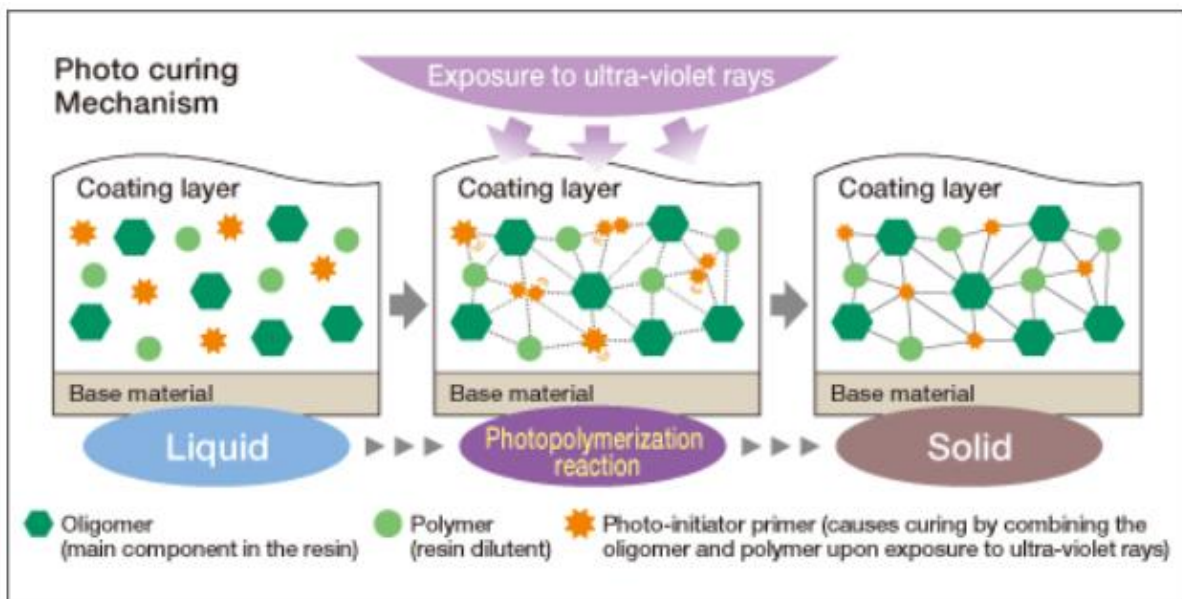


Figure 10 : Principe général de la photopolymérisation (38).

La résine est placée dans une cuve (Figure 11) et la polymérisation est réalisée couche par couche : lorsqu'une couche de résine est polymérisée et ainsi solidifiée, la pièce en cours de fabrication est déplacée vers le bas ou le haut (en fonction de la position de la source lumineuse) à l'aide d'un plateau de construction puis recouverte d'une nouvelle couche de résine qui sera elle-même polymérisée, et ainsi de suite.

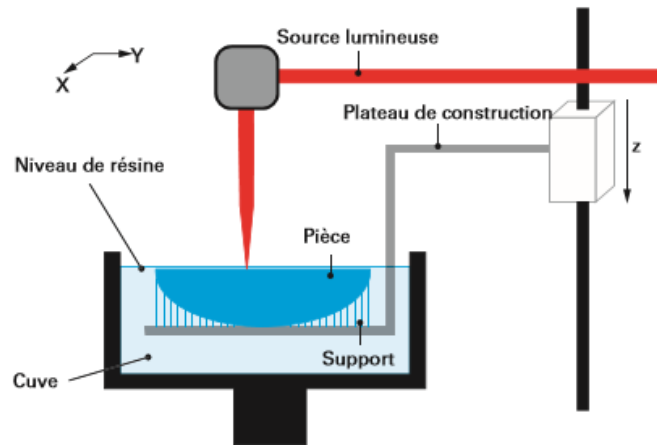


Figure 11 : Schéma du procédé de photopolymérisation en cuve (13).

Plusieurs variantes de ce procédé existent et concernent majoritairement la nature de la source lumineuse à l'origine de la photopolymérisation :

- La polymérisation en cuve obtenue grâce à un laser est plus connue sous le nom de stéréolithographie (SLA). L'ensemble de la surface de la résine est balayé par un faisceau laser ponctuel, permettant ainsi la création de géométries spécifiques. Cette technique est très largement utilisée dans de nombreuses applications et possède une bonne précision et une bonne résolution, pouvant descendre jusqu'à $10\ \mu\text{m}$ (39).
- La technique de traitement numérique de la lumière ou *Digital Light Processing* (DLP) utilise un projecteur numérique en guise de source lumineuse. De cette manière, c'est l'ensemble de la surface de la résine qui reçoit simultanément un apport lumineux, en une seule projection. Contrairement à la SLA, cela entraîne une polymérisation de tous les points de la couche simultanément (13). Cette technique permet d'augmenter la vitesse du processus de polymérisation tout en gardant une résolution acceptable, bien qu'inférieure à la technique SLA.
- La technologie de production d'interface liquide continue ou *Continuous Liquid Interface Production* (CLIP) utilise la capacité de l'oxygène de l'air à empêcher la polymérisation de la résine. Comme pour la technique DLP, un projecteur numérique projette une image de la couche sur l'ensemble de la résine qui polymérise. Cependant, pour la technique CLIP, une membrane perméable à l'oxygène repose entre le bac de résine et la source lumineuse créant ainsi une « zone morte ». Dans cette zone d'environ $30\ \mu\text{m}$, l'oxygène réagit avec la résine, empêchant sa polymérisation. Ainsi, la partie inférieure de la résine reste liquide et l'objet solide ne se forme que plus haut. L'objet est en quelque sorte tiré en continu de la « zone

morte ». Cette technique est environ 100 fois plus rapide que la technique SLA, car la polymérisation ne se fait plus couche par couche mais en continu. Il n’y a alors pas besoin de réinjecter une couche de résine liquide en dessus/en dessous de celle qui vient de se polymériser, comme pour les techniques SLA et DLP (voir Figure 12).

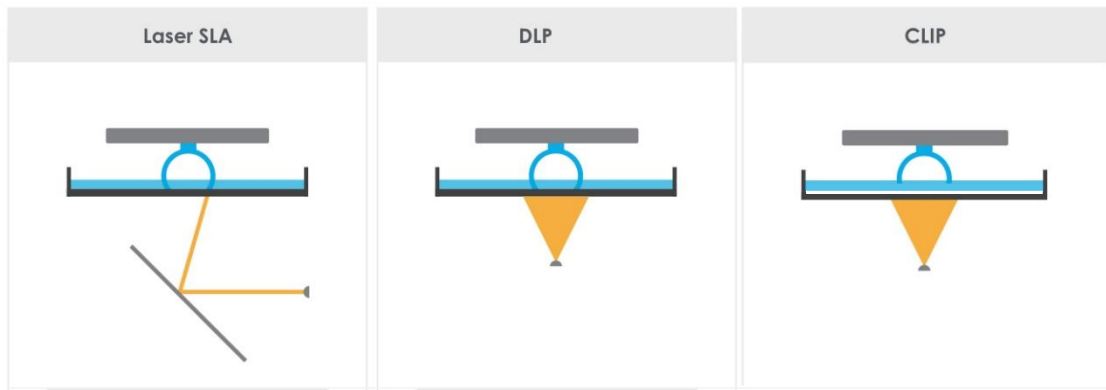


Figure 12 : Schéma des procédés SLA, DLP et CLIP, adapté depuis le site internet The Ortho Cosmos (40,41).

- Récemment, de nombreux progrès ont aussi été réalisés dans la technologie de stéréolithographie biphotonique (TPP). Brièvement, cette technique est basée sur la photopolymérisation de résines par absorption quasi-simultanée de deux-photons issus d'un laser. Une photo-réaction est alors déclenchée, entraînant alors une polymérisation ultra-localisée, point par point. Cette technique possède une très bonne résolution, pouvant descendre jusqu'à 100 nm (42). (Nb : les techniques d'impression 3D par photopolymérisation citées précédemment sont monophotoniques).

Plus généralement, l'épaisseur de la couche polymérisée est un paramètre fondamental de la photopolymérisation en cuve. Cette épaisseur est contrôlée par la quantité d'énergie lumineuse envoyée sur la résine, elle-même dépendante de la puissance de la source lumineuse et du temps d'exposition à celle-ci (7). La viscosité de la résine est également un paramètre qu'il est important de prendre en compte.

Afin d'utiliser ces techniques, il est nécessaire qu'une matrice liquide de polymère photopolymérisable soit utilisée. Une seule résine peut être exploitée à la fois, ne permettant pas la fabrication de pièces à base de plusieurs matériaux. Dans le but de fabriquer des médicaments, le PA peut être dissous ou dispersé dans la résine en fonction de sa solubilité dans celle-ci. Il peut également être fondu dans la résine pour les PA et résines non-thermosensibles (43). Après polymérisation, la matrice se retrouve alors sous forme solide. Si le PA est incorporé dans la résine avant impression, les étapes de post-traitement décrites ci-dessous, peuvent avoir un impact sur la

teneur en PA du médicament, et sa stabilité. Une technique de diffusion passive peut également être envisagée afin d'incorporer un PA dans une matrice après photopolymérisation et post-traitement de celle-ci, comme expliqué précédemment (voir Partie 1 - §2.1.1).

Lors du recours à cette technique, la toxicité de monomères résiduels ou des radicaux libres générés lors de la photopolymérisation doit aussi être évaluée. Des initiateurs de photopolymérisation ont cependant démontré leur innocuité comme le 2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy) phenyl]-2-methyl-1-propanone (ou Irgacure® 2959). La polymérisation radicalaire, s'avère également incompatible avec la fabrication de médicaments aux propriétés antioxydantes, à base de vitamine A, C et E par exemple (4), car ces derniers neutralisent les radicaux générés lors de la polymérisation. De plus, même si de nouveaux matériaux apparaissent (44), les polymères photo-polymérisables et non-toxiques sont encore relativement peu communs dans le domaine pharmaceutique à l'exception des dérivés acrylés de la gélatine (45) et du poly(éthylène glycol) (PEG) tels que le poly(éthylène glycol)diacrylate et le poly(éthylène glycol)diméthacrylate, pouvant servir à la fabrication d'hydrogels ou encore de comprimés (46,47).

Après impression 3D, une couche de résine non polymérisée se trouve fréquemment en surface de la pièce imprimée. La présence de cette résine, non souhaitée, peut-être à l'origine de problèmes de toxicité, altérer la géométrie, les propriétés mécaniques et les performances de la pièce imprimée. Pour éliminer ces risques, une phase de traitement post-impression est fréquemment réalisée, souvent plus longue que pour les autres méthodes. Tout d'abord, la pièce est lavée grâce à un solvant afin d'éliminer les résidus de résine non polymérisée et potentiellement toxiques. Après ce nettoyage, la pièce est placée dans un four UV pour une étape dite de « cuisson » afin d'obtenir de meilleures propriétés mécaniques et une meilleure durabilité si cela est nécessaire. Cela permet la polymérisation totale des groupements fonctionnels réactifs restants ; la polymérisation étant souvent incomplète pendant l'étape de photopolymérisation en cuve (7). Ces étapes de post-traitement semblent cependant ne pas être systématiquement réalisées dans le cadre du développement de formes pharmaceutiques (46–48), étant notamment à l'origine d'une potentielle diminution de la quantité de PA ou de sa dégradation (43).

La photopolymérisation en cuve est une technique déjà bien connue et utilisée dans le domaine dentaire pour la fabrication de guides chirurgicaux, de gouttières ou de prothèses (49). Elle permet également l'incorporation de PA thermosensibles à l'intérieur de la matrice, au contraire de la technique FDM. Cependant, cette technique est relativement coûteuse et à exclure pour les PA photosensibles.

2.3. Projection de matière

L'impression 3D par projection de matière, aussi appelée *material jetting* fonctionne sur le principe des imprimantes à jet d'encre : de nombreuses têtes d'impression viennent déposer couche par couche des gouttelettes de matière de façon rapide et en ligne, à la surface de la zone de fabrication.

Les imprimantes 3D ayant recours à cette technique peuvent projeter un liquide, communément appelé « encre », de manière continue (*continuous inkjet printing, CIJ*) ou par gouttelettes à la demande (*drop on demand, DoD*), comme illustré Figure 13. Le diamètre des gouttelettes projetées varie avec la technique, de 10 à 50 μm par DoD et autour de 100 μm par CIJ (50).

Lors de la projection de matière en continu, une pression est appliquée dans la colonne contenant l'encre, afin de permettre la création continue de gouttes au niveau de la tête d'impression. Lorsqu'une pause dans l'impression est nécessaire, un déflecteur dévie les gouttes dans une gouttière permettant de recycler l'encre inutilisée. Un risque de contamination de l'encre est cependant présent.

Deux têtes d'impression distinctes peuvent être utilisées dans le cadre de la technique DoD :

- Sous l'influence d'une impulsion électrique, la tête d'impression chauffante vaporise localement l'encre, entraînant la formation d'une bulle de vapeur. La pression ainsi créée dans la tête d'impression permet l'éjection d'une goutte d'encre. Des solvants volatils sont fréquemment utilisés avec cette technique. La température appliquée localement peut aller jusqu'à 300°C, entraînant potentiellement la dégradation de composés thermosensibles. Pour ces raisons, les têtes d'impression chauffantes sont peu fréquemment utilisées pour des applications pharmaceutiques.
- Sous l'influence d'une impulsion électrique, la tête d'impression piézoélectrique peut appliquer un mouvement mécanique accentuant la pression sur l'encre et entraînant l'éjection d'une goutte. Cette technique présente l'avantage de fonctionner à température ambiante.

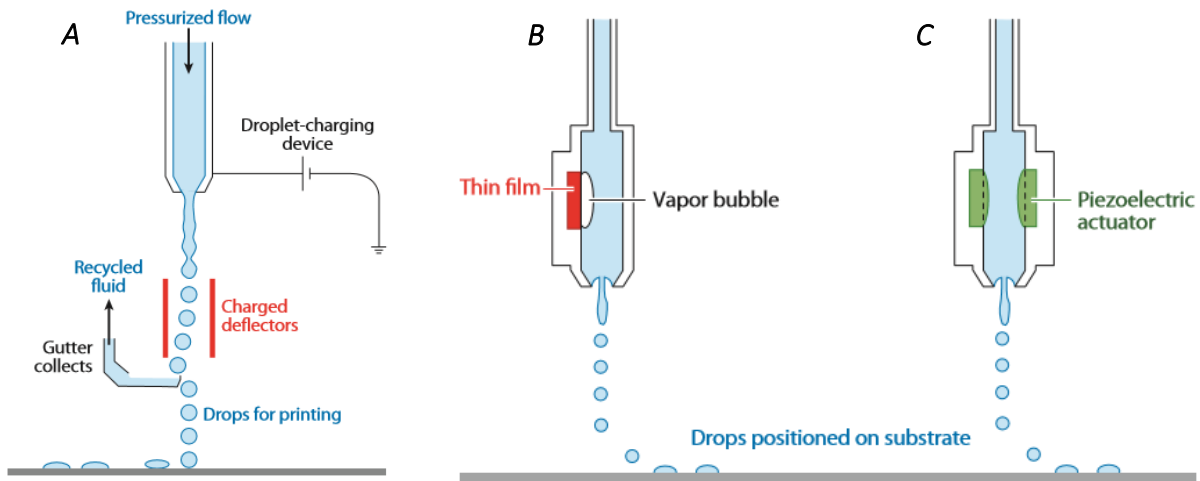


Figure 13 : Schéma des techniques d'impression par projection d'encre en continu (A) ou par goutte à la demande à l'aide d'une tête d'impression chauffante (B) ou piézoélectrique (C) (50).

La technologie par projection de matière permet l'utilisation de plusieurs classes de matériaux :

- Des cires déposées à l'état liquide et qui se solidifient après dépôt sur la plateforme de construction. Une tête d'impression chauffante est alors utilisée. Généralement, les imprimantes 3D utilisant cette technique impriment simultanément deux types de cire :
 - o La cire principale, qui fond à une température plus élevée que la seconde et qui crée la pièce d'impression.
 - o Une cire secondaire, qui soutient l'objet durant sa création et dont la température de fusion est plus faible que la cire principale. Elle est retirée à la fin du processus en chauffant l'intégralité de la pièce.

- Des résines photosensibles, ensuite polymérisées sous l'action d'une source lumineuse, sont utilisées dans la technologie PolyJet, illustrée Figure 14.

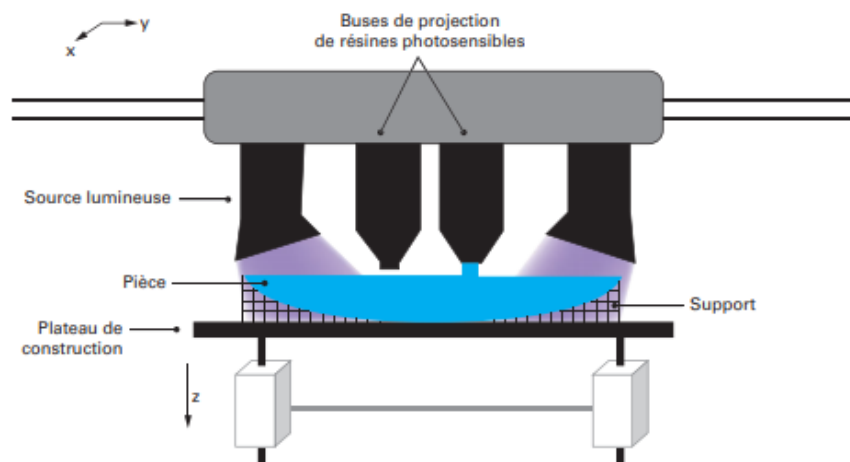


Figure 14 : Schéma du principe d'impression 3D par technologie PolyJet (13).

- Des PA en solutions aqueuses ou organiques pouvant également contenir divers excipients (si besoin). De nombreux solvants peuvent être utilisés dont l'eau, l'éthanol, certains polyéthylène glycol, etc. La solidification de la couche imprimée est obtenue par évaporation du solvant. Lorsqu'une seule couche de solution est déposée sur un substrat, l'impression est dite alors bidimensionnelle (2D). Cette technique a été étudiée dans le domaine pharmaceutique notamment pour l'impression de films orodispersibles.
- Des nanoparticules suspendues dans une cartouche liquide et pulvérisées sur le plateau de construction. Une température élevée du plateau entraîne l'évaporation du liquide. Cette technique est principalement adaptée pour les métaux et céramiques.
- Des PA évaporés dans un flux de gaz inerte comme du diazote, sont utilisés dans la technique appelée "impression par jet de vapeur organique" (Figure 15). L'ensemble est ensuite projeté sur une surface froide, où le PA recrystallise en formant un film. Plusieurs paramètres d'impression permettent de contrôler avec précision la zone de dépôt ainsi que son épaisseur. Cette technique présente l'avantage d'être réalisable à température ambiante et en l'absence de solvants ou d'additifs. Des films épais de PA (> 500 nm) ont ainsi pu être obtenus sur de nombreux supports différents, dont des micro-aiguilles (51).

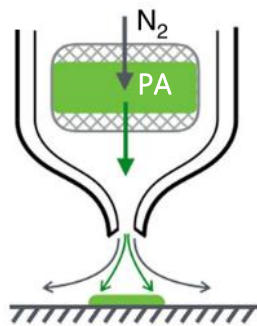


Figure 15 : Schéma du principe d'impression par jet de vapeur organique (51).

Les avantages principaux de la technique d'impression 3D par projection de matière sont à la fois son faible coût (entre 3 000 € et 10 000 € pour une imprimante entrée de gamme, non destinée à la production de médicaments) et sa capacité à recourir à plusieurs matériaux simultanément. Cela peut par exemple permettre d'obtenir des propriétés mécaniques spécifiques. Cela présente un intérêt majeur dans le contrôle de la libération de plusieurs PA, pouvant par exemple provenir de plusieurs compartiments au sein d'un même médicament, mais dont la composition diffère.

Cette technique possède globalement une très bonne résolution, avec des couches d'épaisseur pouvant descendre en dessous de 1 μm (à l'exception de la méthode par impression de vapeur organique) (52).

La viscosité, la densité et la tension de surface de la matière formant la matrice sont des paramètres importants dans la formation des gouttelettes (53). En effet, la tension superficielle doit être suffisamment élevée pour permettre la formation de gouttelettes sphériques tout en résistant aux fuites de la tête d'impression. L'encre imprimée doit présenter une viscosité suffisamment faible pour pouvoir être projetée, mais aussi suffisamment élevée afin qu'elle ne soit pas éjectée trop tôt, ce qui pourrait conduire à la formation de gouttelettes satellites et à une mauvaise qualité d'impression (voir Partie 3 - §2.1).

2.4. Projection de liant

Le procédé par projection de liant est très proche de l'impression par projection de matière. Dans cette technique, des têtes d'impression projettent un liant liquide sur un lit de poudre constituant le matériau de construction. L'ensemble poudre et liant forme ainsi la pièce imprimée. La poudre non liée sert alors de support pour la pièce. Ce procédé est illustré Figure 16.

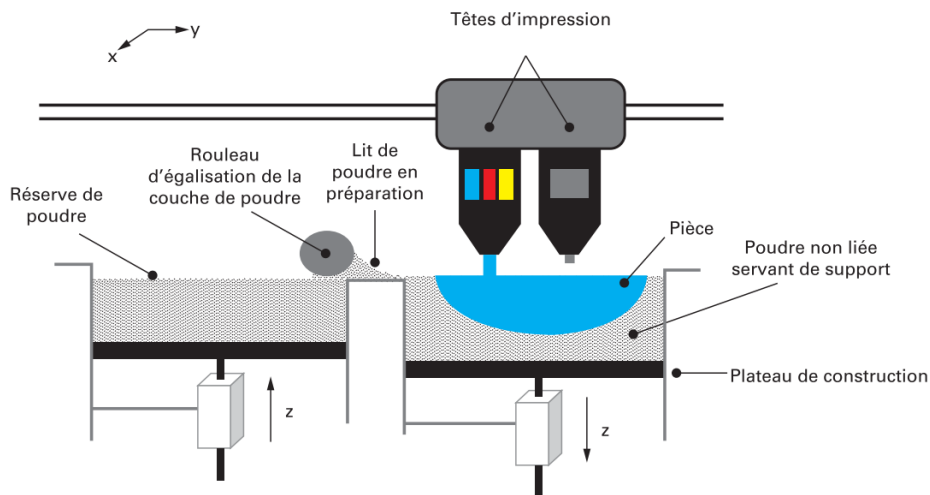


Figure 16 : Schéma du procédé d'impression par projection de liant (13).

Le principal inconvénient de cette technique d'impression 3D réside dans la fragilité des pièces obtenues. Son utilisation est donc réservée à des applications sans contraintes mécaniques élevées.

La technologie Zipdose® est un type d'impression 3D par projection de liant utilisé dans le domaine pharmaceutique. Cette technologie, commercialisée par la société Aprecia Pharmaceuticals, est à

l'origine du premier et actuellement seul médicament imprimé 3D approuvé par la FDA, le SPRITAM® (lévétiracétam), dans le traitement de l'épilepsie. Le comprimé est assemblé couche par couche sans utiliser de force de compression (illustration Figure 17). Un mélange de poudre comprenant le principe actif et les excipients est étalé en fine couche (A). Un fluide aqueux est ensuite déposé sur le mélange de poudre (B) permettant de lier entre elles les particules et les différentes couches des poudres (C). Ce procédé est ensuite répété (D) un certain nombre de fois permettant l'ajout successif du nombre de couches nécessaire pour obtenir le dosage souhaité. Cela permet la création d'un comprimé orodispersible au réseau poreux, très rapidement désagrégé (voir Partie 2 - §2.3).

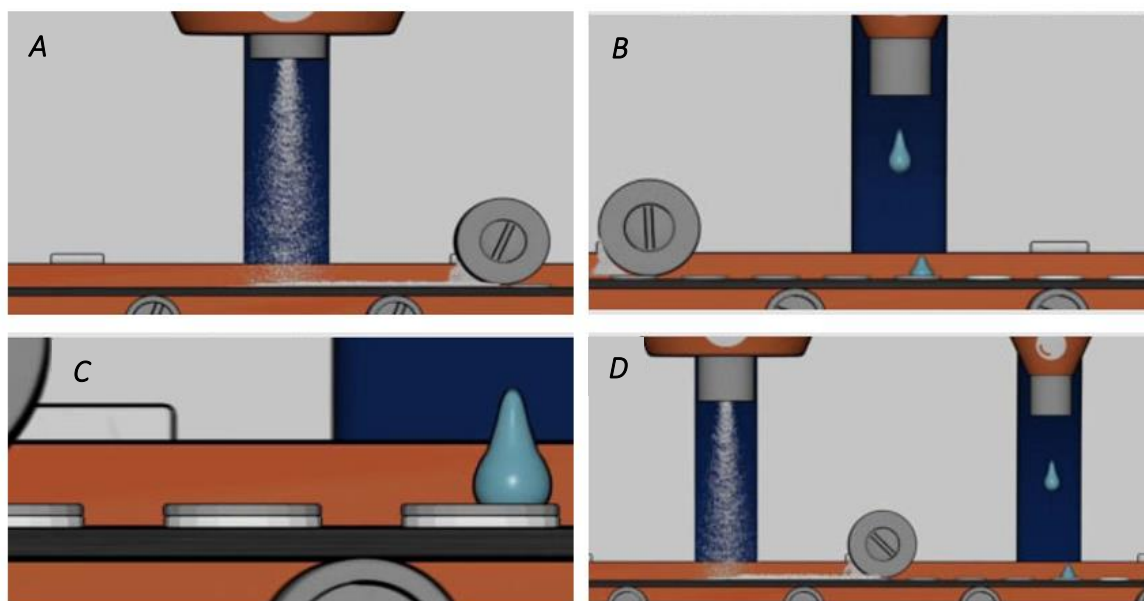


Figure 17 : Schéma du procédé Zipdose® (54).

La complexité de cette technique réside dans le contrôle de la rhéologie du liant et de la vitesse de formation des gouttes.

2.5. Fusion sur lit de poudre

Le principe de la technologie dite sur lit de poudre consiste à faire fondre à l'aide d'une énergie thermique une très fine couche de poudre auparavant étalée à l'aide d'un rouleau. Cette technique implique de travailler dans une atmosphère protectrice. Le principe général est illustré Figure 18. Cette technologie est composée de plusieurs variantes expliquées ci-dessous en fonction de la source et de la quantité d'énergie apportées (13). Le contrôle de la taille des particules et leur compression est très important pour pouvoir contrôler la densité de la pièce ainsi fabriquée (39).

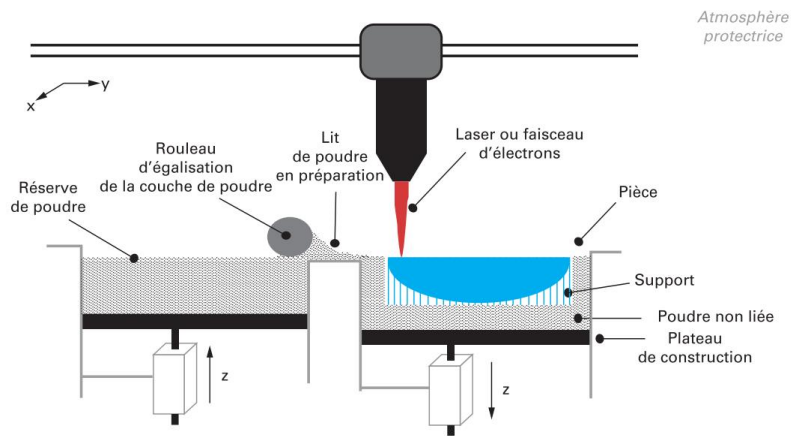


Figure 18 : Schéma du procédé de fusion sur lit de poudre (13).

2.5.1. Frittage sélectif par laser (Selective Laser Sintering – SLS)

Le frittage de poudre de polymères thermoplastiques peut-être réalisé à l'aide de laser CO₂ d'une puissance de quelques dizaines de Watt. Lors du frittage, et à la différence de la fusion, la poudre est chauffée sans atteindre sa température de fusion. Les grains de poudre se soudent alors par diffusion moléculaire, constituant ainsi une couche. Le procédé est, de la même manière que pour les autres méthodes d'impression 3D, répété couche par couche.

Une large gamme de matériaux biocompatibles est disponible (12) dont les polyamides, le PEEK, et certains ABS, utilisés notamment pour les implants non biorésorbables. En fonction des matériaux utilisés, des porosités différentes peuvent également être obtenues (55), comme illustré Figure 19. Les propriétés mécaniques des pièces ainsi fabriquées sont généralement meilleures avec cette technique que celles obtenues par FDM. La granulométrie de la poudre et la résolution du laser sont les facteurs limitant la résolution de cette technique. Cette technologie d'impression 3D est cependant incompatible avec les PA thermosensibles.

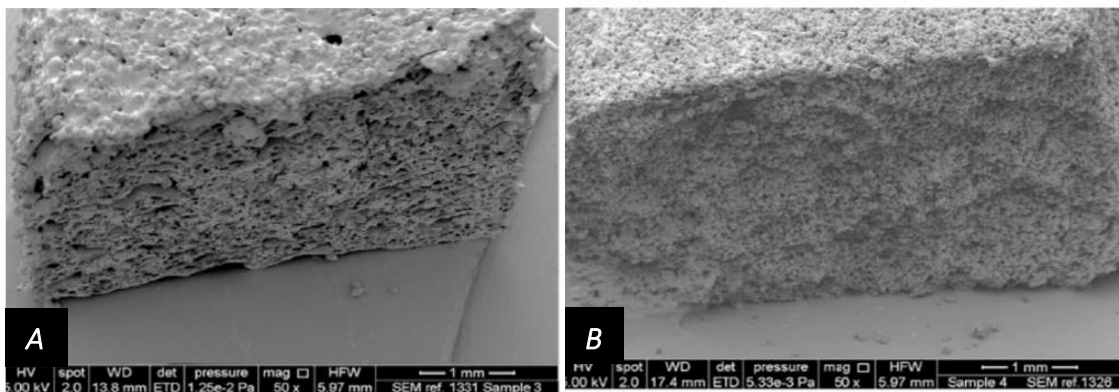


Figure 19 : Images de microscopie électronique à balayage (MEB), de comprimés de paracétamol (5% m/m) obtenus par SLS (vue de coupe), à partir de différents matériaux (A) 75% PVA – 25% PEG copolymère, (B) 50% acide méthacrylique – 50% acrylate d'éthyle copolymère (55).

2.5.2. Fusion sélective par laser (Selective Laser Melting – SLM)

Si le matériau utilisé est un métal complètement fondu au cours du processus, il s'agit alors de fusion sélective par laser. Le laser utilisé est un laser à haute énergie, d'une puissance entre 100 W et 1 kW. La fusion des poudres métalliques permet d'obtenir une meilleure liaison entre les particules augmentant ainsi les propriétés mécaniques du matériau. Il permet aussi d'obtenir une pièce de haute densité et de porosité totale très faible (inférieur à 1%) (12). L'épaisseur de couche obtenue avec cette technologie varie entre 20 et 100 μm . Ce procédé est cependant coûteux. Dans le domaine biomédical, cette technologie est utilisée pour la fabrication d'implants et prothèses à partir de métaux biocompatibles, tels que des alliages de titane, des alliages Chrome-Cobalt et l'acier inoxydable. À ce jour, aucune utilisation de cette technologie n'a été reportée dans le domaine pharmaceutique.

2.5.3. Fusion par faisceau d'électrons

La fusion de poudre métallique par faisceau d'électrons est une technique limitée aux matériaux conducteurs. La fusion est réalisée à partir d'un faisceau d'électrons libérés par un filament de tungstène. La poudre de métal doit être préchauffée au préalable à une température pouvant avoisiner les 600°C afin de limiter les gradients thermiques. L'épaisseur de couche obtenue avec cette technologie varie entre 10 et 60 μm . Les applications de cette technologie dans le domaine biomédical sont similaires à celles citées pour la technique SLM mais les propriétés mécaniques des pièces produites par les deux techniques sont différentes (11,56). De même, aucun médicament n'a encore été imprimé par cette technologie.

2.6. Dépôt de matière sous énergie concentrée (*Directed Energy Deposition – DED*)

Tout comme les technologies de fusion sur lit de poudre, la technique de dépôt sous énergie concentrée utilise une source d'énergie focalisée, telle qu'un laser, un faisceau d'électrons ou un plasma. Cette source d'énergie permet de fondre le matériau, en même temps que celui-ci est déposé à l'aide d'une buse (Figure 20) (13). La précision obtenue est plus faible que celle atteinte avec les procédés de fusion sur lit de poudre. L'épaisseur des couches imprimées est de l'ordre de 500 μm . Aujourd'hui, ce procédé n'est développé qu'avec des poudres métalliques et est assez peu utilisé dans le domaine biomédical, où ses applications restent limitées à l'impression d'implants (56).

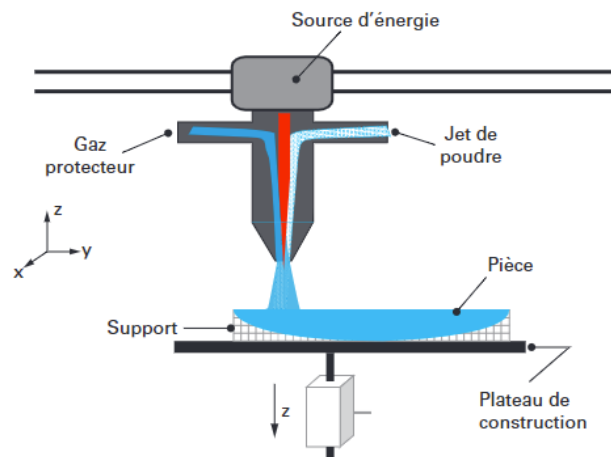


Figure 20 : Schéma du procédé de dépôt de matière sous énergie concentrée (13).

2.7. Stratification de couche

L'impression 3D par stratification de couches est un procédé combinant les fabrications soustractives et additives : des plaques de matériau sont découpées grâce à un système de découpe (laser, outil coupant, ultrasons...), empilées, puis liées entre elles (par collage, soudage, ultrasons...) afin de former le produit souhaité (Figure 21). Les matériaux existants sous forme de plaques peuvent être utilisés. Ce procédé est très peu utilisé dans le domaine médical, où ses applications restent limitées à l'impression de modèles médicaux utilisés dans le cadre de simulations chirurgicales (56).

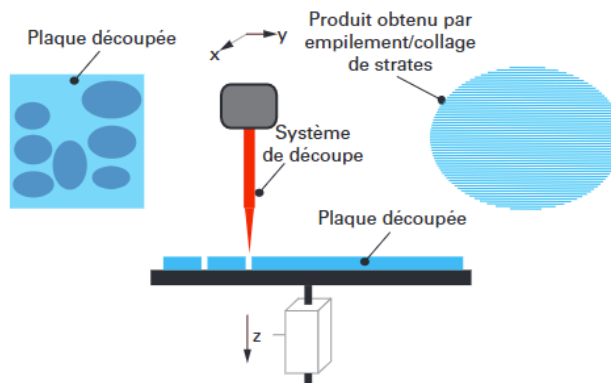


Figure 21 : Schéma du procédé de stratification de couches (13).

2.8. Synthèse des technologies utilisées dans le domaine pharmaceutique

Un résumé des différentes technologies d'impression 3D ayant été utilisées à des fins de recherche ou production pharmaceutique, est décrit Tableau II.

Tableau II : Synthèse des technologies d'impression 3D utilisées dans le domaine pharmaceutique.

Technologie	Matière première	Épaisseur de couche	Avantages	Inconvénients	Etat de maturité / Attractivité*
Extrusion – FDM	Filament de matière thermoplastique	50 – 300 µm (12)	Coût réduit, absence d'étape de post-traitement, imprimé résistant mécaniquement et peu friable	Utilisation uniquement de polymère thermoplastique, pré-préparation d'un filament, non-compatible avec les PAs thermosensibles, relativement faible résolution	Technique la plus reportée dans la littérature (55.2% des articles, voir Figure 3), utilisation en clinique reportée (57) et prévue à nouveau dans un cadre industriel (58)
Extrusion SS	Pâte ou gel	300 – 500 µm (59) (60)	Procédé à température ambiante, nombreuses matières premières utilisables, notamment dans le domaine pharmaceutique	Qualité d'impression réduite, étape de séchage fréquemment nécessaire	Fréquence d'utilisation moyenne (6.2% des articles, voir Figure 3), utilisation en clinique reportée (61)
Extrusion de poudre	Poudre	≈ 200 µm (6)	Procédé simple, matière première directement utilisables	Peu développée, peu de données	Nouvelle technologie, peu utilisée (1.2% des articles, voir Figure 3)
Projection de matière	« Encre » liquide (voir à l'état gazeux), cire	0.5 – 20 µm(62)(63)	Résolution haute (par dépôt de très petit volume)	Étape de séchage (post-traitement) fréquemment nécessaire, temps d'impression long	Technique fréquemment reportée (14.5% des articles, voir Figure 3)
Projection de matière – Polyjet		Jusqu'à 50 µm (12)	Utilisation de plusieurs matériaux	Disponibilité limitée de polymères	
Photopolymérisation	SLA	Résine	16 – 100 µm (12)	Haute résolution	Technique fréquemment reportée (12.4% des articles, voir Figure 3)
	DLP	photosensible	25 – 300 µm (64)	Plus rapide que le procédé SLA	
	CLIP		NA (impression continue)	Plus rapide que les procédés SLA et DLP, bonne résolution	
	TPP		Jusqu'à 100 nm(44)	Très haute résolution	

Projection de liant	Liant liquide	90 – 230 µm (65)	Applicable à une large gamme de matériaux, Procédé à température ambiante, production de matrices hautement poreuses	Étape de post-traitement nécessaire (séchage), friabilité parfois élevée et faible dureté	Seule technologie commerciale, faiblement reportée dans la littérature (2.5% des articles, voir Figure 3)
SLS	Poudre	60 – 100 µm (12)	Structure poreuse avec porosité hautement contrôlé et reproductible	Nettoyage difficile des poudres non fusionnées, incompatibles avec PAs thermosensibles	Fréquence d'utilisation moyenne (7.9% des articles, voir Figure 3)

* Des compléments sur la diversité des formes pharmaceutiques ainsi produites sont donnés en Partie 2 - Tableau IV.

3. Vers une spécialisation des outils pour la production de médicaments

L'impression 3D est aujourd'hui largement utilisée dans de nombreux domaines, dont celui des dispositifs médicaux (DM). Récemment, de nombreuses recherches ont été menées sur l'utilisation de cette technologie pour produire des médicaments. Bien que des imprimantes « traditionnelles » puissent être utilisées à des fins de recherche, de nouvelles imprimantes et de nouveaux outils informatiques, plus spécifiques de l'impression 3D de médicaments, sont nécessaires.

3.1. Imprimantes 3D

Plusieurs imprimantes 3D sont aujourd'hui destinées à la production de médicaments (Tableau III) dont M3DIMAKER® (lancé en 2020 par FabRX), MED™ (technologie de Triastek, acceptée en 2020 dans le programme des technologies émergentes de la FDA – voir Figure 7 (B)), CraftMake™ (technologie de Craft Health (66)) ainsi que des imprimantes 2D et 3D développées par DiHeSys (*Digital Health Systems* (67)).

Tableau III : Technologie d'impression des imprimantes 3D destinées à la production pharmaceutique.

Imprimante	Technologie utilisée
M3DIMAKER®	Extrusion de matière fondue, extrusion semi-solide et extrusion de poudre
MED™	Extrusion de matière fondue
CraftMake™	Extrusion semi-solide
Imprimante 2D - DeHySis	Projection de matière
Imprimante 3D - DeHySis	Extrusion de matière fondue

La technologie M3DIMAKER® (Figure 22) est ici discutée afin d'illustrer les spécificités d'une imprimante destinée à la production pharmaceutique. De petite taille, elle se compose de trois buses d'impression différentes (extrusion de matière fondue / extrusion semi-solide / extrusion de poudre) permettant d'adapter le système aux besoins de fabrication de formes pharmaceutiques spécifiques mais aussi différentes. Elle intègre également un système contrôlé par un logiciel spécialisé, permettant la sélection de la dose requise par le pharmacien en fonction de la prescription donnée par le clinicien. L'incorporation d'un contrôle d'accès par empreinte digitale garantit l'accès au seul

personnel qualifié. De plus, le système est équipé de procédures avancées de contrôle qualité en ligne, parallèlement à la surveillance par caméra du processus d'impression pour suivre la progression et détecter tout défaut pendant la fabrication. Le contrôle qualité des médicaments imprimés 3D est discuté plus loin dans ce manuscrit (voir Partie 3 - §2.2). Selon le médicament fabriqué, la préparation d'une prescription d'un mois de médicaments (28 imprimés) peut être effectuée en environ 8 minutes (68). Cette imprimante n'a encore été approuvée par aucune autorité réglementaire, mais des discussions sont en cours, notamment avec la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* au Royaume-Uni), l'EMA (*European Medicines Agency*) et la FDA dans le but de pouvoir utiliser cette technologie en production de préparations pharmaceutiques.

