



**HAL**  
open science

# Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches

Yanis Gueche

► **To cite this version:**

Yanis Gueche. Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches. Autre. Université Montpellier, 2021. Français. NNT : 2021MONTG033 . tel-03419619

**HAL Id: tel-03419619**

**<https://theses.hal.science/tel-03419619v1>**

Submitted on 8 Nov 2021

**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.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Génie des Procédés

École doctorale : GAIA Biodiversité, Agriculture, Alimentation, Environnement, Terre, Eau  
Filière Agroressources, Procédés, Aliments, Bioproduits

Unité de recherche ICGM UMR 5253

**Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la  
conception et le développement de formes  
pharmaceutiques orales sèches.**

**Présentée par Yanis Abdelhamid GUECHE  
Le 1 Octobre 2021**

**Sous la direction de Bernard BATAILLE**

**Devant le jury composé de**

Sophie FULLANA-GIROD, Professeur des universités, Université de Toulouse III

Bernard BATAILLE, Professeur des universités, Université de Montpellier

Ian SOULAIROL, Maître de conférences, Université de Montpellier

Eric BEYSSAC, Professeur des universités, Université de Clermont-Auvergne

Jean-Marie DEVOISSELLE, Professeur des universités, Université de Montpellier

Martial SAUCEAU, Maître-assistant, IMT Mines Albi

Jean ALIE, Docteur, Sanofi Montpellier

Présidente, Rapporteur

Directeur

Encadrant

Rapporteur

Examineur

Examineur

Membre invité



**UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER**



## Dédicace

À la mémoire de mon grand-père « Mourad », mon grand-oncle « Moncef » et tous ceux qui nous ont quittés.

À ma Mami, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

À mes parents, Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir aidé à grandir et à me réaliser.  
Avec tout mon amour.

À mon frère, Merci d'avoir été un exemple pour moi et de m'avoir soutenu durant toutes ces années d'études.

À toute ma famille : tantes, oncles, cousines et cousins ; avec mes pensées les plus affectueuses.

À mes amis de toujours « Ilyes » pour avoir été une oreille attentive malgré la distance et « Walid » pour avoir été présent pour moi durant ces trois dernières années A nos futures aventures !

À mes fidèles acolytes « Montpelliérains » : Chaouki pour avoir rythmé ces années de thèse aux sonorités coréennes, Nyny pour avoir édulcoré mon quotidien avec ta personnalité pétillante, et Sam pour ton soutien inconditionnel et ta joie de vivre australienne.

À mes amis d'ici et d'ailleurs, en particulier Mondher, Yanis et Lola, pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

À tous mes proches, amis et collègues, Merci pour vos encouragements.

À Montpellier, pour m'avoir adopté il y a trois ans. Tu fus une belle surprise !

Aux playlists Spotify, pour m'avoir offert une jolie bande sonore pour cette thèse.

*The Show must go on !*

## Résumé

Le frittage laser sélectif (SLS) est une technique d'impression 3D basée sur la consolidation de particules de poudre grâce à l'énergie du laser. Ce procédé a montré un grand intérêt en médecine personnalisée.

A ce titre, ce projet de thèse a pour objectif d'explorer les possibilités et les limites de la technologie SLS dans le cadre de la conception et du développement de formes pharmaceutiques orales sèches en utilisant la copovidone comme matière première.

Ce travail s'est articulé autour de quatre axes :

- Démontrer la possibilité de produire des imprimés pharmaceutiques à l'aide d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub>.
- Déterminer les propriétés physicochimiques des matériaux pharmaceutiques déterminantes pour leur imprimabilité et les caractéristiques des formes orales sèches.
- Définir les paramètres critiques de la SLS pouvant influencer l'imprimabilité des poudres et les propriétés des formes orales sèches imprimées.
- Rechercher des excipients permettant d'optimiser le procédé SLS.

Les différents résultats obtenus au cours de cette étude montrent l'aptitude d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub> pour fabriquer des formes orales sèches sans recours à un amplificateur d'absorbance tout en garantissant la stabilité thermique des principes actifs. Les propriétés des poudres qui influent sur l'imprimabilité sont notamment l'écoulement et l'absorbance, mais d'autres, comme la compacité, peuvent également affecter les propriétés des imprimés (leur porosité). Pour une poudre donnée, il est possible d'optimiser les paramètres d'impression (puissance du laser, vitesse de balayage et épaisseur de couche) afin de maximiser le rendement d'impression et personnaliser les propriétés des imprimés (dose et vitesse de dissolution) en appliquant un plan d'expériences dans une dynamique de *Quality by Design*. La température de chauffage est un paramètre déterminant pour l'imprimabilité et doit être optimale afin de prévenir le phénomène de *curling* (courbure). Cette température optimale dépend des propriétés thermiques du polymère et peut être réduite suite à l'introduction de principes actifs ou d'excipients aux propriétés plastifiantes. Dans cette étude, cela a été démontré avec les acides dicarboxyliques, en particulier l'acide succinique. La maîtrise de ces aspects techniques est nécessaire afin d'optimiser le processus de frittage laser sélectif et accélérer son déploiement dans le paysage pharmaceutique.

**Mots-clés :** impression 3D, frittage laser sélectif, copovidone, imprimabilité, formes orales sèches, plastifiants.

## Abstract

Selective laser sintering (SLS) is a 3D printing technique based on the consolidation of powder particles using laser energy. This process has shown great interest in personalized medicine.

As such, this thesis project aims to explore the possibilities and limitations of the SLS technology in the design and development of pharmaceutical solid oral forms using copovidone as raw material.

This work focused on four areas:

- Demonstrate the feasibility of producing pharmaceutical forms using a CO<sub>2</sub> laser SLS printer.
- Determine the physicochemical properties of pharmaceutical materials crucial for their printability and the characteristics of solid oral forms.
- Define the critical SLS parameters that can influence the printability of powders and the properties of printed solid oral forms.
- Screen excipients allowing the optimization of the SLS process.

The results obtained during this study show the ability of a CO<sub>2</sub> laser SLS printer to manufacture solid oral forms without the use of an absorbance enhancer while guaranteeing the thermal stability of the active ingredients. Powder properties that affect printability include flowability and absorbance, but others, such as compactness, can also affect the properties of the printed forms (their porosity). For a given powder, it is possible to optimize the printing parameters (laser power, scan speed and layer thickness) to maximize the printing yield and personalize the properties of the printed forms (dose and dissolution rate) by applying a design of experiments in a Quality by Design dynamic. The heating temperature is an important parameter for printability and must be optimal in order to prevent curling. This optimal temperature depends on the thermal properties of the polymer and can be reduced following the introduction of active ingredients or excipients with plasticizing properties. In this study, this was demonstrated with dicarboxylic acids, and in particular with succinic acid. The understanding of these technical aspects is necessary to optimize the selective laser sintering process and accelerate its deployment in the pharmaceutical landscape.

**Keywords:** 3D printing, selective laser sintering, copovidone, printability, solid oral forms, plasticizers.

## Remerciements

Cette thèse a été financée par le programme de bourses d'excellences Algériennes, je tiens donc à remercier le Ministère Algérien de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour cette opportunité qui m'a été accordée.