L'évolution de la réglementation des médicaments imprimés 3D, discutée en Partie 3 - §2.3, permettra de déterminer et réglementer les applications des imprimantes 3D destinées à la production de médicaments.

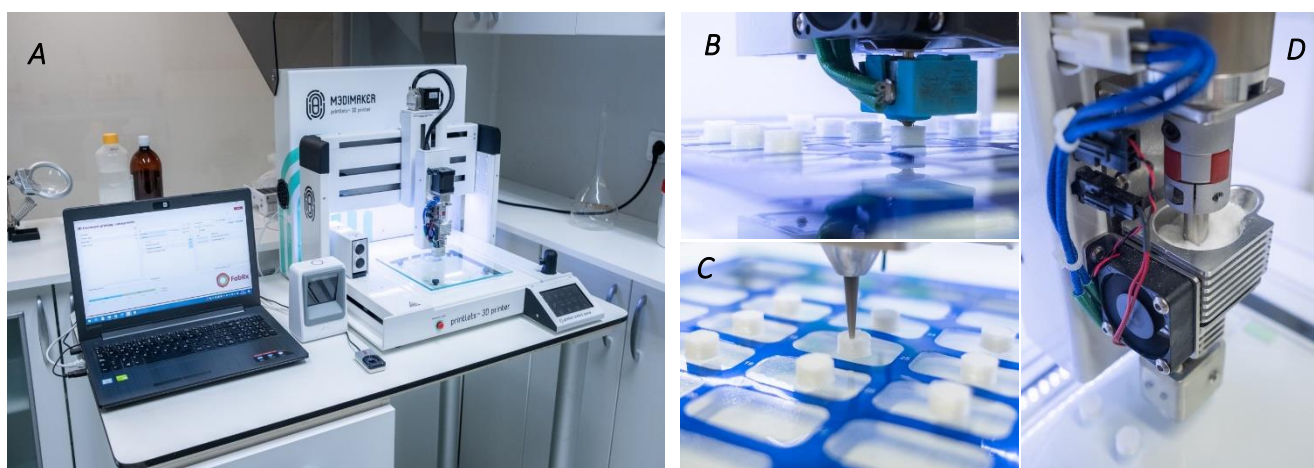


Figure 22 : Imprimante M3DIMAKER® (a), possédant plusieurs buses d'impression : (b) extrusion de matière fondue, (c) extrusion semi-solide, (d) extrusion de poudre.

3.2. Outils informatiques

Dans une optique de production à la demande de médicaments (ou médecine personnalisée – concept plus largement développé en Partie 3 - §1.4) par impression 3D, de nouveaux outils se développent afin de faciliter l'étape de design informatique des fichiers 3D CAO. C'est le cas par exemple du logiciel intégré dans l'imprimante M3DIMAKER®, permettant, entre autres, de sélectionner la dose du PA à imprimer (68). Eleftheriadis et al. ont aussi publié un algorithme permettant, à partir des données cliniques d'un patient (poids du patient (kg), posologie quotidienne recommandée (mg / kg / jour) et nombre de dose à administrer par jour) de générer le modèle 3D d'une forme pharmaceutique, aux géométries spécifiques, présentant un dosage adapté au patient,

et ce, indépendamment du PA utilisé. Le modèle 3D ainsi créé peut alors être directement imprimé en 3D (69).

En outre, grâce à l'intelligence artificielle (AI), il semble possible d'optimiser les paramètres d'impression d'une formulation pharmaceutique afin de s'assurer que celle-ci soit imprimable et présente des caractéristiques mécaniques appropriés. En effet, FabRx, a récemment présenté M3DISEEN, une nouvelle plateforme d'AI, basée sur des techniques de *machine learning*, permettant de prédire les paramètres d'impression de formulations destinées à l'impression 3D par FDM, en fonction de leur composition (Voir Annexe I) (70,71). Afin de construire cet outil, 614 formulations ont été fabriquées, à partir d'une liste de 7 PA et de 145 excipients pharmaceutiques différents, imprimées en 3D et évaluées. Les modèles AI ont prédit des paramètres de fabrication clés, avec des précisions de 76% et 67%, respectivement pour la capacité d'une formulation à être imprimée (oui ou non) et les caractéristiques mécaniques du filament (inextrudable, flexible, bon ou fragile). De plus les températures de traitement relatives à l'extrusion à chaud ou à l'impression par FDM, ont été prédites avec une erreur absolue moyenne inférieure à 10°C. Bien que basée sur des formulations ne comprenant que 7 principes actifs différents, d'après l'université UCL (co-développeuse du projet) cette nouvelle technologie a le potentiel de bouleverser l'impression 3D des produits pharmaceutiques en allégeant le besoin d'expertise sur les propriétés de chaque matériau, individuellement et en combinaison. Cela peut ainsi permettre d'économiser du temps et des ressources cruciales lors du développement précoce de formulations. En outre, M3DISEEN a le potentiel d'être appliqué à d'autres techniques d'impression 3D telles que l'extrusion directe de poudre (72).

PARTIE 2 : IMPRESSION 3D, FORMES PHARMACEUTIQUES ET SYSTÈMES DE DELIVRANCE DES MÉDICAMENTS

1. Introduction

Le médicament est défini par le code de la Santé publique (article L.5111-1) comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (73).

Les médicaments sont composés d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients (substances non pharmacologiquement actives). La forme finale que prend l'ensemble PA et excipients, par exemple, un comprimé, un sirop, etc., est appelée forme pharmaceutique. Le développement de ces différentes formes est le domaine de la pharmacie galénique.

L'enjeu majeur de la pharmacie galénique d'aujourd'hui est de pouvoir moduler et surtout contrôler, le site, le moment et la cinétique de libération d'une substance active à partir d'une forme pharmaceutique. Cela permet de maîtriser la biodisponibilité et la distribution d'un PA dans l'organisme, dans le but de diminuer les potentiels effets indésirables et d'améliorer l'efficacité et le rapport bénéfice/risque d'un médicament. La facilité d'administration des médicaments et l'amélioration de l'observance chez certaines catégories de patients (enfants, personnes âgées, patients dysphagiques ou handicapés...) est également un aspect très important du développement de nouvelles formes pharmaceutiques.

Pour qu'un PA exerce efficacement son activité thérapeutique, il est nécessaire que sa concentration tissulaire (pour une libération locale) ou sanguine (dans le cas d'un passage systémique), atteigne un taux suffisant pour être efficace, sans être supérieur au seuil de toxicité. Pour chaque PA, l'intervalle entre la concentration minimale efficace, induisant des effets thérapeutiques, et la concentration maximale tolérable, induisant des effets indésirables, définit la fenêtre thérapeutique, comme illustré Figure 23. Cette zone est particulièrement réduite pour les médicaments dits à marge thérapeutique étroite, dont une très faible variation de la concentration en PA peut entraîner des conséquences cliniques graves. La nécessité de contrôler très finement la libération d'un PA est donc un enjeu majeur du développement des médicaments.

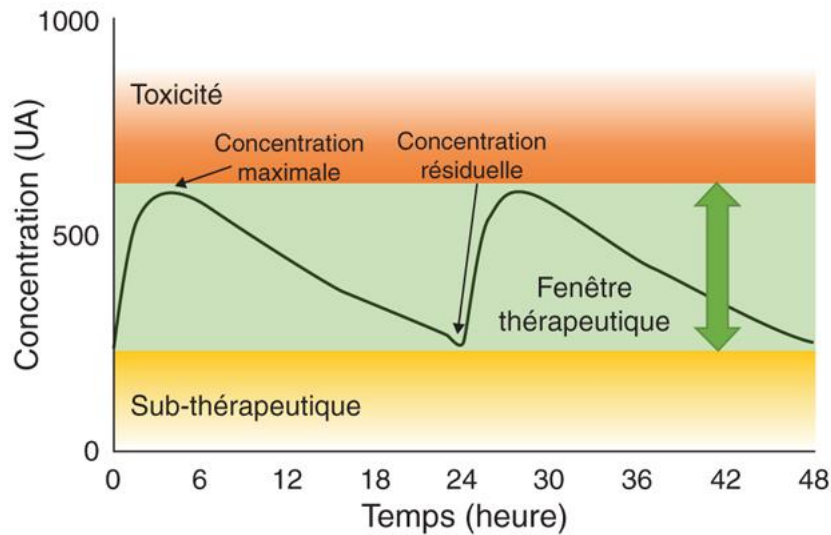


Figure 23 : Schéma de la fenêtre thérapeutique, appliqué à l'exemple d'un médicament administré toutes les 24h (74).

De nombreuses voies d'administration de PA existent : locale (au niveau du site d'action comme les voies oculaires, intranasales...), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée).

Chaque voie d'administration possède des avantages et des inconvénients qui seront discutés dans la suite de ce manuscrit, au niveau de chaque sous-partie relative à la voie concernée. La volonté de surpasser ces différents inconvénients et d'obtenir une libération de PA parfois plus localisée ou contrôlée a entraîné le développement de nouveaux « systèmes de délivrance des médicaments ».

Alors que le terme exact devrait être : « systèmes de délivrance des substances actives », les SDM ou « systèmes de délivrance des médicaments » sont définis par l'Académie nationale de pharmacie, comme « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération, dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active. De plus, doit être ajouté à ce domaine tout système capable de favoriser l'observance des patients ». De ce fait, sont considérés comme des SDM pratiquement toutes les formes pharmaceutiques, à l'exception des comprimés dits « simples », des gélules dites « simples » et de certaines solutions injectables (75). De nombreux DM sont également inclus dans cette définition, comme les stylos injectables permettant la délivrance appropriée d'un PA ou encore des implants pharmaco-actifs (exemple de stents coronaires tels que Promus®, Cypher®...) (76).

Ce manuscrit n'a pas pour vocation de développer tous les systèmes de délivrance de médicaments, très nombreux. Plusieurs articles de synthèse ont déjà été écrits à ce sujet, notamment par Tiwari et al. (77) et Patra et al. (78). Les formes pharmaceutiques et SDM développés par impression 3D seront ici discutées, au vu de leur capacité à ralentir, accélérer, localiser la libération d'un PA ou d'améliorer l'observance des patients. Une classification par voie d'administration est proposée, reflétant l'essor de l'impression 3D dans la recherche pharmaceutique, majoritairement pour le développement d'implants pharmaco-actifs et de formes orales, mais aussi pour de nombreuses autres voies d'administration. Les différentes voies d'administration sont définies au cours de la classification. Les formes pharmaceutiques liquides, ne pouvant pas être produites par impression 3D ne seront pas traitées dans ce chapitre. Un tableau synthétisant les formes pharmaceutiques évoquées dans cette Partie 2 et également proposé.

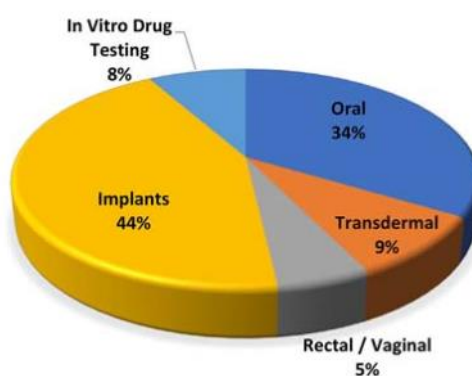


Figure 24 : Classification des tendances observées en 2017 concernant la recherche pharmaceutique ayant recours à l'impression 3D (4).

2. Voie orale

La voie orale ou *per os* est une voie d'administration de médicaments consistant à les avaler par la bouche. Elle est la voie d'administration des médicaments la plus utilisée. Elle présente en effet de nombreux avantages : une facilité d'emploi, une bonne observance de la part des patients, une réduction du risque infectieux comparé à la voie parentérale, ainsi qu'un faible coût. Cependant, cette voie d'administration présente également des inconvénients. Pour la plupart des indications thérapeutiques, le PA doit être absorbé au niveau gastro-intestinal afin d'être présent en concentration suffisante dans la circulation systémique. La voie orale est ainsi non spécifique, ce qui peut alors entraîner des effets indésirables. Certains PA ne peuvent également pas être absorbés au niveau gastro-intestinal, étant dégradés par le pH très faible de l'estomac (pH de 1.5) (79). De plus, la vidange gastrique peut altérer le temps de résidence d'un médicament au niveau de l'estomac, diminuant ainsi la quantité de PA absorbé. La voie orale est également soumise à un fort effet de

premier passage hépatique, où le PA est métabolisé au niveau de foie, diminuant ainsi la concentration sanguine en PA, et sa biodisponibilité. Enfin, le contrôle de la libération du PA peut parfois s'avérer relativement faible pour certaines formes orales (80).

Lorsqu'un médicament est administré de la sorte, l'absorption du PA est très largement liée aux phases de libération et de dissolution de celui-ci, à partir du médicament qui le contient. Ces phases représentent donc les facteurs permettant de modifier et contrôler la libération d'un PA. Si la libération de ce PA n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée, la forme est définie comme une forme à libération conventionnelle et son profil de dissolution se situe généralement entre 30 minutes et une heure. Au contraire, les formes à libération modifiée peuvent être qualifiées d'accéléérées, retardées (ou différées), prolongées ou pulsatiles (voir Figure 25). Pour cela, différents processus de fabrication, dont l'impression 3D, et différents excipients peuvent être utilisés.

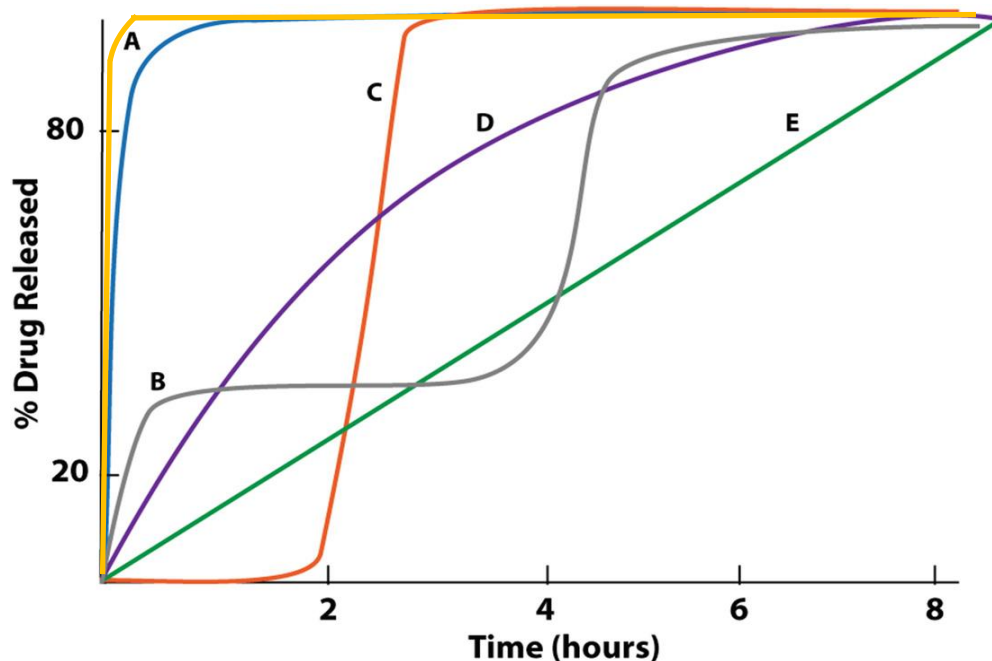


Figure 25 : Profils de libération d'un PA pour les formes orales à libération modifiée. (A) Libération accélérée, (B) libération pulsatile, (C) libération retardée, (D) libération prolongée d'ordre 1, (E) libération prolongée d'ordre 0, (F) libération conventionnelle (81).

2.1. Formes à libération conventionnelle

Aujourd'hui, pour un même médicament prescrit à une posologie donnée, son efficacité et sa tolérance chez chaque patient, sont soumis à certaines variabilités, pouvant être attribuées notamment à des différences inter-individuelles dans le métabolisme des médicaments ou leurs profils d'absorption.

Pourtant, actuellement, la fabrication en masse de formes galéniques orales par compression (méthode traditionnellement utilisée) n'offre aucun moyen de personnaliser les traitements afin d'offrir à chaque individu une thérapie et un dosage qui lui soient parfaitement adaptés.

De plus, certains patients polyopathologiques, souvent âgés, peuvent se voir prescrire de nombreux médicaments entraînant un risque accru d'erreurs médicamenteuses ou de mauvaise observance de la part du patient. Une étude menée par Beuscart et al., dans le Nord Pas-de-Calais en 2014, démontre d'ailleurs l'étendue de la polymédication dans les thérapies actuelles : 32% des personnes de 75 ans et plus prenaient plus de 10 médicaments différents (sur 3 mois), avec une médiane de 8,3 médicaments (82). Par conséquent, la combinaison de plusieurs PA, à des dosages personnalisés et en un seul comprimé, serait une alternative particulièrement adaptée pour de nombreux patients, permettant d'améliorer l'observance, grâce à une réduction du nombre de prises médicamenteuses et à des posologies adaptées (4).

Pour répondre à ce besoin, l'impression 3D paraît particulièrement adaptée, grâce à sa capacité à produire des géométries spécifiques, permettant la compartimentation des PA dans différentes régions d'un même comprimé. Plusieurs équipes de recherche ont ainsi développé, par impression 3D, des comprimés permettant de libérer plusieurs PA, à des doses différentes et à partir d'une seule unité médicamenteuse (48,83), comme illustrée Figure 26. Cette dernière démontre l'impression de six PA (paracétamol, caféine, naproxène, chloramphénicol, prednisolone et aspirine) au niveau de six couches superposées d'un seul comprimé. Bien que certains PA aient partiellement diffusés entre les couches, la microscopie Raman a permis de démontrer que chaque couche a été proprement imprimée, permettant la séparation spatiale des PA.

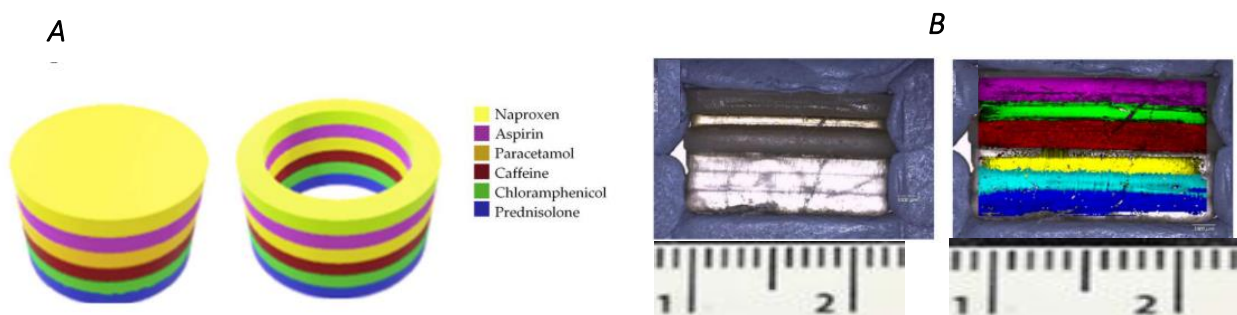


Figure 26 : Fichier CAO (A) et comprimé imprimé (B) (image de microscopie optique et cartographie Raman) à base de 6 PA différents (échelle en cm), par Robles-Martinez et al. (48).

2.2. Formes à libération mixtes

La compartimentation spécifique des PA dans diverses zones d'une même forme pharmaceutique peut aussi permettre d'obtenir des comprimés présentant des profils de libération mixtes : grâce à un choix d'excipients spécifiques de chaque compartiment, ce dernier libère un PA de manière indépendante des autres compartiments, à une vitesse adaptée à l'indication choisie. Les différents types de libération pouvant être combinés (accélérée, prolongée, retardée, séquentielle) seront individuellement traités par la suite.

Par exemple, Khaled *et al.* (84) ont démontré l'utilisation de l'ESS pneumatique, pour fabriquer un seul comprimé de guaïfénésine (expectorant) compartimenté en 2 mélanges d'excipients différents, permettant d'associer une libération immédiate avec une libération prolongée du PA. Cela pourrait permettre de soulager rapidement le patient via la libération immédiate du PA, tout en maintenant une action pharmacologique dans le temps grâce à une libération prolongée. De manière similaire, ce groupe de recherche a développé un comprimé à base de plusieurs PA, aussi appelé *polypill*, présentant des modes de libération différents, comme illustré Figure 27. L'association d'antihypertenseurs (captopril et nifédipine) et d'un antidiabétique (glipizide), pourrait être utilisée chez les patients diabétiques souffrant d'hypertension (85).

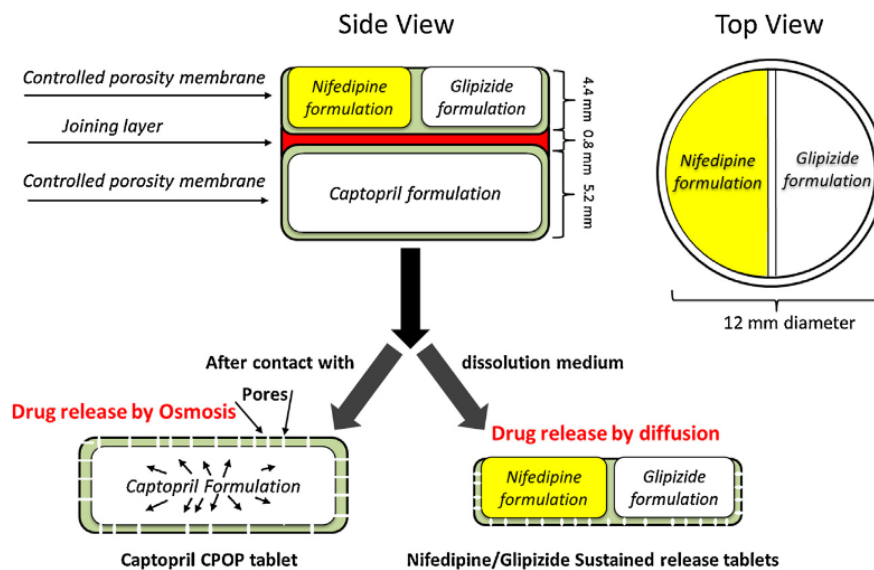


Figure 27 : Schéma d'un comprimé à multiples actions thérapeutiques, composé de 3 PA. Le captopril se situe dans un compartiment jouant le rôle de pompe osmotique. La nifédipine et le glipizide sont libérés de leur compartiment respectif par diffusion et de manière prolongée (85).

Nb : Les différents mécanismes de libération d'un PA depuis une matrice polymérique sont décrits en Annexe II.

2.3. Libération accélérée de la substance active

L'action pharmacologique de certains médicaments doit être rapide et de courte durée. C'est par exemple le cas de certains antalgiques dont le but est de soulager rapidement la douleur. La libération du PA doit alors être accélérée afin que celui-ci soit rapidement absorbé au niveau sanguin. Les formes pharmaceutiques à libération accélérée permettent également de faciliter la prise médicamenteuse chez certains patients présentant des problèmes de déglutition (en gériatrie, pédiatrie et chez les patients dysphagiques).

De nombreuses formes orales, telles que les comprimés effervescents, dispersibles et orodispersibles, permettent cette libération très précoce du PA, ainsi absorbé rapidement au niveau gastro-intestinal. Le SPRITAM®, premier et unique médicament fabriqué par impression 3D et approuvé par la FDA à ce jour, est un exemple de forme orale accélérée. Ce comprimé, produit par projection de liant, se désagrège très rapidement (entre 2 et 27 secondes) lorsqu'il est avalé avec une gorgée de liquide, permettant ainsi une action anticonvulsivante rapide dans le cadre du traitement de l'épilepsie. La structure hyper-poreuse de ce comprimé est à l'origine de cette désagrégation rapide (86) et permet aux patients présentant des troubles de la déglutition de pouvoir tout de même disposer d'un traitement oral.

Grâce à la technique SLS, des structures poreuses et de faible densité peuvent aussi être obtenues, comme illustré Figure 19. Fina et al. (87) ont démontré avec cette technique, que plus la vitesse d'impression 3D utilisée est grande, plus la porosité du comprimé augmente (Figure 28) et plus la libération d'un PA est rapide. Ainsi, en modulant la vitesse d'impression, cette équipe de recherche a pu produire un comprimé orodispersible de matrice polymérique, se désagrégant entièrement en 4 secondes dans un faible volume d'eau.

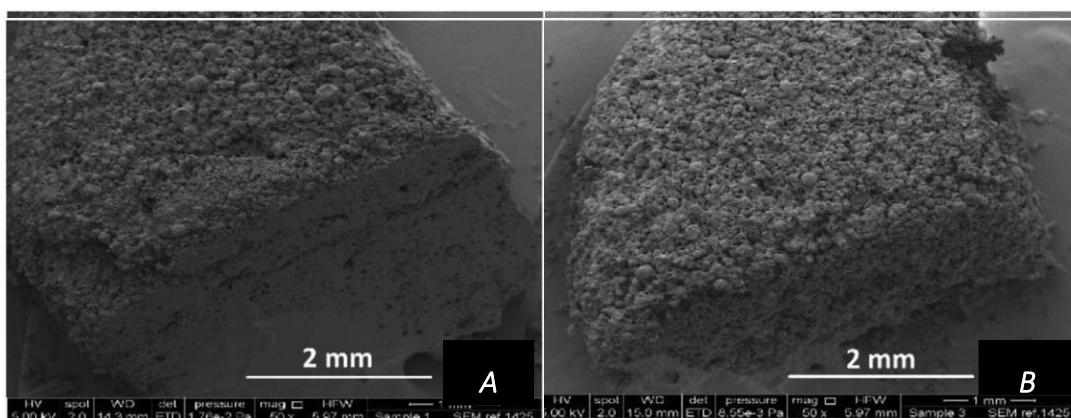


Figure 28 : Images MEB, de comprimés de paracétamol (5% m/m) obtenus par SLS (vue de coupe) à des vitesses d'impression différentes (A), 100 mm/s et (B) 300 mm/s (77).

La technologie FDM peut également être utilisée pour cette application. Les polymères biocompatibles habituellement utilisés par impression tels que le PLA ou l'ABS sont alors remplacés par des polymères plus hydrophiles comme le PEG, le polyvinylpyrrolidone (PVP) ou l'Eudragit EPO® (mélange de diméthylaminoéthyl méthacrylate, butyl méthacrylate et méthyl méthacrylate) (4).

2.4. Libération retardée

Parfois, un PA doit être libéré de sa forme galénique de manière retardée dans le temps ou dans l'espace par rapport aux formes conventionnelles. Elles sont définies comme des formes retards ou à libération différée.

Les comprimés ou gélules gastro-résistantes sont un exemple de forme à libération retardée. Différents agents d'enrobages permettent aux médicaments de traverser l'estomac sans y être désagrégés. Ces formes pharmaceutiques peuvent permettre de protéger un PA contre une dégradation à pH acide ou contre leur métabolisation par des enzymes présentes dans certaines parties de l'organisme comme l'estomac. Les protéines ou polypeptides sont par exemple mieux absorbés au niveau du colon que dans la partie proximale de l'intestin où ils sont généralement dégradés. À l'inverse, ces formes peuvent aussi protéger certaines parties de l'organisme, comme les muqueuses gastro-intestinales, d'un PA irritant. En différant la libération du PA dans le temps, celui-ci peut être libéré dans la seconde partie du tube digestif au niveau de l'iléon ou du colon. Cela peut également présenter des avantages considérables dans le traitement de maladies inflammatoires intestinales comme la maladie de Crohn par exemple.

Nombreuses sont les équipes de recherches qui tentent de développer de telles formes grâce à l'impression 3D, dans le but de fournir au patient des formes pharmaceutiques personnalisées ou présentant des cinétiques de libération différentes de celles aujourd'hui présentes sur le marché (88).

En jouant sur la géométrie des comprimés, Gioumouxouzis et al. (89), ont pu développer des comprimés creux de 5-Fluorouracile pour le traitement du cancer colorectal. Ces comprimés sont composés d'un compartiment supérieur en polymère insoluble (PLA) et d'une couche inférieure mince constituée d'un mélange de polyméthacrylates présentant une solubilité dépendante du pH. De fait, la solubilisation de cette mince couche polymérique, à un pH supérieur à 6.8 uniquement, permet de libérer au niveau du colon (pH 6.5 – 7.5) des granules comprenant le PA d'intérêt, présentes à l'intérieur du comprimé Figure 29. Cette structure creuse se révèle donc particulièrement favorable dans le cadre de la personnalisation des traitements, du fait de la grande variété des granules pouvant être placées à l'intérieur. D'autres comprimés, développés sur un principe

relativement similaire, permettent même d'intégrer des liquides ou semi-solides, à l'intérieur d'une forme gastro-résistante (90).

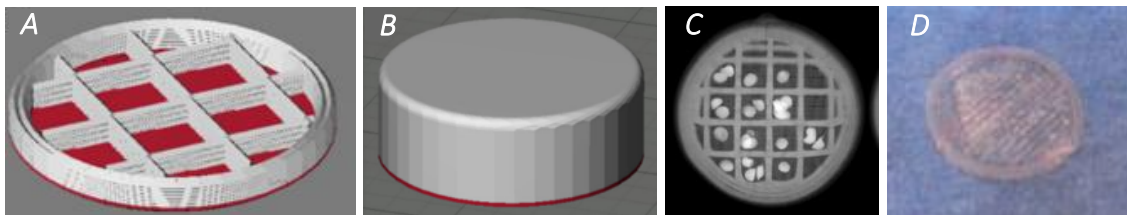


Figure 29 : Images des structures internes (A et C) et externes (B) d'une forme pharmaceutique imprimée 3D pouvant libérer localement des PA au niveau du colon. (D) représente la couche de polymère sensible au pH permettant de conserver l'intégrité du comprimé avant que celui-ci n'atteigne le colon (89).

Grâce à la libération retardée d'un PA, il est aussi possible de développer des chronothérapies, ou médicament présentant une libération du PA selon les rythmes biologiques, afin d'améliorer l'efficacité du traitement. La société Triastek a d'ailleurs obtenu en février 2021, l'approbation par la FDA du statut de nouveau médicament expérimental (*Investigational New Drug*), pour le T19, son premier médicament imprimé 3D indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Selon Triastek, c'est spécifiquement la géométrie du T19 qui permet à ce médicament de cibler les symptômes de la PR, dépendant du cycle circadien. Le T19 est administré au coucher et présente une libération retardée du PA, afin que la concentration sanguine soit maximale tôt le matin, lorsque les symptômes sont les plus aigües (58).

2.5. Libération prolongée de la substance active

Dans le cas de PA possédant une demi-vie courte, il est fréquemment nécessaire de recourir à des formes pharmaceutiques présentant une libération prolongée, c'est-à-dire une libération continue du médicament dans l'organisme pendant une période donnée. Cela permet d'augmenter l'efficacité de ces traitements, de limiter leur fréquence d'administration et d'améliorer ainsi l'observance des patients.

L'apport de l'impression 3D sur le contrôle précis de la géométrie de comprimés peut permettre de développer un grand nombre de formes pharmaceutiques présentant une libération prolongée et finement contrôlée. En effet, grâce à cette technique, il est possible d'adapter et modifier la forme géométrique d'un comprimé afin que celui-ci présente un profil de libération souhaité, plus ou moins rapide, pouvant durer jusqu'à plusieurs heures, dans le cadre d'une administration par voie orale. Par exemple, dans la Figure 27 ci-dessus, la présence d'une membrane semi-perméable au niveau du compartiment contenant le captopril permet de créer une structure de type pompe osmotique,

permettant de libérer le PA de manière continue pendant plusieurs heures. Plusieurs corrélations entre géométrie et profils de libération sont discutées plus en détails en Partie 3 - §1.1. Les mécanismes et structures galéniques permettant d'assurer le contrôle de la vitesse de libération de PA (par diffusion, érosion, etc.), et notamment leur libération prolongée, sont également développés en Annexe II. Ces notions peuvent s'appliquer à un grand nombre de formes pharmaceutiques et ne sont pas limitées à la voie orale.

Certaines stratégies sont cependant plus spécifiques de la voie orale. L'une d'elle consiste à augmenter le temps de résidence d'un médicament dans l'organisme, afin d'étendre sa durée d'action. Le transit d'un médicament à travers l'estomac et l'intestin grêle est généralement de 4 à 6 heures (91). Ainsi, en augmentant ce temps de résidence, plus particulièrement au niveau de l'estomac, l'absorption d'un médicament peut être prolongée, entraînant l'amélioration de la biodisponibilité de celui-ci. Cela peut également permettre de prolonger l'action locale de PA au niveau gastrique, d'éviter la dégradation de PA sensibles à un pH élevé, ou encore de favoriser l'absorption au niveau gastrique de PA présentant une solubilité limitée dans la partie distale du tube digestif. Les deux formes pharmaceutiques les plus efficaces pour atteindre ces objectifs sont les formes gastro-rétentives et muco-adhésives.

2.5.1. Formes gastro-rétentives

Les formes gastro-rétentives ou gastro-flottantes font actuellement l'objet de nombreuses recherches impliquant l'impression 3D. En effet, les techniques de compression habituelles rendent difficile la création de comprimés de faible densité. Par impression 3D, le modèle CAO d'un comprimé, permet d'adapter rapidement la porosité de celui-ci et donc d'optimiser sa densité, afin d'obtenir un comprimé capable de flotter à la surface du bol alimentaire. Chai et al. (92) ont par exemple utilisé une imprimante 3D de type FDM pour développer des comprimés gastro-rétentifs de dompéridone et hydroxypropylcellulose (HPC), capable de séjourner, *in vivo* (modèle lapin) à la surface de l'estomac pendant une durée supérieure à 8h.

2.5.2. Formes muco-adhésives

En se fixant et s'accrochant à la paroi intestinale, les formes orales muco-adhésives, comme illustrées Figure 30, permettent d'augmenter le temps de résidence d'un médicament dans le tube digestif. Fréquemment, cette forme pharmaceutique permet aussi la libération unidirectionnelle du PA en direction de la muqueuse intestinale, limitant ainsi les pertes dans les autres directions. Un contact rapproché et prolongé entre la forme pharmaceutique et la muqueuse permet ainsi d'augmenter et de prolonger l'absorption d'un PA au niveau intestinal.

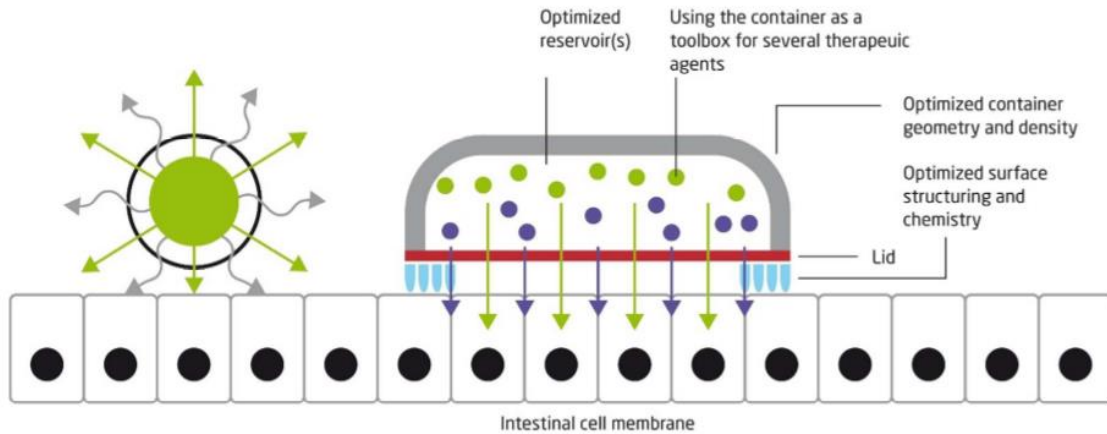


Figure 30 : Forme pharmaceutique orale muco-adhésive (91).

L'apport de l'impression 3D dans le développement des formes muco-adhésives a aussi été démontré. Vaut et al., par exemple, ont produit par DLP des médicaments oraux présentant une forte muco-adhésion (93). Ce phénomène est assuré par la présence, à la surface des pièces imprimées, de structures interpénétrant le mucus intestinal, facilitant les contacts avec la muqueuse sous-jacente (Figure 31). Ces géométries précises, rendues possibles par l'impression 3D, ont donc permis une optimisation du contact médicament – zone d'absorption, et la libération unidirectionnelle du PA, en direction de la muqueuse intestinale.

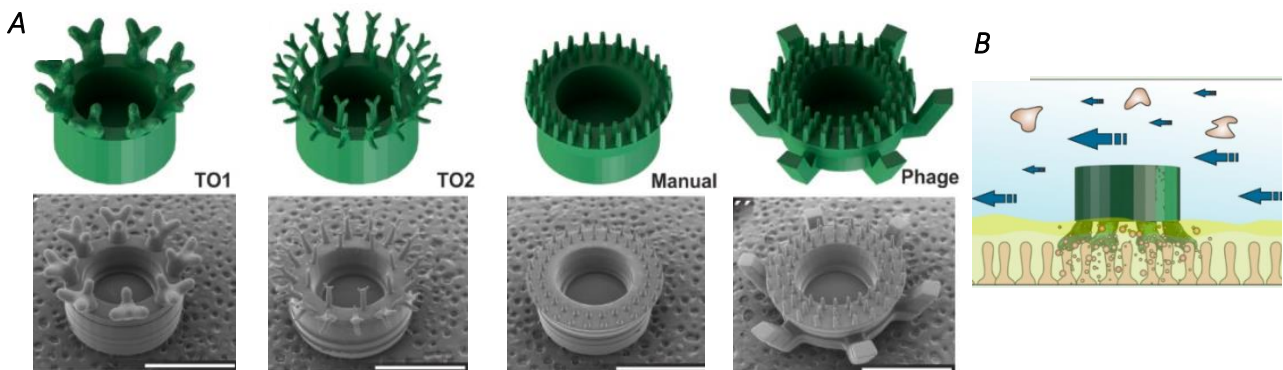


Figure 31 : (A) Design des formes muco-adhésives développées par Vaut et al., dans le but d'optimiser l'adhésion à la paroi intestinale – Fichiers CAO et images MEB (93). (B) Adhésion à la paroi intestinale après pénétration du mucus.

2.6. Libération séquentielle

Certaines pathologies telles que l'angine de poitrine, la PR ou certains ulcères par exemple, sont dépendantes du cycle circadien et nécessitent l'administration de médicaments à certaines périodes de la journée, plus fréquemment tôt le matin. Le développement de thérapies pulsatiles ou séquentielles peut permettre d'améliorer le traitement de ce type de pathologie, en réduisant le nombre de prises médicamenteuses, facilitant ainsi l'observance des patients (comme illustré Figure 32). Les SDM pulsatiles permettent aussi d'assurer une action pharmacologique tout en diminuant les effets indésirables liés à une exposition prolongée à un PA, comme la perturbation du cycle du sommeil par exemple.

L'impression 3D, permet, grâce au contrôle très précis de la géométrie d'une forme pharmaceutique, de développer des médicaments présentant des profils de libération séquentiels. Sun et Soh (94) ont par exemple mis au point une technique permettant d'obtenir des comprimés présentant des profils de libération variés dont un pulsatile. Comme illustré Figure 32, ce système est composé de trois entités : un polymère érodable contenant le PA, un polymère érodable sans PA et un polymère imperméable formant une couche protectrice sur l'ensemble du médicament à l'exception d'une seule face (la face à l'origine de la libération du PA). La forme du polymère érodable contenant le PA est à l'origine du profil de libération spécifique. Lorsque cette forme est ramifiée, le médicament présente une première phase de libération du PA au niveau d'une ramification, suivi d'un ralentissement de cette libération lorsque la surface exposée au milieu extérieur diminue.

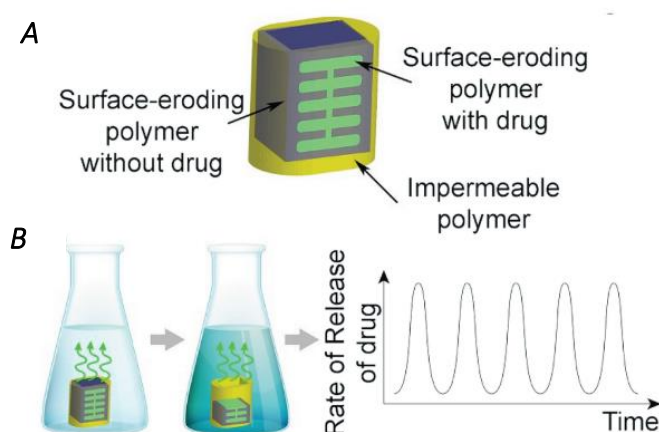


Figure 32: Forme pharmaceutique développée par Sun et Soh (A) et profil de libération séquentiel (B) (94).

Grâce à ces profils de libération séquentielle, il est aussi possible d'envisager la libération de plusieurs PA à différents niveaux du tractus gastrointestinal. Triastek a par exemple breveté une formulation, imprimable en 3D, composée de 3 matrices polymériques, toutes solubles à des pH différents (Figure

33). Le PA 1 est libéré sous l'influence du pH acide (pH 1.0 - 2), dès l'arrivée du médicament dans l'estomac. Ce dernier libère aussi deux « sous-compartiments » matriciels. Le premier est soluble au pH de l'intestin grêle (pH 6.6), où il libérera le PA 2. Le dernier compartiment libère ensuite le PA 3 au niveau de la partie terminale du tube digestif où le pH augmente (95).

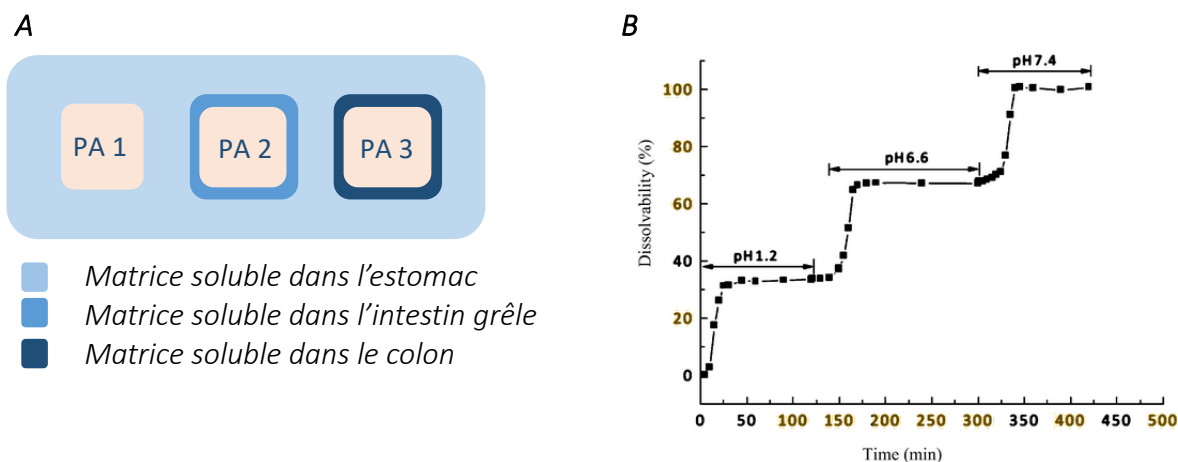


Figure 33 : (A) Schéma et (B) profil de libération d'une forme pharmaceutique à libération séquentielle, permettant l'administration de PA au niveau de différentes zones du tractus gastro-intestinal (95).

2.7. Exemple des formulations dissuasives d'abus

L'abus intentionnel et le mésusage accidentel des prescriptions d'analgésiques, principalement d'opioïdes, est un problème majeur de santé publique. Aux États-Unis, environ 2 millions d'Américains sont en situation d'addiction aux opioïdes. En 2017, 47 000 Américains sont décédés d'une *overdose* (incluant les médicaments sous prescription, l'héroïne et les dérivés illicites du fentanyl, un puissant opioïde de synthèse) (96). Pour pallier à ce problème, une politique de santé publique a été mise en place, favorisant notamment l'intensification du développement de formulations dissuasives d'abus (médicaments possédant une ou plusieurs propriétés rendant leur utilisation non-thérapeutique intentionnelle plus difficile ou moins satisfaisante). Pour répondre à cet enjeu, la FDA a suggéré différentes stratégies pour orienter le développement de formulations. Celles-ci se basent sur la mise en place de propriétés physico-chimiques barrières, de combinaisons agonistes-antagonistes, de propriétés d'aversion, de SDM ou encore sur l'utilisation de prodrogues (molécules inactives qui doivent être métabolisées *in vivo* pour acquérir une action pharmacologique) (97).

Les formulations présentant des propriétés physico-chimiques barrières doivent notamment être assez résistantes pour empêcher leur réduction en poudre, afin de limiter leur utilisation détournée

sous forme mâchée, injectée, inhalée ou fumée. Elles peuvent également être composées d'excipients entraînant la formation d'un gel visqueux s'ils sont dissous. Actuellement, plusieurs formulations d'opioïdes dissuasives d'abus ont été approuvées par la FDA, à base de seulement trois PA différents (oxycodone, morphine, hydrocodone). La plupart présentent une libération prolongée de la substance active (98). Basé sur les données de l'*US Poison Center Program*, le taux d'abus intentionnel à l'oxycodone, a été réduit d'environ 75% par rapport à la dernière période de 5 ans, après l'approbation d'une formulation dissuasive d'abus d'OxyContin® (99). Cependant, face à la diminution du nombre d'abus concernant les formes à libération prolongée d'opioïdes, le nombre de cas d'abus a particulièrement augmenté pour les formes à libération immédiate, avec des taux reportés 5 fois plus importants que pour les formes à libération prolongée (100). Les cas d'abus concernant d'autres types de PA ont également émergé, avec par exemple le détournement du loperamide, disponible sans prescription, donc facilement accessible et à faible coût. Cet agoniste des récepteurs opioïdes μ intestinaux est indiqué dans le traitement de la diarrhée. À très fortes doses, il est utilisé par certains toxicomanes pour le plaisir euphorisant qu'il procure, ou pour atténuer des symptômes de manque dans le cadre d'un sevrage. Cependant, des risques cardiaques, respiratoires, gastro-intestinaux et neurologiques sont encourus, pouvant entraîner la mort (101).

Ainsi, des recherches sont en cours pour étendre le développement de formulations pharmaceutiques dissuasives d'abus aux formes à libération immédiate, aux analgésiques encore non couverts, et également à d'autres types de PA. Un tel développement peut notamment faire appel aux technologies d'impression 3D. En effet, en permettant une adaptation rapide de la géométrie et de certains paramètres des médicaments imprimés, le développement de formes dissuasives d'abus est accéléré et facilité. Aussi, grâce à certaines techniques, dont la technique FDM, de meilleures propriétés mécaniques peuvent être obtenues, comparées à la compression directe, permettant une meilleure résistance à l'écrasement et aux forces appliquées sur le médicament.

Ong et al. (102) ont développé grâce à l'impression 3D, des formulations de tramadol dissuasives d'abus et résistantes à l'alcool. Ces dernières permettent de prévenir de potentielles variations d'absorption causées par la prise simultanée d'alcool, une pratique fréquemment observée dans le domaine des abus médicamenteux. Grâce à la présence d'HPC et de PEG dans la formulation, des gels sont formés en milieu aqueux ou au contact de la muqueuse nasale, entraînant une obstruction nasale gênante en cas de tentative d'inhalation. Par voie intraveineuse, des tests de « seringuabilité », permettant d'évaluer la résistance des formes au détournement, ont démontré que seulement 13,4 à 14,7% du PA peut être injecté. Les profils de libération obtenus *in vitro* suggèrent également que l'absorption concomitante d'alcool n'accélère pas la libération du tramadol. Ces formes présentent cependant une libération prolongée de tramadol, ne permettant pas un soulagement rapide de la douleur, dans le cas des prescriptions correctement utilisées.

Grâce à la technique FDM, Nukala et al. (103), ont pu répondre à ce problème en développant des comprimés de forme ovale, présentant des parois résistantes à l'extérieur, une densité réduite à l'intérieur et permettant, *in vitro*, une libération de 85% de la substance active en 30 minutes. Ces comprimés sont également très résistants, limitant leur utilisation par inhalation. Ils ne subissent pas de changement de forme sous une force exercée de 500 N (~ 50kg), sont très peu friables, et 99% des particules présentent une taille supérieure à 500 µm (taille maximale pouvant être inhalée) après broyage à l'aide d'appareils ménagers, pouvant être utilisés pour altérer l'intégrité physique d'un comprimé. Enfin, l'extraction du PA contenu dans ce type de comprimé, a été évaluée à moins de 15% dans 5mL d'eau, et moins de 30% dans un mélange eau-éthanol (60 : 40 (v/v)), réduisant la possibilité d'abus via la voie parentérale.

3. Voie buccale

La voie buccale, comprenant les formes sublinguales, perlinguales et gingivales, permet une absorption des PA plus rapide que la voie orale. Ces formes se placent au niveau de la bouche, au contact de la muqueuse de la joue pour la forme gingivale, ou au contact de la langue pour les formes perlinguales et sublinguales (en dessous). Le PA est absorbé dans le système veineux buccal puis passe dans la veine cave supérieure, non reliée au foie. La voie buccale est une voie d'administration rapide permettant d'éviter le premier passage hépatique. En résulte une élévation précoce et plus élevée de la concentration sanguine en PA (par rapport à la voie orale), d'où une amélioration de la biodisponibilité. La voie buccale permet également de faciliter la prise médicamenteuse chez certains patients présentant des problèmes de déglutition (gériatrie, pédiatrie et patients dysphagiques). La voie buccale est réservée aux substances non caustiques et au goût supportable. Les lyophilisats oraux (se plaçant sous la langue), capsules sublinguales et comprimés gingivaux sont les formes prédominantes de cette voie d'administration. D'autres formes, comme des films orodispersibles (ODF) et des films buccaux mucoadhésifs sont également utilisées. Certaines de ces formes ont pu être développées par impression 3D.

Récemment, des ODF mono-couches ou multi-couches, se dissolvant rapidement (entre 40 et 50 secondes *in vitro*), ont été fabriqués via FDM, comme preuve de concept, par Ehtezazi et al. (104). Ces films ont pour but de délivrer rapidement et de manière systémique un anti-douleur (paracétamol ou ibuprofène) tout en améliorant sa biodisponibilité. L'utilisation de l'impression 3D permet de faciliter considérablement la formulation de ce type de médicaments. En effet, l'utilisation d'arômes est très fréquemment nécessaire pour cette application, afin de couvrir le goût souvent désagréable des PA. L'utilisation de ces arômes est largement facilitée par l'impression 3D avec la possibilité de formuler des couches d'arômes distinctes des couches de PA et de finement adapter la quantité et la localisation de l'arôme, sans avoir à procéder à une étape d'enrobage. De plus,

l'impression 3D permet de faciliter le développement de formes se dissolvant de manière contrôlée et plus rapide grâce par exemple à un maillage de la matrice (Figure 34).

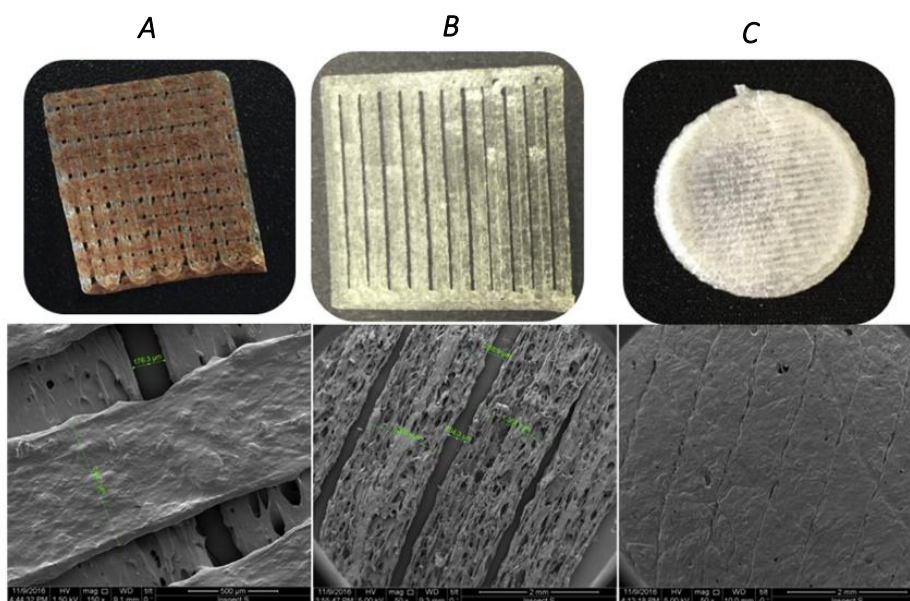


Figure 34 : Photographies et images MEB des films dispersibles développés par Ehtezazi et al. (104). Deux types de films sont représentés, des films « pleins » et des films présentant un maillage. (A) : Film dispersible monocouche à maillage. (B) : Film dispersible multicouche à maillage. (C) : Film dispersible multicouche plein.

Des ODF, présentant des QR codes (*quick response code*) directement à la surface de la forme pharmaceutique, ont aussi été produits par impression 2D (projection de matière, de type encre liquide) et 3D (105,106). Ces QR codes permettent le codage en 2D d'informations pouvant être lues à l'aide d'un scanner ou d'un téléphone, et ce, directement sur le médicament produit. L'utilisation de ces codes a été proposée pour prévenir la contrefaçon de produits pharmaceutiques, faciliter leur traçage, et améliorer la sécurité et l'observance médicamenteuse (105,107). L'impression 3D apparaît comme une technique de choix pour préparer ce type de forme pharmaceutique, pouvant être personnalisée pour chaque patient.

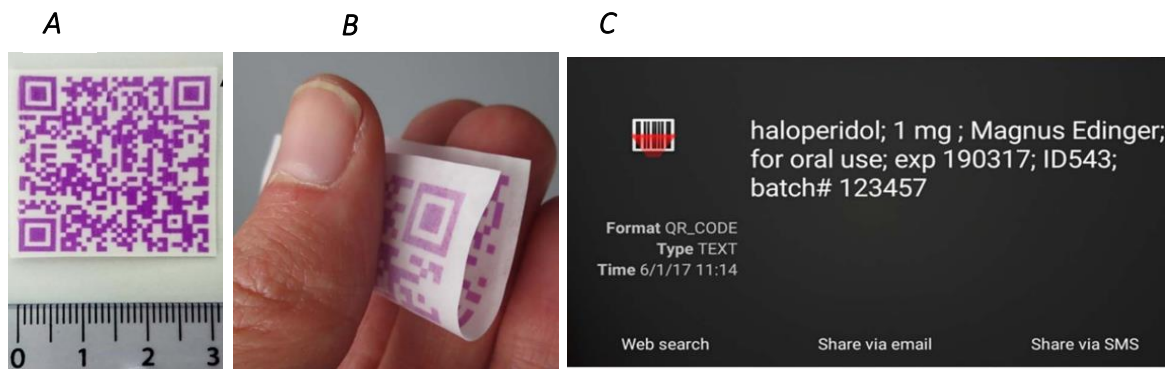


Figure 35 : ODF imprimés intégrant un QR code (A) et illustration de ses propriétés mécaniques (B). Informations encodées dans le QR code scanné à l'aide d'un smartphone (C) (96).

Des films muco-adhésifs ont également été développés par impression 3D afin de libérer localement ou de manière systémique, et de façon prolongée, un principe actif (108). Cela pourrait par exemple être utilisé comme traitement personnalisé d'inflammations de la muqueuse buccale de type ulcère (109). Ce type de pathologie est plus ou moins étendu localement en fonction des patients. Ainsi, en imprimant un film libérant un PA de manière contrôlée et dont la forme est adaptée à celle de l'ulcération, une thérapie personnalisée pourrait voir le jour.

Le développement de l'impression 3D pourrait également permettre le développement de nouvelles formes pharmaceutiques destinées de la sphère buccale. Récemment, une étude a évalué chez l'homme la capacité de gouttières dentaires imprimées 3D (par FDM), composées de PVA et PLA, à libérer un PA dans le cadre de thérapies personnalisées (57). Grâce à un modèle 3D basé sur un scanner de la dentition du patient, la forme de la gouttière est entièrement adaptée à ce dernier. Le port de cette gouttière 2h par jour pendant 3 jours chez 6 patients a permis une libération prolongée d'un PA sur la durée du traitement. Une variation de la composition de la gouttière permet également de pouvoir adapter la libération du PA à l'indication souhaitée. Ce type de gouttière est une première preuve de concept de l'utilité de l'impression 3D dans le développement de nouvelles formes pharmaceutiques destinées à la voie buccale, pour des applications de médecine personnalisées.

4. Voie cutanée et transdermique

4.1. Généralités

La voie cutanée correspond à l'administration de médicaments sur la peau, soit pour une action locale (emplâtre, crèmes et gels), soit pour une action systémique (systèmes transdermique), après pénétration du/des PA à travers les différentes couches de la peau, et distribution dans la circulation sanguine (voie percutanée ou transdermique).

L'administration transdermique de médicaments apparaît comme une bonne alternative à la voie orale, dans le cadre d'une administration systémique. En effet, cette voie d'administration n'est pas soumise au premier passage hépatique, facilite la prise médicamenteuse chez les patients présentant des problèmes de déglutition, et améliore l'observance médicamenteuse. L'administration transdermique limite aussi les risques d'infections et la douleur à l'injection retrouvés dans la voie parentérale (110). Plusieurs systèmes transdermiques sont aujourd'hui commercialisés, fréquemment sous la forme de patchs présentant une structure réservoir ou matricielle (Figure 36) (111). C'est le cas par exemple des patchs de fentanyl (systèmes matriciels), un antalgique puissant. Les méthodes de production de ces systèmes sont cependant souvent complexes et ont fréquemment recours à l'évaporation de solvant ou à de nombreuses étapes, longues et coûteuses. De plus, la peau est souvent inégale et peut présenter des aspérités, nuisant aux performances des systèmes cutanés et transdermiques. L'impression 3D au service du développement de telles formes pourrait résoudre ces problèmes.

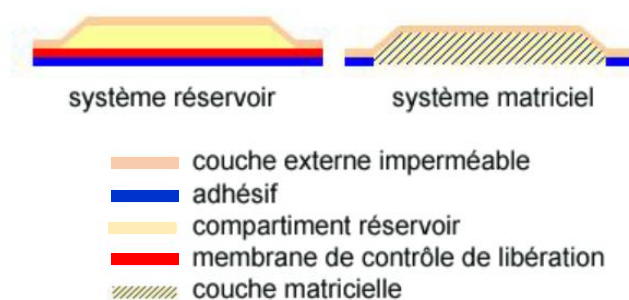


Figure 36 : Structures des systèmes transdermiques actuels, adaptées depuis (111).

Goyanes et al. ont par exemple développé, par FDM, un patch cutané permettant la libération locale de PA dans le cadre du traitement de l'acné (112). Aucune étape d'évaporation n'est utilisée. De plus, grâce à l'utilisation d'un scanner, la topographie du nez sur lequel est appliqué le patch est enregistrée. Le patch est ensuite fabriqué à partir de l'image 3D ainsi obtenue. Cela permet d'adapter parfaitement le patch à la zone d'application pour en optimiser l'efficacité, tout en contrôlant parfaitement la quantité et la vitesse de libération du PA.

Récemment, les patchs transdermiques à base de micro-aiguilles ont également fait l'objet de nombreuses recherches. Grâce à la création de micropores au niveau cutané, ces patchs permettent la libération de molécules de tailles conséquentes telles que des peptides et protéines qui ne passent pas habituellement le *stratum corneum* (couche superficielle de l'épiderme). L'insuline, la mélatonine ou encore l'érythropoïétine ont ainsi pu être libérées au niveau systémique (113).

Les micro-aiguilles mesurent généralement moins de 500 μm de hauteur et doivent être suffisamment résistantes pour pénétrer l'épiderme, sans pour autant provoquer une douleur ou une irritation. La taille, la forme et le nombre de micro-aiguilles par système transdermique sont à l'origine de géométries parfois complexes, idéalement adaptées à la technologie d'impression 3D. Là aussi, les techniques habituelles de fabrication, ne permettent pas la fabrication de patches adaptés aux différentes aspérités cutanées. Cela peut alors limiter la pénétration des micro-aiguilles au niveau de la peau, comme illustré Figure 37, à l'origine d'une libération insuffisante de PA.

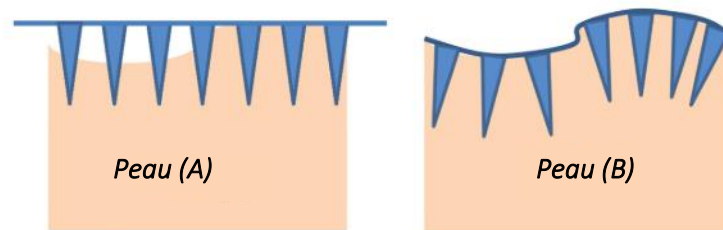


Figure 37 : Représentation schématique d'un patch transdermique à base de micro-aiguilles présentant une surface plane (A) ou adaptée à la topologie du tissu sur lequel il est appliqué (B) (114).

Le recours à l'impression 3D pourrait ainsi permettre de dépasser ces problèmes. Lim et al. (114), ont récemment utilisé la technique DLP pour fabriquer des systèmes à l'interface entre l'attelle et le patch à micro-aiguilles, adaptés à la morphologie du patient. Ces systèmes présentent une double action, en permettant l'immobilisation d'une articulation et la délivrance locale d'un PA. Ils ont été pensés pour être utilisés dans le cadre du traitement de l'inflammation de tendons ou d'articulations. L'impression 3D a permis d'imprimer à l'intérieur du système des micro-aiguilles, orientées de manière systématiquement perpendiculaire à la surface de la peau, afin d'en maximiser l'insertion cutanée (Figure 38).

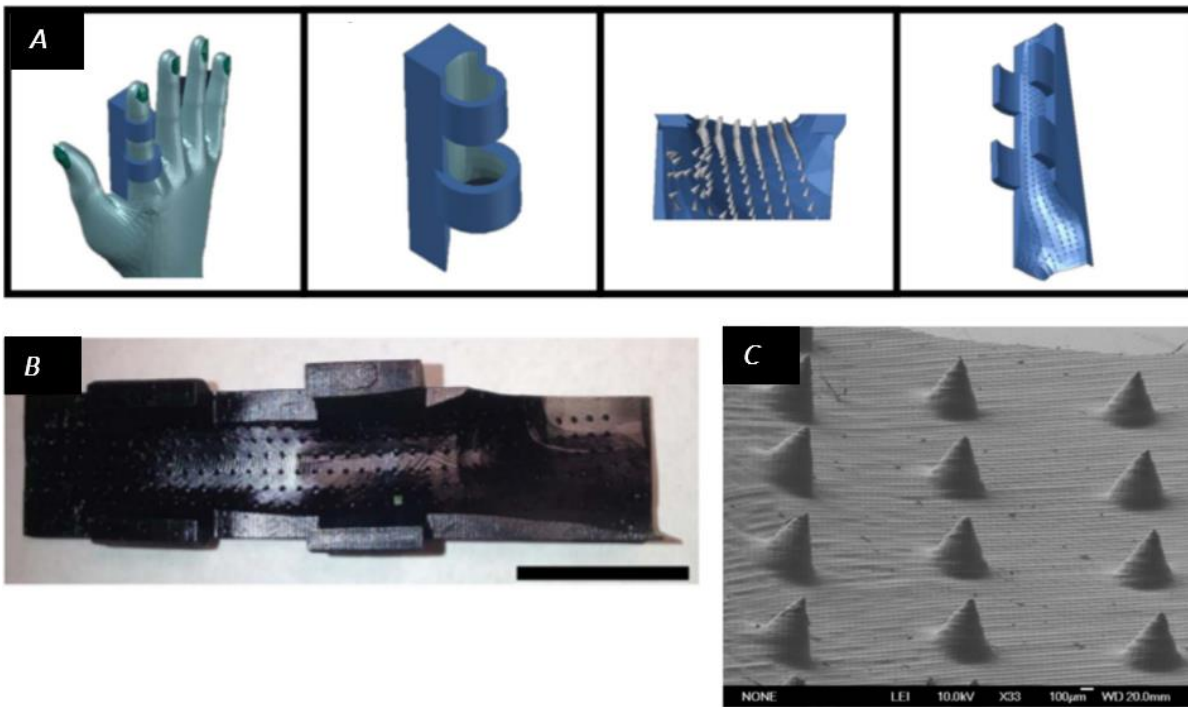


Figure 38 : Forme transdermique personnalisée et imprimée 3D. (A) Images utilisées pour la conception. (B) Forme imprimée par technologie DLP. (C) Image MEB des micro-aiguilles fabriquées (114).

L'utilisation de l'impression 3D permet également, par simple ajustement du modèle 3D CAO, d'adapter la taille et la morphologie de l'aiguille afin d'optimiser rapidement la libération d'un PA et d'accélérer le processus de développement de ce type de forme pharmaceutique. Des applications dans le domaine de la cancérologie ont été récemment reportées pour des micro-aiguilles imprimées 3D, notamment dans le traitement du cancer de la peau (115).

En outre, l'impression 3D a permis d'accélérer les recherches dans le domaine de la vaccination intradermique. Ce type de vaccination, pourrait entraîner une immunisation plus efficace que la vaccination parentérale traditionnelle (intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC)), sans les désavantages de cette dernière (décrits en Partie 2 - §5). En effet, la peau (derme et épiderme) est composée de nombreuses cellules de l'immunité, telles que des cellules dendritiques et les cellules de Langherans. Or, ces types de cellules présentatrices d'antigènes sont relativement peu présentes au niveau des tissus SC et IM, limitant l'efficacité et la durée d'immunisation obtenue par vaccination parentérale (116). L'impression 3D, en combinaison avec une technique de micro-moulage, a par exemple été utilisée par l'université de Pittsburg (117) pour développer des patchs à base de micro-aiguilles capables de se dissoudre (Figure 39) et libérant rapidement les différents composants d'un vaccin (souches antigéniques et adjuvants). Grâce à l'impression 3D, la géométrie des micro-aiguilles a pu être adaptée pour maximiser la pénétration cutanée, la dissolution et la délivrance vaccinale,

tout en facilitant la production de ce type de forme. Une immunisation plus importante par voie intradermique a d'ailleurs été observée chez des modèles murins, comparée à la voie IM.



Figure 39 : Vaccination intradermique réalisée sur des explants humains de peau (micro-aiguilles chargées de colorants). (A) Image de microscopie des microaiguilles avant (A) et après (B) application pendant 10 minutes (échelle 250 μm). (C) Image de microscopie des traces de colorants laissées sur la peau (échelle 500 μm) (117).

5. Administration parentérale

La voie parentérale regroupe tout mode d'administration de médicaments par effraction de la peau. Les voies intraveineuses (IV), IM et SC sont largement utilisées en clinique, mais d'autres voies d'administration existent aussi (intradermique, intra-artérielle, intrarachidienne...). Elles permettent l'administration rapide d'un PA, sans effet de premier passage hépatique. Cette voie est utilisée à la fois dans le cadre de la libération systémique de PA, mais également pour des applications localisées. Elle est cependant douloureuse, coûteuse, nécessite le recours à du personnel qualifié et présente également des risques infectieux.

Dans le cadre de cette voie d'administration, il est possible d'envisager que de nombreux médicaments puissent être imprimés 3D, comme des implants par exemple. En plus de présenter une capacité de personnalisation des traitements (doses, profil de libération...), l'impression 3D pourrait aussi permettre de prendre en compte les différences anatomiques des patients, permettant un meilleur ancrage de certains implants, ainsi qu'une libération plus localisée de PA, à l'origine d'une meilleure efficacité.

5.1. Implants

De nombreuses recherches ont été réalisées sur différents implants imprimés 3D (118,119), tels que des stents (120,121), pompes d'administration miniaturisées (122), matrices dédiées à la

régénération tissulaire (123), mailles chirurgicales (124), etc. Plusieurs exemples sont illustrés ci-dessous.

Yi et al. ont par exemple produit des mailles/patchs en PCL et PLGA, chargés en 5-fluorouracile et présentant des formes, porosités et nombre de couches variés, dans le but de traiter le cancer du pancréas. Ces patchs sont destinés à être appliqués localement, au niveau de l'organe touché, au cours d'une chirurgie. L'équipe a pu démontrer, que les mailles étaient flexibles, donc facilement manipulables, et permettaient une libération localisée du PA, de manière contrôlée pendant quatre semaines, réduisant significativement la taille de tumeurs pancréatiques chez des souris (Figure 40), tout en minimisant les effets secondaires du traitement (125). Un brevet a également été déposé par la start-up Biosapien pour une technologie comparable (MediChip®) (126).

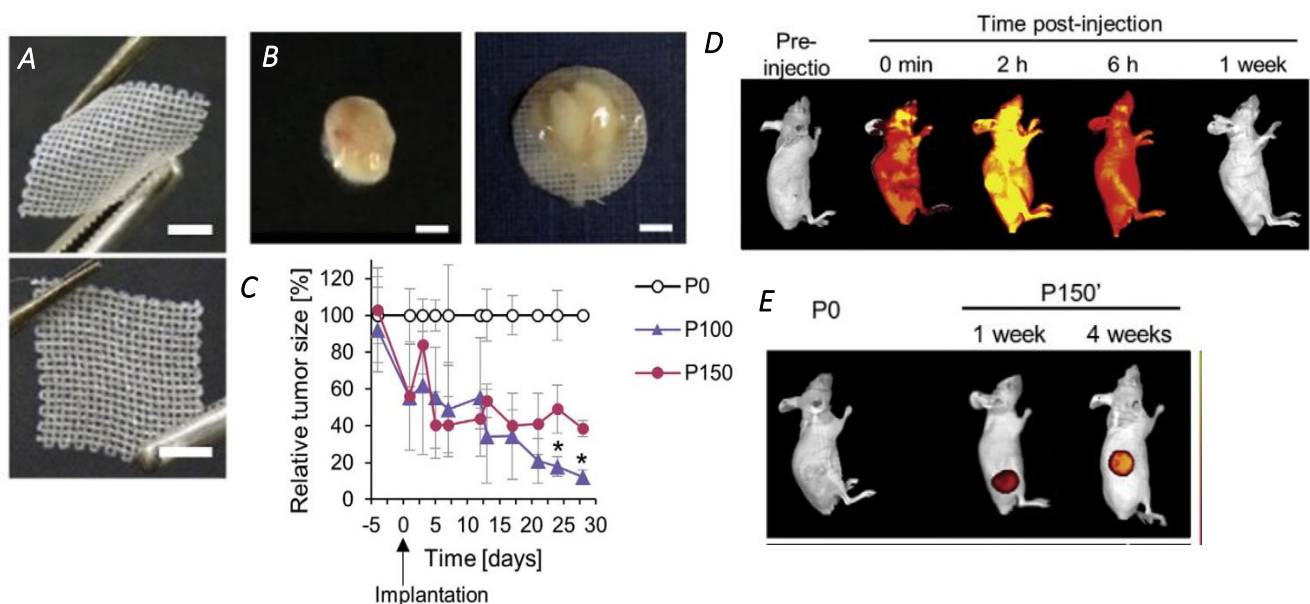


Figure 40 : (A) Photographies présentant la flexibilité et l'extensibilité de mailles imprimées 3D à base de 5-fluorouracile. (B) Photographie d'une tumeur pancréatique nue (à gauche) et recouverte d'une maille ne contenant pas de PA (à droite). (C) Évolution de la taille relative de tumeurs chez des souris ayant reçu des mailles P100 et P150 par rapport à celle du groupe d'implantation P0. P0 est une maille ne contenant pas de PA, P100 et P150 sont des mailles présentant des dosages en PA différents (respectivement 310 et 640 μg). (D) & (E) Analyse de la libération d'un PA in vivo. Visualisation, en fonction du temps, de la rhodamine B administrée par (D) injection IV et (E) implantation d'un patch imprimé en 3D (125).

Une équipe australienne travaille également sur la délivrance localisée de 5-fluorouracile, via l'impression 3D, et ce dans le cadre du traitement du cancer de l'œsophage (121). Ils ont ainsi développé un implant de type stent, permettant à la fois de maintenir ouvertes les voies aériennes du patient, et de libérer de manière localisée et sur plusieurs mois un agent anti-cancéreux,

directement au contact des cellules tumorales (Figure 41). Grâce à l'impression 3D, la géométrie du stent est personnalisable pour maximiser l'efficacité de la thérapie.

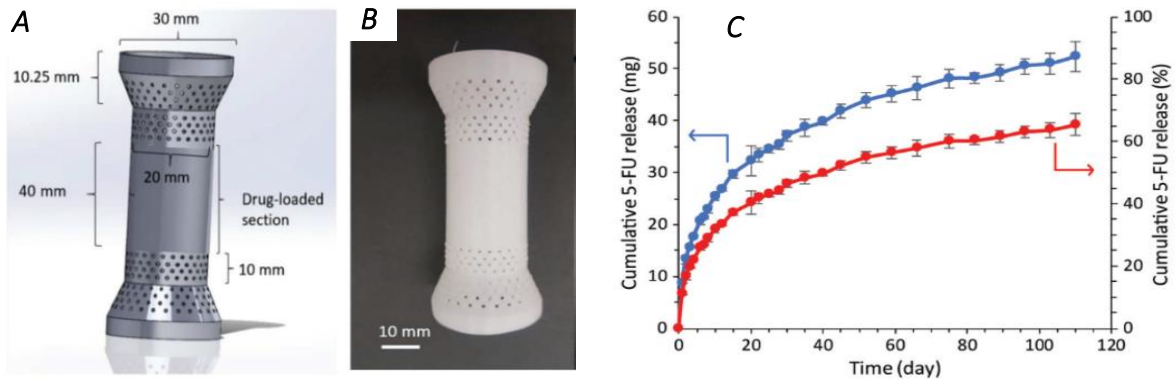


Figure 41 : Stent œsophagien : modèle CAO (A), stent imprimé (B) et profil de libération in vitro du PA en masse cumulative (bleu) et en pourcentage cumulatif (rouge) (121).

Grâce à l'impression 3D, des implants présentant une infinité de géométrie peuvent être produits. Cela peut permettre, comme dans l'exemple précédent, de personnaliser les implants à la morphologie des patients, mais aussi, d'optimiser leur forme, afin de maximiser leurs performances (mécaniques, de libération de PA...). Dans cette optique, une équipe du *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* a développé un implant ayant la capacité de déposer localement des PA directement au niveau d'organes tubulaires, tels que le tractus gastro-intestinal ou les voies respiratoires. La surface de l'implant est lisse dans son état originel, mais lorsque celui-ci est étiré, à l'application, de nombreuses aiguilles se forment à sa surface. Ces dernières pénètrent les tissus alentours et délivrent localement, et de manière prolongée, un PA, directement au niveau du site d'action. Ce type d'implant pourrait être utilisé dans de nombreuses pathologies endoluminales (maladie de Crohn, pathologies œsophagiennes...). La technique d'impression 3D (utilisé pour produire des moules) a permis d'optimiser les performances mécaniques de cet implant, en jouant sur l'épaisseur, la taille et la forme des aiguilles. Cette optimisation a mené au bon déploiement de l'implant, à la libération du PA en de multiples points d'injection, et à un retrait sûr de la muqueuse environnante (127).

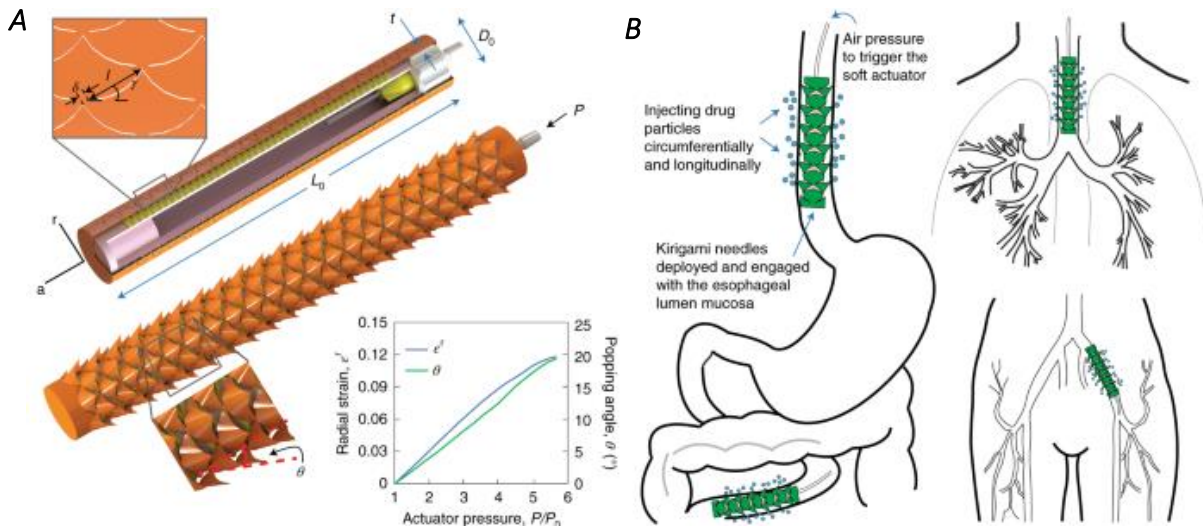


Figure 42 : Implant imprimé 3D développé pour traiter différentes pathologies endoluminales. (A) Géométrie et (B) potentiels sites d'application (127).

5.2. Injectables

Utilisé à des échelles microscopiques, l'impression 3D peut également jouer un rôle dans le développement de formes injectables, aux actions systémiques ou ciblées.

5.2.1. Action systémique

Des équipes du MIT ont breveté des formulations vaccinales (suspensions) à base de polymères biodégradables et imprimées 3D (Figure 43 (a)), permettant de libérer immédiatement une première dose d'antigènes, suivie de la libération plus tardive d'une ou plusieurs doses de rappel (128). Le contrôle de la géométrie de différents compartiments polymériques permet d'assurer des temps de dégradation différents et unique pour chaque « capsule », permettant ainsi la libération séquentielle des différentes doses antigéniques (exemples de géométrie illustrés Figure 43 (b)). Une seule administration (injection IM / SC ou application topique intranasale) de différentes géométries de « capsules » assurerait alors l'immunisation du patient au cours du temps, améliorant ainsi la couverture vaccinale de nombreuses pathologies. À ce jour, des équipes du MIT travaillent toujours sur le développement de cette technologie. La possibilité de combiner de nombreuses souches vaccinales dans le même vaccin est également envisagée, limitant alors drastiquement le nombre d'injections nécessaires à l'immunisation contre de nombreuses maladies (129).

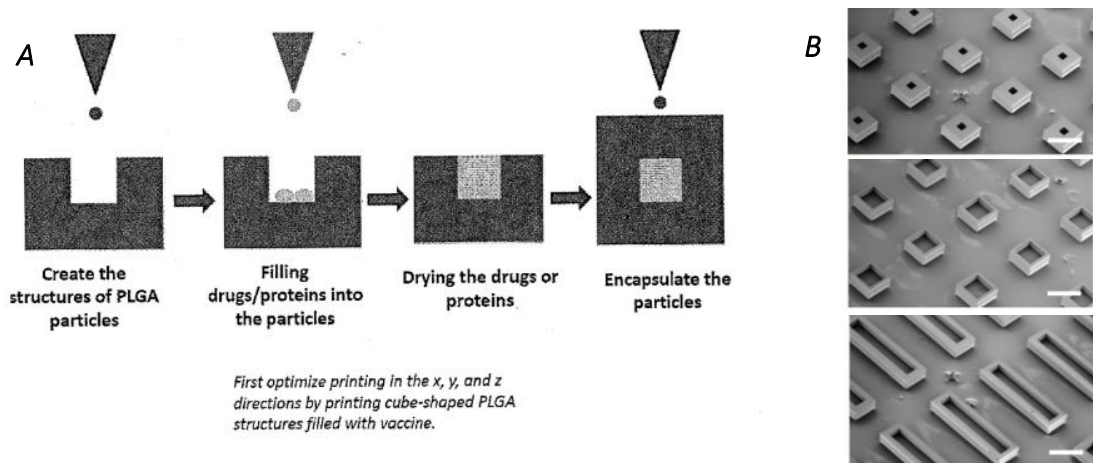


Figure 43 : Systèmes imprimés 3D, utilisables pour la délivrance de doses vaccinales. (A) schéma et (B) images MEB (Échelle 500 µm). La libération de chaque dose est différée dans le temps en fonction de la géométrie de la cupule (130).

Aussi, le développement de nouveaux vaccins pourrait bénéficier des atouts de l'impression 3D. En effet, la forme de particules antigéniques peut influencer sur leurs interactions avec la membrane cellulaire des cellules du système immunitaire, leur internalisation par phagocytose ainsi que leur distribution au niveau systémique. Ainsi, en contrôlant la forme des particules antigéniques délivrées lors d'une injection vaccinale, il semble possible de réguler la réponse immunitaire associée. Nishiguchi et al. ont d'ailleurs démontré la possibilité, d'imprimer en 3D des nanoparticules protéiques aux propriétés antigéniques et présentant différentes tailles, permettant de maximiser la réponse immunitaire, comme illustré Figure 44 (131).