Je profite de cette espace de liberté qui m'est donné pour remercier également :

- Professeur **Bernard BATAILLE**, Professeur des Universités au laboratoire de Pharmacie Galénique et Génie Pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, pour votre accueil au sein de votre laboratoire, votre confiance pour mener à bien ce travail de thèse, vos encouragements et précieux conseils et enfin votre patience, particulièrement pour la finalisation de ce document.
- Docteur **Ian SOULAIROL**, Maître de Conférences au Laboratoire de Pharmacie Galénique et Génie Pharmaceutique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier et Praticien des hôpitaux au CHU de Nîmes, pour son encadrement, sa disponibilité, ses connaissances qu'il m'a fait partager ainsi que l'indépendance qu'il m'a accordé pour mener à bien ce travail dans les meilleures conditions.
- Professeur **Sophie FULLANA-GIROD**, Professeur des universités à l'Université de Toulouse III et Professeur **Eric BEYSSAC**, Professeur des universités à l'Université de Clermont-Auvergne, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ma thèse en acceptant d'en être les rapporteurs.
- Professeur **Jean-Marie DEVOISSELLE**, Professeur des universités à l'Université de Montpellier et Docteur **Martial SAUCEAU**, Maître-assistant à l'Ecole des Mines d'Albi, d'avoir accepté de participer au jury en qualité d'examineurs.
- Docteur **Jean ALIE**, Responsable de la plateforme « Caractérisation de l'état solide et Impression 3D » au Laboratoire Sanofi Montpellier Recherche, d'avoir accepté notre invitation pour participer à la soutenance de cette thèse.
- Docteur **Noelia M. SANCHEZ-BALLESTER**, pour tes encouragements, tes connaissances en physicochimie que tu m'as transmises, ton suivi au quotidien, ton aide pour la rédaction et pour avoir été une colocataire du bureau sympathique.
- **Adrien AUBERT**, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience notamment lors de la maintenance de la SnowWhite.
- **Marie Claire BARBEZ**, pour ton aide précieuse notamment dans les démarches administratives et commandes de produits.

- Docteur **Rihab BENABBAS**, pour ton soutien et ton aide précieuse tout au long de ma thèse.
- L'ensemble des étudiants que j'ai côtoyé au sein du laboratoire et plus particulièrement **Franck, Sylvain, Lola et Imane**, pour nos échanges scientifiques et l'environnement familial que vous m'avez offert.
- Les membres de mon comité de suivi de thèse, le Professeur **Denis BOUYER** et le Docteur **Sylvie BEGU**, pour vos nombreux conseils et critiques prodigués qui ont permis d'enrichir ce travail.
- Docteur **Coline PINESE** et **Stéphane DEJEAN**, pour leurs connaissances techniques en impression 3D qui m'ont permis de débiter cette thèse.
- Docteur **Anne AUBERT**, pour votre gentillesse et pour m'avoir permis d'utiliser la DSC tout au long de ce travail de thèse.
- Docteur **Jean-Christophe ROSSI**, pour vos connaissances en HPLC et votre contribution à ce travail de recherche.
- Docteur **Laurent LECLERCQ**, pour votre participation aux travaux de ma première publication scientifique.
- **Thomas CACCIAGUERRA**, pour sa contribution à cette thèse notamment par la réalisation des clichés MEB.
- Toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail de recherche, que je n'ai pas citées mais que je n'oublie pas.

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Résumé</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>Remerciements</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>Liste des figures</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>Liste des tableaux</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>Liste des abréviations</b> .....  | <b>17</b> |
| <br>   |           |
| <b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....   | <b>21</b> |
| <br>   |           |
| <b>PARTIE I – ETAT DE L’ART</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>I. IMPRESSION 3D : TECHNIQUES UTILISEES ET APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES</b> ..... | <b>30</b> |
| I.1. Généralités .....   | 30        |
| I.1.1. Principe de l’impression 3D .....   | 30        |
| I.1.2. Bref historique de l’impression 3D .....                                      | 30        |
| I.1.3. Classification des techniques d’impression 3D .....                           | 31        |
| I.2. Techniques d’impression 3D explorées en recherche pharmaceutique .....          | 33        |
| I.2.1. Impression par jet d’encre .....  | 33        |
| I.2.2. Impression par jet de liant .....   | 34        |
| I.2.3. Dépôt de filament fondu.....  | 35        |
| I.2.4. Frittage laser sélectif .....   | 37        |
| I.2.5. Stéréolithographie .....  | 37        |
| I.2.6. Extrusion semi-solide.....  | 39        |
| I.2.7. Avantages et inconvénients.....   | 40        |
| I.3. Applications pharmaceutiques et médicales de l’impression 3D.....               | 41        |
| I.3.1. Pharmacie.....  | 41        |
| I.3.1.1. Médecine personnalisée.....   | 41        |
| I.3.1.1.1. Formes orales sèches.....   | 42        |
| I.3.1.1.1.1. Personnalisation de dose.....   | 47        |
| I.3.1.1.1.2. Personnalisation de la libération du PA .....                           | 47        |
| I.3.1.1.1.3. Associations de principes actifs.....                                   | 50        |
| I.3.1.1.1.4. Pédiatrie .....   | 52        |
| I.3.1.1.1.5. Gériatrie .....   | 54        |
| I.3.1.1.1.6. Les orodispersibles .....   | 54        |
| I.3.1.1.2. Autres formes galéniques.....   | 55        |
| I.3.1.1.3. Dispositifs médicaux .....  | 56        |
| I.3.1.2. Développement pharmaceutique .....  | 57        |
| I.3.1.3. Médecine décentralisée et bénéfiques économiques.....                       | 58        |
| I.3.2. Autres domaines de la santé .....   | 59        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| I.3.2.1.    | Dentisterie .....  | 59        |
| I.3.2.2.    | Modèles anatomiques .....  | 59        |
| I.3.2.3.    | Tissus et organes.....   | 60        |
| I.3.3.      | Impression 4D .....  | 61        |
| I.4.        | Défis de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique.....                     | 62        |
| I.4.1.      | Aspects réglementaires.....  | 62        |
| I.4.2.      | Aspects techniques.....  | 64        |
| I.4.3.      | Pratique clinique .....  | 66        |
| <b>II.</b>  | <b>FRITTAGE LASER SELECTIF : PROCEDE ET MATERIAUX.....</b>                       | <b>69</b> |
| II.1.       | Procédé .....  | 69        |
| II.1.1.     | Fusion de lit de poudre.....   | 69        |
| II.1.2.     | Description du procédé de frittage laser sélectif.....                           | 69        |
| II.1.3.     | Composition d'une imprimante SLS .....   | 70        |
| II.1.3.1.   | Système de dépôt de poudre .....   | 70        |
| II.1.3.2.   | Laser.....   | 70        |
| II.2.       | Paramètres critiques du processus SLS .....                                      | 71        |
| II.2.1.     | Température de chauffage .....   | 71        |
| II.2.2.     | Densité d'énergie.....   | 73        |
| II.2.2.1.   | Vitesse de balayage .....  | 73        |
| II.2.2.2.   | Espacement de balayage.....  | 74        |
| II.2.3.     | Epaisseur de couche.....   | 75        |
| II.2.4.     | Durée de temporisation.....  | 75        |
| II.2.5.     | Orientation de la pièce à imprimer.....  | 75        |
| II.3.       | Poudres pour SLS .....   | 76        |
| II.3.1.     | Diversité des matériaux .....  | 76        |
| II.3.2.     | Entre imprimabilité et pièces imprimées avec les caractéristiques désirées ..... | 78        |
| II.4.       | Propriétés extrinsèques critiques des poudres pour SLS .....                     | 78        |
| II.4.1.     | Taille et forme des particules.....  | 78        |
| II.4.1.1.   | Forme des particules.....  | 78        |
| II.4.1.2.   | Taille des particules et granulométrie.....                                      | 79        |
| II.4.2.     | Ecoulement et compacité .....  | 82        |
| II.4.2.1.   | Ecoulement.....  | 82        |
| II.4.2.1.1. | Ecoulement et granulométrie .....  | 82        |
| II.4.2.1.2. | Caractérisation de l'écoulement.....   | 83        |
| II.4.2.2.   | Compacité.....   | 84        |
| II.4.2.2.1. | Définition de la densité de compactage et son impact en SLS.....                 | 84        |
| II.4.2.2.2. | Compacité et granulométrie.....  | 85        |
| II.4.2.2.3. | Effet de la compacité sur les propriétés des pièces imprimées .....              | 86        |
| II.4.2.2.4. | Caractérisation de la compacité .....  | 86        |
| II.5.       | Propriétés intrinsèques critiques des poudres pour SLS .....                     | 86        |

|  |            |
|--|------------|
| II.5.1. Propriétés optiques.....   | 87         |
| II.5.1.1. Absorbance.....  | 87         |
| II.5.1.2. Profondeur de pénétration optique.....   | 88         |
| II.5.1.3. Caractérisation des propriétés optiques .....                                      | 89         |
| II.5.2. Propriétés thermiques .....  | 89         |
| II.5.2.1. Principes de consolidation en SLS .....  | 89         |
| II.5.2.2. Fusion .....   | 90         |
| II.5.2.3. Conductivité thermique .....   | 91         |
| II.5.3. Propriétés rhéologiques.....   | 92         |
| II.5.3.1. Tension superficielle à l'état fondu .....   | 92         |
| II.5.3.2. Viscosité à l'état fondu.....  | 92         |
| II.5.4. Solidification.....  | 93         |
| II.5.4.1. Refroidissement et cristallisation.....  | 93         |
| II.5.4.2. Rétraction .....   | 94         |
| II.5.5. Fenêtre de frittage.....   | 94         |
| II.5.6. Caractérisation thermique.....   | 96         |
| II.6. Cas des polymères amorphes.....  | 96         |
| II.7. Recyclage de la poudre.....  | 97         |
| <b>III. FRITTAGE LASER SELECTIF DE FORMES ORALES SECHES.....</b>                             | <b>100</b> |
| III.1. Vue d'ensemble de l'état de l'art.....  | 100        |
| III.2. Equipements et matériaux utilisés .....   | 104        |
| III.2.1. Imprimantes et paramètres d'impression.....   | 104        |
| III.2.2. Matières premières .....  | 104        |
| III.2.2.1. Polymères .....   | 104        |
| III.2.2.2. Amplificateurs d'absorbance .....   | 105        |
| III.2.2.3. Principes actifs.....   | 105        |
| III.2.2.4. Diluants et autres composés.....  | 106        |
| III.3. Modulation de la structure des FOS imprimés en SLS.....                               | 106        |
| III.3.1. Modulation de la macrostructure.....  | 106        |
| III.3.2. Modulation de la microstructure.....  | 107        |
| III.3.2.1. Porosité des imprimés SLS .....   | 107        |
| III.3.2.2. Paramètres d'impression et de formulation critiques pour la porosité en SLS ..... | 108        |
| III.3.3. Triade porosité-propriétés mécaniques-dissolution .....                             | 109        |
| III.3.3.1. Propriétés mécaniques .....   | 109        |
| III.3.3.2. Dissolution.....  | 110        |
| III.4. Dispersions solides amorphes.....   | 111        |
| III.5. Applications en médecine personnalisée .....  | 113        |
| III.5.1. Modulation de la dose .....   | 113        |
| III.5.2. Imprimés orodispersibles (ODP).....   | 113        |
| III.5.3. Imprimés à libération contrôlée.....  | 114        |

|   |            |
|---|------------|
| III.5.4. Association de principes actifs .....            | 115        |
| III.5.5. Amélioration de l'observance thérapeutique ..... | 115        |
| III.6. Limites techniques de la SLS .....                 | 115        |
| III.6.1. Imprimabilité des poudres pharmaceutiques .....  | 115        |
| III.6.2. Stabilité thermique.....                         | 116        |
| III.6.3. La nécessité d'un post-traitement .....          | 117        |
| III.6.4. Recyclage de la poudre.....                      | 117        |
| III.7. Contrôle qualité des FOS imprimées par SLS .....   | 118        |
| III.8. Place du Quality by Design (QbD) en SLS .....      | 118        |
| <b>REFERENCES.....</b>                                    | <b>120</b> |

**PARTIE II – FRITTAGE LASER SELECTIF DE FORMES ORALES SECHES CONTENANT DE LA COPOVIDONE ET DU PARACETAMOL A L'AIDE D'UN LASER CO<sub>2</sub>..... 139**

**I. Introduction ..... 144**

**II. Materials & Methods..... 147**

|  |     |
|--|-----|
| II.1. Physicochemical characterization of powders .....                              | 147 |
| II.1.1. Scanning electron microscopy (SEM) .....                                     | 147 |
| II.1.2. Preparation of mixtures.....   | 147 |
| II.1.3. Laser granulometry .....   | 148 |
| II.1.4. Study of flowability and compactness .....                                   | 148 |
| II.1.5. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) .....                         | 149 |
| II.2. Printing of SODFs .....  | 149 |
| II.3. Characterization of the printed SODFs.....                                     | 150 |
| II.3.1. Differential scanning calorimetry (DSC).....                                 | 150 |
| II.3.2. X-ray powder diffraction (XRPD).....   | 150 |
| II.3.3. Weight, dimensions and mechanical strength of the printed SODFs.....         | 150 |
| II.3.4. Disintegration time of the printed SODFs .....                               | 151 |
| II.3.5. Drug content of the printed SODFs .....                                      | 151 |
| II.3.6. Size Exclusion Chromatography – Multi Angle Light Scattering (SEC-MALS)..... | 151 |
| II.3.7. Drug release of the printed SODFs.....                                       | 152 |

**III. Results & Discussion ..... 152**

|  |     |
|--|-----|
| III.1. Physicochemical characterization of powders ..... | 152 |
| III.1.1. Particle morphology and size distribution ..... | 152 |
| III.1.2. Study of flowability and compactness.....       | 154 |
| III.1.3. Infrared absorbance .....                       | 156 |
| III.2. Printing of SODFs .....                           | 157 |
| III.3. Characterization of the printed SODFs.....        | 159 |
| III.3.1. Differential scanning calorimetry.....          | 159 |
| III.3.2. XRPD .....                                      | 162 |
| III.3.3. Properties of the printed SODFs.....            | 164 |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| <b>IV. Conclusions.....</b>           | <b>169</b> |
| <b>References.....</b>                | <b>171</b> |
| <b>Supplementary Information.....</b> | <b>176</b> |