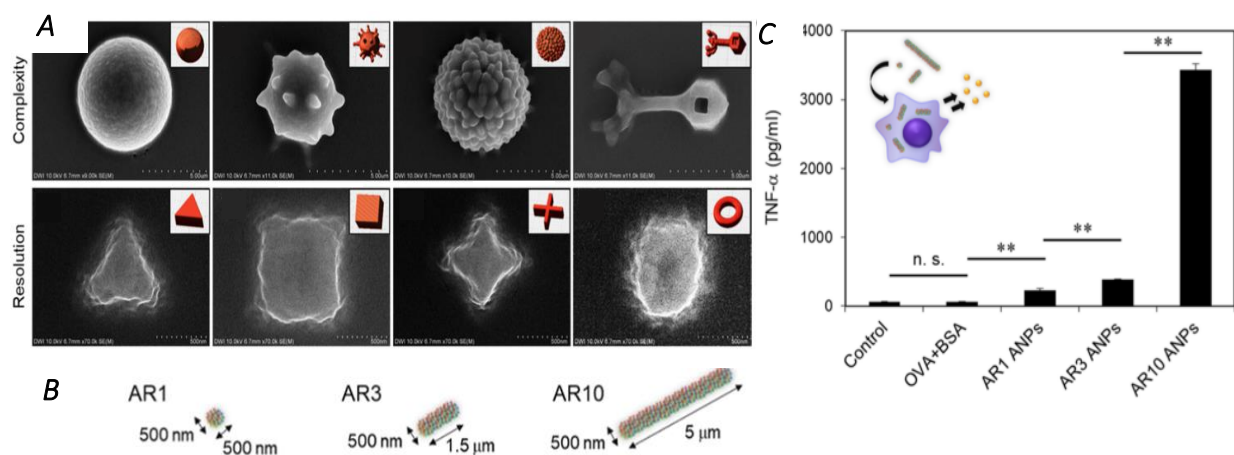


Figure 44 : Particules antigéniques de différentes formes et tailles, produites par impression 3D (ligne du haut : échelle de 5 µm - ligne du bas : échelle de 500 nm) (A). Formes de particules antigéniques (B) et réponse immunitaire induite (C). OVA : ovalbumine, BSA : albumine de sérum bovin (131).

5.2.2. Action ciblée

Avec le développement de systèmes activés (voir Partie 2 - §4), répondant à un stimulus interne ou externe pour libérer un PA, des formes injectables permettant une action localisée ont été développées. Parmi celles-ci, plusieurs technologies font appel à l'impression 3D.

Ceylan et al. (132) ont développé, par TPP, un microrobot à base d'hydrogel permettant de cibler spécifiquement les tumeurs cancéreuses (Figure 45 (a) et (b)). Après injection, ce robot « transporteur » est déplacé grâce à un champ magnétique, au niveau d'organes atteints. L'hydrogel est alors dégradé par des métalloprotéases matricielles, dont la concentration est particulièrement élevée au niveau des tumeurs. Des PA anticancéreux peuvent alors être libérés, permettant une action thérapeutique directement au niveau tumoral. Outre la libération de PA dans un microenvironnement donné, ces matrices peuvent également libérer des agents de contraste, se diffusant localement, afin de marquer les tissus non traités. Les sites ainsi diagnostiqués pourraient alors être surveillés ou identifiés comme prochains sites d'intervention. Grâce à l'impression 3D, la géométrie de ce transporteur a pu être optimisée, sous forme de double hélice, afin d'assurer un contrôle précis de ses déplacements.

Le concept de microrobots, dirigeables sous l'influence de champs magnétiques, a aussi été utilisé par des chercheurs de l'université de Hong-Kong, afin de permettre le transport et la libération ciblée de cellules souches (Figure 45 (c)). De manière similaire, l'impression 3D a permis d'optimiser la géométrie du transporteur, afin de maximiser le nombre de cellules pouvant être libérées (133).

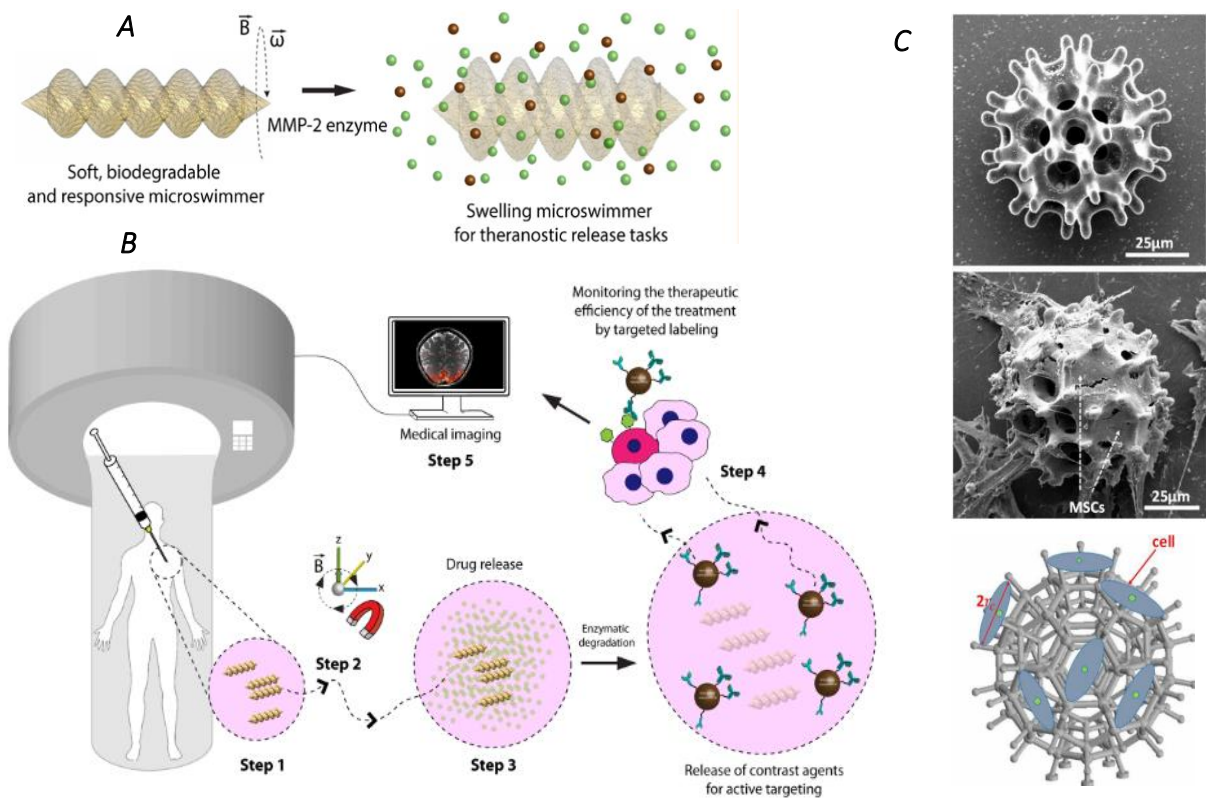


Figure 45 : (A) Géométrie de microrobots permettant de cibler spécifiquement et traiter les tumeurs cancéreuses. (B) Scénario thérapeutique envisagé. Étape 1 : Injection. Étape 2 : Déplacement précis au niveau du site tumoral. Étape 3 : Libération du PA sous l'action de métalloprotéases. Étape 4 : Libération d'agents de contraste qui diffusent pour marquer les tissus non traités. Étape 5 : Surveillance des sites radiomarqués et identification des futures cibles thérapeutiques (132). (C) Microrobot permettant le transport de cellules-souches : images de MEB avant (haut) et après (milieu) ensemencement de cellules et géométrie 3D (bas) (133).

6. Voie rectale et vaginale

Les voies rectales et vaginales sont des voies d'administration transmucoales : la forme pharmaceutique est appliquée au contact d'une muqueuse et le PA diffuse à travers celle-ci. L'administration d'un médicament par voie rectale s'effectue au niveau du rectum. Comparée à la voie orale, la voie rectale permet d'éviter une potentielle dégradation des PA au niveau du tube digestif (à pH acide ou par voie enzymatique) et permet d'éviter en partie l'effet de premier passage hépatique. Cette voie est aussi particulièrement utilisée chez les enfants qui ne peuvent déglutir un comprimé ou chez les patients atteints de fortes nausées. La voie rectale peut également être utilisée à des fins d'administration locale de PA. La voie vaginale, aussi appelée gynécologique, est-elle aussi principalement utilisée à des fins de libération localisée d'un PA au niveau du tractus génital. Les substances irritantes ne peuvent être administrées par voie rectale ou vaginale.

Diverses formes pharmaceutiques vaginales et rectales sont utilisées pour l'administration locale et systémique de PA. Ces systèmes de délivrance se présentent majoritairement sous la forme de suppositoires, ovules, pessaires (prothèse introduite dans le vagin ou l'anus pour soutenir les organes dans le cadre de prolapsus et/ou traiter l'incontinence urinaire), DIU, implants de type maille chirurgicale (Figure 46) stents et dilateurs vaginaux.

Les médicaments obstétriques, gynécologiques et administrés par voie rectale, actuellement disponibles sont fabriqués en masse, et présentent des formes et des doses de PA fixes. L'approche actuelle ne prend donc pas toujours en compte l'anatomie spécifique de chaque patient, leur âge, leur sexe ou leurs conditions médicales, limitant ainsi l'efficacité du traitement en raison d'un mauvais ajustement de celui-ci. Cela est particulièrement le cas pour les populations pédiatriques ou pour les patients atteints de relâchement du périnée ou de prolapsus et chez qui les muscles, les ligaments et les fascias qui maintiennent et soutiennent les organes sont étirés et affaiblis. En outre, l'absorption de PA peut être modifiée en fonction du cycle menstruel, de la ménopause ou d'une grossesse, et ce, de manière différente chez chaque patiente (4). Chez certaines patientes, des DIU se sont révélés inadaptés, en termes de forme ou dosage, entraînant des grossesses extra-utérines, des maladies inflammatoires pelviennes ou des perforations utérines. Par conséquent, des systèmes d'administration personnalisés sont nécessaires pour fournir des formes, des tailles et des libérations de PA adaptées à chaque patient. Les formes pharmaceutiques imprimées 3D peuvent, à cet égard, fournir des géométries personnalisées et ajustées, augmentant leur efficacité, améliorant l'observance du patient et permettant de réduire les complications associées (20).

Plusieurs équipes de recherche ont travaillé sur l'impression 3D de formes pharmaceutiques vaginales, en PCL et PLA biodégradables, contenant des œstrogènes ou de la progestérone. Différentes formes pharmaceutiques ont été fabriquées, telles que des DIU, des mailles chirurgicales et des disques ou anneaux permettant de délivrer un contraceptif (Figure 46). Une telle preuve de concept pave la voie de la contraception personnalisée et optimisée à l'anatomie de chaque patiente (20,27).

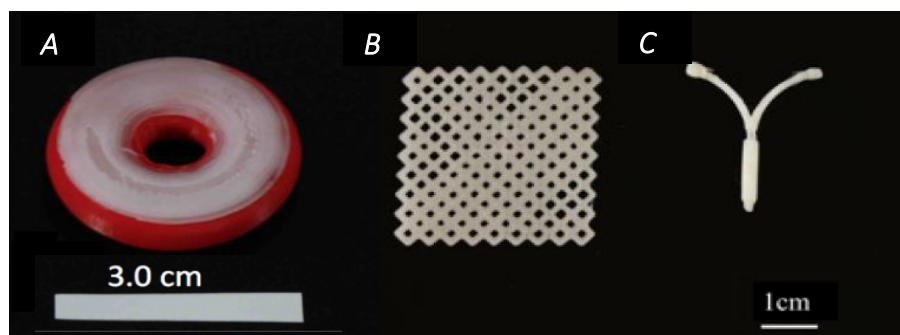


Figure 46 : Formes pharmaceutiques vaginales imprimées 3D : (A) pessaire et (B) maille chirurgicale à base d'œstrogènes et (C) DIU à base de progestérone (20).

Les suppositoires sont des formes pharmaceutiques destinées aux traitements rectaux, vaginaux et aux applications urétrales, pour exercer un effet local ou systémique. Ces formes pharmaceutiques sont aussi l'objet de recherches associées à la technologie d'impression 3D. Tagami et al. ont par exemple produit par impression 3D l'enveloppe de suppositoires pouvant être remplie de différentes solutions de PA. En fonction de la structure de l'enveloppe, différents profils de libération ont pu être obtenus (134) (Figure 47).

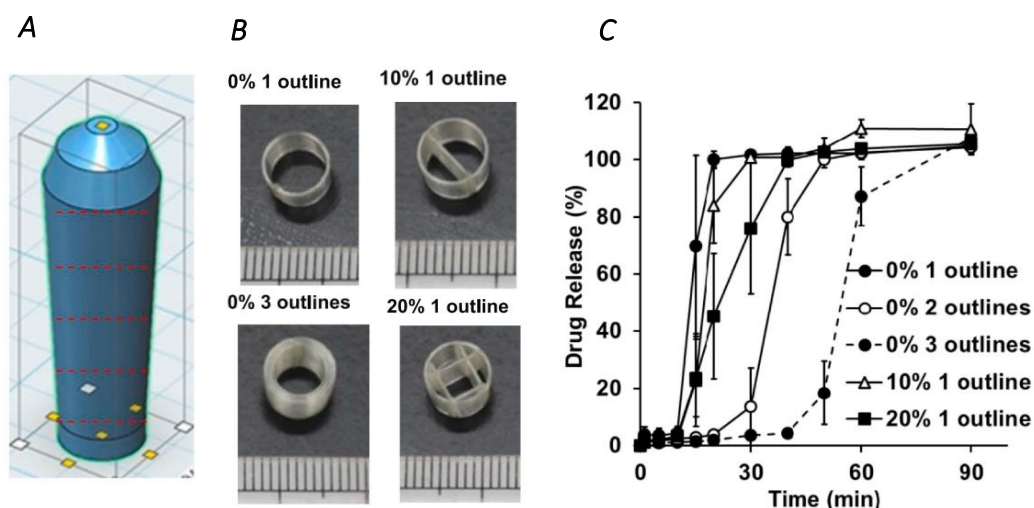


Figure 47 : (A) Vue latérale des suppositoires creux (fichier CAO). (C) Profils de libération de PA, à partir de suppositoires creux présentant diverses géométries (sections transverses) (B). La notion d'outline fait référence au nombre de couches externes imprimées.

7. Voie oculaire

La voie oculaire est utilisée pour administrer un médicament à proximité de l'œil, au niveau du globe oculaire, des conjonctives ou du cul de sac conjonctival. Les formes pharmaceutiques conventionnellement utilisées sont majoritairement des liquides ou des gels. Cependant, l'administration de PA pour atteindre l'arrière de l'œil, via ces formes, est difficile en raison notamment de la clairance du liquide lacrymal, de la nécessité de diffuser à travers le corps vitré et des nombreuses barrières physiologiques présentes au niveau de l'œil. Ces facteurs conduisent à une mauvaise biodisponibilité oculaire des médicaments et donc fréquemment à un échec des traitements (135). Pour pallier à ces défauts, des injections intravitréennes sont utilisées pour administrer des médicaments au niveau de la partie postérieure de l'œil, dans le traitement de maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou la rétinopathie diabétique (136). Cependant, les injections intravitréennes peuvent entraîner, en plus d'une mauvaise observance par les patients, certaines complications telles qu'une augmentation de la pression intraoculaire, ou un décollement de la rétine.

Les implants oculaires, comme les systèmes de pompes oculaires par exemple, permettent de maintenir une concentration en PA relativement élevée au niveau du site d'action avec de moindres effets indésirables par rapport aux injections intravitréennes. Cependant, la taille relativement petite de l'œil humain ajoute une contrainte spatiale au développement et à l'utilisation de ces dispositifs oculaires, qui peut être résolue grâce à l'impression 3D (137).

L'impression 3D peut être utilisée pour fabriquer la forme pharmaceutique oculaire elle-même (mélange PA/polymère par exemple) ou servir à fabriquer les moules permettant d'accélérer le développement de tels produits. Lee et al. (136) ont développé un implant oculaire rechargeable, composé d'une matrice hydrogel chargée en PA, de micro-canaux permettant la libération de ce dernier à un rythme contrôlé ainsi que d'un réservoir en silicone (Figure 48). Cet implant est destiné à être administré au cours d'une chirurgie et peut libérer un PA sur une période d'environ un an avant qu'une recharge par injection soit nécessaire. Dans ce cas, l'impression 3D a servi à optimiser la géométrie des micro-canaux afin d'obtenir une vitesse de diffusion du PA adéquate pour l'indication oculaire.

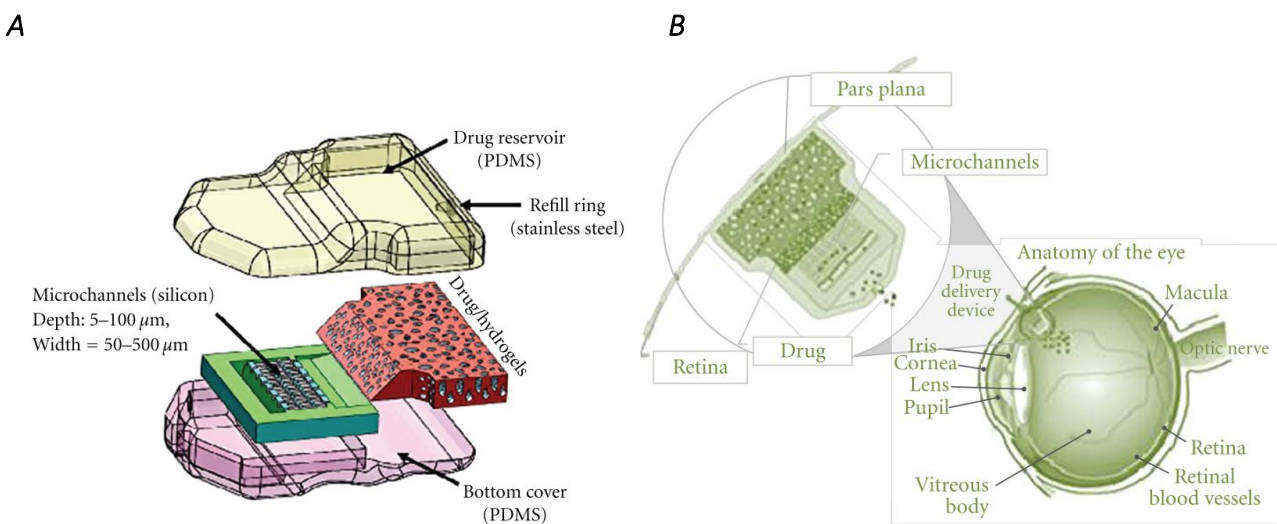


Figure 48 : Implant oculaire proposé par Lee et al. (136), (A) structure et (B) localisation après implantation.

La fabrication de microaiguilles à l'aide de l'impression 3D est également à l'étude, notamment par Amer et al. dans le but de faciliter l'administration de PA au niveau oculaire (138–140). Un moule fabriqué par impression 3D est utilisé pour former le patch de microaiguilles. Bien que le recours à l'impression 3D ne soit pas direct, l'emploi de cette technique permet d'envisager la production de patchs personnalisés et adaptés à l'anatomie du patient. La géométrie spécifique de ces aiguilles, présentant de petits « crochets » à leur surface, permet d'assurer le maintien du patch à la surface

de l'œil. Aussi, la libération du PA peut être contrôlée en modifiant la géométrie de la forme pharmaceutique imprimée, comme illustré Figure 49.

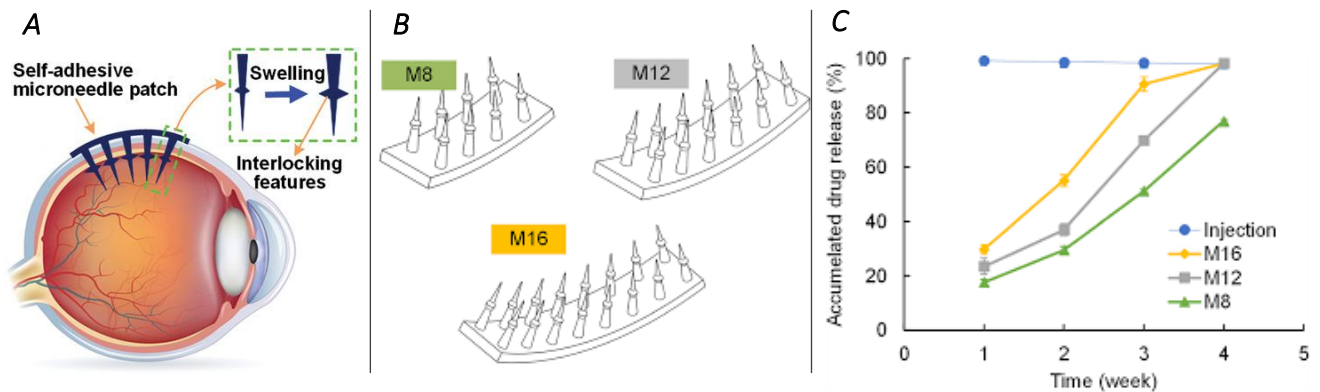


Figure 49 : Patch oculaire adhésif (A), composé de microaiguilles dont plusieurs géométries ont été produites (B) et étudiées (cinétique de libération du PA sur 4 semaines, comparaison avec une injection unique du même PA à t_0) (C) (139,140).

Au-delà de son apport dans le développement de médicaments, l'impression 3D semble très prometteuse au niveau ophtalmique. En effet, en 2017, un étudiant néo-zélandais a développé par impression 3D des lentilles de contact polarisées permettant de protéger les patients souffrant d'épilepsie photosensible contre l'apparition de ce type de crise (141). Des cornées bio-imprimées 3D, sont également en développement, et pourraient, à terme, pallier le manque de cornées disponibles à la greffe, pour les patients atteints de déficience visuelle (142,143).

8. Place de l'impression 3D

Comme démontré au cours de ce travail, l'utilisation de l'impression 3D pour produire des formes pharmaceutiques orales a aujourd'hui largement été démontrée en laboratoire. La question de la place que pourrait prendre l'impression 3D dans les domaines hospitaliers et industriels se pose cependant.

8.1. En milieu hospitalier

Comme l'explique Cailleaux et al. (144), l'utilisation de l'impression 3D pour produire des formes pharmaceutiques orales n'a pas ou peu été démontré au sein de pharmacies à usage intérieur (PUI). Ce groupe de travail a donc décidé d'évaluer la faisabilité de produire des comprimés d'amiodarone imprimés 3D, à partir d'un filament fourni par un laboratoire pharmaceutique, et ce, au sein d'une PUI. 3 dosages (25, 140 et 200 mg – 25 comprimés par lot) d'amiodarone ont ainsi été produits, 3 fois, par 3 opérateurs différents ayant reçu une formation d'une heure sur l'utilisation de

l'imprimante. Les lots de comprimés de 25, 140 et 200 mg, ont respectivement été produits en 21, 110 et 156 minutes, à laquelle s'ajoute une durée moyenne de manipulation de 20 à 30 minutes (afin de réaliser des étapes de pré et post impression). Tous les comprimés produits se sont révélés conformes aux essais qualités réalisés (uniformité de masse et uniformité de teneur – voir Partie 3 - §2.2.1). Avant tout, les auteurs de l'étude soulignent le très faible temps de formation à l'impression 3D qu'il a été nécessaire d'apporter aux opérateurs, par rapport à celui nécessaire pour les qualifier à la production de gélules sur gélulier semi-automatique. Bien que des temps de production supérieurs soient attendus pour les comprimés imprimés 3D, les auteurs suggèrent également que la maîtrise de la production industrielle du filament en termes de teneur pourrait permettre de limiter les contrôles qualités libératoires.

De plus, en 2019, la société FabRx a mené une première étude clinique chez quatre enfants atteints de leucine afin de comparer l'efficacité d'un traitement à base d'isoleucine sous forme de capsules aux dosages personnalisés préparées de manière « conventionnelle », avec des comprimés types gommes à mâcher, produits par impression 3D au sein d'une structure hospitalière (61). Les thérapies imprimées 3D ont montré des concentrations plasmatiques moyennes plus proches de la valeur cible (200 à 400 μM) et présentant une variabilité plus faible (Figure 50). L'impact clinique de l'utilisation d'un tel traitement, imprimé 3D, n'a cependant pas été évalué.

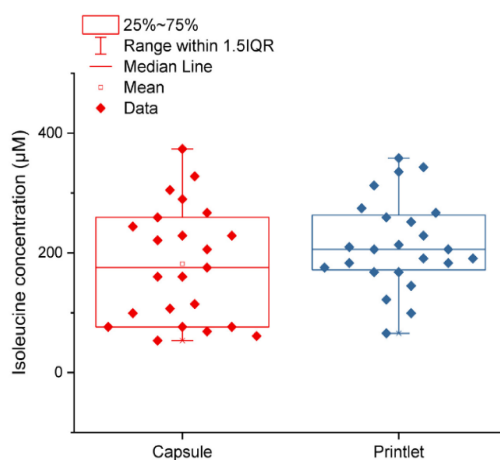


Figure 50 : Concentrations plasmatiques en isoleucine obtenue après administration de capsules préparées extemporanément et de formes pharmaceutiques imprimées 3D, appelées « printlet » (61).

Ces premiers résultats encourageant dans un contexte clinique, soulignent aussi l'intérêt grandissant que portent le domaine hospitalier à cette nouvelle technique de fabrication qu'est l'impression 3D. Plus de détails à ce propos sont détaillés dans l'étude réalisée Partie 4.

8.2. Dans l'industrie pharmaceutique

L'impression 3D de médicaments semble également intéresser de plus en plus l'industrie pharmaceutique. C'est ainsi qu'en 2015, le premier (et unique) médicament imprimé 3D, le SPRITAM® a été commercialisé par la société Aprecia (voir Partie 2 - §2.3). À travers ce médicament, le concept de la personnalisation des traitements a commencé à être abordé par l'industrie pharmaceutique, ce médicament ciblant les patients épileptiques et présentant des troubles de la déglutition. La question de la personnalisation réelle des traitements, dans le cadre d'une production industrielle se pose cependant. Une réorganisation de l'industrie pharmaceutique semble être nécessaire pour qu'une révolution à l'échelle industrielle dans ce domaine soit possible. Une éventuelle stratégie de décentralisation des chaînes logistiques d'approvisionnement de médicaments a d'ailleurs été évoquée par Simon Geissler, directeur du département *Drug Delivery and Innovation* chez Merck (145). D'autres défis dans ce domaine sont détaillés en Partie 3 - §2.

Cependant, le domaine de la personnalisation des traitements, n'est pas la seule opportunité pouvant naître de l'impression 3D de médicaments. En effet, grâce à cette nouvelle technologie, de nouvelles formes pharmaceutiques pourraient voir le jour, celles qui ne peuvent pas être produites par les techniques plus conventionnelles. C'est par exemple le cas de nombreux implants présentés en Partie 2 - §5 ou Partie 2 - §7, ou encore du médicament à libération séquentielle en cours de développement par Triastek® (voir Partie 2 - §2.6).

De plus, la société Aprecia, souligne les avantages de l'impression 3D de médicaments tout au long du cycle de vie de ces derniers, du prototypage rapide, à la diminution des coûts de production en passant par une accélération de l'accès aux essais cliniques (54). Plus de détails sont donnés sur les avantages de l'impression 3D de médicaments en Partie 3 - §1.

9. Synthèse des formes pharmaceutiques mentionnées

Tableau IV : Caractéristiques des formes pharmaceutiques décrites dans ce manuscrit.

Prototype / produit	PA	Pathologie / trouble visé	Cinétique de libération	Technologie d'impression 3D	Etat de maturité	Référence
Voie orale						
Comprimé multi-PA	Paracétamol, caféine, naproxène, chloramphenicol, prednisolone, aspirine	Multiples	Conventionnelle (≈ 30 minutes)	SLA	Recherche académique & industrielle	(48,83)
	Captopril, nifédipine, glipizide	Diabète, hypertension	Libération prolongée par diffusion & pompe osmotique (> 14h)	ESS	Recherche académique	(85)
SPRITAM®	Lévétiracetam	Crise d'épilepsie, trouble de la déglutition	Immédiate	Projection de liant	Unique médicament commercial	(86)
Comprimé poreux	Paracétamol	NA	Immédiate	SLS	Recherche académique & industrielle	(87)
Comprimé	Amiodarone	Pathologie cardiaque en pédiatrie	Immédiate	FDM	Recherche industrielle & hospitalière	(144)
Gomme à mâcher	Isoleucine	Leucinose	Immédiate	ESS	Recherche industrielle & hospitalière (clinique)	(61)
Comprimé gastro-résistant	5-Fluorouracile	Cancer colorectal	Retardée	FDM	Recherche académique	(89)
Chronothérapie / T19	Non précisé	Polyarthrite rhumatoïde	Retardée	FDM	Nouveau médicament expérimental	(58)
Comprimé gastro-rétentif	Dompéridone	NA (preuve de concept)	Prolongée (12h)	FDM	Recherche académique	(92)

Prototype / produit	PA	Pathologie / trouble visé	Cinétique de libération	Technologie d'impression 3D	Etat de maturité	Référence
Comprimé muco-adhésif	NA	NA	Prolongée, potentiellement unidirectionnelle	DLP	Recherche académique	(93)
Comprimés à libération séquentielle	Colorant (preuve de concept)	NA (preuve de concept)	Séquentielle / pulsatile	FDM	Recherche académique	(94)
	Multiples	Multiples	Séquentielle, le long du tube digestif	FDM	Recherche industrielle, brevet	(95)
Comprimés dissuasifs d'abus	Tramadol	Douleur	Prolongée (8 – 10h)	Extrusion de poudre	Recherche académique & industrielle	(102)
	Chlorhydrate de metformine (preuve de concept)	Douleur	Conventionnelle	FDM	Recherche académique	(103)
Voie buccale						
ODF	Paracétamol, ibuprofène	Douleur	Immédiate	FDM	Recherche académique	(104)
	Haloperidol	NA (preuve de concept)	Immédiate	Projection de matière	Recherche académique	(105)
	Warfarine	NA (preuve de concept)	Immédiate	Projection de matière	Recherche académique & hospitalière	(106)
Film muco-adhésif	Diclofénac sodique (preuve de concept)	NA (preuve de concept)	Conventionnelle (30 – 60 minutes), unidirectionnelle	FDM	Recherche académique	(108)
	Catéchine (preuve de concept)	Ulcères buccaux	Conventionnelle à prolongée (30 – 120 minutes)	ESS	Recherche académique	(109)
Gouttière dentaire	Propionate de clobétasole, acide vanillique (preuve de concept)	Inflammation buccale (exemple du lichen plan)	Prolongée (> 10 jours)	FDM	Recherche académique (clinique)	(57)

Prototype / produit	PA	Pathologie / trouble visé	Cinétique de libération	Technologie d'impression 3D	Etat de maturité	Référence
Voie cutanée et transdermique						
Patch cutané	Acide salicylique	Acné	Prolongée (> 2h)	FDM, SLA	Recherche académique & industrielle	(112)
Patch transdermique (micro-aiguilles), sous forme d'attelle	Diclofénac de diéthylamine	Inflammation des tendons ou articulations	Prolongée (> 25 h)	DLP	Recherche académique	(114)
Patch transdermique	Cisplatine	Tumeurs cutanées	Conventionnelle (1h)	SLA, projection de matière	Recherche académique	(115)
Vaccin intradermique	OVA, polyinosine-polycytidine	Infections	Immédiate	SLA	Recherche académique	(117)
Voie parentérale						
Maille / Patch implantable	5-fluorouracile	Cancer du Pancréas	Prolongée (> 4 semaines)	ESS	Recherche académique	(125)
Medichip®	5-fluorouracile, gemcitabine	Cancer gastro-intestinal	Prolongée (> 3 jours)	Extrusion	Recherche industrielle, brevet	(126)
Implant œsophagien	5-fluorouracile	Cancer de l'œsophage	Prolongée (> 100 jours)	FDM	Recherche académique	(121)
Implant endoluminal	Budésotide	Multiplés (maladie de Crohn, œsophagite...)	Prolongée (> 7 jours)	Polyjet (réalisation des moules)	Recherche académique	(127)
Vaccin multidosé sous forme de capsule polymérique	OVA (antigène model), Dextran greffé (molécule modèle)	Infections	Retardée, séquentielle	Procédé interne utilisant plusieurs technologies	Recherche académique	(128)
Particule antigénique	OVA, BSA	Infections	Non spécifié	TPP	Recherche académique	(131)
Microrobot dirigeable	Anticorps marqués anti-ErbB 2	Tumeurs	Retardée	TPP	Recherche académique	(132)
Voie rectale et vaginale						
DIU et anneaux vaginaux	Œstrogènes, progestérone	Contraception	Prolongée (> 7 jours)	FDM	Recherche académique	(20,27)

Prototype / produit	PA	Pathologie / trouble visé	Cinétique de libération	Technologie d'impression 3D	Etat de maturité	Référence
Suppositoires	Ibuprofène, Dompéridone (preuve de concept)	NA (preuve de concept)	Conventionnelle (15 – 60 minutes)	FDM	Recherche académique	(134)
Voie oculaire						
Implant oculaire rechargeable	Fluocinolone acétonide	Pathologies oculaire	Prolongée (un an)	SLA (réalisation des moules)	Recherche académique	(136)
Patch oculaire	Immunoglobuline G1 (preuve de concept)		Prolongée (4 semaines)	DLP (réalisation des moules)	Recherche académique	(138–140)

PARTIE 3 : VALEURS AJOUTÉES ET DÉFIS DE L'IMPRESSION 3D DE MÉDICAMENTS

L'engouement pour l'impression 3D de médicaments s'est accéléré au cours de la dernière décennie. Cette technique apparaît, en effet, très prometteuse par sa capacité à produire des formes pharmaceutiques complexes et personnalisables. Cependant, plusieurs défis techniques, économiques et réglementaires doivent être surmontés avant de pouvoir réellement étendre la technologie d'impression 3D de médicaments au service des patients.

1. Valeurs ajoutées

1.1. Contrôle de la géométrie et de la libération du PA

Une des capacités premières de l'impression 3D est de pouvoir imprimer des formes aux géométries complexes, qui ne peuvent pas, ou difficilement, être produites par d'autres techniques. Au service de la pharmacie galénique, cela peut permettre de développer des médicaments présentant des profils de libération spécifiques et complexes. Comme illustré précédemment (voir Partie 2- §2.6), Sun et Soh (94) ont par exemple mis au point une méthode de production utilisant l'impression 3D et permettant d'obtenir des comprimés présentant différents types de profils de libération souhaités (Figure 51). Ce système est composé de trois entités : un polymère érodable contenant le PA, un polymère érodable sans PA et un polymère imperméable formant une couche protectrice sur l'ensemble du médicament à l'exception d'une seule face (la face à l'origine de la libération du PA). La libération du PA s'effectue uniquement par la face du médicament ne présentant pas le polymère imperméable. La géométrie du polymère érodable contenant le PA est alors à l'origine de profils de libération spécifiques.

Un nombre important d'études ont également permis de corrélérer la géométrie de médicaments (bien que principalement des comprimés), aux doses de PA libéré et aux cinétiques de libération. Au-delà de la forme globale du médicament imprimé (146), d'autres paramètres peuvent influencer sur la cinétique de libération d'un PA, comme sa porosité (87,147), la présence de membranes semi-perméables et leurs épaisseurs (148), le contenu en PA ou excipients des différents compartiments (55), etc.

Un exemple est illustré Figure 52, démontrant l'influence de certains paramètres (géométrie, épaisseur et contenu en PA) d'une maille chargée en 5-fluorouracile (imprimée 3D), utilisée dans le traitement du cancer pancréatique (125).

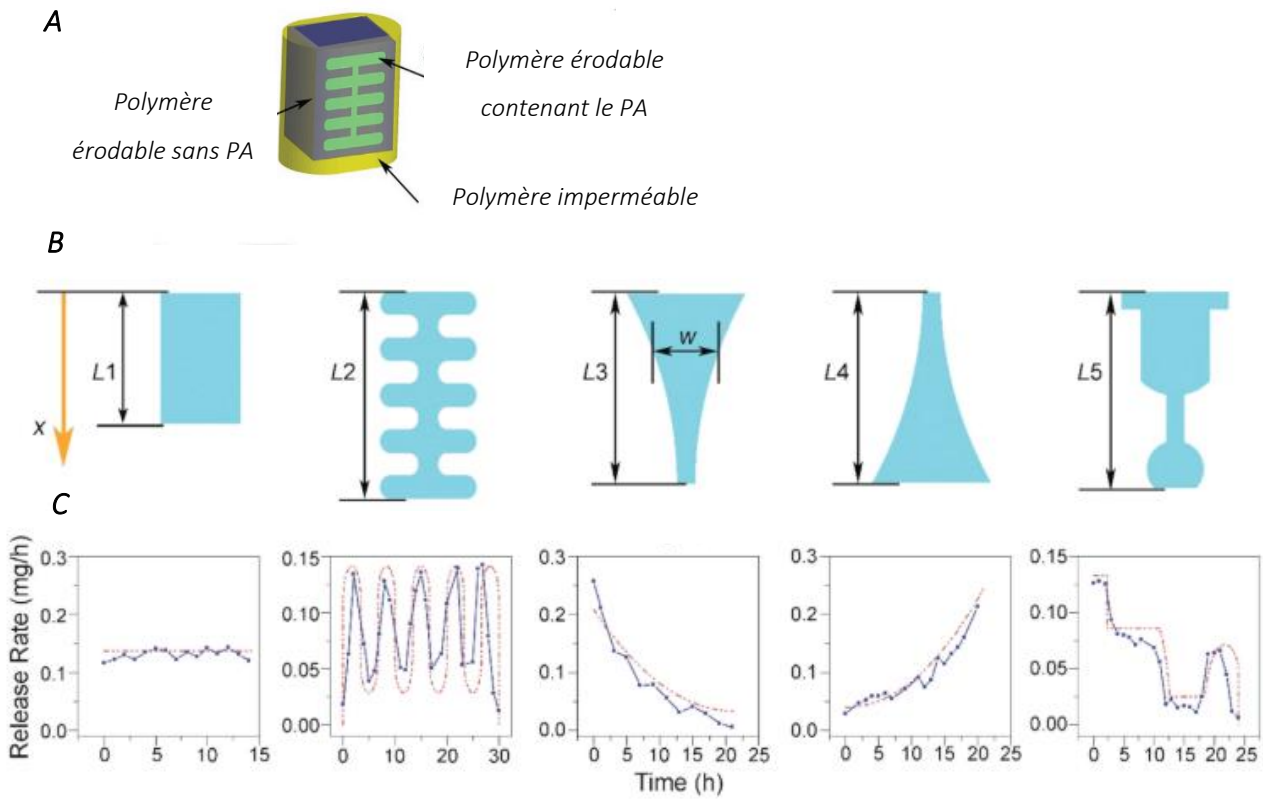


Figure 51 : Comprimé développé par Sun et Soh (A) et sa corrélation entre (B) géométrie et (C) vitesse de libération du PA (bleu, vitesse expérimentale et rouge, vitesse théorique prédite) (94).

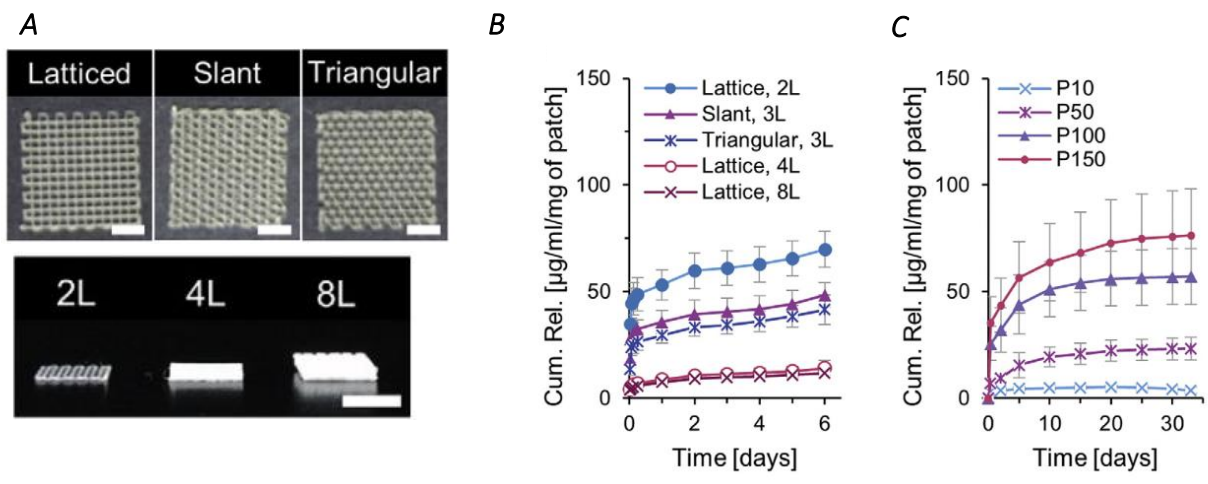
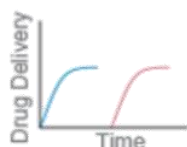


Figure 52 : Impact de la géométrie, de l'épaisseur et du contenu en PA d'une maille chargée en 5-fluorouracile sur le profil de libération du PA. (A) Géométries correspondant aux différents profils de libération de PA étudiés en (B et C). (B) Impact de la géométrie de mailles P150 chargées à 650 µg. (C) Impact du dosage de mailles (géométrie non mentionnée). P10, P50, P100 et P150 sont des mailles présentant des dosages en PA différents (respectivement 45, 155, 310 et 640 µg) (125).

1.2. Optimisation rapide des formulations et réduction du temps de développement d'un médicament

Un des avantages majeurs de la fabrication additive dans le développement de formes pharmaceutiques est la capacité de cette technique à produire très rapidement des prototypes. Cela permet ainsi l'optimisation rapide des différents paramètres d'une formulation, très souvent par simple changement dans le modèle 3D CAO. L'impression 3D permet ainsi de faire évoluer les étapes du développement galénique, selon une nouvelle approche 3DFbD® (*3D Printing Formulation by Design*), illustrée Figure 53.

1. Définition du profil de libération souhaité



2. Sélection de la structure 3D



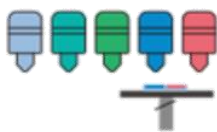
3. Sélection des matières premières

Material Database		
Material	Manuf.	Chara.
A.	xxxxx	xxxxx
B.	xxxxx	xxxxx
C.	xxxxx	xxxxx
D.	xxxxx	xxxxx

4. Création du fichier CAO



5. Fabrication des prototypes



6. Obtention des profils de libération souhaités

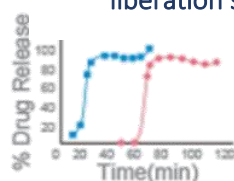


Figure 53 : Approche 3DFbD® du développement galénique par impression 3D, utilisée par la société Triastek. Traduit depuis (24).

Dans le but d'alimenter les connaissances sur l'impression 3D de médicaments et de faciliter l'optimisation des formulations, plusieurs équipes de recherche ont étudié les différents profils de libération d'un PA depuis un comprimé en faisant varier la composition en polymère(s) (87,149), la géométrie (94,146,150), la porosité (87) ou le taux de remplissage (148) du comprimé. Un exemple non-exhaustif de l'étendue des possibilités données par l'impression 3D est illustré Figure 54.

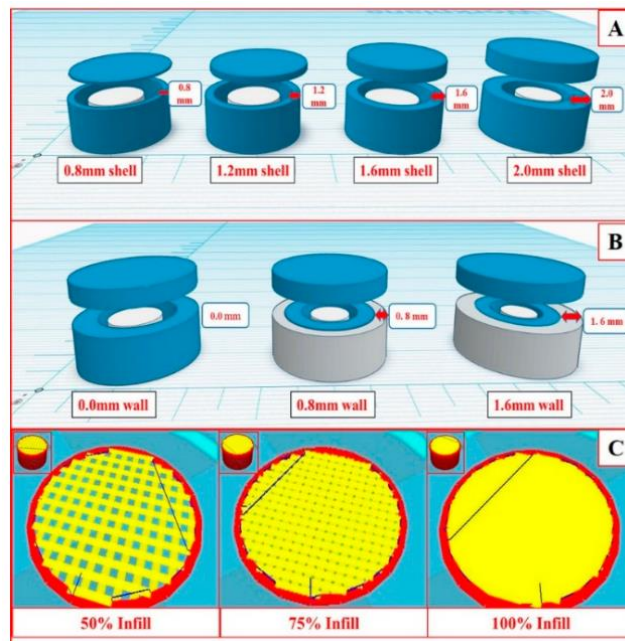


Figure 54 : Modèle 3D de comprimés gastro-rétentifs présentant de géométries (A et B) et des taux de remplissage (C) différents (148).

De plus, grâce aux nouveaux outils informatiques développés en Partie 1 - §3.2 dont l'AI, il est maintenant possible d'imaginer que l'optimisation des paramètres d'impression d'une formulation puisse encore être accélérée. Grâce à la technologie d'AI, M3DISEEN permet de prédire les paramètres d'impression de formulations destinées à l'impression 3D par FDM, en fonction de leur composition (70). Cela pourrait ainsi permettre d'économiser du temps et des ressources cruciales lors du développement précoce de formulations.

Le développement d'un médicament est un processus long et onéreux, qui nécessite un nombre important d'itérations, notamment en termes de formulations, dosages, etc. Il est ainsi possible d'imaginer que l'impression 3D puisse être utilisée pour accélérer ce développement. En effet, grâce à cette technologie, de nombreux lots d'imprimés, présentant des formulations différentes (excipients et PA), pourraient être produits rapidement, permettant d'accélérer l'identification des paramètres clés, influençant l'efficacité et la sécurité du médicament, autant au niveau des études *in vitro* et pré-cliniques, que cliniques. Par rapport à des techniques de fabrication traditionnelle, l'impression 3D pourrait donc permettre de générer des données essentielles plus tôt dans le processus du développement de médicaments, accélérant ainsi l'entrée dans les essais cliniques, leur réalisation, et réduisant le temps et les coûts de développement (151,152).

Par exemple, au cours des phases I d'essais cliniques, l'impression 3D pourrait faciliter l'étape d'escalade des doses : une simple modification de la taille d'un comprimé, au niveau du fichier CAO et directement au niveau des sites d'essais cliniques, pourrait permettre de fabriquer facilement et

rapidement des comprimés présentant des dosages différents, sans avoir besoin de changer l'équipement, comme c'est le cas avec les méthodes conventionnelles. Ce gain en réactivité, permettant une mise à disposition et une réalisation plus rapide des essais cliniques, est un atout non-négligeable pour les patients présentant des pathologies rares ou graves.

1.3. Réduction des coûts de développement - Exemple des médicaments orphelins

En raison du nombre restreint de patients, les coûts des médicaments indiqués dans le traitement des maladies orphelines (maladies touchant moins d'une personne sur 2000 (153)) peuvent être extrêmement élevés. Par exemple, le coût de l'ivacaftor, utilisé dans le traitement de la mucoviscidose (patients porteurs de certaines mutations particulières), est d'environ 200 000 € par patient et par an (154). Aussi, les traitements indiqués dans ces types de pathologies présentent souvent un nombre très limité de dosages disponibles commercialement, à l'origine de thérapies parfois inadaptées à certains patients.

L'impression 3D, grâce au contrôle précis du dépôt des matières premières, pourrait permettre le contrôle de la dose administrée chez le patient, mais aussi une réduction des quantités de PA nécessaires pour développer un médicament (en suivant le concept 3DFbD® par exemple), par rapport aux techniques plus conventionnelles. Cela pourrait ainsi amener à une réduction des coûts de développement de ce type de traitement. C'est d'ailleurs dans cette optique que la société Aprelia Pharmaceuticals, qui commercialise le SPRITAM®, s'est associée en 2017 à Cycle Pharmaceuticals, afin de développer des médicaments orphelins imprimés 3D (155).

1.4. Un pas vers la médecine personnalisée ?

La médecine personnalisée est aujourd'hui au cœur des préoccupations dans le domaine médical, notamment poussée par les avancées considérables de la génomique au cours des dernières décennies.

1.4.1. Adaptation des traitements

Le concept de médecine personnalisée consiste à adapter les traitements de chaque patient en fonction de ses caractéristiques et de ses pathologies. Cela est particulièrement nécessaire pour certains groupes de patients, comme les populations gériatriques et pédiatriques. Ces deux populations ont fréquemment besoin d'une adaptation de traitement en raison de modifications de leurs fonctions physiologiques et/ou métaboliques.

En pédiatrie, le manque fréquent de médicaments commerciaux adaptés, mène souvent au fractionnement des formes disponibles, pouvant entraîner des problèmes de biodisponibilité et de dose administrée. Cela est particulièrement problématique dans le cas de médicaments présentant une fenêtre thérapeutique étroite. Une étude de l'Organisation mondiale de la santé a d'ailleurs montré que les erreurs médicamenteuses sont trois fois plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. En 2007, l'UNICEF (Fonds des Nations unies pour l'enfance) affirmait aussi que sur les 10 millions d'enfants de moins de 5 ans décédés dans l'année, la présence de médicaments pédiatriques sur le marché, auraient pu en sauver les deux tiers (156).

L'impression 3D de médicaments permettrait justement de produire des traitements sur mesure pour chaque patient, par opposition à l'approche « un médicament pour tous » qui caractérise un bon nombre de pratiques pharmaceutiques actuelles. En adaptant la géométrie des médicaments imprimés, il est par exemple possible d'adapter les tailles et formes de comprimés aux capacités de déglutition du patient, mais aussi à la dose de PA adaptée à ce dernier. Le SPRITAM[®] a d'ailleurs été développé dans l'optique de faciliter le traitement des jeunes enfants et des personnes âgées présentant ce type de trouble.

L'administration de posologies et de formes pharmaceutiques plus adaptées permet également une meilleure observance médicamenteuse, une meilleure efficacité des traitements et une diminution des effets indésirables.

1.4.2. Améliorer l'observance

En 2017, une étude réalisée en France, chez les personnes âgées de 65 ans et plus ($n=1890$), révélait que 42,9% des répondants étaient confrontés à de la polymédication (de 5 à 9 médicaments prescrits), et 27,4% étaient en situation de polymédication excessive (> 10 médicaments prescrits) (157). Au-delà des risques de prescription inappropriée, le phénomène de polypharmacie et la prise répétée de nombreux médicaments est à l'origine d'un fardeau médicamenteux pour les patients, entraînant un risque accru d'erreurs médicamenteuses et de mauvaise observance. Par conséquent, la combinaison de plusieurs PA, aux dosages personnalisés, et rassemblés dans un seul comprimé se présente comme une alternative pour diminuer les erreurs médicamenteuses et améliorer l'observance des patients polymédicamentés. Cela est aujourd'hui rendu possible grâce à la capacité de l'impression 3D à produire des géométries spécifiques, permettant la compartimentation de PA incompatibles dans différentes régions d'un seul comprimé, comme illustré précédemment (voir Partie 2- §2.1 et §2.2).

Dans l'optique d'améliorer l'observance médicamenteuse chez les patients atteints de déficience visuelle ou de cécité, un groupe de recherche a aussi utilisé l'impression 3D pour fabriquer des comprimés 3D présentant différentes inscriptions en alphabet braille (158) (Figure 55). Les comprimés imprimés ont alors pu être identifiés par un patient non-voyant, même sortis de leur emballage d'origine.

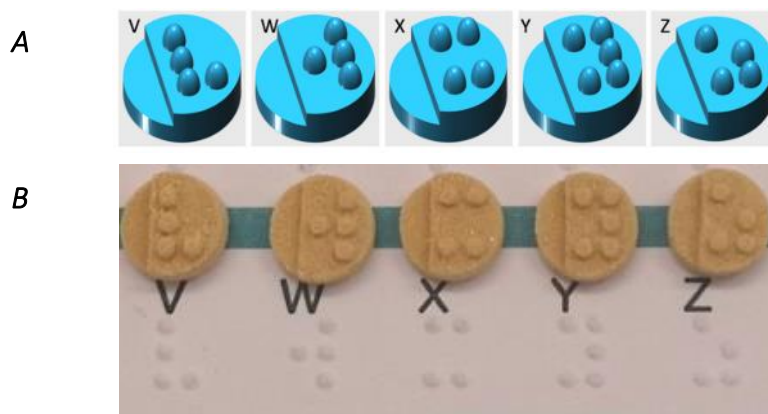


Figure 55 : (A) Modèles 3D et (B) images de comprimés contenant des lettres de l'alphabet braille (158).

1.5. Création de nouvelles préparations pharmaceutiques

Au-delà de la capacité de l'impression 3D à créer des formes pharmaceutiques innovantes, comme illustrée dans ce manuscrit, cette technique pourrait permettre la production et la dispensation en milieu hospitalier de formes galéniques jusque-là exclusivement produites par l'industrie pharmaceutique, telles que des ODF (voir Partie 2- §3). Les imprimantes 3D pourraient donc devenir le gélulier de demain. La fabrication rapide de médicaments par impression 3D permettrait aussi de produire à la demande des médicaments de courte durée de conservation et de faible stabilité.

L'étude clinique discutée en Partie 2 - §8, comparant l'efficacité de capsules aux dosages personnalisés préparées de manière « conventionnelle », avec des comprimés types gommés à mâcher, préparés par impression 3D, témoigne d'ailleurs d'un intérêt hospitalier pour l'impression 3D de médicaments. À ce titre, la Partie 4 de ce manuscrit s'est intéressée à l'opinion des pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique quant à l'utilisation de l'impression 3D dans le domaine de la Pharmacie.

1.6. Gestion des ruptures de médicaments

Avec 2446 ruptures et risques de rupture de stock signalée à l'ANSM en 2020, les ruptures de stock de médicaments sont de plus en plus fréquentes (159). La première vague de COVID en mars 2020 a d'ailleurs souligné le manque de réactivité de certaines chaînes d'approvisionnement et a permis à l'impression 3D de se positionner en tant qu'alternative logistique dans de nombreux domaines. Lorsque ces ruptures de stock ne sont pas liées à un manque de principe actif, l'impression 3D pourrait permettre de proposer une alternative aux patients, ayant recours à un procédé sécurisé. Il est donc possible d'imaginer la création de plateformes, notamment au niveau de PUI ou de pharmacies dotées de préparatoires, permettant de produire des médicaments de première nécessité en cas de pénurie. Comme évoqué précédemment (Partie 2 - §8.2), une stratégie de décentralisation des chaînes logistiques d'approvisionnement de médicaments pourrait également être envisagée au niveau industriel (145). Avant cela, de nombreuses évolutions réglementaires vont devoir être menées (voir Partie 3 - §2.3).

2. Défis

En dépit des promesses que semble pouvoir relever l'impression 3D, de nombreux défis techniques et réglementaires devront être surmontés.

De manière générale, deux cas de figure peuvent être envisagés concernant l'échelle de production des médicaments imprimés 3D, en fonction de ce que la technologie permet d'apporter aux caractéristiques du médicament. Cela entraîne un impact direct sur les contraintes qualités et réglementaires auquel il sera nécessaire de faire face :

- Si l'impression 3D est utilisée pour le développement de médicaments complexes, ne pouvant être produits de manière « traditionnelle » et destinés à une partie de la population, alors une production industrielle, à relativement grande échelle peut être envisagée, avec les contraintes qualités et réglementaires de l'industrie pharmaceutique actuelle. C'est par exemple, le cas du SPRITAM® (seul médicament imprimé en 3D et autorisé par la FDA).
- Si l'impression 3D est utilisée pour le développement de thérapies personnalisées, au plus proche des patients, alors de très faibles échelles de production seront nécessaires et de nouveaux défis en termes de contrôle qualité et de réglementation devront être surmontés, comparé aux médicaments produits de manière « classique ». À travers ce manuscrit, les défis auxquels ce mode de production se confronte seront plus spécifiquement abordés, au vu de leur singularité dans le cadre réglementaire actuel.

2.1. Choix des matières premières

Chaque technologie d'impression 3D nécessite de respecter certaines exigences matérielles, qui peuvent être spécifiques ou non des produits pharmaceutiques. Pour garantir le succès de l'impression de médicaments, il est nécessaire de choisir les excipients appropriés au PA, à la technique d'impression 3D, aux propriétés mécaniques voulues, ainsi qu'au profil de libération du PA souhaité. Pour que la technologie puisse se développer au plus près des patients, une expertise doit donc se développer dans les structures où ce type de technologie pourrait à l'avenir être utilisée (industrie pharmaceutique, PUI, pharmacies dotées de préparatoires par exemple). Aujourd'hui, quelques classifications commencent à voir le jour, comme celle proposée par Azad et al. (160), pour l'impression 3D de médicaments par extrusion (de matière fondue ou semi-solide), comme illustré Figure 56. Aussi, Melnyk et Oyew (161) ont listé les différents PA ayant déjà été imprimés en 3D, les technologies associées ainsi que les formes pharmaceutiques obtenues. L'ensemble de cette liste ainsi que les multiples publications scientifiques évoquées dans ce manuscrit apportent également des réponses préliminaires quant à la compatibilité de certains PA avec divers excipients et technologie d'impression. De plus amples recherches devront être menées afin de pouvoir bénéficier de l'impression 3D pour une large variété de PA.

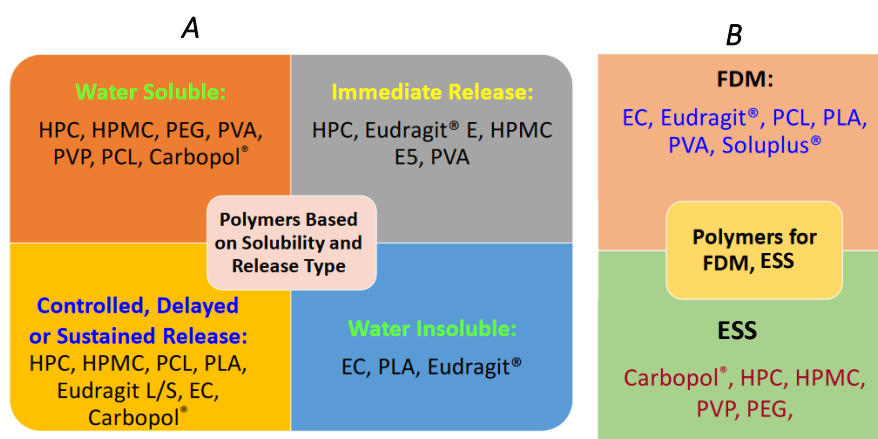


Figure 56 : Résumé des polymères utilisables en impression 3D via les techniques d'extrusion, en fonction (A) de la solubilité dans l'eau et du type de libération du PA, et (B) de la technique d'impression, FDM ou ESS. Éthylcellulose (EC) (160).

Cependant, le choix des excipients n'est pas toujours aussi simple. Les propriétés rhéologiques des mélanges excipients - PA jouent un rôle dans la capacité d'impression des formes pharmaceutiques et leurs propriétés. Ces propriétés rhéologiques dépendent des matières premières utilisées, mais sont aussi influencées par les paramètres d'impressions comme le diamètre de la buse, la vitesse d'alimentation, la température d'extrusion, etc. Par conséquent, les propriétés rhéologiques des mélanges excipients – PA, doivent être largement caractérisées afin d'obtenir des formes imprimées lisses et homogènes et d'éviter le blocage des buses d'impression. Par exemple, dans une étude

publiée par Gu et al., l'utilisation d'une matrice contenant une suspension de phosphate de calcium biphasique a entraîné un colmatage partiel des buses d'impression, d'où la formation de gouttelettes « satellites », éclaboussées (162), comme illustrée Figure 57.

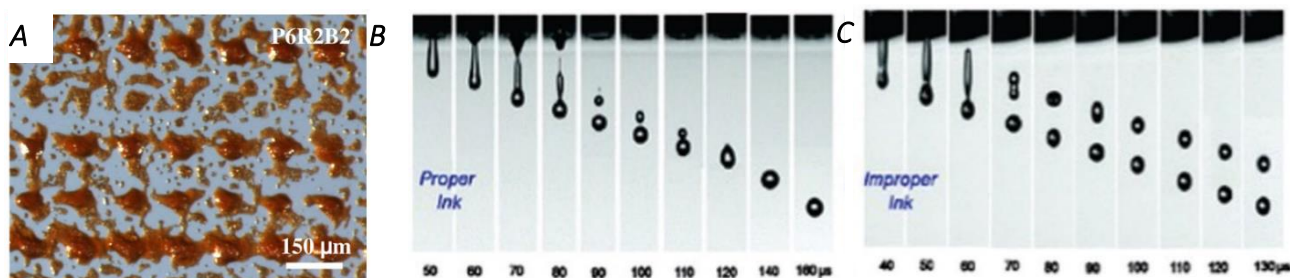


Figure 57 : Formation de gouttelettes satellites : (A) image de microscopie obtenue par Gu et al. (162), (B) explication de la formation correcte (à gauche) et incorrecte (à droite) de gouttes dans la technologie DOD (163).

Aussi, des problèmes de compatibilité matrice – PA peuvent survenir lors du développement du médicament par impression 3D. Par exemple, la start-up FabRx, a mis en lumière une réaction chimique entre le groupement diacrylate d'un monomère photoréactif et la molécule d'amlodipine lors de l'impression du médicament via la technologie SLA. De ce fait, l'amlodipine est restée piégée dans la matrice polymère, et n'a pas pu être libérée (164).

Enfin, l'impression 3D peut aujourd'hui être utilisée avec un choix relativement limité de matériaux biocompatibles, comparé à l'offre actuelle d'excipients disponibles pour les procédés de compression de comprimés. Dans le cas de l'impression 3D SLA, les matériaux sont limités à certains polymères photo-polymérisables, alors que la technique FDM se limite aux polymères thermoplastiques pour fabriquer l'objet par extrusion à partir d'une buse. C'est grâce aux recherches actuelles dans ce domaine que l'offre de matières premières de grade pharmaceutique pourra augmenter (voir Figure 56 et Partie I - §2 pour des exemples de matières premières pharmaceutiques pouvant être utilisées par les différentes technologies d'impressions 3D). Aussi, il est à noter que certains fournisseurs d'imprimantes, comme DiHeSys, se proposent de faire certifier leurs matières premières, incluant des excipients et des combinaisons PA – excipients, pour l'impression pharmaceutique (165).

2.2. Contrôle qualité

Alors que l'impression 3D de médicaments semble émerger et faire ses preuves, l'intégration de cette technologie dans la pratique clinique n'a pas encore été pleinement réalisée (166). Un obstacle majeur à cette avancée est l'absence de techniques de contrôle qualité (CQ) non-destructives et en ligne, pour permettre la libération en temps réel de médicaments imprimés.

Des méthodes analytiques, telles que la quantification des doses de PA, à l'aide de méthodes chromatographiques, ainsi que des tests de dissolution et de désagrégation, sont couramment utilisées pour évaluer la qualité des médicaments produits de manière conventionnelle (compression directe, granulation...). Cependant, ces méthodes de caractérisation sont intrinsèquement destructives, ce qui s'avère peu adapté aux formes pharmaceutiques imprimées 3D, généralement produites en lots de faible taille (en fonction de l'application visée).

Le développement de méthodes de contrôle qualité, appropriées à l'impression 3D de médicaments, semble donc être nécessaire.

2.2.1. Approche traditionnelle de la qualité

Traditionnellement, la production en industrie pharmaceutique est une production par lot d'un grand nombre d'unités. De fait, dans chacun des lots produits, des échantillons sont prélevés et analysés pour garantir la qualité du lot. De plus, d'après le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter [...] la reproductibilité du processus » (167). La fabrication des médicaments est donc réalisée selon des procédés figés qui ne peuvent être modifiés. Cette réglementation a pour but d'assurer la qualité des médicaments commercialisés, mais est parfois un frein à l'innovation.

Ainsi, l'approche traditionnelle de la qualité ne relie pas les caractéristiques du produit fini aux paramètres du procédé de production, ce qui ne permet pas, en l'état, d'utiliser l'impression 3D pour produire des formes pharmaceutiques personnalisées.

○ *Notion de spécification*

La conformité d'un médicament est définie si ce dernier présente les bonnes spécifications, ou ensemble d'exigences à satisfaire par un matériau, produit ou service. Les opérations de contrôle à effectuer et les spécifications sont celles énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Par exemple, dans le cas de formes orales de type comprimés, ces spécifications peuvent concerner la teneur en PA et son profil de libération / dissolution, la masse de chaque unité, leur friabilité etc. Ces spécifications ont pour objectif d'assurer la qualité et l'uniformité du produit commercialisé et garantissent, l'innocuité et l'efficacité du produit fini ainsi qu'une production constante de celui-ci. Elles constituent un outil majeur du contrôle qualité lors de la libération de lots de médicaments.

○ *Qualité par les analyses*

La qualité d'un médicament est assurée par un nombre important d'analyses couvrant notamment les matières premières, produits en cours de procédé et produits finis, comme illustré Figure 58.

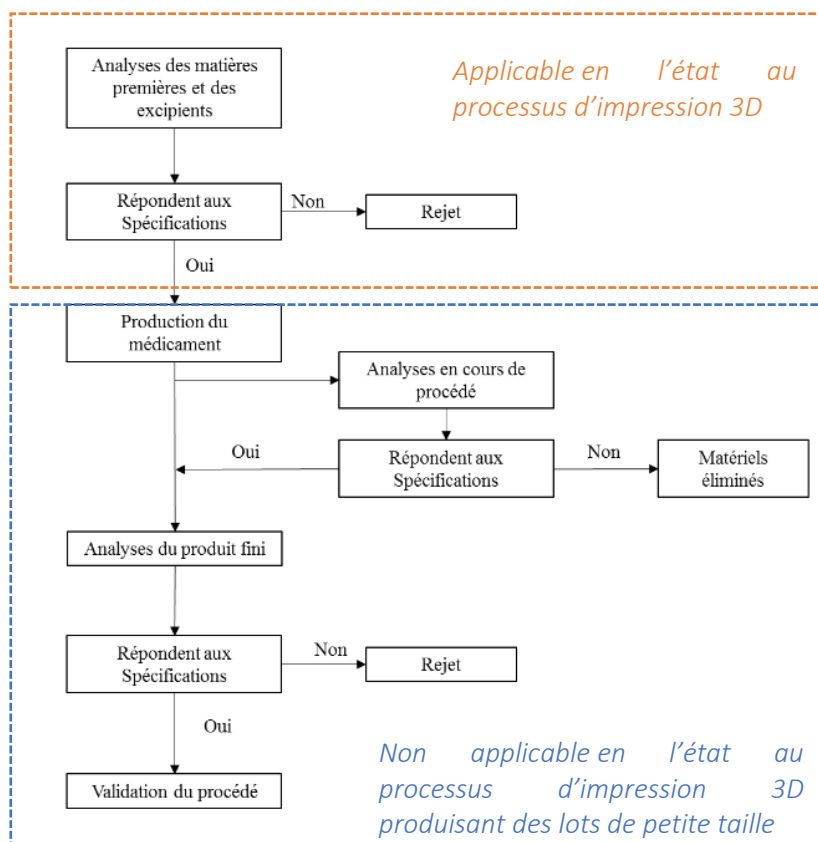


Figure 58 : Schéma simplifié du contrôle qualité utilisant la qualité par analyse, adaptation au processus d'impression 3D, produisant des lots de petite taille (< 200 unités minimum - estimation faite par l'auteur) (168).

Les analyses réalisées à chaque étape sont généralement des tests physico-chimiques et microbiologiques dépendant de la nature du PA et/ou du produit final. Elles permettent d'évaluer si les aspects clés de la qualité d'un produit sont conformes aux spécifications préétablies.

○ *Compatibilité avec l'impression 3D ?*

Cette approche de la qualité basée sur les analyses, demande de mettre de côté des échantillons issus d'un lot produit, et de réaliser dessus des analyses destructives. Par exemple, en considérant uniquement les analyses réalisées sur les produits finis d'un lot de comprimés (libération immédiate, comprimés non-sécables), au moins 6 analyses différentes sont nécessaires, selon la Pharmacopée Européenne (169), entraînant la destruction d'au minimum 42 comprimés :

- i. Essai d'uniformité de masse (sur 20 comprimés – analyse non-destructive)
- ii. Essai d'uniformité de teneur (sur 10 comprimés – analyse destructive)
- iii. Test de friabilité (sur 10 à 20 comprimés – analyse destructive)

- iv. Test de dureté ou de résistance à la rupture (sur 10 comprimés – analyse destructive)
- v. Test de désagrégation (sur 6 comprimés – analyse destructive)
- vi. Test de dissolution *in vitro* (sur 6 comprimés minimum – analyse destructive)

Dans le cas de l'utilisation de la technologie d'impression 3D à des fins de personnalisation des traitements, un tel nombre d'analyse ne semble pas envisageable pour le contrôle qualité des médicaments produits, du fait de la très faible quantité d'unités imprimées, inhérente à la notion de personnalisation. Seule une production en échelle conséquente peut se permettre un tel nombre de destruction par lot. La production du SPRITAM® est basée sur ce modèle de production à plus large échelle.

Ainsi, une autre approche de la qualité doit être utilisée pour répondre aux besoins de l'impression 3D, et de la personnalisation des traitements. Les démarches *Quality by Design* (QbD) et *Process Analytical Technology* (PAT) semblent être des éléments clés pour pouvoir amener la technologie d'impression 3D à l'échelle pharmaceutique.

2.2.2. Démarche Quality by Design

Le concept de QbD, aussi appelé qualité par conception, est défini dans les guides ICH Q8(R2) et ICH Q11 (ICH for *International council on harmonisation*) comme « une approche systématique du développement d'un médicament, permettant, sur la base des connaissances scientifiques, d'optimiser la qualité des produits et de leur procédé de fabrication ». Cette approche vise donc à mieux explorer les caractéristiques des produits, à mieux connaître les procédés de fabrication, en les explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. Dans l'approche QbD, la qualité est obtenue sur une plage de valeurs, nommée *Design Space* ou espace de construction. Au sein de cet espace, chaque paramètre peut varier en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

La démarche QbD repose sur cinq étapes clés :

1. La détermination du profil qualité cible du produit (*Quality Target Product Profile - QTPP*). Il s'agit de résumer les caractéristiques qualités que doit présenter le produit fini et peut être assimilé à un cahier des charges exhaustif. Son élaboration passe par l'identification des attributs qualité critiques (*Critical Quality Attributes - CQA*), de leurs limites acceptables et des paramètres les influençant. Les CQA correspondent à des attributs physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques qui entraînent des conséquences sur la qualité du produit

fini, comme par exemple, les profils de résistance à la rupture, d'uniformité et de libération *in vitro* des médicaments imprimés, etc.

2. La définition des attributs critiques des matières premières (*Critical material attributes - CMA*) et leurs limites acceptables, afin de pouvoir assurer la qualité du produit fini tout au long du processus.
3. La conception et la compréhension des processus ainsi que l'identification des paramètres critiques du procédé (CPP), comme la vitesse d'impression, la température, la vitesse d'alimentation... Il s'agit de comprendre les interactions entre les variables d'entrée (CMA), les paramètres de processus (CPP) et la qualité obtenue du produit (CQA). Cette étape formalise le *Design space*. Par exemple, un CQA extrêmement important dans l'impression 3D FDM est l'épaisseur de la couche imprimée, influencée par les CPP tels que la vitesse d'impression et le diamètre de la buse, ainsi que par des CMA tels que la teneur en eau du filament.
4. La mise en place d'une stratégie de contrôle ayant pour but d'identifier les sources de variabilité au niveau des matières premières et produits finis et permettant d'assurer le suivi des procédés de production.
5. Ce processus se poursuit à travers tout le cycle de vie du produit, permettant une amélioration continue de sa qualité.

Ainsi, l'approche QbD, en assurant la qualité d'un produit à travers tout le processus de production, permet de maximiser la qualité du produit final.

Dans le cas de l'impression 3D, l'approche QbD peut notamment passer par l'étude systématique de l'effet de différents paramètres d'impression sur la dose de PA, la cinétique de libération, etc. Au-delà de l'aspect qualité, l'approche QbD peut également permettre de faciliter le développement de formulations et d'adapter certains paramètres d'impression spécifiquement pour obtenir le niveau de personnalisation requis et adapté à chaque patient. Cela a par exemple été repris par Palekar et al. (170) pour développer des formulations pédiatriques de baclofen, présentant des profils de libération personnalisables en fonction des dimensions du comprimé imprimé et de sa densité de remplissage (via la réalisation de plans d'expériences).

2.2.3. Démarche PAT et analyses en lignes

La démarche PAT, consiste à mettre en place des analyses en ligne permettant de contrôler la qualité du produit obtenu, à tout moment du processus de fabrication, garantissant ainsi celle du produit final.

La spectroscopie peut être envisagée comme outil de contrôle en ligne, directement disponible avec une imprimante 3D. Goyanes et al. ont par exemple envisagé l'utilisation de la spectroscopie proche infra-rouge et Raman afin d'analyser et de quantifier le ou les PA dans un médicament imprimé au cours de sa production. Cette technique d'analyse présente l'avantage d'être sensible et non destructive (166). Elle a par ailleurs déjà été utilisée comme outils de contrôle qualité dans certains procédés pharmaceutiques (171,172). Un brevet a également été déposé par la société Triastek concernant un procédé d'impression 3D de médicament, ayant recours à des analyses en ligne par spectroscopie proche infra-rouge (173).

Aussi, d'autres technologies déjà utilisées dans l'impression 3D de produits non-pharmaceutiques peuvent être reprises et adaptées pour la fabrication de médicaments. Par exemple, certaines imprimantes sont dotées de caméras pouvant détecter des anomalies (174), d'autres présentent une fonction d'enregistrement de la masse de chaque forme imprimée, permettant de réaliser l'essai d'uniformité de masse directement au niveau de l'imprimante.

Une imprimante 3D FDM couplée à un procédé d'extrusion à chaud et présentant différents outils PAT a par exemple été proposée par Bandari et al. (175) et est illustrée Figure 59.

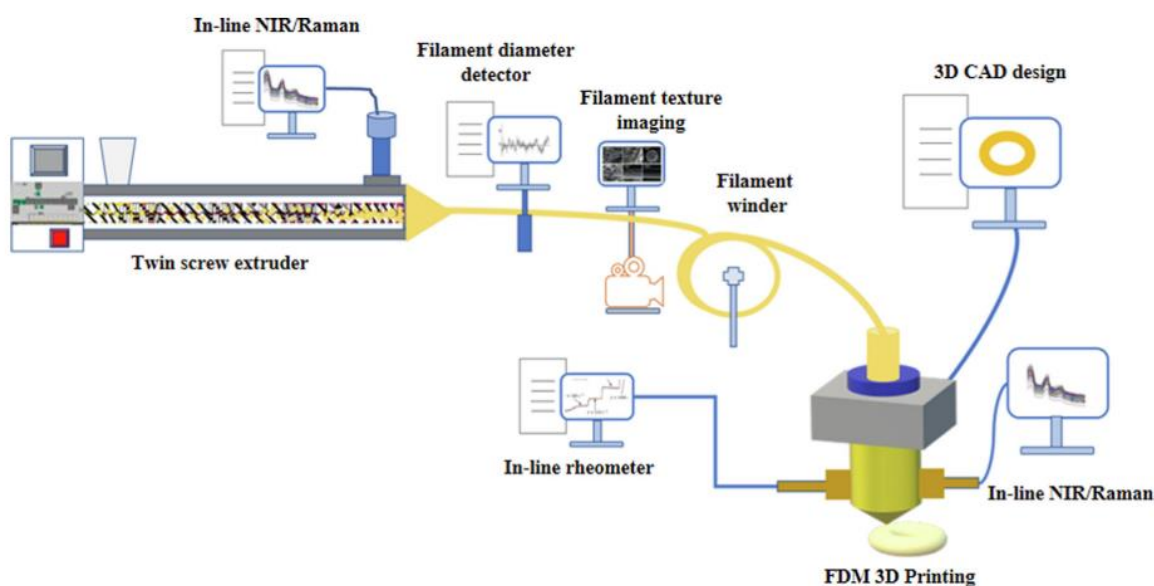


Figure 59 : Couplage de l'extrusion à chaud, de l'impression 3D FDM et d'outils PAT (175).

Grâce aux données générées par ces outils d'analyse en ligne, des boucles rétroactives peuvent être développées, pour corriger les procédés d'impression en temps réel, grâce à la démarche QbD, et ainsi assurer la qualité du produit imprimé. Par exemple, certaines imprimantes sont capables de comparer, pour chaque couche produite, les images des imprimés avec leur géométrie théorique, de

calculer les écarts dimensionnels et, en fonction, de rectifier le processus de production pour assurer la qualité de l'impression (176).

Bien que les démarches QbD et PAT soient déjà utilisées dans la production pharmaceutique aujourd'hui (168,177), de nombreux efforts restent à faire dans le domaine de l'impression 3D.

2.2.4. En pratique

Pour assurer la qualité des médicaments imprimés 3D, il semble donc nécessaire de prendre en compte les spécificités de la technique. Dans cette optique, Norman et al. ont listé un ensemble de risques spécifiquement liés au processus d'impression 3D de produits pharmaceutiques, ainsi que des exemples de contrôles à mettre en place, pour palier à ces risques, comme illustré Tableau V (178).

Tableau V : Exemples de risques et stratégies de contrôle adaptés aux processus d'impression 3D. Traduit et adapté de Norman et al. (178).

Technologie d'impression 3D	Exemples de risques	Contrôles potentiels	
Ensemble des techniques d'impression 3D	Impossibilité d'imprimer une géométrie donnée	Certification du logiciel	
	Couches d'épaisseur inégales	Surveillance de l'épaisseur de couche en temps réel	
	Déposition des couches incorrectes en raison des conditions environnementales	Température et humidité de l'environnement d'impression	
	Positionnement imprécis de la tête d'impression pendant l'impression	Surveillance de la vitesse et hauteur de la tête d'impression	
Dépôt de liant	Variation de composition, variation thermique, etc.	PAT	
	Risques associés aux matières premières	Couches inégales	Teneur en eau de la poudre Distribution granulométrique de la poudre
		Colmatage de la tête d'impression	Distribution granulométrique de la suspension Surveillance en temps réel du flux de liant
	Risques associés aux procédés	Liaison / agglomération incohérente entre les couches	Viscosité du liant Tension superficielle du liant
		Couches inégales	Vitesse de dépôt de poudre Vitesse du rouleau par rapport à la poudre
		Liaison / agglomération incohérente entre les couches	Débits de projection et température du liant Hauteur de remplissage du liquide dans la tête d'impression Vitesse de la tête d'impression Temps de séchage entre les couches
Dépôt de matière fondue	Risques associés aux matières premières	Extrusion incohérente avec la géométrie souhaitée (en raison de la variabilité des propriétés rhéologiques des matières premières utilisées)	Teneur en eau Indice de polydispersité du polymère utilisé, température de transition vitreuse, composition Viscosité à l'état fondu Uniformité du filament
		Friabilité après impression	Dureté des polymères
	Risques associés aux procédés	Extrusion incohérente	Pression, température et vitesse d'impression

2.3. Importance de la réglementation

Bien que dans le domaine du médicament, les possibilités de l'impression 3D semblent vastes, un seul médicament imprimé en 3D a jusqu'à présent été autorisé par la FDA (en 2015), le SPRITAM®. Ce médicament est destiné à des patients présentant des problèmes de dysphagie, mais sa production s'inscrit dans une logique de fabrication de masse, loin du principe de personnalisation complète des traitements.

En France, l'impression 3D, de manière globale, est régulée par (179) :

- i. La norme NF E 67-001, définissant le vocabulaire de la fabrication additive.
- ii. La norme ASTM F2792-12a, décrivant les différents procédés d'impression.
- iii. La norme ISO/ASTM 52915:2013, spécifiant le format des fichiers utilisés.
- iv. La norme ISO/ASTM 52921:2013 définissant les terminologies et les méthodes d'essais.

Dans le domaine médical, ce sont les DM qui ont le plus profité des avancées de l'impression 3D, avec notamment la mise sur le marché de prothèses et implants personnalisables pour chaque patient (180–182). En Europe, les DM produits par impression 3D sont soumis aux mêmes obligations réglementaires que les autres DM et doivent répondre au règlement européen 2017/745 (168,183). En 2017, la FDA a publié des directives concernant la fabrication par impression 3D de DM (184). Cependant, il n'y a, à ce jour, aucune directive à propos de l'utilisation de cette technologie pour la fabrication de médicaments (165). Cette absence de régulation des médicaments imprimés 3D peut notamment freiner leur développement et leur mise sur le marché.

Deux perspectives de développement des médicaments imprimés 3D peuvent être envisagées :

- Un premier circuit de développement peut être considéré, via l'industrie pharmaceutique. La production de médicaments par impression 3D pourrait, dans un premier temps, se développer dans l'industrie, à une échelle relativement large, non ou faiblement personnalisées, comme c'est aujourd'hui le cas avec le SPRITAM®, ou pour d'autres applications évoquées au cours de ce manuscrit en Partie 2 - §8.2 et Partie 3 - §1 (impression de formes pharmaceutiques complexes, ne pouvant pas être produites par des procédés classiques, réduction des temps de développement...). Dans un deuxième temps, lorsqu'une certaine maîtrise de la technologie sera atteinte, il est possible d'imaginer que l'impression 3D puisse s'étendre pour révéler son potentiel au plus près des patients, via les PUI, des officines spécialisées, ou une stratégie de décentralisation des chaînes logistiques d'approvisionnement de médicaments.