**PARTIE III – UNE APPROCHE QBD POUR EVALUER L'EFFET DES PARAMETRES DU FRITTAGE LASER SELECTIF SUR L'IMPRIMABILITE ET LES PROPRIETES DES FORMES ORALES SECHES**

|  |            |
|--|------------|
| <b>.....</b>   | <b>179</b> |
| <b>I. Introduction .....</b>   | <b>184</b> |
| <b>II. Materials and methods .....</b>   | <b>186</b> |
| II.1. Materials .....  | 186        |
| II.2. Methods .....  | 186        |
| II.2.1. Printing of solid oral forms .....   | 186        |
| II.2.2. Design of experiments .....  | 187        |
| II.2.3. Characterization of the printed SOFs (weight, dimensions, hardness, disintegration time) .....                       | 189        |
| II.2.4. Dissolution studies.....   | 189        |
| II.2.5. Scanning electron microscopy (SEM) .....   | 189        |
| II.2.6. Drug content in the printed SOFs .....   | 189        |
| II.2.7. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) .....   | 190        |
| II.2.8. X-ray powder diffraction (XRPD).....   | 190        |
| <b>III. Results and discussion.....</b>  | <b>190</b> |
| III.1. Effect of heating temperature on powder printability and SOFs properties .....  | 190        |
| III.2. Study of the effect of process parameters on powder printability and SOFs properties .....                            | 193        |
| III.2.1. Analysis of variance (ANOVA) .....  | 194        |
| III.2.2. Model diagnostics.....  | 195        |
| III.2.3. Effect of process parameters on printability .....  | 198        |
| III.2.4. Effect of process parameters on height.....   | 200        |
| III.2.5. Effect of process parameters on weight, hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 min..... | 202        |
| III.3. Physicochemical characterization of the printed SOFs.....   | 206        |
| III.3.1. Porosity of the printed SOFs .....  | 206        |
| III.3.2. Drug content in the printed SOFs .....  | 207        |
| III.3.3. FTIR analysis .....   | 208        |
| III.3.4. XRPD analysis .....   | 209        |
| III.4. Optimization test.....  | 210        |
| <b>IV. Conclusion .....</b>  | <b>212</b> |
| <b>References.....</b>   | <b>214</b> |
| <b>Supplementary information .....</b>   | <b>218</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>PARTIE IV – ÉTUDE DE L'EFFET PLASTIFIANT POTENTIEL DES ACIDES DICARBOXYLIQUES POUR LA PRODUCTION DE FORMES ORALES SECHES CONTENANT DE LA COPOVIDONE ET DE L'IBUPROFENE PAR FRITTAGE LASER SELECTIF .....</b> | <b>219</b> |
| <b>I. Introduction .....</b>  | <b>224</b> |
| <b>II. Material and Methods .....</b>   | <b>226</b> |
| II.1. Materials .....   | 226        |
| II.2. Methods .....   | 227        |
| II.2.1. Preparation of mixtures.....  | 227        |
| II.2.2. Printing of solid oral forms.....   | 227        |
| II.2.3. Differential scanning calorimetry (DSC).....  | 228        |
| II.2.4. Thermogravimetric analysis (TGA).....   | 229        |
| II.2.5. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) .....  | 229        |
| II.2.6. X-ray powder diffraction (XRPD) .....   | 229        |
| II.2.7. Weight, hardness and disintegration time of the sintered SOFs.....  | 229        |
| II.2.8. Drug release of the sintered SOFs .....   | 230        |
| II.2.9. Drug content of the sintered SOFs.....  | 230        |
| <b>III. Results and discussion .....</b>  | <b>230</b> |
| III.1. Thermal analysis.....  | 231        |
| III.2. FTIR analysis.....   | 236        |
| III.3. Solid state analysis.....  | 242        |
| III.4. Characterisation of the sintered SOFs .....  | 245        |
| III.5. Drug degradation evaluation.....   | 248        |
| III.6. Mechanisms of plasticization in SLS.....   | 249        |
| <b>IV. Conclusion .....</b>   | <b>251</b> |
| <b>References .....</b>   | <b>253</b> |
| <b>Supplementary information .....</b>  | <b>259</b> |
| <br>  |            |
| <b>CONCLUSION GENERALE .....</b>  | <b>261</b> |
| <br>  |            |
| <b>Résumé.....</b>  | <b>275</b> |
| <b>Abstract.....</b>  | <b>276</b> |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1. Séquence générale d'un processus d'impression 3D [1].....   | 30 |
| Figure 2. Têtes d'impression par jet d'encre: (a) thermique, (b) piézoélectrique [2]. .....   | 34 |
| Figure 3. Schéma d'une imprimante par jet de liant [2].....   | 35 |
| Figure 4. Schéma d'une imprimante FDM [2].....  | 36 |
| Figure 5. Schéma d'une imprimante SLS [2].....  | 37 |
| Figure 6. Schéma d'une imprimante SLA [2].....  | 38 |
| Figure 7. Schéma d'une imprimante SSE [2].....  | 39 |
| Figure 8. Imprimés de théophylline à dosages croissants fabriqués par FDM [39].....   | 47 |
| Figure 9. (a) imprimés de paracétamol de différentes géométries fabriqués par FDM, (b) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométries et à surface constante, (c) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométrie et à ratio surface/volume constant, (d) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométrie et à masse constante [42]. ..... | 48 |
| Figure 10. (a) images par tomodensitométrie d'imprimés de théophylline produits à différent taux de remplissage, (b) profils de libération d'imprimés de théophylline produits à différent taux de remplissage (bleu : 25%, rouge : 50%, vert : 75%, mauve : 100%, noire : comprimés obtenus par moulage injection) [43]. .....   | 49 |
| Figure 11. (a) design d'imprimés gastro-résistants de théophylline fabriqués avec des enveloppes d'épaisseur différente, (b) profils de libération d'imprimés gastro-résistants de théophylline fabriqués avec des enveloppes d'épaisseur différente [46].....  | 50 |
| Figure 12 Les différentes technologies et approches pour l'impression 3D de polypills [49]. .....   | 51 |
| Figure 13. Schéma de la structure du polypill à 3 PA (captopril, glipizide, nifédipine) [50].....   | 52 |
| Figure 14. (a) Imprimés d'isoleucine à mâcher imprimés par SSE, à différents dosages et avec différentes couleurs/saveurs [54], (b) Imprimés d'indométacine imprimés par FDM imitant les bonbons Starmix® [55]. ...   | 53 |
| Figure 15. Anneaux contraceptifs de différentes formes (O, Y, M) imprimés en FDM [63]. .....  | 55 |
| Figure 16. Images en microscopie électronique à balayage (MEB) de microaiguilles imprimées : (A) pyramide, (B) cône, (C) pyramide enrobée d'insuline, (D) cône enrobé d'insuline. ....  | 57 |
| Figure 17. Appareil orthodontique Invisalign®[75].....  | 59 |
| Figure 18. Séquence générale d'une bio-impression [4]. .....  | 60 |
| Figure 19. Evolution de la forme du dispositif intravésical après introduction dans l'eau [81]. .....   | 62 |
| Figure 20. Défauts d'impression 3D les plus courants [87]. .....  | 66 |
| Figure 21. Nouveau parcours de la médecine personnalisée suite à la mise en œuvre de l'impression 3D [72]... ..   | 68 |
| Figure 22. Caractéristiques de l'imprimante 3D parfaite pour des applications pharmaceutiques [83]. .....   | 68 |
| Figure 23 Systèmes de déposition de poudre : (a) rouleau contre-rotatif, (b) lame de revêtement [99].....   | 70 |
| Figure 24. Schéma représentant l'espacement de balayage par un faisceau laser [96]. .....   | 75 |
| Figure 25. Illustration du processus de frittage laser : (a) jonctions entre des particules d'un même vecteur, (b) jonctions entre deux vecteurs parallèles, (c) jonctions entre deux couches successives [96].....   | 76 |
| Figure 26. Pyramide des matériaux polymériques et leur utilisation dans le frittage laser sélectif [126]. .....   | 77 |
| Figure 27. Distribution granulométrique : (a) courbe différentielle, (b) courbe cumulative [96]. .....  | 80 |

|   |     |
|---|-----|
| Figure 28. Poudres avec une distribution granulométrique volumétrique similaire et une distribution granulométrique numérique différente [128].   | 81  |
| Figure 29. Aspect d'une couche de poudre en fusion en fonction de sa densité de compactage : (a) 38%, (b) 45% [157].  | 85  |
| Figure 30. Densité de compactage et arrangement des particules en fonction de distributions granulométriques différentes [159].   | 85  |
| Figure 31. Représentation graphique du phénomène de diffusion multiple [164].   | 88  |
| Figure 32. Représentation des régions cristallines selon l'épaisseur dans un pic endothermique de fusion en DSC [128].  | 91  |
| Figure 33. Influence de la porosité du lit de poudre sur la profondeur de pénétration optique et la conductivité thermique [99].  | 92  |
| Figure 34. Représentation de la fenêtre de frittage en DSC [128].   | 95  |
| Figure 35. Evolution du volume libre des polymères amorphes, semi-cristallins et cristallins en fonction de la température [92].  | 97  |
| Figure 36. Réaction de post-condensation du polyamide 12 [128].   | 98  |
| Figure 37. Elargissement de la taille des particules d'une poudre métallique après n nombre de recyclage [132].   | 99  |
| Figure 38. Aspect des FOS imprimés par SLS en fonction du colorant utilisé : (a) Candurin® Gold Sheen [16], (b) Candurin® Ruby red [215].   | 105 |
| Figure 39. Exemples de designs de FOS développées en SLS: (a) cylindrique [16,88,191–193,195–197,212–216], (b) torique [193], (c) réseau gyroïde [192], (d) bi-couche à base cylindrique et sommet gyroïde [192], (e) miniprintlet [194], (f) dual miniprintlet [194], (g) cylindrique avec la lettre A en Braille [197], (h) cylindrique avec la lettre A en alphabet lunaire [197]. | 107 |
| Figure 40. Aspect d'un imprimé orodispersible poreux en : (a) X $\mu$ CT, (b) MEB [196].  | 108 |
| Figure 41. Profils de dissolution d'imprimés produits par SLS à partir de PEO et paracétamol en fonction de leur design [192].  | 111 |
| Figure 42. Aspect au MEB d'un DAM présentant une paroi dense et un centre poreux [122].   | 114 |
| Figure 43. Cartographie de l'état solide du paracétamol dans des imprimés SLS par spectroscopie Raman : (a) surface de l'imprimé, (b) cœur de l'imprimé [193].  | 117 |

## Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| Tableau I. Classification des principales technologies d'impression 3D selon l'ASTM [4].....               | 32  |
| Tableau II. Avantages et inconvénients des techniques d'impression 3D explorées en pharmacie. ....         | 40  |
| Tableau III. Quelques applications de l'impression 3D dans la production de formes orales sèches. ....     | 43  |
| Tableau IV. Résumé des objectifs et matières premières utilisées pour le développement de FOS par SLS..... | 101 |

## Liste des abréviations

A – Absorbance  
ABS – Acrylonitrile butadiène styrène  
AOR – Angle de repos  
ASD – Dispersion solide amorphe  
ASTM – American Society for Testing and Materials  
BN – Liaison granulaire  
BPF – Bonnes Pratiques de Fabrication  
BPP – Bonnes Pratiques de Préparation  
CAO - Conception assistée par ordinateur  
CIJ – Impression à jet continu  
CLIP – Production d'interface liquide continue  
COV – Composés organiques volatils  
CPP – Paramètres critiques du processus  
CQA – Attributs critiques de qualité  
DAM – Dispositifs d'administration de médicaments  
DLP – Traitement numérique de la lumière  
DMLS – Frittage laser direct des métaux  
DMT – Outillage métallique direct  
DoD – Impression avec gouttelettes à la demande  
DoP – Goutte sur poudre  
DSC – Calorimétrie différentielle à balayage  
EBM – Fusion par faisceau d'électrons  
ED – Densité d'énergie  
FA – Acide fumarique  
FDA – Food and Drugs Administration  
FDC – Associations à dose fixe  
FDM – Dépôt de filament fondu  
FFF – Fabrication de filaments fondus  
FOS – Formes orales sèches  
FTIR – Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier  
GRAS – Généralement reconnue sans danger  
HME – Extrusion à chaud

HPMC – Hydroxypropyl méthylcellulose  
HR – Indice de Hausner  
HS – Espacement de balayage  
HT – Température de chauffage  
IbuAc – Ibuprofène acide  
IbuNa – Ibuprofène sel sodique  
KVA64 – Kollidon® VA64 ou copovidone  
KVA64F - Kollidon® VA64 Fine  
LOM – Fabrication d'objets laminés  
LP – Puissance du laser  
LT – Epaisseur de couche  
MA – Acide maléique  
MCC – Cellulose microcristalline  
MEB – Microscope électronique à balayage  
MFI – Indice de fluidité à chaud  
MJF – Fusion par jets multiples  
MLA – Acide malique  
Nd:YAG – Neodymium doped yttrium aluminium garnet  
NHS – National Health Service  
NIR – Proche infrarouge  
ODF – Films orodispersibles  
ODP – Imprimé orodispersible  
ODT – Comprimés orodispersibles  
OHT – Température de chauffage optimale  
OPD – Profondeur de pénétration optique  
PA – Principe actif  
PA12 – Polyamide 12  
PAM – Microseringues à pression assistée  
PAR – Paracétamol  
PAR F – Paracétamol fin  
PAT – Technologies d'analyse de processus  
PCL – Polycaprolactone  
PEEK – Polyéther-éther cétone

PEG – Polyéthylène glycol  
PEGDA – Diacrylate de polyéthylène glycol  
PEGMDA – Diméthacrylate de polyéthylène glycol  
PEKK – Polyéthercétonecétone  
PEO – Oxyde de polyéthylène  
PLA – Acide polylactique  
 $P_M$  – Poids moléculaire  
PSD – Distribution de la taille des particules  
PUI – Pharmacies à usage interne  
PVA – Alcool polyvinylique  
PVP – Polyvinylpyrrolidone  
QbD – Quality by Design  
RMN – Résonance magnétique nucléaire  
SA – Acide succinique  
SDL – Laminage par dépôt sélectif  
SLA – Stéréolithographie  
SLM – Fusion laser sélective  
SLS – Frittage laser sélectif  
SMP – Polymères à mémoire de forme  
SS – Vitesse de balayage  
SSE – Extrusion semi-solide  
Stl. – Fichier stereolithography  
TA – Acide tartrique  
 $T_g$  – Température de transition vitreuse  
TGA – Analyse thermogravimétrique  
THz-TDS – Spectroscopie térahertz dans le domaine temporel  
 $T_m$  – Température de fusion  
UAM – Fabrication additive ultrasonique  
UHPLC – Chromatographie liquide à ultra-haute performance  
WXRd – Diffusion des rayons X aux grands angles  
 $X_{\mu}CT$  – Microtomographie aux rayons X  
XRPD – Diffraction de poudre aux rayons X



## **INTRODUCTION GENERALE**



La pharmacie est un art ancien comme en témoigne l'histoire grecque où certaines personnes étaient déjà déléguées à la préparation des remèdes. La révolution industrielle (XIX<sup>ème</sup> siècle) a marqué une étape décisive pour la pharmacie, puisque le besoin en préparations médicamenteuses a reculé suite au développement de machines innovantes telles que la presse à comprimés. De nos jours, les pharmaciens formulent de moins en moins des préparations extemporanées pour les besoins spécifiques de patients et délivrent essentiellement des spécialités pharmaceutiques fabriquées à l'échelle industrielle par des laboratoires pharmaceutiques.