- Un autre circuit de développement peut également être envisagé. En effet, la production de médicaments par impression 3D pourrait, dans un premier temps, s'inscrire, dans le champ des préparations magistrales et hospitalières définies dans le Code de la Santé Publique (185) et réglementé par l'ANSM. En effet, dans certains cas particuliers, la production de médicament à l'hôpital ou en officine est autorisée, en l'absence d'une spécialité pharmaceutique adaptée et disponible (absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, ou d'une autorisation d'importation). La production de ces préparations doit être réalisée selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), en cours de révision (dernière version datant de 2007). Pour répondre aux exigences des BPP, des contrôles qualités adaptés aux formes produites doivent être mis en place, ainsi que des analyses de risques, spécifiques aux formes imprimés 3D.

Néanmoins, peu importe les acteurs impliqués dans le développement de l'impression 3D à l'échelle pharmaceutique, cette technologie soulève de nombreuses questions, dès lors qu'un objectif de personnalisation des traitements est impliqué. Comment réglementer les matières premières utilisées (chaque entité chimique séparément ou en combinaison PA – excipients comme pour les filaments utilisés dans la technologie FDM) ? Comment valider des procédés d'impression pouvant varier, afin de changer la taille, la dose, le profil de libération, etc. des médicaments imprimés pour chaque patient ? Ces nombreuses questions démontrent la nécessité de réglementer les médicaments imprimés 3D.

De plus, la question de la propriété intellectuelle, des brevets et de leur utilisation nécessite d'être posée. Plusieurs technologies d'impression 3D ont vu leurs brevets expirer au cours de la dernière décennie, permettant de rendre ces techniques plus accessibles aux acteurs du monde pharmaceutique. Cependant, le processus de brevetabilité, inhérent au phénomène d'innovation, soulève aussi certaines questions. Par exemple, les brevets couvriront-ils les formulations, les fichiers CAO, etc. ?

De nombreuses questions sont à l'heure actuelle sans réponse et des évolutions de la réglementation des médicaments imprimés 3D sont à prévoir, dans les années futures.

2.4. Coût associé

L'utilisation de l'impression 3D a augmenté de manière significative ces dernières années, avec des applications dans divers secteurs industriels tels que l'automobile, l'électronique et la santé. Dans de nombreux cas, le coût de fabrication d'un produit à l'aide de l'impression 3D dépasse celui de la fabrication traditionnelle (186).

Au coût des matières premières, s'ajoute le coût de l'imprimante et du logiciel, bien plus coûteux que les géluliers utilisés pour la préparation de formes orales sèches (à l'hôpital ou en pharmacie d'officine). Bien que faisant appel à un procédé simple, évitant la multiplication des étapes de fabrication (broyage, granulation, séchage, compression, etc.), l'impression 3D est bien moins productive que les techniques conventionnelles. Certaines comprimeuses peuvent d'ailleurs produire jusqu'à 1.6 million de comprimés par heure (4) tandis que le rendement de production d'imprimantes 3D est évalué à environ 360 comprimés par heure maximum (165). D'autres coûts, notamment ceux consacrés au développement de nouveaux systèmes de délivrance de PA, doivent également être pris en compte. Cependant, l'impression 3D permet aussi des prototypages rapides, une moindre utilisation de matières premières (pouvant potentiellement réduire les coûts de production) ainsi que la fabrication de nouvelles formes pharmaceutiques qui n'existaient pas auparavant. La décentralisation de la fabrication des produits pharmaceutiques pourrait également permettre de diminuer les coûts de transport et de stockage des produits pharmaceutiques (151).

L'impression 3D, apparaît donc très coûteuse pour la production de médicaments en grande série. Toutefois, le véritable atout de l'impression 3D de médicaments réside dans sa capacité à créer des formes pharmaceutiques présentant des propriétés particulières et qui ne peuvent pas être obtenues par d'autres technologies, plus traditionnelles. L'impression 3D s'inscrit donc parfaitement dans le marché des technologies de hautes valeurs ajoutées et de la médecine personnalisée. En prenant l'exemple de l'impression 3D à l'hôpital, il est possible d'imaginer qu'en améliorant les traitements des patients, le retour sur investissement puisse avoir lieu : par diminution *a posteriori* des hospitalisations et des coûts engendrés par les prises en charge médicamenteuses inadaptées.

Enfin, l'adoption progressive de cette technique par le monde pharmaceutique aura très certainement pour conséquence la diminution du coût des imprimantes spécialisées pour ces applications (voir Partie 1 - §3.1), comme cela a été le cas des imprimantes 3D en général.

PARTIE 4 : ENQUÊTE D'OPINIONS AUPRÈS DE PHARMACIENS ACTEURS DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

1. Contexte et objectif de l'enquête

À travers l'écriture de ce manuscrit et l'étendue de la littérature scientifique au sujet de l'impression 3D de médicaments, il a été constaté que de nombreuses recherches ont été faites dans le domaine. Cependant, celles-ci ont majoritairement été réalisées dans des laboratoires de recherche universitaires, sans réelles mises en application. Ainsi, un seul médicament imprimé 3D est aujourd'hui commercialisé (SPRITAM®). La question de l'application réelle de la technologie dans la production de médicaments se pose donc encore. En effet, le processus de développement complet de médicaments imprimés 3D ne pourra se faire que dans un système de santé favorable à ce type de production.

Comme évoqué ci-dessus (Partie 3 - § 2.3), ce processus peut être envisagé de deux manières : via l'inscription de médicaments imprimés 3D dans le champ des préparations magistrales et hospitalières, ou par sa démocratisation à l'échelle industrielle dans un premier temps. Dans le cadre de ce manuscrit, le choix de porter un regard sur l'applicabilité de la technologie d'impression 3D du point de vue de la personnalisation des traitements, et donc via son développement au niveau des PUI et d'officines spécialisés a été fait. En effet, bien que l'utilisation de l'impression 3D puisse être destinée à d'autres applications de plus larges échelles, du point de vue de l'auteur la personnalisation des traitements semble être l'atout majeur de la technologie. À ces fins, une enquête d'opinion a été menée auprès des pharmaciens acteurs de la préparation. L'enquête avait pour but d'évaluer l'intérêt des pharmaciens interrogés pour la technologie d'impression 3D et leurs perceptions des avantages et inconvénients de celle-ci.

2. Méthodologie

2.1. Population ciblée

Les pharmaciens acteurs de la préparation ont constitué la cible de ce questionnaire. Comme suggéré ci-dessus (Partie 3 - §2.3), la production de médicaments par impression 3D pourrait s'inscrire dans un premier temps dans le champ des préparations magistrales et hospitalières. L'opinion de pharmaciens spécialistes de ce domaine semblait donc particulièrement intéressante pour évaluer le potentiel d'acceptabilité de l'impression 3D et son futur dans la préparation pharmaceutique.

3 catégories professionnelles de pharmaciens français ont été considérées comme des acteurs majeurs de la préparation pharmaceutique et ont été ciblées dans cette étude :

- Les pharmaciens exerçant dans une pharmacie sous-traitante en préparation. Cette population a été identifiée et contactée via les données présentes sur le site de la société des officinaux sous-traitants en préparation (SOTP) (187) ainsi que quelques officines identifiées via la recherche « sous-traitance préparation pharmacie » sur internet (Moteur de recherche Google – recherche effectuée le 21 janvier 2021). Au total, 32 pharmacies ont été contactées.
- Les pharmaciens hospitaliers exerçant au sein de services de pharmacotechnie, développement ou contrôle. Cette population, relativement spécifique, a été identifiée via les données présentes sur les sites internet de chaque Centre hospitalier universitaire (CHU), via la lecture de publications scientifiques traitant de pharmacotechnie ou préparations hospitalières (notamment via le site du Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée – GERPAC (188)) ou de données collectées via différentes recherches internet (effectuées en janvier 2021) mentionnant différentes combinaisons des mots-clés suivants : « pharmacotechnie », « CHU », « centre hospitalier » « développement », « préparation ». Au total, 190 pharmaciens hospitaliers ont été contactés, sans que ce chiffre ne constitue l'ensemble ou uniquement des pharmaciens cibles. En effet, pour certains CHU, lorsque peu d'informations étaient disponibles sur les pôles ciblés, un relais via les chefs de service ou adresses de contact, était parfois effectué, tout en mentionnant que la population ciblée rassemblait des « pharmaciens exerçant au sein de services de pharmacotechnie, développement ou contrôle ». Un doute persiste donc sur l'efficacité du ciblage effectué.
- Les pharmaciens enseignants - chercheurs en galénique, contactés via le réseau de l'association francophone des enseignants en Pharmacie galénique (AFEPG – composé de 144 membres). Cette population a été ciblée par l'enquête, car elle représente un vecteur d'enseignement pour les différentes générations de pharmaciens. Sans un intérêt de la part de cette catégorie de pharmacien pour la technologie d'impression 3D, il semble moins probable que les futures générations de pharmaciens s'y intéressent.

2.2. Mode de recueil des données

L'enquête d'opinion se composait d'un questionnaire informatique (format Google Forms) (189) contenant 22 questions au total, mais dont certaines sections (ensemble de questions) étaient spécifiques de chaque catégorie professionnelle ainsi que des réponses apportées au fur et à mesure du questionnaire. Entre 11 et 12 questions ont ainsi été posées aux pharmaciens enseignants-

chercheurs, et entre 11 et 14 questions aux pharmaciens sous-traitant en préparation et pharmaciens hospitaliers. Seulement les questions nécessaires au bon fonctionnement du questionnaire (permettant l'adaptation des sections), étaient à caractère obligatoire. Le questionnaire a été testé par 3 volontaires (amis), estimant que la durée de réponse à celui-ci était inférieure à 10 minutes.

Le questionnaire a été envoyé à la population ciblée via e-mail, en janvier 2021. Une relance a été effectuée. Les réponses obtenues entre janvier et avril 2021 ont été comptabilisées.

2.3. Déroulement de l'enquête

Le questionnaire est disponible en Annexe III et était constitué de 7 sections principales (la section 8 correspondant aux remerciements).

Une première section consistait en une très brève introduction des applications possibles de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique, afin de contextualiser le sujet. Bien que cette introduction ait pu biaiser un peu l'opinion du répondant, elle semblait nécessaire à l'auteur de l'étude, pour donner quelques exemples d'applications aux personnes relativement novices à propos de l'impression 3D.

Dans une seconde section, les questions consistaient à caractériser la population répondante, en termes d'âge, de région d'exercice et de catégorie professionnelle (pharmacien sous-traitant en préparation, pharmacien hospitalier en CHU ou CHR, enseignant-chercheur en galénique, autre). Ces questions avaient pour objectif d'évaluer l'hétérogénéité de la population étudiée, d'adapter les questions de l'enquête en fonction de la catégorie professionnelle et de pouvoir corrélérer les réponses données ensuite.

La section 3 était destinée aux pharmaciens sous-traitants en préparation, pharmaciens hospitaliers et les pharmaciens ayant répondu à la catégorie autre. L'objectif de cette section était d'évaluer l'intérêt des pharmaciens interrogés pour la technologie d'impression 3D, en fonction de l'activité de préparation de leur établissement. La question « Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacie, seriez-vous intéressé par l'achat d'une imprimante 3D pour votre activité ? » était posée comme telle afin d'évaluer l'intérêt des pharmaciens pour l'achat d'une imprimante 3D, en s'affranchissant des contraintes réglementaires. Certaines questions portaient également sur la perception des avantages et inconvénients de la technologie. La possibilité de rajouter des propositions dans la catégorie « autre » permettait également de donner des pistes de réflexion auxquelles l'auteur du questionnaire n'ait pas pensé.

La section 4 avait pour objectif d'évaluer l'intérêt pour l'impression 3D de médicaments des pharmaciens exerçant dans la recherche en galénique. La perception des avantages et inconvénients de la technologie a également été recueillie pour cette catégorie de répondants.

Une cinquième section consistait à présenter à l'ensemble des pharmaciens sondés un exemple d'imprimante 3D disponible et spécialement adaptée à la production de médicaments (M3DIMAKER® - Voir Partie 1 -§3.1). Quelques caractéristiques techniques de l'imprimante ont été brièvement présentées (technologie d'impression, rendement, notion de qualité) ainsi que les résultats d'une étude clinique évaluant l'efficacité de médicaments imprimés en comparaison à des capsules préparées de manière « conventionnelle » (en termes de concentration plasmatique cible d'un marqueur métabolique d'intérêt - Figure 50) (61). En l'absence des données disponibles, le coût de la technologie n'a pas été précisé. Cette section permettait d'apporter quelques informations à propos de la technologie d'impression 3D de médicament, dans le cas où le répondant n'avait pas connaissance de celles-ci. Suite à cette brève présentation, une question identique à celle posée en section 3 a été formulée : « Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacie, seriez-vous intéressé par ce type de technologie pour vos activités ? ». À nouveau, posée ainsi, cette question avait pour but d'évaluer l'intérêt des pharmaciens pour l'achat d'une imprimante 3D, en ayant un exemple sur lequel s'appuyer, et plus particulièrement d'un point de vue technique (en s'affranchissant des contraintes réglementaires). Cela a permis d'évaluer si une évolution était notable entre les sections 3/4 et 5, à travers le gain de connaissances apporté sur la technologie.

Les pharmaciens ayant répondu « oui » à la question de la section 5 étaient la cible de la section 6. Ils ont été interrogés sur les apports de la technologie d'impression 3D présentée et sur ses applications potentielles. À l'inverse, la section 7 ciblait les personnes ayant répondu « non » à la section 5. Ils étaient ainsi interrogés sur leur perception des freins de la technologie présentée. L'orientation des questions en fonction de la réponse à la question précédente était souhaitée afin de déterminer les paramètres influençant le plus leur intérêt pour la technologie.

2.4. Limite de l'étude

Tout d'abord, les personnes ayant répondu à cette étude sont celles qui ont eu accès au questionnaire et qui ont accepté d'y répondre. Plusieurs biais peuvent avoir été introduits :

- Au niveau du ciblage des répondants, et plus particulièrement des pharmaciens hospitaliers, comme expliqué Partie 4 - §2.1. Une liste exacte des pharmaciens exerçant au sein de services

de pharmacotechnie, développement ou contrôle n'étant pas disponible, cette liste a été construite à la main par l'auteur. Des pharmaciens concernés peuvent avoir été oubliés et des pharmaciens non concernés peuvent avoir été inclus.

- La volonté de répondre à un questionnaire peut dépendre du sujet de celui-ci. En fonction de l'intérêt d'une personne pour un sujet, celle-ci sera plus ou moins volontaire pour répondre à une enquête sur le dit sujet. Cela peut impacter les résultats de la présente étude, en favorisant les réponses des pharmaciens intéressés par le sujet de l'impression 3D.

Aussi, l'introduction de l'enquête, présentant quelques applications possibles de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique a aussi pu constituer un biais en influençant l'opinion du répondant.

De plus, pour chaque question, l'utilisation de réponses à choix multiples a pu orienter les répondants.

Enfin, en l'absence de communication sur le coût de la technologie présentée (donnée non-disponible), un biais a également été introduit au niveau des questions « [...] seriez-vous intéressé par ce type de technologie pour vos activités ? », pouvant favoriser l'intérêt des répondants pour une telle technologie, car ne prenant pas en compte les contraintes économiques.

3. Résultats

3.1. Population étudiée

Grâce à une première série de questions posées, les caractéristiques de la population étudiée ($n=70$) ont d'abord été identifiées.

3.1.1. Établissement d'exercice

Les pharmaciens ayant répondu à ce questionnaire ont été classés en fonction de leur établissement d'origine, comme illustré Figure 60. Une majorité de répondants exerçait dans un établissement hospitalier de type CHU ($n=36$) ou dans un laboratoire de recherche en galénique ($n=22$). 2 réponses ont été obtenues de pharmaciens exerçant en établissement hospitalier de type CHR. 6 pharmaciens exerçant dans une pharmacie sous-traitante en préparation ont aussi répondu à ce questionnaire. Parmi les réponses de la catégorie « autre » recensées, 2 répondants exerçaient dans des établissements de soin (Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif -ESPIC- ou centre de lutte

contre le cancer) et 2 autres répondants exerçaient dans l'industrie pharmaceutique, bien que ces profils n'étaient pas ciblés par l'étude.

Il a été décidé d'analyser l'ensemble des réponses au questionnaire, pour maximiser la portée statistique de cette étude, tout en relativisant, certaines données pouvant être biaisées. En effet, les données collectées auprès d'acteurs de l'industrie pharmaceutique, initialement non inclus dans les populations cibles, peuvent porter un biais du fait de l'intérêt que peuvent avoir les répondants pour le sujet.

La différence observée en nombre de réponses obtenues par des pharmaciens hospitaliers exerçant en CHR et autres établissements de soin, comparé aux CHU s'explique notamment par le ciblage du questionnaire souhaité. En effet, les pharmaciens ciblés par ce questionnaire sont ceux exerçant au sein de pôles de pharmacotechnie, se situant majoritairement au sein de CHU.

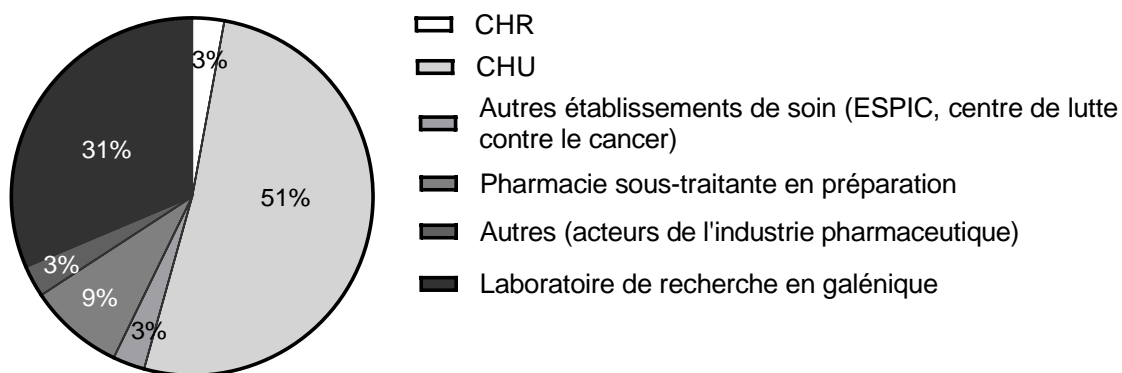


Figure 60 : Établissement d'exercice des pharmaciens répondants (n=70).

3.1.2. Âge et région d'origine

En termes d'âge, l'ensemble des pharmaciens ayant l'âge d'exercer ont été représentés (voir Annexe IV). Aussi, l'ensemble des 13 régions métropolitaines françaises ont été représentées, à l'exception de la Corse, non visée par cette étude car ne possédant pas de CHU, ni de CHR identifiés comme des pôles majeurs de pharmacotechnie. Les départements d'Outre-mer ont également été représentés (voir Annexe IV).

3.1.3. Activités de préparation

Les pharmaciens exerçant dans des établissements de soin, en pharmacie sous-traitante en préparation et dans l'industrie pharmaceutique ont ensuite été interrogés sur l'activité de

préparation (hospitalière ou magistrale) de leur établissement par rapport à l'activité totale. Des réponses dans l'ensemble des catégories proposées ont été obtenues, à l'exception de 50-60% et 70-80% d'activité de préparation, reflétant l'hétérogénéité de la population étudiée.

Les répondants ont également été interrogés sur le nombre de lots de préparations orales sèches produites annuellement dans leur établissement. À nouveau, une large gamme de réponses a été obtenue, de 0 à 300 000 lots (médiane : 560 ; moyenne : 14 930 ± 46 260).

Comme illustré Figure 61, l'activité de préparation de l'établissement du répondant (en pourcentage par rapport à l'activité totale de l'établissement) ne présente pas de corrélation évidente avec le nombre de lots de formes sèches orales produits annuellement. Bien qu'un plus faible nombre de pharmaciens officinaux sous-traitants en préparation ait répondu, ces derniers semblent impliqués dans la préparation d'un plus grand nombre de lots de formes orales sèches que les pharmaciens hospitaliers.

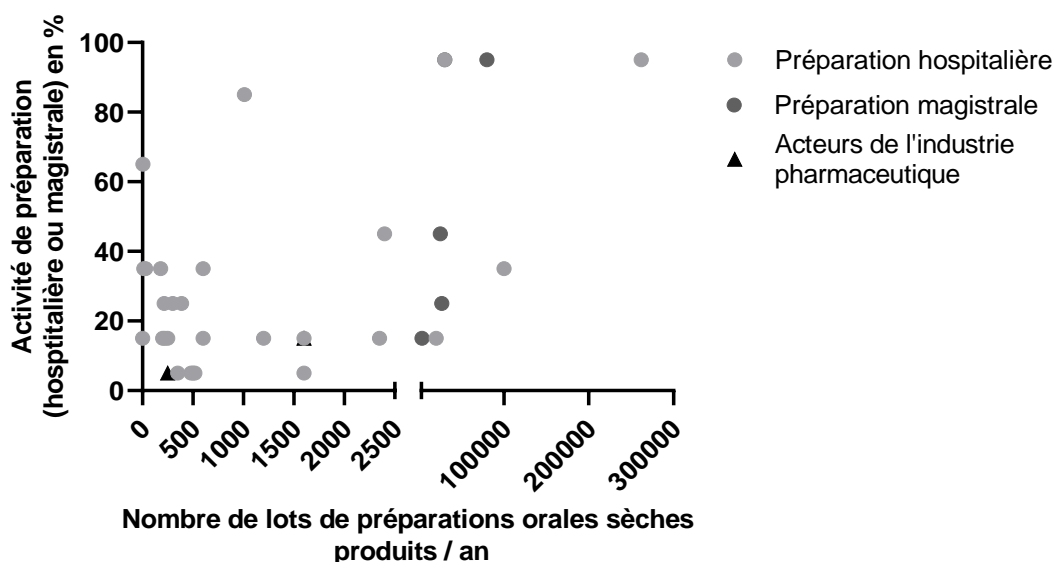


Figure 61: Pourcentage des activités de préparation (hospitalière et magistrale – par rapport à l'activité totale de l'établissement du répondant – unité (temps ou nombre de préparation) non précisée dans le questionnaire, par erreur) et nombre de lots de préparations orales sèches produits annuellement. Chaque point représente une réponse (n=38).

Dans l'ensemble, les données recueillies sur les pharmaciens interrogés montrent l'hétérogénéité de la population étudiée. Bien que le nombre de réponses obtenues au questionnaire soit limité (n=70), l'hétérogénéité des répondants permet tout de même de tirer certaines conclusions.

3.2. Opinions des acteurs de la préparation pharmaceutique à propos de l'impression 3D de médicaments

3.2.1. Avant présentation d'une imprimante 3D

- Intérêt pour la technologie

Avant présentation des capacités techniques et des possibilités offertes par l'impression 3D, les réponses obtenues à la question « *Actuellement, portez-vous un intérêt à l'impression 3D de médicaments ?* » semblent dépendre de l'établissement d'exercice du répondant, comme illustré Figure 62.

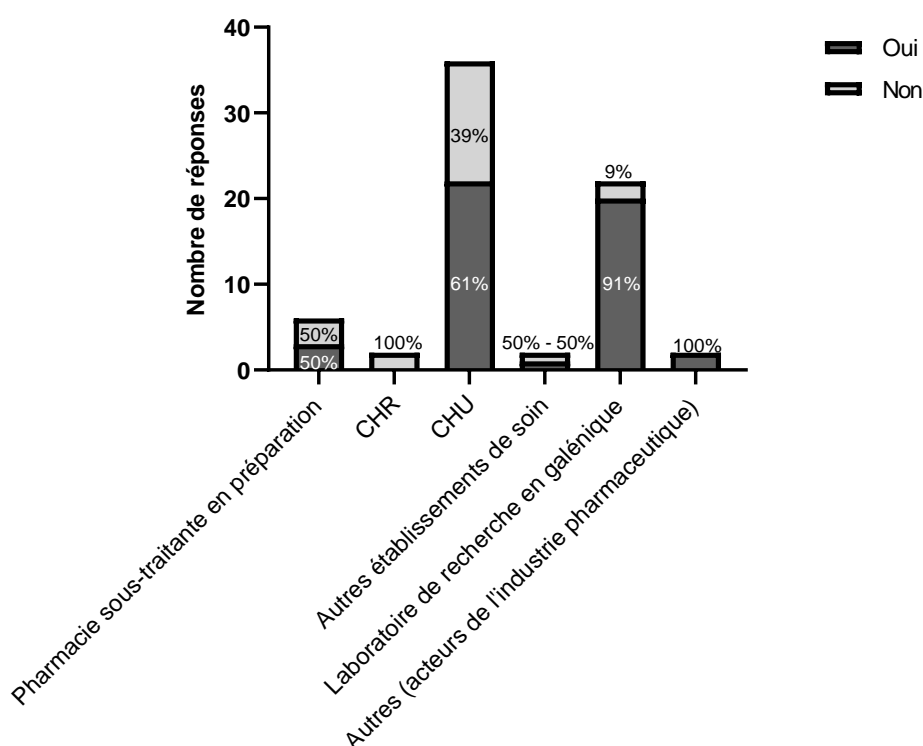


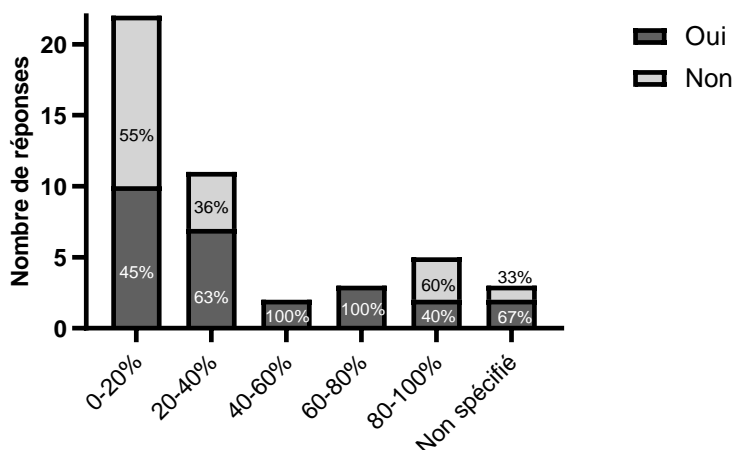
Figure 62 : Actuel intérêt porté par les pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique interrogés à propos de l'impression 3D (oui ou non), en fonction de leur établissement d'exercice. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque type d'établissement d'exercice (n=70).

Parmi l'ensemble des pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie sous-traitante en préparation ayant répondu (n=6), la moitié porte un intérêt pour l'impression 3D de médicaments, dans le contexte actuel. À noter que 67% (soit 4 sujets) des répondants travaillent dans des pharmacies où les préparations magistrales dépassent 90% de l'activité totale. Cependant, l'ensemble de ces acteurs se dit intéressé par l'achat d'une telle technologie si une réglementation ANSM autorisait la

production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les pharmacies possédant un préparatoire.

Parmi l'ensemble des pharmaciens hospitaliers (CHR - CHU – autres centres de soin) ayant répondu au questionnaire ($n=40$), 57,5% portent actuellement un intérêt pour l'impression 3D de médicaments. Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI, 72,5% des pharmaciens hospitaliers interrogés se disent intéressés par l'achat d'une imprimante 3D.

Il est aussi intéressant de noter que lorsque la part des activités de préparation hospitalière ou magistrale augmente dans les établissements des répondants, jusqu'à 80% d'activité de préparation, l'intérêt pour la technologie d'impression 3D semble augmenter, comme illustré Figure 63. Au-delà de 80% d'activité de préparation, l'intérêt pour l'impression 3D semble baisser, cependant, cette tendance est à nuancer au vu du faible nombre de réponses dans de telles structures ($n=5$). Une étude de plus large ampleur devrait être menée pour obtenir des données plus robustes.



Part des activités de préparation (magistrale ou hospitalière) de l'établissement du répondant par rapport à son activité totale

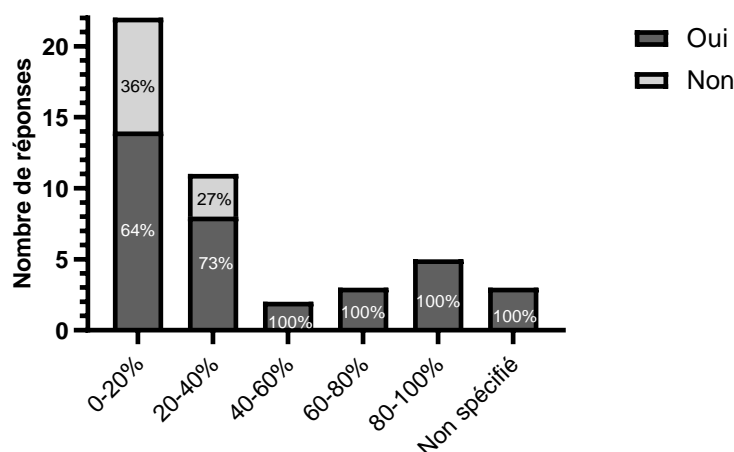
Figure 63 : Intérêt porté par les pharmaciens hospitaliers et officinaux exerçant dans une pharmacie sous-traitante, pour l'impression 3D (oui ou non), en fonction de la part des activités de préparation hospitalière ou magistrale des établissements dans lesquels ils exercent. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque pourcentage d'activité évalué ($n=46$).

En considérant l'ensemble des pharmaciens hospitaliers et officinaux sous-traitants en pharmacies ayant répondu ($n=46$), 76% se disent intéressés par l'achat d'une imprimante 3D, dans l'hypothèse

d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI et pharmacies possédant un préparatoire.

Parmi les pharmaciens hospitaliers se déclarant non intéressés par l'achat d'une telle technologie en l'absence d'interdiction réglementaire (n=11), tous exercent dans un établissement dont les activités de préparation représentent moins de 40% des activités totales de l'établissement (voir Figure 64). De plus, cette catégorie de répondant exerce (pour ceux ayant répondu à la question, n=7) dans des établissements où sont préparés moins de 520 lots de formes sèches orales par an (médiane de 200 lots), à l'exception d'un pharmacien dont l'établissement en produit environ 100 000. À titre de comparaison, sur l'ensemble des pharmaciens (hospitaliers, sous-traitants en préparation et « autres ») ayant répondu être intéressés, la médiane est de 1010 lots (voir Annexe V). Les raisons évoquées sont les suivantes :

- i. Absence de besoins (activité de préparation limitée ou non adaptée à l'impression 3D).
- ii. Ressources humaines, financières et organisationnelles limitées.
- iii. Manque d'information et de connaissance sur la technologie.
- iv. Demande de personnalisation non évoquée par les médecins.
- v. Compression directe préférée (NB : cas du répondant dont l'établissement produit environ 100 000 lots de forme sèche orale).



Part des activités de préparation (magistrale ou hospitalière) de l'établissement du répondant par rapport à son activité totale

Figure 64 : Intérêt pour l'achat d'une imprimante 3D par les pharmaciens hospitaliers ou officinaux exerçant en pharmacie sous-traitante, dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / pharmacies possédant un préparatoire (oui ou non), en fonction de la part des activités de préparation hospitalière ou magistrale des établissements dans lesquels ils exercent. Les pourcentages notés sur les colonnes correspondent aux pourcentages de oui ou non pour chaque pourcentage d'activité évalué (n=46).

De tels résultats semblent montrer que l'intérêt des pharmaciens acteurs de la préparation pour l'impression 3D dépend majoritairement des besoins et des moyens des établissements dans lesquels ils exercent. Dans le cas d'établissements où les activités de préparation sont prédominantes, l'intérêt pour l'impression 3D semble fort. Dans les structures moins spécialisées dans la préparation, l'intérêt est moindre, bien que toujours présent. Aussi, l'écart observé dans les réponses entre les Figure 63 et Figure 64 suggère que l'absence de réglementation sur les médicaments imprimés 3D puisse être un frein au développement de cette technologie. En présence d'une réglementation adéquate, les pharmaciens acteurs de la préparation semblent cependant en grande majorité prêts à adopter l'impression 3D dans leurs activités.

Parmi les pharmaciens exerçant dans un laboratoire de recherche en galénique ($n=22$), 91% des répondants portent actuellement un intérêt à l'impression 3D de médicaments et 82% seraient intéressés par l'achat d'une imprimante pour leurs activités de recherche. Néanmoins, ils sont seulement 18% à avoir déjà travaillé, au cours de leur carrière, sur des projets impliquant cette technologie pharmaceutique. Parmi les répondants identifiés comme enseignants-chercheurs en galénique ($n=20$), 60% ont déjà évoqué le sujet de l'impression 3D avec leurs étudiants.

Aussi, les deux acteurs de l'industrie pharmaceutique ayant répondu au questionnaire ont affirmé porter un intérêt à l'impression 3D de médicaments et être intéressés par l'achat d'une imprimante 3D. Les résultats obtenus à propos de ce type d'acteur pharmaceutique sont cependant à relativiser dans le contexte de cette étude, car cette catégorie était initialement non incluse dans les populations cibles, incitant majoritairement les personnes intéressées par la technologie à répondre au questionnaire.

Dans l'ensemble, sur les 70 répondants au questionnaire, 68,6% des pharmaciens sondés portent un intérêt pour l'impression 3D de médicaments, avant même qu'un exemple des capacités techniques d'une imprimante 3D leur soient présentées.

De tels résultats montrent ainsi l'intérêt que suscite l'impression 3D de médicaments dans le domaine de la préparation pharmaceutique, mais aussi la nécessité de faire évoluer la réglementation.

- Avantages et désavantages

Les pharmaciens ont ensuite été interrogés sur leur perception des avantages et désavantages de l'impression 3D de médicaments (questions à choix multiples, avec catégorie « Autre » proposée). Les résultats sont donnés Figure 65, sous forme de diagrammes de Pareto.

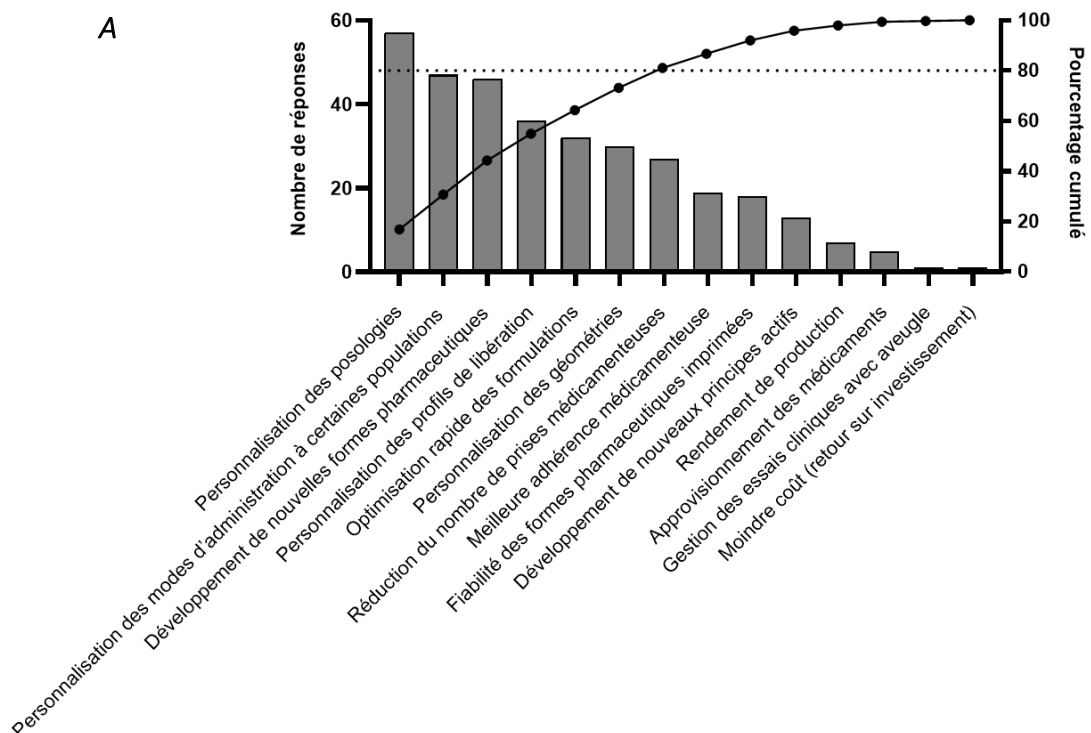
80% des réponses concernant les avantages de l'impression 3D de médicaments soulignent son utilité dans :

- La personnalisation des posologies, des modes d'administration (adaptation aux populations gériatriques, pédiatriques...), des profils de libération et des géométries (50%).
- Le développement de nouvelles formes pharmaceutiques et l'optimisation rapide des formulations (23%).
- La réduction du nombre de prises médicamenteuses (7%).

Plus de 80% des réponses soulignent également que les désavantages de l'impressions 3D de médicaments concernent :

- Le coût matériel et humain (30%).
- La stabilité et la fiabilité des formes pharmaceutiques imprimées (26%).
- Le faible rendement de production (18%).
- Le manque de contrôle qualité (13%).

Ces réponses sont en accord avec les avantages et inconvénients identifiés dans ce manuscrit : l'impression 3D de médicaments semble trop coûteuse pour la production de médicaments en grande série, mais peut être attractive dans le cadre de la médecine personnalisée. Cependant, beaucoup de travail est encore nécessaire pour assurer la qualité des médicaments imprimés. À noter que les réponses à choix multiples ont pu participer à orienter les répondants à donner un tel point de vue.



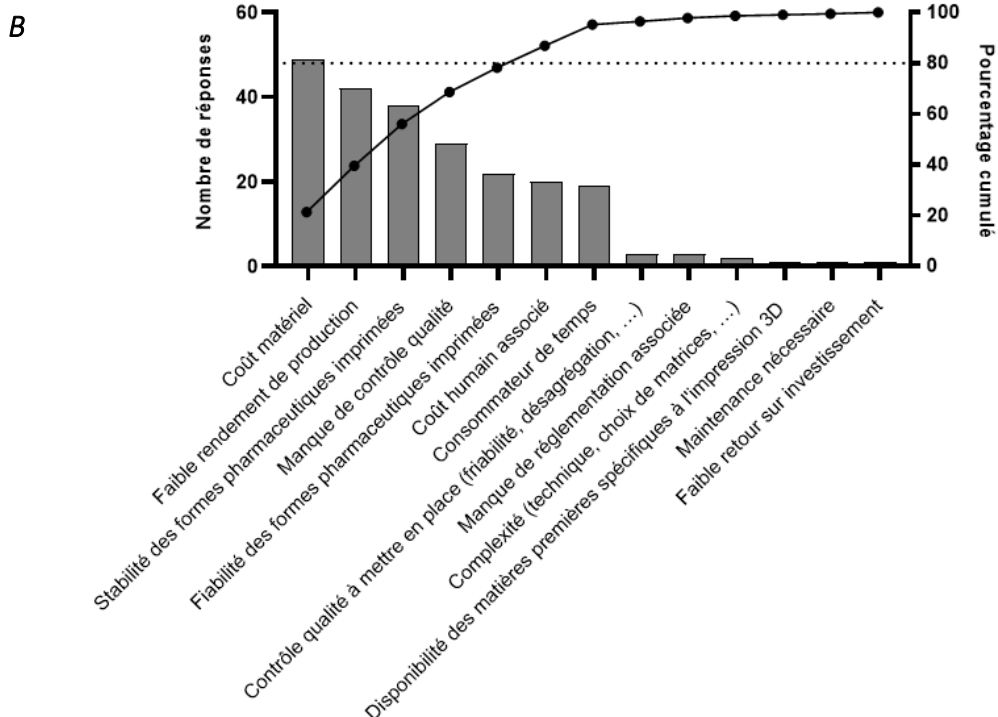


Figure 65 : Diagrammes de Pareto des avantages (A) et désavantages (B) perçus par les répondants sur l'impression 3D de médicaments. Question à choix multiples (n=70).

3.2.2. Opinion après présentation d'un exemple d'imprimante 3D

- Évolution de l'opinion

Après présentation d'une imprimante 3D destinée spécifiquement à la production de médicaments, l'ensemble des pharmaciens interrogés ont répondu à la question « Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacie, seriez-vous intéressé par ce type de technologie pour vos activités ? ». Comparé aux données présentées Partie 4 - §3.2.1, une légère évolution d'opinion a été notée, à nuancer par le taux élevé d'intérêt pour la technologie d'impression 3D initialement noté, avant apport d'information.

L'ensemble des pharmaciens interrogés se disent intéressés à 80% par l'achat de la technologie présentée (n=70).