Néanmoins, les progrès de la médecine ont montré que l'approche « *one size fits all* » (taille unique pour tous) promue par la production de masse n'est pas la panacée car tous les patients ne réagissent pas de la même manière à une maladie et donc à un traitement pharmacologique donné. Ceci explique l'adoption d'un nouveau paradigme en pratique clinique, la médecine personnalisée ou la médecine de précision, qui stratifie les patients en sous-ensembles selon des critères physiopathologiques et environnementaux. Cette nouvelle approche consiste à administrer au patient un traitement sur mesure en se basant sur différentes données individuelles : signes cliniques, analyses biologiques, marqueurs génétiques mais aussi mode de vie. Un exemple fréquemment cité est la prescription de l'anticorps monoclonal *trastuzumab* pour le traitement des cancers du sein surexprimant les récepteurs HER2. Le terme de médecine personnalisée peut également s'appliquer aux formes galéniques personnalisées permettant d'administrer un médicament à la dose appropriée et au bon mode de libération tout en améliorant l'observance.

Actuellement, les moyens disponibles pour individualiser les doses de principes actifs restent limités, en particulier pour l'administration orale en pédiatrie ou en gériatrie. En effet, si les formes liquides peuvent être facilement dosées à l'aide de seringues orales ou gobelets doseurs, elles présentent des inconvénients majeurs tels qu'une faible stabilité et un goût souvent désagréable. A l'inverse, les formes solides présentent une meilleure stabilité mais leur division à l'aide de coupeurs ou de broyeurs peut conduire à des dosages inexacts. Une solution aux difficultés de personnalisation de formes orales sèches de plus en plus explorée par les galénistes, est l'impression 3D. Cette technologie repose sur la superposition de couches de matières afin d'obtenir un objet selon un design préalablement modélisé par un logiciel de conception assistée par ordinateur (CAO). Ce procédé de fabrication a déjà révolutionné les domaines de l'automobile, de l'aéronautique et de la construction et s'est depuis étendu au domaine de la santé. L'impression 3D s'est montrée utile notamment lors de la crise de la covid-

19 par la production de dispositifs médicaux au sein des hôpitaux. Un exemple concret de l'application de la technologie en pharmacie est le Spritam®, le premier et l'unique médicament imprimé en 3D disponible sur le marché.

Les apports de l'impression 3D pour la médecine personnalisée ont été largement explorés en recherche pharmaceutique. Il en ressort que son atout clé est sa capacité à produire des formes galéniques avec des designs variés permettant d'adapter le traitement aux besoins uniques de chaque patient. Parmi les différentes techniques d'impression 3D, nous pouvons citer : l'impression par dépôt de filament fondu (FDM : *fused deposition modeling*), la stéréolithographie (SLA) ou encore le frittage laser sélectif. Cette dernière a été développée et brevetée par Carl Deckard et Hoe Beaman sous le nom de *selective laser sintering* (SLS) à l'Université du Texas au milieu des années 1980. Elle consiste à construire des objets en fusionnant des particules de poudre à l'aide de l'énergie fournie par un laser. La SLS a permis notamment de développer des dispositifs médicaux et depuis 2017 elle s'est montrée appropriée pour la formulation et l'élaboration de formes pharmaceutiques orales sèches. Cette technique permet d'obtenir des formes très poreuses par rapport à la FDM ou la SLA, ce qui est très avantageux pour le développement de formes dispersibles et orodispersibles, souvent privilégiées par les patients présentant des problèmes de déglutition.

Afin de démocratiser l'impression 3D et tout particulièrement la SLS dans le champ de la médecine personnalisée, il est nécessaire de bien comprendre le procédé et de l'adapter si besoin pour des applications pharmaceutiques. En effet, les paramètres critiques ainsi que les propriétés critiques des poudres en SLS sont étudiés fréquemment en recherche. Toutefois, la transition de cette technologie vers le domaine de la santé et de la pharmacie nécessite une réévaluation de ces paramètres et propriétés critiques. D'une part, les poudres pharmaceutiques sont initialement produites pour des procédés de fabrication conventionnels ce qui peut impliquer des propriétés physicochimiques différentes des poudres commercialisées pour le frittage laser sélectif. Dans ce sens, les études d'imprimabilité sont encouragées surtout qu'elles ne sont pas nombreuses dans la littérature et portent essentiellement sur des poudres commerciales qui sont en majorité des polymères semi-cristallins à l'inverse des polymères pharmaceutiques qui sont généralement amorphes. D'autre part, les propriétés d'usage désirées pour d'autres applications ne sont pas toujours celles recherchées pour des formes pharmaceutiques. Par exemple, une forte résistance mécanique est exigée pour des pièces d'automobiles. Contrairement, une certaine porosité est souvent intéressante pour les formes orales sèches notamment pour assurer une libération instantanée du principe actif. Par

conséquent, un équilibre entre les exigences techniques (imprimabilité) et les exigences pharmaceutiques (dissolution du principe actif et absence de dégradation thermique) doit être trouvé pour implémenter la SLS en pratique clinique.

Un matériau pharmaceutique intéressant pour la SLS de formes orales sèches est la copovidone. Commercialisée sous le nom de Kollidon® VA64, il s'agit d'un copolymère hydrosoluble et thermoplastique amorphe, composé de vinylpyrrolidone hydrophile et d'acétate de vinyle lipophile. En Pharmacie, il est conventionnellement employé comme liant en granulation humide et compression directe, comme agent filmogène pour le pelliculage des comprimés et comme matrice polymérique dans l'extrusion à chaud (HME : *hot-melt extrusion*). Le Kollidon® VA64 présente une température de transition vitreuse basse, ce qui permet de réduire les températures de traitement thermique souvent critiques pour les principes actifs thermolabiles. Ceci explique d'ailleurs son usage fréquent en FDM ou SLS. De plus, il fournit une matrice érodable à libération instantanée, ce qui permet de produire des formes galéniques se désagrégeant rapidement et pouvant être administrées aux enfants. Ces formes pédiatriques sont d'ailleurs un des axes de recherche de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier UMR 5253 en collaboration avec l'Unité de Préparation des Médicaments du CHU de Nîmes.

Dans ce contexte, ce travail de thèse a pour objectif d'explorer les possibilités et les limites de la technologie du frittage laser sélectif (SLS) dans le cadre de la conception et du développement de formes orales sèches (FOS) en utilisant la copovidone comme matière première. Pour présenter ce travail, ce mémoire est organisé en quatre parties :

- La première partie sera consacrée à la présentation de l'état de l'art et s'articulera autour de trois chapitres. Le premier chapitre définira le processus d'impression 3D et présentera les différentes techniques et applications en médecine personnalisée ainsi que les limites techniques et réglementaires. Le deuxième chapitre se focalisera sur le frittage laser sélectif et plus particulièrement les paramètres critiques du processus et les propriétés critiques des poudres. Le troisième chapitre quant à lui sera une revue des travaux précédemment réalisés sur la SLS de formes orales sèches. Cet état de l'art servira de base pour définir les besoins de la recherche en matière de compréhension et de développement du processus SLS pour la production de FOS.
- La deuxième partie correspondant à la première série d'expérimentations menées, visera à évaluer l'aptitude d'un laser CO<sub>2</sub> pour la production de formes orales sèches par frittage laser sélectif, en utilisant la copovidone comme excipient de formulation et le

paracétamol comme actif modèle. Afin de déterminer les propriétés critiques pour l'impression de ces matériaux, différentes méthodes de caractérisation physicochimiques seront utilisées. L'imprimabilité des poudres sera ensuite évaluée sur une imprimante SLS Sharebot® SnowWhite. Les FOS imprimées seront caractérisées et la dégradation thermique du principe actif sera étudiée par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC).

- La troisième partie s'attachera quant à elle à évaluer l'effet des paramètres du processus sur l'imprimabilité et les propriétés des FOS imprimées en SLS en y intégrant une approche *Quality by Design* (QbD). En premier lieu, l'influence de la température de chauffage sera étudiée séparément et une température optimale d'impression sera déterminée pour une formulation associant copovidone et paracétamol. En second lieu, les effets de la puissance du laser, de la vitesse de balayage et de l'épaisseur de couche seront analysés en utilisant un plan d'expérience. Les différentes réponses mesurées seront : rendement d'impression, hauteur, masse, dureté, temps de désagrégation et pourcentage de libération de PA à 10 min.
- Dans une tentative d'optimisation, la quatrième et dernière partie sera dédiée à l'étude de l'effet plastifiant potentiel des acides dicarboxyliques pour la SLS de FOS contenant de la copovidone et de l'ibuprofène. L'influence de la structure chimique des acides sur la température de chauffage optimale sera évaluée. La calorimétrie différentielle à balayage et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier seront conduites pour mettre en évidence les mécanismes de plastification. La dégradation thermique sera évaluée en UHPLC et l'effet des plastifiants sur les propriétés des FOS imprimées sera également étudié.

La rédaction de ce mémoire se terminera par une conclusion générale et les perspectives nombreuses qu'ouvre ce travail de thèse en termes de recherche y seront exposées.

## **PARTIE I – ETAT DE L'ART**



## INTRODUCTION

L'impression 3D fait partie des dernières technologies révolutionnant l'univers pharmaceutique. L'impression par jet d'encre a permis la production du premier médicament imprimé en 3D approuvé par la FDA, et l'impression par dépôt de filament fondu demeure actuellement la technologie la plus investiguée en recherche pharmaceutique. Cependant, l'impression 3D ne se limite pas à ces deux techniques, et il serait regrettable de ne pas explorer d'autres méthodes de fabrication additive. Parmi celles-ci, l'impression par frittage laser sélectif se montre prometteuse pour le développement de formes pharmaceutiques orales sèches comme le montre le nombre d'articles sur le sujet publiés depuis 2017.

L'impression 3D en générant des formes hautement complexes en termes de géométrie et/ou de composition, veut se détacher du paradigme du « *one size fits all* » et se diriger vers une médecine centrée sur le patient, une « *médecine personnalisée* ». Toutefois, afin d'exploiter tout le potentiel du frittage laser sélectif pour l'accomplissement d'un soin adapté aux besoins de chaque patient, il est important de connaître et maîtriser ses différents aspects techniques.

Dans cette revue de l'état de l'art, nous débiterons par un chapitre reprenant les notions générales de l'impression 3D, technologie de production émergente en pharmacie. Nous y aborderons les principales techniques investiguées en recherche pharmaceutique, les applications potentielles notamment en médecine personnalisée, mais aussi les défis majeurs pour l'adoption de cette technologie en pratique clinique.

Le second chapitre de cette partie bibliographique sera consacré au processus de frittage laser sélectif en général. Le procédé sera expliqué en détail mais également les paramètres d'impression et leur impact sur la qualité des pièces frittées. Nous nous attarderons sur les propriétés des poudres pour frittage laser et comment elles sont déterminantes pour l'imprimabilité mais également les caractéristiques des objets imprimés.

Le dernier chapitre consistera en une revue critique des travaux de frittage laser sélectif pour la production de formes orales sèches. Les imprimantes, matériaux pharmaceutiques, paramètres d'impression explorés et applications potentielles de la technique pour la médecine personnalisée, y seront présentés. Nous finirons par exposer les challenges spécifiques auxquels devra se confronter le frittage laser afin de s'implanter dans le paysage pharmaceutique.

La compréhension de ces différents éléments est importante afin de contextualiser ce travail de thèse visant à étudier le procédé de frittage laser sélectif dans le cadre de la production de formes orales sèches.

# I. IMPRESSION 3D : TECHNIQUES UTILISEES ET APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES

## I.1. Généralités

### I.1.1. Principe de l'impression 3D

L'impression tridimensionnelle (impression 3D), également appelée fabrication additive, implique le dépôt de matière couche par couche pour construire progressivement un objet solide. La Figure 1 montre la séquence générale des processus d'impression 3D. La création d'un modèle 3D de l'objet souhaité à l'aide d'un logiciel CAO (conception assistée par ordinateur) constitue la première étape. Après avoir enregistré le modèle 3D, généralement au format *stl.*, (abréviation de stéréolithographie), le fichier est importé dans un programme de découpage en tranches « *slicer* ». Dans le slicer, le modèle 3D est découpé en couches transversales, qui contiennent les informations sur l'objet à imprimer. Ces informations sont transférées sous forme d'un fichier G-code à l'imprimante correspondante, qui démarre le processus d'impression [1,2].

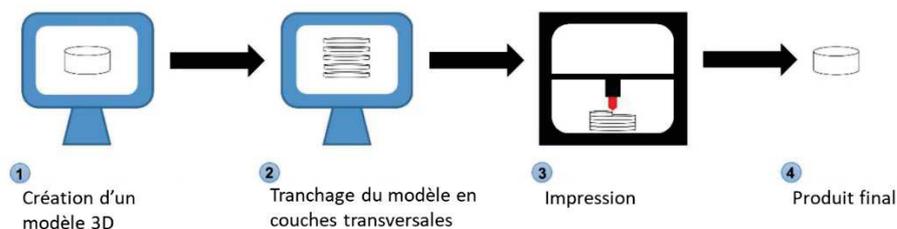


Figure 1. Séquence générale d'un processus d'impression 3D [1].

### I.1.2. Bref historique de l'impression 3D

Les premières recherches en impression 3D apparues à la fin des années 1970 ont donné lieu à divers brevets pour les différentes techniques de fabrication additive. Au milieu des années 1980, Charles Hull, également considéré comme le pionnier de cette technologie, a inventé et breveté la stéréolithographie (SLA), qui est l'une des principales technologies d'impression 3D. Ces imprimantes SLA ont ensuite été commercialisées par la société 3D Systems, fondée par Hull. Trois ans plus tard, en 1989, les imprimantes 3D à frittage laser SLS (*selective laser sintering*) ont été présentées par Carl Deckard. En 1992, les imprimantes à buses représentées par les imprimantes FDM (*fused deposition modeling*) ont été introduites par Scott Crump. Enfin, les imprimantes 3D à jet d'encre ont été découvertes en 1993 par Sachs et son équipe au MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) [2,3].

### **I.1.3. Classification des techniques d'impression 3D**

La société américaine pour les essais des matériaux (ASTM : *American Society for Testing and Materials*) classe les technologies d'impression 3D en sept catégories de machines en fonction du processus additif impliqué, à savoir l'extrusion de matière, le jet de matière, la fusion de lit de poudre, le jet de liant, la photopolymérisation en cuve, le laminage de feuilles et le dépôt d'énergie dirigé (tableau I) [4].