En considérant les pharmaciens hospitaliers et officinaux sous-traitants en pharmacies ayant répondu (n=46 ; population identique aux données générées Partie 4 - §3.2.1 à propos de la même question), 80% se disent intéressés par l'achat d'une imprimante 3D, après présentation d'un exemple destinée à la production médicamenteuse. Parmi les pharmaciens hospitaliers se déclarant non intéressés par l'achat d'une imprimante 3D en présence de réglementation ANSM dans la précédente section

($n=11$), deux répondants ont changé d'avis après présentation de l'imprimante 3D. Les raisons évoquées sont celles d'un meilleur rendement de production (comparé aux techniques actuelles), une amélioration du système qualité, une diversification des activités et une meilleure prise en charge des patients. Parmi les pharmaciens hospitaliers se déclarant intéressés par l'achat d'une imprimante 3D dans la section précédente, l'ensemble est intéressé par la technologie d'impression 3D présentée ($n=29$). Le même phénomène a été observé chez les répondants sous-traitants en préparation ($n=6$) et chez les deux acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Parmi les pharmaciens exerçant dans un laboratoire de recherche en galénique, 2 répondants se déclarant intéressés par l'achat d'une imprimante 3D pour leur activité de recherche (en Partie 4 - §3.2.1) ne sont pas intéressés par la technologie présentée. Les raisons invoquées sont celles de la complexité de la technologie, d'un moindre rendement de production (par rapport à d'autres technologies) et d'une augmentation des coûts de fabrication. Certaines imprimantes 3D moins complexes et possédant une seule technologie d'impression pourraient être plus adaptées aux besoins d'une activité de recherche. Aussi, parmi les pharmaciens exerçant dans un laboratoire de recherche en galénique se déclarant non intéressés par l'achat d'une imprimante 3D dans la précédente section ($n=4$), un répondant a changé d'avis après présentation de l'imprimante 3D. Les raisons évoquées sont celles d'un meilleur rendement de production, d'une diminution des coûts de fabrication et d'une meilleure prise en charge des patients.

Ainsi, en fonction du référentiel du pharmacien répondant, une perception différente du retour sur investissement est à noter. Ce phénomène peut aussi être exacerbé par l'absence d'information donnée à propos du prix de la technologie (information non-disponible à ce jour).

- Apport et utilisation de la technologie

Les pharmaciens se déclarant intéressés par l'achat de la technologie présentée ($n=56$) ont ensuite été questionnés sur leur perception des apports que celle-ci offre. Les résultats sont décrits Figure 66 (A). La Figure 66 (B) décrit les applications potentielles envisagées.

À nouveau, l'utilisation de l'impression 3D pour améliorer la prise en charge des patients semble être une idée largement partagée par les pharmaciens interrogés. Concernant le rendement de production, un des principaux inconvénients identifiés dans la section précédente, les pharmaciens interrogés sont plus nombreux à souligner le meilleur rendement de production de la technologie présentée (en comparaison avec la section avantage précédente Partie 4 - §3.2.1). Cela peut également suggérer que pour certaines applications de préparation pharmaceutique, les rendements de production atteignables par impression 3D puissent être suffisants. De même, les réponses

obtenues suggèrent que les systèmes de contrôle présents sur l'imprimante proposée semblent être une piste crédible pour assurer la qualité des médicaments imprimés.

Bien qu'une large majorité de réponses s'accordent concernant l'apport de l'impression 3D en pédiatrie (80% des répondants), près de 30% des pharmaciens interrogés soulignent que l'impression 3D peut répondre à des besoins chez tout type de patients et de pathologies. Les nombreuses réponses concernant le développement de médicaments, les maladies rares, les essais cliniques et le domaine de la gériatrie confirment également l'intérêt pour l'impression 3D dans de nombreux domaines. Concernant l'apport de l'impression 3D en pédiatrie, il est important de noter que les réponses à cette question puissent être biaisées, car ce type d'application était suggéré dans l'introduction du questionnaire (afin de contextualiser le sujet).

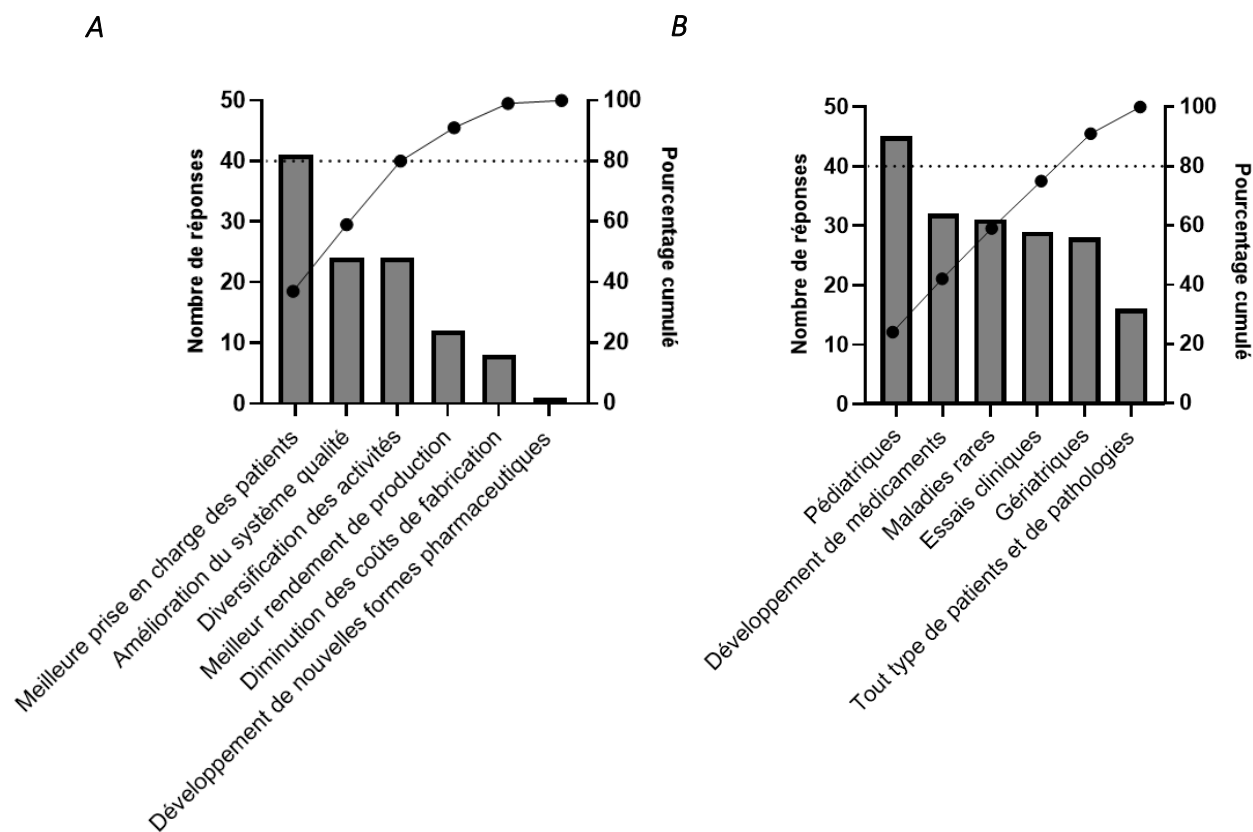


Figure 66 : Diagrammes de Pareto des apports (A) et applications potentielles (B) de la technologie M3DIMAKER®. Question à choix multiples (n=56).

- Freins

Les pharmaciens se déclarant non intéressés par l'achat de la technologie présentée (n=14) ont ensuite été questionnés sur leur perception des freins au développement de celle-ci. Les résultats

sont décrits Figure 67. Les coûts de production restent un des freins majeurs perçus de l'impression 3D. La complexité de l'imprimante présentée (3 buses de fabrication), semble également être perçue comme un frein. Enfin, les arguments du manque de solution concrète dans le domaine ainsi que du manque de fiabilité de la technique, montrent à nouveau l'ampleur du travail restant à mener pour permettre à l'impression 3D de devenir une technologie effective de la préparation pharmaceutique.

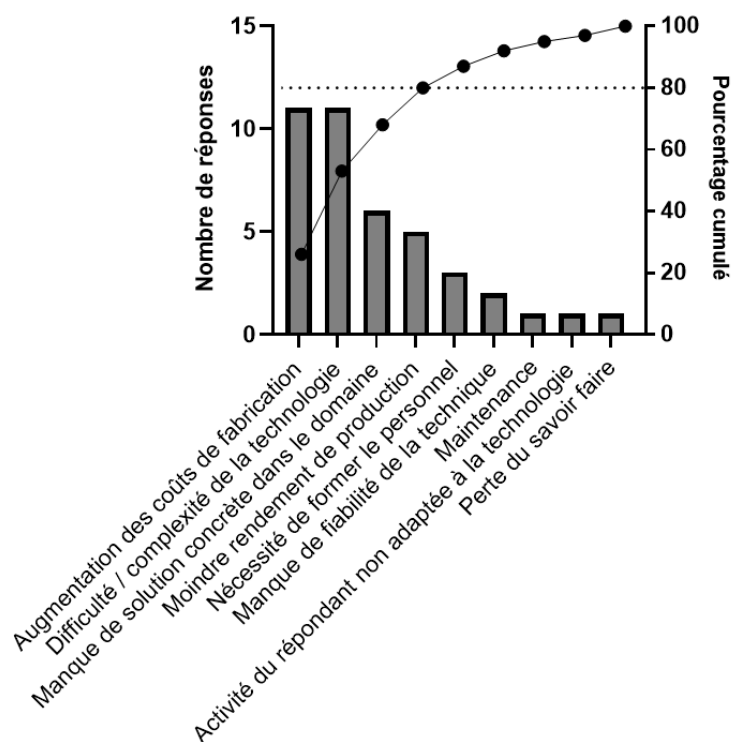


Figure 67 : Diagrammes de Pareto des freins de la technologie M3DIMAKER®. Question à choix multiples (n=14).

4. Conclusion du questionnaire

À travers cette enquête, les pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique ont été interrogés sur leur perception de l'impression 3D pour la production de médicaments. Une majorité de pharmaciens porte un intérêt pour la technologie et serait même intéressée par l'achat d'une imprimante, si la réglementation leur permettait de pouvoir dispenser les médicaments produits via cette technologie. Cet intérêt pour l'impression 3D semble être corrélé, au moins partiellement, aux activités de préparation réalisées dans les établissements concernés : lorsque les activités de préparation y sont prédominantes, l'intérêt pour l'impression 3D est fort, soulignant à nouveau son potentiel dans le domaine de la médecine personnalisée. Les pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique semblent donc en majorité prêts à adopter l'impression 3D comme technique de

production de médicaments, dans de nombreux domaines thérapeutiques. Avant cela, de nombreuses questions concernant la technologie doivent cependant être réglées, en termes de modèle économique, réglementations, contrôle qualité...

CONCLUSION

L'impression 3D a le potentiel de provoquer un changement de paradigme dans le monde pharmaceutique, permettant de passer du dogme « un médicament pour tous », à la production de médicaments personnalisés, à la demande, en tenant compte de facteurs tels que la génétique, l'âge et les pathologies du patient. Cette technologie permet également la création de médicaments complexes, à hautes valeurs ajoutées.

En effet, des formes pharmaceutiques uniques, ne pouvant être produites par les techniques de fabrication traditionnelle, sont désormais imprimables par extrusion de matière, projection de liant, photopolymérisation... C'est par exemple le cas de comprimés présentant des géométries complexes permettant d'obtenir des cinétiques de libération de PA variées, ou d'implants pharmaco-actifs personnalisables à l'anatomie d'un patient. Ces formes pharmaceutiques possèdent une balance bénéfique / risque plus élevée que les médicaments « traditionnels », en délivrant une dose plus pertinente, plus efficace et plus sûre aux patients.

Parmi de nombreux avantages, l'impression 3D pourrait également être un outil de poids permettant d'accélérer les processus de développement de nouveaux médicaments, réduisant ainsi le temps avant leur mise sur le marché.

Cependant, malgré des progrès considérables réalisés dans d'autres secteurs industriels, l'impression 3D comme technologie de production pharmaceutique n'en est encore qu'à ses débuts et de nombreuses interrogations se posent toujours. La question du contrôle qualité des formes pharmaceutiques imprimées est cruciale et une évolution de l'approche actuelle utilisée dans le domaine de la qualité semble nécessaire. Aussi, plusieurs défis techniques, économiques et réglementaires doivent être surmontés avant une adoption généralisée par les systèmes de santé. Le processus de développement complet de médicaments imprimés 3D ne pourra aboutir que dans un système globalement favorable à l'utilisation d'une telle technologie de production, en termes de réglementation, logistique, organisation de la production...

À ce titre, il est possible d'imaginer, à plus ou moins long terme, que ce procédé de fabrication puisse s'exporter dans les PUI voire dans les officines spécialisées en préparation magistrale, où le concept de médecine personnalisée est le plus développé. L'enquête décrite dans ce manuscrit a révélé que dans un contexte réglementaire favorable, les pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique (hospitalière ou magistrale) semblent en majorité prêts à adopter l'impression 3D comme technique de production de médicaments, dans de nombreux domaines thérapeutiques.

Compte tenu de la vitesse de développement de nouvelles formes pharmaceutiques produites par impression 3D, des fonctionnalités uniques que celle-ci apporte aux médicaments, et de ses facultés d'acceptation par les acteurs de la préparation pharmaceutique, l'impression 3D semble posséder les capacités pour s'imposer comme un procédé de fabrication courant dans diverses applications pharmaceutiques.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,
Éric BEYSSAC

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ISO/ASTM International 2018. ISO/ASTM DIS 52900 - Fabrication additive- Principes généraux- Terminologie [Internet]. 2018. Available from: www.astm.org
2. 3D Natives. Industrial scale 3D printing will experience tremendous growth in 2020 [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 9]. Available from: <https://www.3dnatives.com/en/industrial-scale-3d-printing-041220195/>
3. CTTC. Additive manufacturing of ceramics [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.cttc.fr/en/expertises-en/additive-manufacturing-of-ceramics/>
4. Lim SH, Kathuria H, Tan JJY, Kang L. 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;132:139–68.
5. Borandeh S, van Bochove B, Teotia A, Seppälä J. Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 2021;173:349–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.022>
6. Goyanes A, Allahham N, Trenfield SJ, Stoyanov E, Gaisford S, Basit AW. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;567(118471).
7. Melchels FPW, Feijen J, Grijpma DW. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomaterials*. 2010;31(24):6121–30.
8. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2016;33(8):1817–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>
9. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;14(5):465–79.
10. Vitale M, Cotteleer M, Holdowsky J. An Overview of Additive Manufacturing. *Defense AT&L*. 2016;(November-December).
11. Le procédé d'impression 3D FDM ou FFF [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: <https://www.a3dm-magazine.fr/news/fabrication-additive-polymeres/procede-dimpression-3d-fdm-fff>
12. Gianardi D, Volpi G, Garcia J. Fabrication additive-impression 3D dans le domaine de la santé. *Techniques de l'ingénieur*. 2019;MED7305(V1):1–20.
13. Laverne F, Segonds F, Dubois P. Fabrication additive - Principes généraux. *Techniques de l'ingénieur*. 2016;BM7017(V2):1–15.
14. Sagbas B. An Overview of Additive Manufacturing Methods for Biomedical Applications. In: Athens: ATINER'S Conference Paper Series, No: MEC2017-2378. 2018.
15. Long J, Gholizadeh H, Lu J, Seyfoddin A. Application of Fused Deposition Modelling (FDM) Method of 3D Printing in Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23:433–9.

16. Bruyas A, Lou F, Stahl AM, Gardner M, Maloney W, Goodman S, et al. Systematic characterization of 3D-printed PCL/ β -TCP scaffolds for biomedical devices and bone tissue engineering: influence of composition and porosity. *J Mater Res*. 2018;33(14):1948–59.
17. Farzadi A, Waran V, Solati-Hashjin M, Rahman ZAA, Asadi M, Osman NAA. Effect of layer printing delay on mechanical properties and dimensional accuracy of 3D printed porous prototypes in bone tissue engineering. *Ceramics International* [Internet]. 2015;41(7):8320–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.004>
18. Wei C, Solanki NG, Vasoya JM, Shah A v, Serajuddin ATM. Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.01.015>
19. Ilyés K, Kovács NK, Balogh A, Borbás E, Farkas B, Casian T, et al. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;129:110–23.
20. Tappa K, Jammalamadaka U, Ballard DH, Bruno T, Israel MR, Vemula H, et al. Medication eluting devices for the field of OBGYN (MEDOBYN): 3D printed biodegradable hormone eluting constructs, a proof of concept study. *PLoS ONE*. 2017;12(8):1–17.
21. Goyanes A, Buanz ABM, Hatton GB, Gaisford S, Basit AW. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;89:157–62.
22. Cerda JR, Arifi T, Ayyoubi S, Knief P, Ballesteros MP, Keeble W, et al. Personalised 3D Printed Medicines : Optimising Material Properties for Personalised 3D Printed Medicines : Optimising Material Properties for Successful Passive Diffusion Loading of Filaments for Fused Deposition Modelling of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2020;12(345).
23. Park JB, Prodduturi S, Morott J, Kulkarni VI, Jacob MR, Khan SI, et al. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot melt extrusion technology. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2015;12(1):1–13.
24. Triastek Inc. Triastek [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.triastek.com/>
25. Rosenzweig DH, Carelli E, Steffen T, Jarzem P, Haglund L. 3D-printed ABS and PLA scaffolds for cartilage and nucleus pulposus tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015 Jul 3;16(7):15118–35.
26. Okwuosa TC, Stefaniak D, Arafat B, Isreb A, Wan KW, Alhnan MA. A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2016;33(11):2704–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-016-1995-0>
27. Fu J, Yu X, Jin Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2018;539(1–2):75–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.036>

28. Shao J, Ma J, Lin L, Wang B, Jansen JA, Walboomers XF, et al. Three-Dimensional Printing of Drug-Loaded Scaffolds for Antibacterial and Analgesic Applications. *Tissue Engineering - Part C: Methods*. 2019;25(4):222–31.
29. Teo EY, Ong SY, Khoo Chong MS, Zhang Z, Lu J, Mochhala S, et al. Polycaprolactone-based fused deposition modeled mesh for delivery of antibacterial agents to infected wounds. *Biomaterials* [Internet]. 2011;32(1):279–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.08.089>
30. 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.005>
31. Mills DK, Jammalamadaka U, Tappa K, Weisman J. Studies on the cytocompatibility, mechanical and antimicrobial properties of 3D printed poly(methyl methacrylate) beads. *Bioactive Materials*. 2018 Jun 1;3(2):157–66.
32. Arany P, Papp I, Zichar M, Csontos M, Elek J, Regdon G, et al. In Vitro Tests of FDM 3D-Printed Diclofenac Sodium-Containing Implants. *Molecules*. 2020 Dec 13;25(5889).
33. Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2015;496(2):414–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.039>
34. le fil dentaire. Les bio-imprimantes 3D de nouveaux outils en Chirurgie Orale et en Ingénierie Tissulaire [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/esthetique/les-bio-imprimantes-3d-de-nouveaux-outils-en-chirurgie-orale-et-en-ingenierie-tissulaire/>
35. Li Q, Guan X, Cui M, Zhu Z, Chen K, Wen H, et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;535(1–2):325–32.
36. el Aita I, Breitzkreutz J, Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2019;134:29–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008>
37. Mendibil X, Tena G, Duque A, Uranga N, Campanero MÁ, Alonso J. Direct powder extrusion of paracetamol loaded mixtures for 3D printed pharmaceuticals for personalized medicine via low temperature thermal processing. *Pharmaceutics*. 2021 Jun 1;13(6).
38. ADEKA. Photo(Light) Curing Resins [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.adeka.co.jp/en/chemical/pickup/pickup06.html>
39. Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, Nguyen KTQ, Hui D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B*. 2018;143:172–96.
40. Laser SLA vs DLP vs Masked SLA 3D Printing Technology - The Ortho Cosmos [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://theorthocosmos.com/laser-sla-vs-dlp-vs-masked-sla-3d-printing-technology-compared/>

41. Bottom-Up vs Top-Down vs CLIP 3D Printing - The Ortho Cosmos [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://theorthocosmos.com/bottom-vs-top-vs-clip-3d-printing/>
42. Lee KS, Kim RH, Yang DY, Park SH. Advances in 3D nano/microfabrication using two-photon initiated polymerization. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 2008;33(6):631–81.
43. Asikainen S, van Bochove B, Seppala J v. Drug-releasing biopolymeric structures manufactured via stereolithography. *Biomedical Physics and Engineering Express*. 2019;5(2).
44. Xing JF, Zheng ML, Duan XM. Two-photon polymerization microfabrication of hydrogels: an advanced 3D printing technology for tissue engineering and drug delivery. *Chemical Society Reviews*. 2015;44(15):5031–9.
45. Stratesteffen H, Köpf M, Kreimendahl F, Blaeser A, Jockenhoevel S, Fischer H. GelMA-collagen blends enable drop-on-demand 3D printability and promote angiogenesis. *Biofabrication*. 2017;9.
46. Vehse M, Petersen S, Sternberg K, Schmitz KP, Seitz H. Drug delivery from poly(ethylene glycol) diacrylate scaffolds produced by DLC based micro-stereolithography. *Macromolecular Symposia*. 2014;346:43–7.
47. Kadry H, Wadnap S, Xu C, Ahsan F. Digital light processing (DLP)3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2019;135:60–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>
48. Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, et al. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6).
49. EnvisionTEC. 3D Printing Materials [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://envisiontec.com/3d-printing-materials/medical/>
50. Derby B. Inkjet Printing of Functional and Structural Materials: Fluid Property Requirements, Feature Stability, and Resolution. *Annual Review of Materials Research*. 2010;40:395–414.
51. Shalev O, Raghavan S, Mazzara JM, Senabulya N, Sinko PD, Fleck E, et al. Printing of small molecular medicines from the vapor phase. *Nature Communications*. 2017;8(1):1–9.
52. Andres CM, Kotov NA. Inkjet deposition of layer-by-layer assembled films. *J Am Chem Soc*. 2010;132(41):14496–502.
53. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016;42(7):1019–31.
54. Aprecia. 3D Printing in Medicine [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://www.aprecia.com/>
55. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;529:285–93.
56. Salmi M. Additive manufacturing processes in medical applications. *Materials*. 2021 Jan 1;14(191).
57. Liang K, Carmone S, Brambilla D, Leroux JC. 3D printing of a wearable personalized oral delivery device: A first-in-human study. *Science Advances*. 2018;4(5):1–11.

58. Business Wire. MED™ 3D Printed Pharmaceutical Product Receives IND Clearance From the US FDA [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20210209005529/en/MED%E2%84%A2-3D-Printed-Pharmaceutical-Product-Receives-IND-Clearance-From-the-US-FDA>
59. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J. Optimization of semisolid extrusion (pressure-assisted microsyringe)-based 3D printing process for advanced drug delivery application. *Annals of 3D Printed Medicine* [Internet]. 2021;2(100008). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100008>
60. Cui M, Pan H, Fang D, Qiao S, Wang S, Pan W. Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 2020;57(101683). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101683>
61. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2019;567(July):118497. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>
62. Sowpati AK, Palukuru VK, Pynttari V, Mäkinen R, Kartikeyan M v., Jantunen H. Performance of printable antennas with different conductor thickness. *Progress In Electromagnetics Research Letters*. 2010;13:59–65.
63. Caballero-Aguilar LM, Silva SM, Moulton SE. Three-dimensional printed drug delivery systems. In: *Engineering Drug Delivery Systems* [Internet]. Elsevier LTD.; 2020. p. 147–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-102548-2.00006-8>
64. Formlabs. SLA ou DLP : Comparaison des techniques d'impression 3D en résine (Guide 2020) [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://formlabs.com/fr/blog/sla-dlp-impression-3D-comparee/>
65. Dini F, Ghaffari SA, Jafar J, Hamidreza R, Marjan S. A review of binder jet process parameters; powder, binder, printing and sintering condition. *Metal Powder Report* [Internet]. 2020;75(2):95–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mprp.2019.05.001>
66. Craft Health. Craft Make [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.crafthealth.me/support>
67. DiHeSys Digital-Health-Systems. 3D Printing Drugs [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.digital-health-systems.com/kopie-von-start>
68. FabRx. FabRx Ltd. [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.fabrx.co.uk/>
69. Eleftheriadis GK, Kantarelis E, Monou PK, Andriotis EG, Bouropoulos N, Tzimtzimis EK, et al. Automated digital design for 3D-printed individualized therapies. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2021;599(120437). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120437>
70. 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. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2020;590(119837). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119837>

71. FabRx. M3DISEEN [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <http://m3diseen.com/predictions/>
72. UCL University College London - School of Pharmacy. M3DISEEN: The World's First AI software in 3D Printing Pharmaceuticals [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.ucl.ac.uk/pharmacy/news/2020/sep/m3diseen-worlds-first-ai-software-3d-printing-pharmaceuticals>
73. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5111-1 [Internet]. 2007. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110802&oldAction=rechCodeArticle>
74. Schmitt A. Place du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge des patients traités par anticancéreux. *Bulletin Infirmier du Cancer*. 2019;19(4):145–51.
75. Puisieux F, Seiller M, Devissaguet J. Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006;219–59.
76. Pes P eluting, Legrand V, Scheen AJ. Endoprothèses coronaires pharmaco-actives chez les patients diabétiques. 2008;1806–10.
77. Tiwari G, Tiwari R, Bannerjee S, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2012;2(1):2–11.
78. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MDP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*. 2018;16(1).
79. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharmaceutical Research*. 1990;7:756–61.
80. Gupta H, Bhandari D, Sharma A. Recent Trends in Oral Drug Delivery: A Review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2009;3(2):162–73.
81. Brunaugh AD, Smyth HDC, Williams III RO. Modified Release Solid Oral Dosage Forms. In: *Essential Pharmaceutics* [Internet]. Springer; 2019 [cited 2020 Sep 26]. p. 59–72. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-31745-4_4
82. Beuscart JB, Dupont C, Defebvre MM, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014;59(3):630–5.
83. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release*. 2015;217:308–14.
84. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Roberts CJ. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2014;461:105–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.021>
85. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;494(2):643–50.
86. Prasco L. Spritam [Internet]. [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://www.spritam.com/#/hcp>

87. Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2018;541:101–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>
88. Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2015;496(2):414–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.039>
89. Gioumouxouzis CI, Chatzitaki AT, Karavasili C, Katsamenis OL, Tzetzis D, Mystiridou E, et al. Controlled Release of 5-Fluorouracil from Alginate Beads Encapsulated in 3D Printed pH-Responsive Solid Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(8):3362–75.
90. Linares V, Casas M, Caraballo I. Printfills: 3D printed systems combining fused deposition modeling and injection volume filling. Application to colon-specific drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2019;134:138–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.021>
91. Nielsen LH, Keller SS, Boisen A. Microfabricated devices for oral drug delivery. *Lab on a Chip*. 2018;18(16):2348–58.
92. Chai X, Chai H, Wan X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intragastric Floating Delivery of Domperidone. 2017;7(2829).
93. Vaut L, Juszczak JJ, Kamguyan K, Jensen KE, Tosello G, Boisen A. 3D Printing of Reservoir Devices for Oral Drug Delivery: From Concept to Functionality through Design Improvement for Enhanced Mucoadhesion. *ACS Biomaterials Science and Engineering*. 2020;6(4):2478–86.
94. Sun Y, Soh S. Printing Tablets with Fully Customizable Release Profiles for Personalized Medicine. *Advanced Materials*. 2015;27(47):7847–53.
95. Cheng S, Li X, Deng F, Yao J. WO 2018/137686 DOSAGE FORMS OF CONTROLLED RELEASE AT SPECIFIC GASTROINTESTINAL SITES. 2018.
96. National Institut of Health. NIH HEAL Initiative Research Plan [Internet]. [cited 2020 Sep 13]. Available from: <https://heal.nih.gov/about/research-plan>
97. US Department of Health and Human Services FDA. Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling, Guidance for Industry [Internet]. Center for Drug Evaluation and Researc (CDER). 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%5Cn> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM334743.pdf>
98. Formulations d’opioïdes dotées de propriétés dissuasives d’abus. *Medical Letter*. 2017;3(1522):107–8.
99. Severtson SG, Ellis MS, Kurtz SP, Rosenblum A, Cicero TJ, Parrino MW, et al. Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016;168:219–29.
100. Cicero T, Ellis M. The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(3):439–59.

101. Miller H, Panahi L, Tapia D, Tran A, Bowman JD. Loperamide misuse and abuse. *Journal of the American Pharmacists Association* [Internet]. 2017;57(2, supplement):S45–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2016.12.079>
102. Ong JJ, Awad A, Martorana A, Gaisford S, Stoyanov E, Basit AW, et al. 3D printed opioid medicines with alcohol-resistant and abuse-deterrent properties. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2020;579(119169). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119169>
103. Nukala PK, Palekar S, Patki M, Patel K. Abuse Deterrent Immediate Release Egg-Shaped Tablet (Egglets) Using 3D Printing Technology: Quality by Design to Optimize Drug Release and Extraction. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(2).
104. Ehtezazi T, Algellay M, Islam Y, Roberts M, Dempster NM, Sarker SD. The Application of 3D Printing in the Formulation of Multilayered Fast Dissolving Oral Films. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107(4):1076–85.
105. Edinger M, Bar-Shalom D, Sandler N, Rantanen J, Genina N. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;536(1):138–45.
106. Öblom H, Sjöholm E, Rautamo M, Sandler N. Towards printed pediatric medicines in hospital pharmacies: Comparison of 2D and 3D printed orodispersible warfarin films with conventional oral powders in unit dose sachets. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):334.
107. Tseng MH, Wu HC. A cloud medication safety support system using QR code and Web services for elderly outpatients. *Technology and Health Care*. 2014;22(1):99–113.
108. Eleftheriadis GK, Ritzoulis C, Bouropoulos N, Tzetzis D, Andreadis DA, Boetker J, et al. Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [Internet]. 2019;144:180–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.09.018>
109. Tagami T, Yoshimura N, Goto E, Noda T, Ozeki T. Fabrication of muco-adhesive oral films by the 3D printing of hydroxypropyl methylcellulose-based catechin-loaded formulations. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2019;42(11):1898–905.
110. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2008;26(11):1261–8.
111. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires Genève. Patches : structure et aspects pratiques. 2015.
112. Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, Basit AW, Gaisford S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2016;234:41–8.
113. Morrow DIJ, Mccarron PA, Woolfson AD, Donnelly RF. Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. *The Open Drug Delivery Journal*. 2007;1:36–59.
114. Lim SH, Ng JY, Kang L. Three-dimensional printing of a microneedle array on personalized curved surfaces for dual-pronged treatment of trigger finger. *Biofabrication*. 2017;9(015010).
115. Uddin MJ, Scutaris N, Economidou SN, Giraud C, Chowdhry BZ, Donnelly RF, et al. 3D printed microneedles for anticancer therapy of skin tumours. *Materials Science and Engineering C* [Internet]. 2020;107(110248). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110248>

116. Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, Regolini P, Mikszta JA, Pettis R, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25(52):8833–42.
117. Balmert SC, Carey CD, Falo GD, Sethi SK, Erdos G, Korkmaz E, et al. Dissolving undercut microneedle arrays for multicomponent cutaneous vaccination. *Journal of Controlled Release [Internet]*. 2020;317:336–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.11.023>
118. Stewart SA, Domínguez-Robles J, McIlorum VJ, Mancuso E, Lamprou DA, Donnelly RF, et al. Development of a biodegradable subcutaneous implant for prolonged drug delivery using 3D printing. *Pharmaceutics*. 2020;12(2).
119. Bowles B. Development of SLA 3D printed drug eluting medical implants for local cancer treatment [Internet]. 2019. Available from: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10112882/>
120. Misra SK, Ostadhosseini F, Babu R, Kus J, Tankasala D, Sutrisno A, et al. 3D-Printed Multidrug-Eluting Stent from Graphene-Nanoplatelet-Doped Biodegradable Polymer Composite. *Advanced Healthcare Materials*. 2017;6(11):1–14.
121. Fouladian P, Kohlhagen J, Arafat M, Afinjuomo F, Workman N, Abuhelwa AY, et al. Three-dimensional printed 5-fluorouracil eluting polyurethane stents for the treatment of oesophageal cancers. *Biomaterials Science*. 2020;8(23):6625–36.
122. Moussi K, Bukhamsin A, Kosel J. Implantable 3D Printed Drug Delivery System. 2019 20th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems and Eurosensors XXXIII, TRANSDUCERS 2019 and EUROSENSORS XXXIII. 2019;(May 2020):2243–6.
123. Chou PY, Chou YC, Lai YH, Lin YT, Lu CJ, Liu SJ. Fabrication of drug-eluting nano-hydroxylapatite filled polycaprolactone nanocomposites using solution-extrusion 3d printing technique. *Polymers (Basel)*. 2021;13(3):1–13.
124. Qamar N, Abbas N, Irfan M, Hussain A, Arshad MS, Latif S, et al. Personalized 3D printed ciprofloxacin impregnated meshes for the management of hernia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology [Internet]*. 2019;53(July):101164. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101164>
125. Yi HG, Choi YJ, Kang KS, Hong JM, Pati RG, Park MN, et al. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *Journal of Controlled Release [Internet]*. 2016;238:231–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.015>
126. Ali KP. US2020/0384163A1 - Drug eluting surgical articles and related methods.pdf. 2020.
127. Sahab Babaee, Yichao Shi, Saeed Abbasalizadeh, Siddartha Tamang, Kaitlyn Hess, Joy E. Collins, et al. Kirigami-inspired stents for sustained local delivery of therapeutics. *Nature Materials*. 2021;20:1085–92.
128. JACKLENEC A. WO 2015/095230. 2015.
129. One vaccine injection could carry many doses | MIT News | Massachusetts Institute of Technology [Internet]. [cited 2020 Sep 6]. Available from: <https://news.mit.edu/2017/one-vaccine-injection-could-carry-many-doses-0914>

130. McHugh KJ, Nguyen TD, Linehan AR, Yang D, Behrens AM, Rose S, et al. Fabrication of fillable microparticles and other complex 3D microstructures. *Science* (1979). 2017;357(6356):1138–42.
131. Nishiguchi A, Shima F, Singh S, Akashi M, Moeller M. 3D-Printing of Structure-Controlled Antigen Nanoparticles for Vaccine Delivery. *Biomacromolecules*. 2020;21(6):2043–8.
132. Ceylan H, Yasa IC, Yasa O, Tabak AF, Giltinan J, Sitti M. 3D-Printed Biodegradable Microswimmer for Theranostic Cargo Delivery and Release. *ACS Nano*. 2019;13(3):3353–62.
133. Li J, Li X, Luo T, Wang R, Liu C, Chen S, et al. Development of a magnetic microrobot for carrying and delivering targeted cells. *Science Robotics*. 2018;3(19):1–12.
134. Tagami T, Ito E, Hayashi N, Sakai N, Ozeki T. Application of 3D printing technology for generating hollow-type suppository shells. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;589(April):119825.
135. Choonara Y, Pillay V, Danckwerts MP, Carmichael T, Du Toit L. A Review of Implantable Intravitreal Drug Delivery Technologies for the Treatment of Posterior Segment Eye Diseases. *J Pharm Sci*. 2010;99(5):2219–2239.
136. Lee JH, Pidaparti RM, Atkinson GM, Moorthy RS. Design of an Implantable Device for Ocular Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery*. 2012;2012:1–8.
137. al Kinani A. Ophthalmic gels: past, present and future. 2017;
138. Washington State University. WSU pinpoints eye disease treatment — a possible alternative to laser surgery [Internet]. 2018 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://news.wsu.edu/2018/06/14/eye-disease-treatment/>
139. Amer M, Chen RK. Self-Adhesive Microneedles with Interlocking Features for Sustained Ocular Drug Delivery. *Macromolecular Bioscience*. 2020;20(6):1–7.
140. Amer M, Chen R. Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Sustained and Controlled Ocular Drug Delivery. *ASME J of Medical Diagnostics*. 2020;3((4)):041003.
141. Student to commercialize anti-epilepsy contact lenses using 3D printing - 3D Printing Industry [Internet]. [cited 2020 Sep 19]. Available from: <https://3dprintingindustry.com/news/student-commercialize-anti-epilepsy-contact-lenses-using-3d-printing-126171/>
142. Impression 3D de cornée : les chercheurs progressent - 3Dnatives [Internet]. [cited 2020 Sep 19]. Available from: <https://www.3dnatives.com/impression-3d-de-cornee-20062019/#!>
143. Isaacson A, Swioklo S, Connon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Experimental Eye Research* [Internet]. 2018;173(May):188–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.05.010>
144. Cailleaux S, Roulon S, Delannoy V, Maillard F, Alié J, Soulairol I. Préparations pharmaceutiques de formes orales solides d'amiodarone produites par Impression 3D au sein d'une pharmacie à usage intérieure. 23ème journée européennes du GERPAC [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <http://www.gerpac.eu/preparations-pharmaceutiques-de-formes-orales-solides-d-amiodarone-produites-par-impression-3d-au-sein-d-une-pharmacie-a-usage-interieure>

145. Merck on 3D printing of medicine | TNO [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.tno.nl/en/focus-areas/industry/roadmaps/flexible-free-form-products/3d-printing-for-flexible-production-of-personalised-medicine/merck-on-3d-printing-of-medicine/>
146. Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2015;494(2):657–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>
147. Fina F, Madla CM, Goyanes A, Zhang J, Gaisford S, Basit AW. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2018;541:101–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>
148. Dumpa NR, Bandari S, Repka MA. Novel gastroretentive floating pulsatile drug delivery system produced via hot-melt extrusion and fused deposition modeling 3D printing. *Pharmaceutics*. 2020;12(1).
149. Acosta-Vélez GF, Zhu TZ, Linsley CS, Wu BM. Photocurable poly(ethylene glycol) as a bioink for the inkjet 3D pharming of hydrophobic drugs. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2018;546(1–2):145–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.056>
150. Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *Journal of Controlled Release*. 2018;269.
151. Awad A, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discovery Today*. 2018;23(8):1547–55.
152. Madla CM, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing technologies, implementation and regulation: An overview. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. 2018;31:21–40.
153. Santé M des S et de la. Les médicaments orphelins [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
154. KALYDECO 150 mg cp pellic - VIDAL [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
155. Comment des médicaments orphelins imprimés en 3D peuvent-ils améliorer la vie des patients ? - Le point de vue d'Antonio Benedetti, CEO de Cycle | 3D ADEPT MEDIA [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://3dadept.com/medicaments-orphelins-imprimés-3d-peuvent-améliorer-vie-patients-point-de-vue-dantonio-benedetti-ceo-de-cycle/>
156. Watts G. WHO launches campaign to make drugs safer for children. *BMJ*. 2007;335(December):1227.
157. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;73(9):1165–72.
158. Awad A, Yao A, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printed tablets (Printlets) with braille and moon patterns for visually impaired patients. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):1–14.
159. Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois - ANSM [Internet]. [cited 2021 Oct 17].

Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>

160. 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. *Pharmaceutics*. 2020;12(124):1–34.
161. Melnyk LA, Oyewumi MO. Integration of 3D printing technology in pharmaceutical compounding: Progress, prospects, and challenges. *Annals of 3D Printed Medicine [Internet]*. 2021;4:100035. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100035>
162. Gu Y, Chen X, Lee JH, Monteiro DA, Wang H, Lee WY. Inkjet printed antibiotic- and calcium-eluting bioresorbable nanocomposite micropatterns for orthopedic implants. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(1):424–31.
163. Jang D, Kim D, Moon J. Influence of fluid physical properties on ink-jet printability. *Langmuir*. 2009;25(5):2629–35.
164. Xu X, Robles-martinez P, Madla CM, Joubert F, Goyanes A, Basit AW, et al. Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet : Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Additive Manufacturing*. 2020;33(August 2019):101071.
165. Annereau M, Toussaint B, Wojcicki AD, Dufaÿ S, Salmeron RD, Boudy V. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2021;
166. Trenfield SJ, Tan HX, Goyanes A, Wilsdon D, Rowland M, Gaisford S, et al. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;577(January).
167. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication. 2019;404.
168. AZIM S. Le Process Analytical Technology (PAT), la nouvelle conception de la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique : Vers une nouvelle norme ? 2018;
169. Pharmacopée Européenne. 7.0. (01/2008 :1011).
170. 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. *International Journal of Pharmaceutics [Internet]*. 2019;556(December 2018):106–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.062>
171. Boiret M, Chauchard F. Use of near-infrared spectroscopy and multipoint measurements for quality control of pharmaceutical drug products. *Anal Bioanal Chem*. 2017;409((3)):683–91.
172. Sarraguça MC, Lopes JA. Quality control of pharmaceuticals with NIR: From lab to process line. *Vib Spectrosc*. 2009;49(2):204–10.
173. Triastek I. WO2018/210183 3D printing device and method. 2018.
174. FabRx's pharmaceutical 3D printer for personalised medicines, M3DIMAKER™, is now available! - FabRx [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://www.fabrx.co.uk/2020/04/06/fabrxs-pharmaceutical-3d-printer-for-personalised-medicines-m3dimaker-is-now-available/>

175. Bandari S, Nyavanandi D, Dumpa N, Repka MA. Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: Critical properties for successful performance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;172:52–63.
176. Sitthi-Amorn P, Ramos JE, Wang Y, Kwan J, Lan J, Wang W, et al. MultiFab: A machine vision assisted platform for multi-material 3D printing. *ACM Transactions on Graphics*. 2015;34(4).
177. Lubrizol Life Science. *Process Analytical Technology*. 2019.
178. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;108:39–50.
179. Montmartin M, Meyer C, Euvrard E, Pazart L, Weber E, Benassarou M. 3D printing in health care facilities: What legislation in France? *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 2015;116(5):303–8.
180. REJOINT ⚙️ Next Orthopedics [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.rejoint.life/>
181. Implants spécifiques aux patients | Implants imprimés en 3D | Materialise [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.materialise.com/fr/medical/implants-specifiques-aux-patients>
182. Kurtz SM. 3D printing of PEEK implants. *Spine Solutions*. 2018;1–5.
183. Parlement Européen et Conseil de l'Europe. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CE. *Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE)*. 2017;L 117(2):175.
184. U.S. Food & Drug Administration. *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. 2017.
185. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
186. Thomas DS, Gilbert SW. Costs and cost effectiveness of additive manufacturing: A literature review and discussion. *Additive Manufacturing: Costs, Cost Effectiveness and Industry Economics*. 2015;1–96.
187. Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations (SOTP) [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.preparationmagistrale.fr/presentation-sotp.php>
188. GERPAC [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Available from: <http://www.gerpac.eu/>
189. L'impression 3D de médicaments [Internet]. [cited 2021 Dec 19]. Available from: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeU-eyOteJyFIX_QBRcCwREnBf0jG5YCH46-GtT_7DC-XMJ-Q/formResponse
190. Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. 2008;33(11):1088–118.
191. Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ. Fundamentals and applications of controlled release drug delivery - Diffusion Controlled Drug Delivery Systems. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. 2012;1–594.

192. Xenikakis I, Tsongas K, Tzimtzimis EK, Zacharis CK, Theodoroula N, Kalogianni EP, et al. Fabrication of hollow microneedles using liquid crystal display (LCD) vat polymerization 3D printing technology for transdermal macromolecular delivery. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2021;597(January):120303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120303>
193. Gopferich A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials*. 1996;17:103–14.
194. Fu Y, Kao WJ. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2010;7(4):429-4.
195. Uhrich K, Cannizzaro S, Langer R, Shakesheff K. Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical Reviews*. 1999;99:3181–98.
196. He Y, Foralosso R, Trindade GF, Ilchev A, Ruiz-Cantu L, Clark EA, et al. A Reactive Prodrug Ink Formulation Strategy for Inkjet 3D Printing of Controlled Release Dosage Forms and Implants. *Advanced Therapeutics*. 2020;1900187:1900187.
197. Conte U, Colombo P, Gazzaniga A, Sangalli ME, la Manna A. Swelling-activated drug delivery systems. *Biomaterials*. 1988;9(6):489–93.
198. Larush L, Kaner I, Fluksman A, Tamsut A, Pawar AA, Lesnovski P, et al. 3D printing of responsive hydrogels for drug-delivery systems. *Journal of 3D Printing in Medicine*. 2017;1(4):219–29.
199. Keraliya RA, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TG, Patel RC, et al. Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceutics*. 2012;2012:1–9.
200. Bozuyuk U, Yasa O, Yasa IC, Ceylan H, Kizilel S, Sitti M. Light-Triggered Drug Release from 3D-Printed Magnetic Chitosan Microswimmers. *ACS Nano*. 2018;12(9):9617–25.
201. Cabane E, Zhang X, Langowska K, Palivan CG, Meier W. Stimuli-responsive polymers and their applications in nanomedicine. *Biointerphases*. 2012;7(1–4):1–27.

ANNEXES

Annexe I : M3DISEEN – Outil de prédiction de l'imprimabilité de formulations (70,71)

The screenshot displays the M3DISEEN software interface. At the top, there are logos for FabRx and Lab, and navigation links for Predictions, History, Explore Data, AI Models, and Log In. The main interface includes a dropdown menu for 'Example 3', a 'Load materials' button, a 'Select a material' dropdown, a 'Proportion' field set to 0.00 % w/w, and an '+ Add Material' button. The 'Current materials' section shows a list of materials with sliders for their proportions: Candurin Red Sparkle (0.5 % w/w), Kollidon SR (34.0 % w/w), Magnesium Stearate (4.5 % w/w), and Paracetamol. A 'Predict' button is visible. To the right, a table displays the predicted results for various mechanical characteristics.

Predict	
Mechanical characteristics	Good
Extrusion temperature	125.2 °C
Printability	Yes
Printing temperature	186.1 °C

Disclaimer
The data was obtained using a hot melt extruder Noztek Pro and a fused deposition modelling 3D printer MakerBot Replicator 2X. Results may differ when using alternative equipment. More information about the methodology can be found in the scientific publication: "M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines" International Journal of Pharmaceutics, 590 (2020) 119837

Annexe II : Mécanismes de libération à partir de matrices polymériques

Les médicaments imprimés 3D étant très fréquemment préparés à partir de matrices polymériques, plusieurs mécanismes de libération du PA peuvent entrer en jeu et sont ici discutés, en marge du texte principal (car ne correspondant pas au corps du propos sur l'impression 3D de médicaments). En effet, la compréhension de ces mécanismes est primordiale dans le développement de médicaments imprimés 3D. Parfois, ces mécanismes de libération peuvent être combinés au sein d'une même forme pharmaceutique, comme illustré précédemment Figure 27. La classification utilisée ici, reprend celle publiée par Bajpai *et al* (190).

1. Systèmes à diffusion contrôlée

Le transport de principe actif par diffusion est très fréquemment impliqué dans le mécanisme de libération des médicaments. La diffusion correspond au transfert d'un PA entre deux milieux présentant des concentrations différentes en celui-ci. La diffusion est donc engendrée par l'existence d'un gradient de concentration. Ainsi, le PA migre de l'intérieur vers la surface du médicament puis dans le fluide environnant. Lorsque la diffusion du PA est terminée, la matrice est quasi-intacte. Deux principaux systèmes présentent une libération par diffusion, les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels (191).

1.1. Systèmes réservoirs

Les systèmes réservoirs sont composés d'un réservoir contenant le PA et d'une membrane polymérique semi-perméable qui contrôle la libération du PA. Après administration, le PA se dissout au sein du réservoir (dans le cas de dispersions, voir ci-dessous) puis diffuse ensuite à travers l'épaisseur du film polymérique jusqu'à atteindre le milieu extérieur (Figure 68). La diffusion à travers la membrane est l'étape permettant de contrôler la vitesse de libération et dépend principalement de la nature et de l'épaisseur de la membrane polymérique. Ces paramètres peuvent être facilement et rapidement optimisés grâce à l'impression 3D.

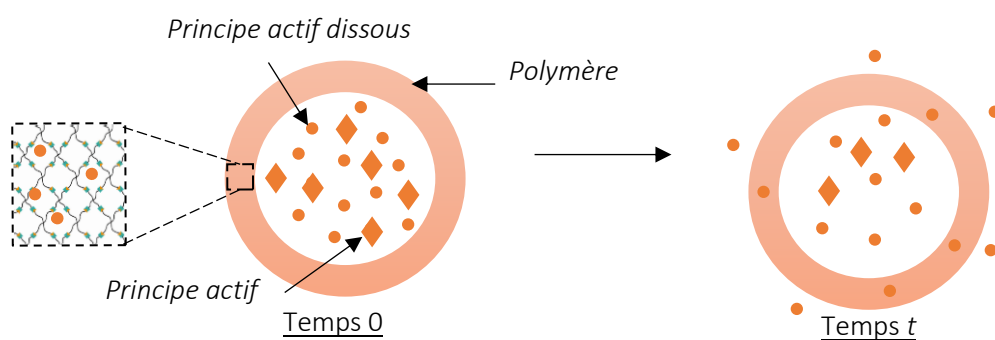


Figure 68 : Système de libération réservoir.

Ce système peut être subdivisé en deux catégories, en fonction de la solubilité du PA dans le réservoir, après pénétration de celui-ci par des fluides biologiques (191).

Si seule une partie du PA est dissoute, le système agit alors comme un dispositif réservoir présentant une « source d'activité constante » :

- Si la dissolution du PA est rapide à l'intérieur de la matrice, une solution saturée en PA permet de remplacer constamment les molécules solubilisées ayant diffusé à travers la membrane, maintenant ainsi une concentration en PA dissout constante au niveau du réservoir. Par conséquent, le flux de PA à travers la membrane est constant (cinétique d'ordre zéro).
- Si la dissolution du PA est lente, le PA diffuse plus rapidement qu'il ne se solubilise et la vitesse de libération du principe actif est largement dépendante de son taux de dissolution.

Si le PA est rapidement solubilisé dans la matrice, on parle alors de système réservoir avec une source d'activité non-constante : les molécules libérées à travers la membrane ne sont pas remplacées et la concentration en PA au niveau du réservoir diminue progressivement avec le temps. Cela entraîne alors un flux de PA décroissant au cours du temps, car dépendant de la concentration restante à l'intérieur du réservoir.

Xenikakis et *al.*(192) ont par exemple utilisé l'impression 3D pour fabriquer et optimiser des patches transdermiques réservoirs.

1.2. Systèmes matriciels (ou monolithiques)

Dans les systèmes matriciels, le PA est dissous ou dispersé de manière uniforme dans une matrice polymérique contrôlant sa libération (Figure 69). Dans ces systèmes, le matériau polymère ne se dégrade pas ou peu au cours du temps. Comme pour les systèmes réservoirs, la diffusion du PA à travers le polymère est le facteur permettant de contrôler sa libération.

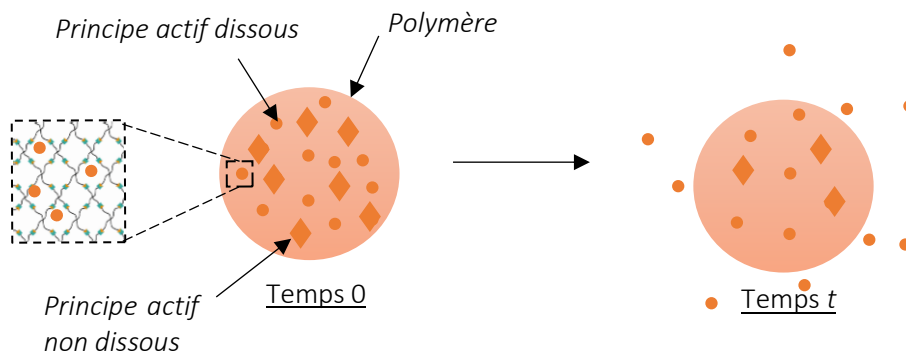


Figure 69 : Système à libération matricielle.

Les systèmes matriciels peuvent aussi être distingués soit comme « source d'activité non-constante », soit comme « source d'activité constante ». Comme pour les systèmes réservoirs, la différence repose sur la concentration initiale du PA dans la matrice, supérieure à sa solubilité dans celle-ci pour la « source d'activité constante » et inférieure dans le cas contraire (191).

Le stent œsophagien présenté en Figure 41 est un exemple de système matriciel imprimé 3D (121).

2. Systèmes chimiquement contrôlés

2.1. Systèmes bioérodibles / biodégradables

Dans ce type de système, le PA est incorporé dans une matrice polymère biodégradable et sa libération implique la décomposition progressive du polymère. Le terme « dégradation » décrit le processus de scission des chaînes de polymères, formant par clivage des fragments de chaîne. L'« érosion » est une conséquence de la dégradation et désigne la perte de matière induite par le fait que les fragments de chaîne quittent le réseau polymérique (193). Ces deux processus sont donc étroitement liés.

Les phénomènes de dégradation et d'érosion peuvent se produire aussi bien en surface que dans le cœur du système (Figure 70) (194). Au cours des phénomènes de surface, la matrice polymère est progressivement éliminée en surface, de l'extérieur vers l'intérieur, réduisant la taille de la matrice. Le processus impliquant l'intégralité ou cœur du système se produit lorsque la matrice entière est dégradée avec pénétration d'eau dans la masse du polymère. Dans ce cas, la fraction de polymère restant dans le support diminue au cours du temps, mais aucun changement significatif de la taille de la matrice ne se produit jusqu'à ce qu'elle soit presque complètement dégradée. Le PA est alors libéré de tout le volume du système. Lorsque la matrice est érodée, des phénomènes de diffusion du PA entrent alors en jeu.

Les phénomènes de dégradation et d'érosion dans le cœur du système sont considérés comme moins prévisibles que ceux de surface, plus contrôlables et reproductibles, et ne protègent pas le PA du microenvironnement (195).

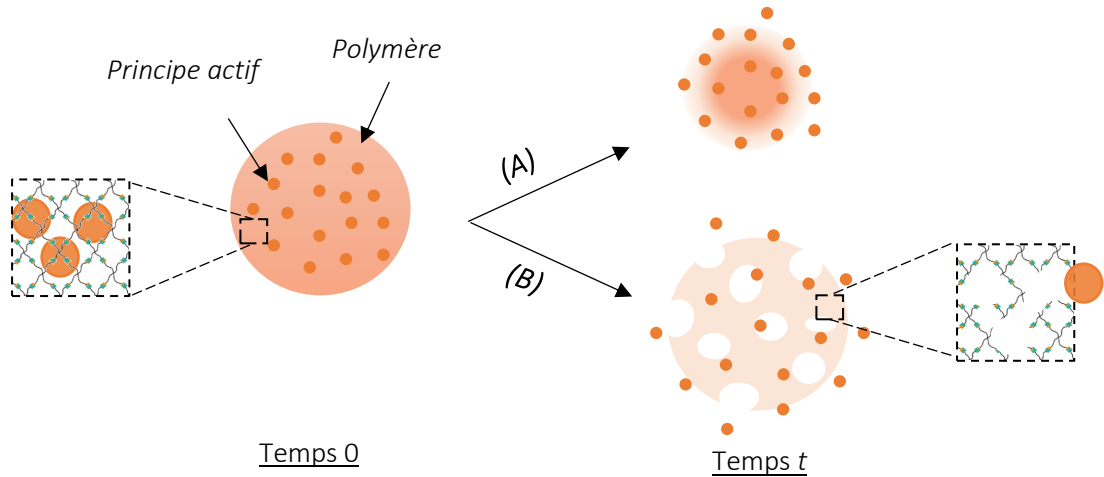


Figure 70 : Système biodégradable, (A) en surface et (B) dans le cœur du système.

De nombreux systèmes bioérodibles ont été imprimés 3D et discuté dans ce manuscrit. C'est par exemple le cas des formes pharmaceutiques à libération pulsatile illustrées Figure 32.

2.2. Systèmes à chaînes pendantes

Dans ce type de système, le PA se trouve sous forme de prodrogue : il est fixé chimiquement sur une matrice polymérique (par liaison covalente) puis libéré par clivage enzymatique ou hydrolytique, et ce, de manière contrôlée (190).



Figure 71 : Système à chaînes greffées.

He *et al.* (196), grâce à la technique SLA, ont produit des médicaments présentant ce système de libération. Pour cela, l'équipe a développé une formulation à partir d'un PA (ibuprofène) et d'une molécule présentant deux groupements réactifs : l'un peut former une liaison avec le PA, tandis que l'autre groupement chimique permet d'engendrer ou continuer un phénomène de polymérisation, afin de former des structures solides au cours du processus d'impression 3D (Figure 72).

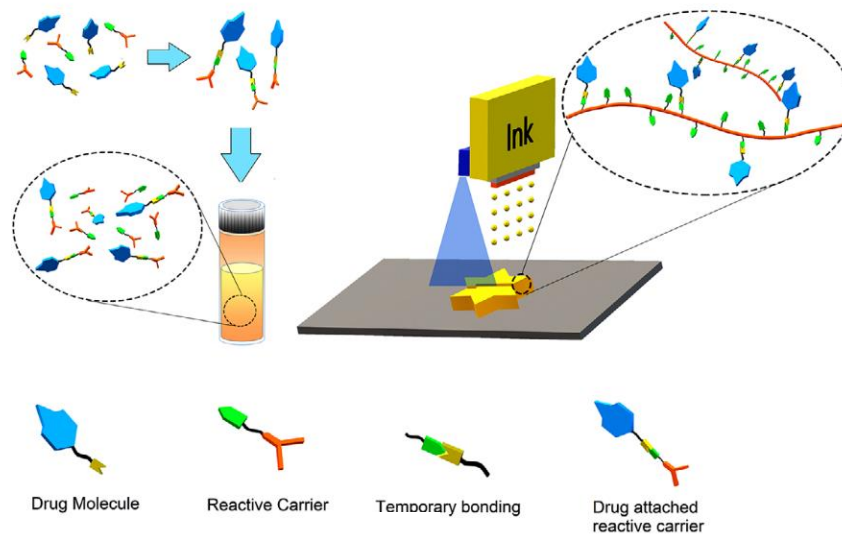


Figure 72 : Approche utilisée dans la préparation d'une prodrogue par impression 3D (196).

3. Systèmes activés par pénétration de solvant

3.1. Systèmes à gonflement contrôlé

Dans un système de libération à gonflement contrôlé, le PA est traditionnellement mélangé à des polymères hydrophiles déshydratés. Après administration, le système se retrouve exposé à un environnement aqueux. La pénétration d'eau dans le polymère provoque un gonflement du système, un relâchement du réseau polymérique et la solubilisation et libération du PA (197).

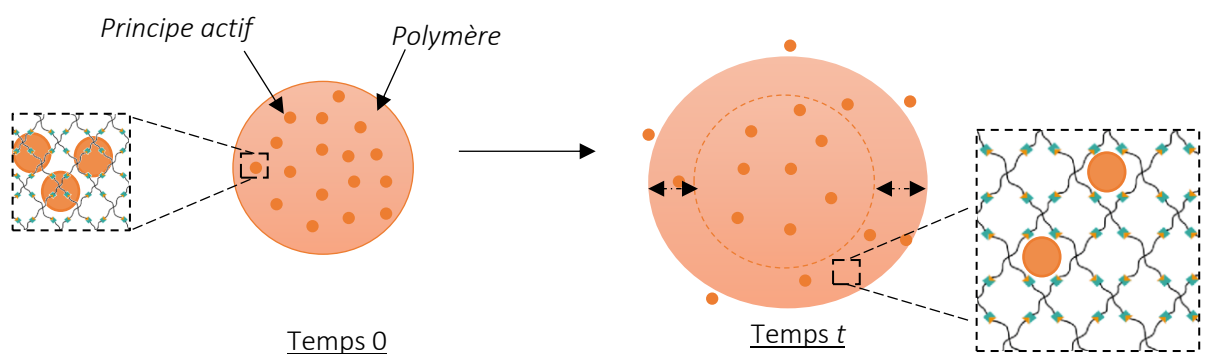


Figure 73 : Système gonflant

L'hydrogel (structures polymériques réticulées hydrogonflables) est l'exemple typique de ce type de système. L'impression 3D peut d'ailleurs être utilisée pour fabriquer et optimiser les performances de médicaments préparés à base de matrice hydrogels : en jouant sur la géométrie et la densité des médicaments imprimés, différents gonflements peuvent être obtenus, directement corrélés à la vitesse de libération du PA (198), comme illustré Figure 74.

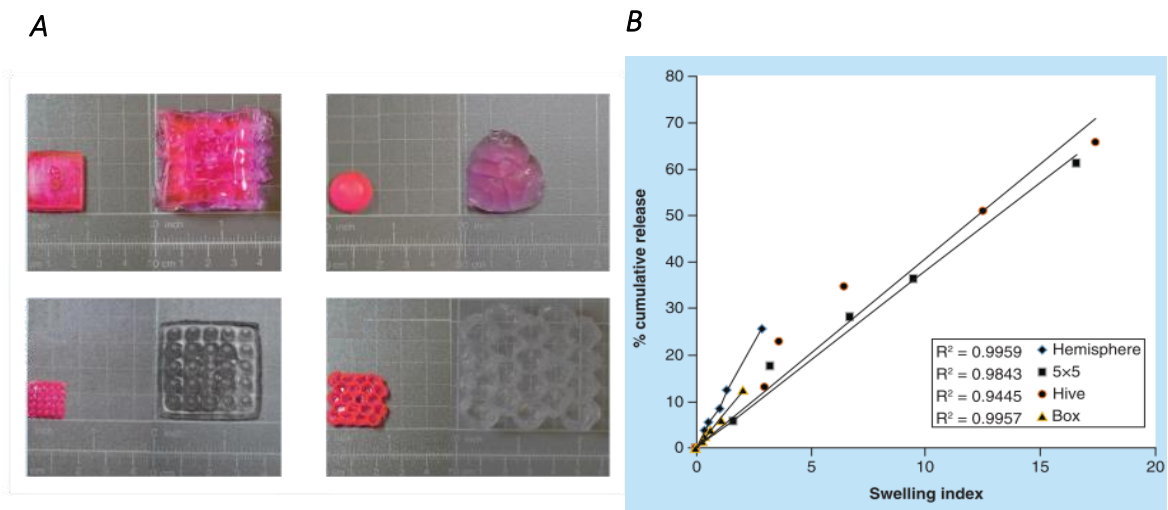


Figure 74 : (A) Images d'hydrogels imprimés en 3D et chargés en sulforhodamine B de différentes formes, avant (en haut) et après (en bas) 24 h de gonflement dans un tampon phosphate (pH 7,4), (B) corrélation entre le gonflement du comprimé et la libération du PA, depuis des hydrogels de différentes formes (198).

3.2. Systèmes contrôlés par pression osmotique

Les systèmes contrôlés par pression osmotique, aussi appelés pompes osmotiques, sont constituées d'un noyau contenant le PA et certains agents osmotiques (type NaCl ou KCl), entouré d'une enveloppe polymérique semi-perméable rigide. Cette dernière présente un ou plusieurs orifices permettant le passage de molécules vers l'extérieur. Après administration, les fluides biologiques pénètrent à l'intérieur du système, entraînant l'apparition d'une pression osmotique positive. Le noyau se dilate, ce qui pousse la solution ou suspension de PA à travers le ou les orifices, en dehors du système (199). À nouveau, l'impression 3D peut s'avérer un atout pour développer ce type de forme pharmaceutique (85), grâce par exemple au contrôle précis de la taille, forme et localisation des pores.

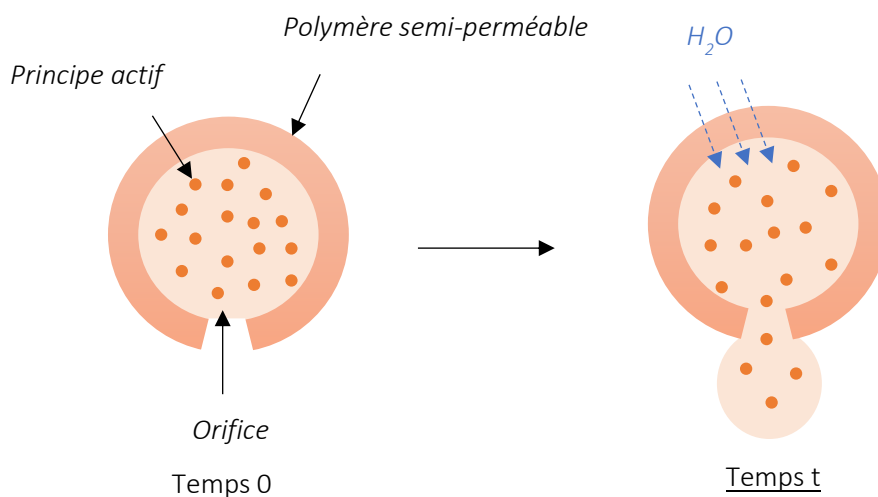


Figure 75 : Système contrôlé par pression osmotique.

4. Systèmes activés

Les systèmes activés sont des systèmes à base de polymères sensibles, qui ont la capacité de subir une altération physico-chimique en réponse à un stimulus externe. Au niveau macromoléculaire, les chaînes de polymère peuvent être modifiées de différentes manières, incluant des changements de balance hydrophile / hydrophobe, conformation, solubilité, dégradation, pH, etc. Ces modifications sont alors à l'origine d'une libération ciblée du PA. Ces systèmes peuvent être déclenchés de manière exogène ou endogène.

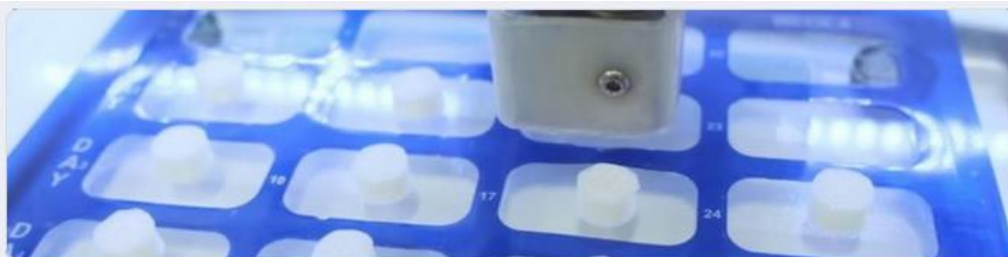
Les systèmes déclenchés de manière exogène regroupent les systèmes de libération sensibles à des stimuli apportés par l'homme, tels que des variations de température, l'apport de lumière, de rayonnements électromagnétiques, d'un champ électrique, d'ultrasons, etc. Bozuyuk *et al.* (200) ont par exemple utilisé l'impression 3D pour créer des nanoparticules de chitosan, pouvant être déplacées par rayonnement magnétique et dont la libération d'un PA (doxorubicine) est activée par rayonnements lumineux.

Les systèmes contrôlés de manière endogène répondent, au niveau de leur site d'action, à des variations de pH, de force ionique, à des phénomènes d'oxydoréductions, ou encore à la présence de certaines enzymes spécifiques (201). C'est par exemple le cas des comprimés gastrorésistants imprimés en 3D, notamment par Gioumouxouzis *et al.* (89), et présenté Figure 29 : c'est uniquement lorsque le pH environnemental augmente (lors du passage de l'estomac à l'intestin) que la libération du PA a lieu.

Comme écrit ci-dessus, plusieurs mécanismes peuvent donc être utilisés pour contrôler les cinétiques de libération d'un PA. Le développement de ces systèmes par impression 3D est l'occasion d'améliorer encore le contrôle qu'ils apportent sur la délivrance des substances actives, et ce, via des optimisations rapides et fines des nombreux paramètres du système en question.

Annexe III : Enquête d'opinion sur l'impression 3D

- Section 1 : présentation de l'étude



L'impression 3D de médicaments

Chère Consœur, Cher Confrère,

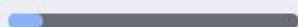
Imaginez que vous puissiez imprimer n'importe quel médicament, de pratiquement n'importe quelle forme, taille et dosage adapté à chaque patient. Imaginez encore que vous puissiez combiner plus d'un principe actif dans un seul comprimé, améliorant ainsi l'observance des patients polymédiqués. Cela pourrait bientôt être rendu possible par l'impression 3D de médicaments...

L'impression 3D est une technologie qui a émergé dans de multiples domaines depuis quelques années, et qui pourrait permettre de transformer la pratique de la Pharmacie, passant d'une approche centrée sur des traitements généralisés à la personnalisation.

Je me permets donc de vous solliciter, dans le cadre ma thèse de Pharmacie sur l'impression 3D de médicaments. Ce rapide questionnaire a pour but d'évaluer l'engouement/ l'intérêt pour une telle technologie auprès des pharmaciens acteurs de la préparation pharmaceutique en France, où la personnalisation des traitements est fréquemment nécessaire.

[Connectez-vous à Google](#) pour enregistrer votre progression. [En savoir plus](#)

Suivant



Page 1 sur 8

[Effacer le formulaire](#)

- Section 2 : population étudiée

Informations générales

Quel âge avez-vous ?

- 20 - 30 ans
- 31 - 40 ans
- 41- 50 ans
- 51- 60 ans
- 61 ans et plus

Dans quel type d'établissement exercez-vous ? *

- Centre hospitalier régional (CHR)
- Centre hospitalier universitaire (CHU)
- Pharmacie sous-traitante en préparations
- Laboratoire de recherche en galénique
- Autre : _____

Dans quelle région exercez-vous ?

- Auvergne-Rhône-Alpes
- Bourgogne-Franche-Comté
- Bretagne
- Centre-Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Hauts-de-France
- Île-de-France
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence-Alpes-Côte d'Azur
- Départements d'Outre-mer

[Retour](#)

[Suivant](#)

Page 2 sur 8

[Effacer le
formulaire](#)

- Section 3 : Section spécifique aux pharmaciens sous-traitants en préparation ou aux pharmaciens hospitaliers

Impression 3D et Pharmacie

Combien de lots de préparations sèches orales votre établissement produit-il par an ?

Votre réponse _____

Que représente la part des activités de préparation (magistrale / hospitalière) de votre établissement par rapport à son activité totale ?

0-10%
 10-20%
 20-30%
 30-40%
 40-50%
 50-60%
 60-70%
 70-80%
 80-90%
 90-100%

Actuellement, portez-vous un intérêt à l'impression 3D de médicaments ?

Oui
 Non

Quels serait pour vous les avantages de l'impression 3D de médicaments ?

Rendement de production
 Personnalisation des posologies
 Personnalisation des profils de libération
 Personnalisation des géométries
 Personnalisation des modes d'administration à certaines populations (pédiatriques, gériatriques...)
 Réduction du nombre de prises médicamenteuses
 Fiabilité des formes pharmaceutiques imprimées
 Meilleure adhésion médicamenteuse
 Approvisionnement des médicaments
 Optimisation rapide des formulations
 Développement de nouvelles formes pharmaceutiques
 Développement de nouveaux principes actifs
 Autre : _____

Quels serait pour vous les désavantages de l'impression 3D de médicaments ?

Coût matériel
 Coût humain associé
 Consommateur de temps
 Faible rendement de production
 Stabilité des formes pharmaceutiques imprimées
 Fiabilité des formes pharmaceutiques imprimées
 Manque de contrôle qualité
 Personnalisation limitée
 Autre : _____

Si vous avez coché la case « personnalisation limitée » à la question précédente, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

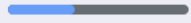
Votre réponse _____

Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacie, seriez-vous intéressé par l'achat d'une imprimante 3D pour votre activité ?

Oui
 Non

Si vous avez répondu non à la précédente question, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Votre réponse _____

[Retour](#) [Suivant](#)  Page 3 sur 8 [Effacer le formulaire](#)

- Section 4 : Section spécifique aux pharmaciens exerçant en laboratoire de recherche en galénique

Impression 3D et Pharmacie

Actuellement, portez-vous un intérêt à l'impression 3D de médicaments ?

Oui

Non

Avez-vous déjà travaillé, au cours de votre carrière, sur des projets impliquant l'impression 3D de médicaments ?

Oui

Non

Cette question s'adresse aux enseignants. Avez-vous déjà évoqué le sujet de l'impression 3D avec vos étudiants ?

Oui

Non

Je n'enseigne pas

Quels seraient pour vous les avantages de l'impression 3D de médicaments ?

Rendement de production

Personnalisation des posologies

Personnalisation des profils de libération

Personnalisation des géométries

Personnalisation des modes d'administration à certaines populations (pédiatriques, gériatriques...)

Réduction du nombre de prises médicamenteuses

Fiabilité des formes pharmaceutiques imprimées

Meilleure adhésion médicamenteuse

Approvisionnement des médicaments

Optimisation rapide des formulations

Développement de nouvelles formes pharmaceutiques

Développement de nouveaux principes actifs

Autre : _____

Quels seraient pour vous les désavantages de l'impression 3D de médicaments ?

Coût matériel

Coût humain associé

Consommateur de temps

Faible rendement de production

Stabilité des formes pharmaceutiques imprimées

Fiabilité des formes pharmaceutiques imprimées

Manque de contrôle qualité

Personnalisation limitée

Autre : _____

Si vous avez coché la case « personnalisation limitée » à la question précédente, pouvez-vous expliquer pourquoi ?

Votre réponse _____

Seriez-vous intéressé par l'achat d'une imprimante 3D pour vos activités de recherche ?

Oui

Non

[Retour](#)

[Suivant](#)

Page 4 sur 8

[Effacer le formulaire](#)

- Section 5 : Présentation d'une imprimante 3D spécifique de la production de médicaments

Exemple d'une imprimante disponible

En 2019, la société FabRx a mené une première étude clinique chez quatre enfants atteints de leucinoase, comparant l'efficacité de capsules aux dosages personnalisés et préparées de manière « conventionnelle » (préparation hospitalière) versus par impression 3D (printlet). Les thérapies imprimées 3D ont montré des taux d'efficacité moyens plus proches de la valeur cible (200 à 400 μM) et avec moins de variabilité (Figure ci-dessous).

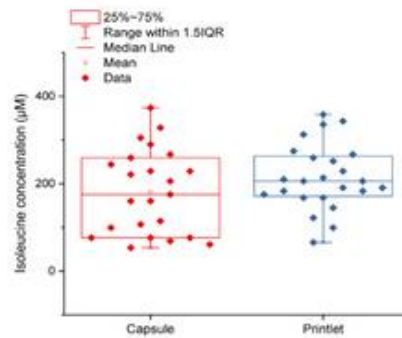


Figure 1: Taux sanguins d'isoleucine obtenus après administration de capsules préparées extemporanément et de formes pharmaceutiques imprimées 3D. Goyanes, A. et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int. J. Pharm.* 567, 118497 (2019)

Début 2020, la société FabRx a lancé M3DIMAKER™, la première imprimante 3D de médicaments personnalisés. Cette imprimante 3D s'accompagne de procédures avancées de contrôle qualité en ligne. Selon le médicament fabriqué, la préparation de 28 imprimés peut être effectuée en environ 8 minutes.



Figure 2: Imprimante M3DIMAKER®

Dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacie, seriez-vous intéressé par ce type de technologie pour vos activités ?

*

- Oui
- Non

Retour

Suivant

Page 5 sur 8

Effacer le
formulaire

- Section 6 : Apports et applications de la technologie présentée – Si réponse à la section 5 positive

Exemple d'une imprimante disponible

Quels seraient les apports d'une telle technologie ?

Meilleur rendement de production

Diminution des coûts de fabrication

Meilleure prise en charge des patients

Amélioration du système qualité

Diversification des activités

Autre : _____

Pour quelles applications pensez-vous pouvoir utiliser cette technologie ?

Pédiatriques

Gériatriques

Maladies rares

Tout type de patients et de pathologies

Développement de médicaments

Essais cliniques

Autre : _____

Retour Suivant Page 6 sur 8 Effacer le formulaire

- Section 7 : Freins de la technologie présentée – Si réponse à la section 5 négative

Exemple d'une imprimante disponible

Quels sont, pour vous, les freins à cette nouvelle technologie ?

Difficulté de la technologie

Manque de solution concrète dans le domaine

Moindre rendement de production

Augmentation des coûts de fabrication

Manque de fiabilité de la technique

Absence d'impact sur les patients

Impact négatif sur les patients

Nécessité de former le personnel

Autre : _____

Retour Suivant Page 7 sur 8 Effacer le formulaire

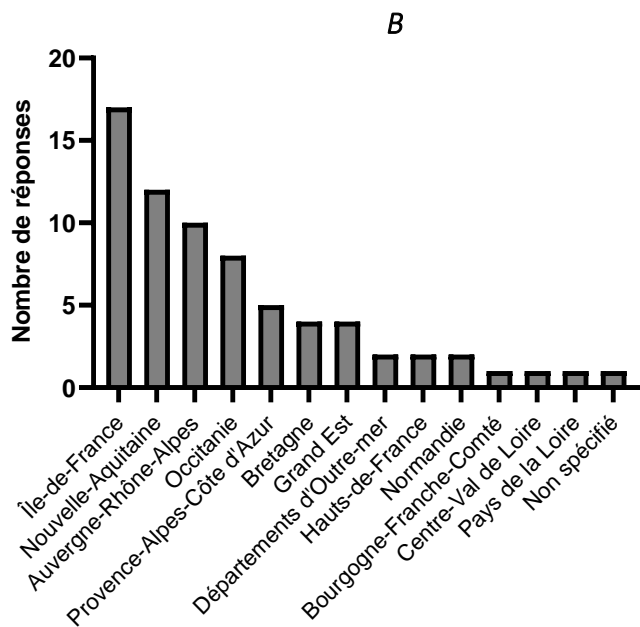
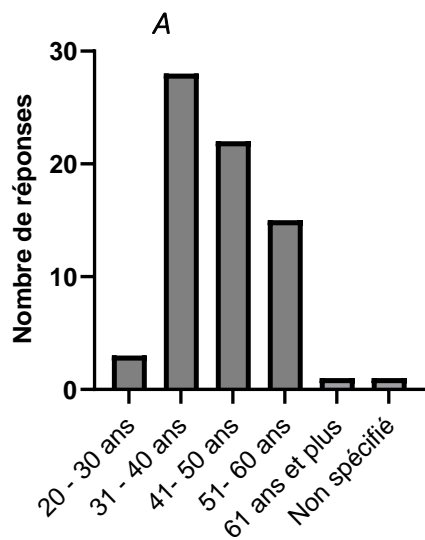
- Section 8 : remerciement

Merci pour votre aide précieuse !

Ophélie Gastineau

Retour Envoyer Page 8 sur 8 Effacer le formulaire

Annexe IV : Âge (A) et région d'exercice (B) des répondants de l'enquête (n=70)



Annexe V : Nombre de lots de formes orales sèches préparés et intérêt pour l'achat d'une imprimante 3D

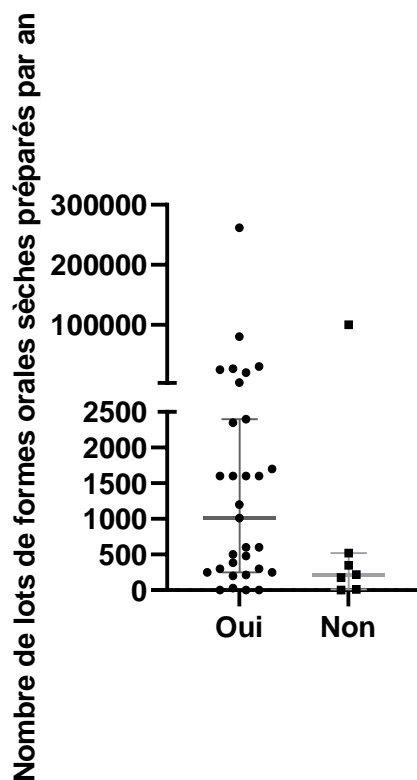


Figure 76 : Intérêt porté par les pharmaciens (hospitaliers, sous-traitants en préparation ou « autres ») pour l'achat d'une imprimante 3D, dans l'hypothèse d'une réglementation ANSM autorisant la production et la dispensation de médicaments imprimés 3D par les PUI / préparatoires de pharmacies (oui ou non), en fonction du nombre de lots de formes orales sèches préparés par an par l'établissement dans lesquels ils exercent. Médiane et interquartile (n=38).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- **D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- **D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- **D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé :

Depuis l'approbation par la FDA du premier comprimé produit par impression 3D en 2015, l'intérêt pour cette technologie n'a cessé de croître dans le domaine pharmaceutique. L'objectif de ce manuscrit est de fournir un état de l'art des perspectives nouvelles apportées par l'impression 3D de médicaments, mais aussi des défis auquel elle doit faire face avant de pouvoir s'imposer comme une technologie pharmaceutique viable. Au-delà de ses fonctions connues de prototypage rapide l'impression 3D offre sur certains aspects des avantages considérables par rapport à la fabrication traditionnelle de médicaments. Elle permet, par exemple, de fabriquer des géométries complexes pour obtenir des cinétiques de libération de PA variées ou d'adapter la forme d'implants pharmacoactifs à l'anatomie des patients. De fait, l'impression 3D pourrait provoquer un changement de paradigme dans le monde pharmaceutique, permettant de passer du dogme « un médicament pour tous », à la production de médicaments personnalisés, à la demande. Cependant, plusieurs défis, de natures techniques, économiques et réglementaires doivent être surmontés afin que cette technologie puisse être réellement utilisée à des fins de production pharmaceutique. La question du contrôle qualité des médicaments imprimés est également cruciale et une évolution de l'approche actuelle de la qualité sûrement nécessaire. Dans le but d'évaluer l'attractivité que l'impression 3D représente, et plus particulièrement du point de vue de la personnalisation des traitements, une enquête d'opinion a été menée auprès des pharmaciens acteurs de la préparation (magistrale ou hospitalière). Celle-ci a révélé que dans un cadre réglementaire favorable, une majorité des pharmaciens interrogés semble prête à adopter l'impression 3D comme technique de production de médicaments, dans des domaines thérapeutiques variés.

Mot-clés :

- Impression 3D
- Système de délivrance de médicaments
- Fabrication additive
- Innovation
- Médecine personnalisée
- Enquête
- Formes pharmaceutiques uniques