Tableau I. Classification des principales technologies d'impression 3D selon l'ASTM [4].

| Catégorie ASTM                     | Technologies  | Matériaux   | Mécanisme de formation   |
|------------------------------------|---|---|--|
| <b>Jet de liant</b>                | Impression par jet d'encre sur lit de poudre : Theriform™, ZipDose®.  | Particules solides (plastique, métal, sable, polymère)                    | Un liant liquide est déposé de manière sélective pour joindre les particules de poudre   |
| <b>Photopolymérisation en cuve</b> | Stéréolithographie<br>Traitement numérique de la lumière (DLP : <i>digital light processing</i> ).<br>Production d'interface liquide continue (CLIP : <i>continuous liquid interface production</i> )   | Résine liquide (photopolymère)  | Le photopolymère liquide dans une cuve est sélectivement durci à la suite d'une polymérisation activée par la lumière          |
| <b>Fusion de lit de poudre</b>     | Frittage laser sélectif (SLS : <i>selective laser sintering</i> )<br>Frittage laser direct des métaux (DMLS : <i>direct metal laser sintering</i> )<br>Fusion laser sélective (SLM: <i>selective laser melting</i> )<br>Fusion par faisceau d'électrons (EBM : <i>electron beam melting</i> ) | Particules solides (métal, céramique, polymère)                           | L'énergie thermique fusionne de manière sélective les régions d'un lit de poudre   |
| <b>Extrusion de matière</b>        | Fusion par dépôt de filament fondu (FDM : <i>fused deposition modeling</i> )<br>Extrusion semi-solide (SSE : <i>semi-solid extrusion</i> )  | Filament de polymère thermoplastique<br>Pâte, résine, système semi-solide | La matière est distribuée de manière sélective par une buse  |
| <b>Jet de matière</b>              | Impression par jet d'encre : <i>Polyjet, Thermojet ... etc.</i>   | Liquide (polymère, photopolymère, cire ... etc.)                          | Les gouttelettes du matériau liquide sont déposées de manière sélective  |
| <b>Dépôt d'énergie dirigé</b>      | Fabrication directe par faisceau d'électrons<br>Outillage métallique direct (DMT : <i>direct metal tooling</i> )  | Métal   | L'énergie thermique focalisée est utilisée pour fusionner des matériaux en les faisant fondre au fur et à mesure de leur dépôt |
| <b>Laminage de feuilles</b>        | Fabrication d'objets laminés (LOM : <i>laminated object manufacturing</i> )<br>Laminage par dépôt sélectif (SDL : <i>selective deposition lamination</i> )<br>Fabrication additive ultrasonique (UAM: <i>ultrasonic additive manufacturing</i> )  | Feuilles  | Des feuilles d'un matériau sont collées pour former un objet   |

## **I.2. Techniques d'impression 3D explorées en recherche pharmaceutique**

Les techniques d'impression 3D reposent sur le même principe de fabrication couche par couche mais diffèrent par le type de matériau utilisé et la méthode de consolidation comme nous avons pu le voir plus haut. Nous présenterons ici, les six technologies essentiellement explorées en recherche pharmaceutique.

### **I.2.1. Impression par jet d'encre**

L'impression par jet d'encre (*inkjet*), également appelée impression 2D, repose sur l'écoulement d'un liquide sous forme de gouttelettes sur un substrat. En développement pharmaceutique, cette encre est généralement constituée d'un mélange d'excipient(s) et de principe(s) actif(s). Par exemple, des films orodispersibles de propranolol ont été préparés à partir d'une solution aqueuse du PA (principe actif) et de glycérol en utilisant trois substrats comestibles différents (papier de riz, papier de riz pelliculé, feuille de glaçage) [5].

On distingue les imprimantes à jet continu (CIJ : *continuous inkjet*) et les imprimantes avec gouttelettes à la demande (DoD : *drop on demand*) [6].

Comme leur nom l'indique, les imprimantes CIJ éjectent en continu un flux de gouttelettes sur un substrat. Une onde de pression est générée dans le flux d'encre, ce qui la fragmente en gouttelettes de taille uniforme, qui seront éjectées hors de la buse. Comme les gouttelettes sont éjectées en continu, cette technologie entraîne une perte d'encre conséquente. Les avantages de cette technologie d'impression comprennent la génération continue de gouttelettes à grande vitesse, ce qui empêche la buse de se boucher. Les inconvénients sont la faible résolution et la maintenance coûteuse [7].

Dans les systèmes DoD, les gouttelettes sont éjectées de la tête d'impression grâce à un signal de déclenchement, uniquement lorsque cela est nécessaire. Ce type d'imprimante contient généralement de nombreuses buses au sein d'une unique tête d'impression. Contrairement aux imprimantes CIJ où l'éjection des gouttelettes est due à la pression externe, dans les imprimantes DoD, les gouttelettes acquièrent de l'énergie cinétique à partir de sources au sein de la tête d'impression. Cette technologie est relativement simple, offre une grande précision et est peu coûteuse. Elle permet de déposer de petites gouttelettes de taille contrôlée avec une bonne précision. Elle permet également de réduire au minimum la perte d'encre. Cela explique qu'elle soit préférée à l'impression CIJ [8].

Les imprimantes DoD peuvent être classées à leur tour, selon le type de tête d'impression, en imprimante à jet d'encre thermique et imprimante à jet d'encre piézoélectrique (Figure 2).

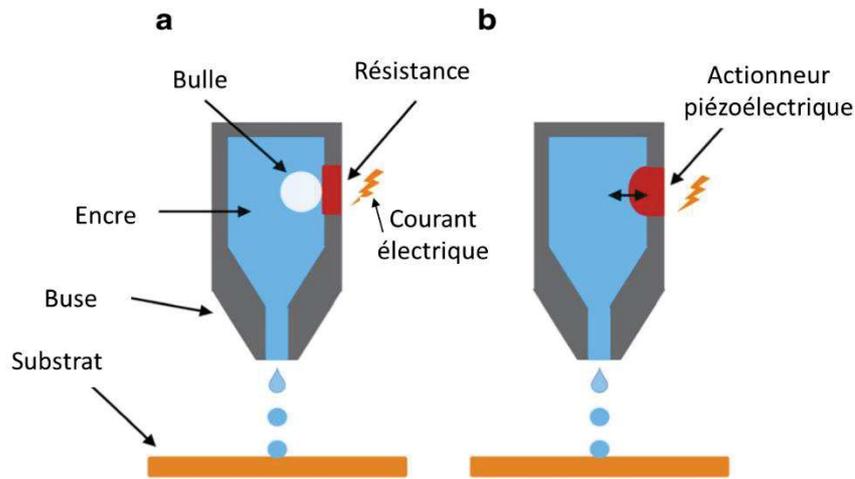


Figure 2. Têtes d'impression par jet d'encre: (a) thermique, (b) piézoélectrique [2].

Les imprimantes à jet d'encre thermique font appel à l'énergie thermique pour éjecter les gouttelettes hors de la buse. Les têtes d'impression sont dotées de résistances qui sont en contact immédiat avec le liquide et qui, par induction de courant électrique, produisent de la chaleur. Cette chaleur entraîne ensuite la formation d'une bulle dans le fluide volatil, qui se dilate et éjecte un petit volume hors de la buse en formant une gouttelette. La principale limite de cette technique est l'utilisation de températures élevées (200-300°C), qui pourrait entraîner la dégradation des PA thermolabiles [9].

Les imprimantes à jet d'encre piézoélectrique comprennent un élément piézoélectrique (un actionneur qui change de forme en réponse à une tension électrique). Cela génère une pression, qui conduit à l'éjection du fluide hors de la buse. Lorsque l'élément reprend sa forme initiale, la buse est rechargée avec le fluide et est prête à être activée à nouveau. Les principaux avantages de cette technique sont son utilisation à température ambiante avec des fluides moins volatils et plus biocompatibles [9].

### I.2.2. Impression par jet de liant

L'impression par jet de liant, également connue sous le nom de goutte sur poudre (DoP : *drop on powder*), dérive de l'impression par jet d'encre. La tête d'impression ici peut être thermique ou piézoélectrique. Elle consiste en un lit de poudre qui est fusionné en couches. Une buse d'imprimante contenant le liant (et/ou le PA) est programmée pour éjecter du liquide sur le lit de poudre libre en se déplaçant le long du plan xy. La poudre est alors humidifiée par les gouttelettes du liquide, ce qui entraîne la solidification de la couche. Cette solidification se produit soit par la formation de liaisons interparticulaires, soit par la dissolution et la recristallisation des particules. La plateforme de construction se déplace vers le bas selon l'axe z, et la plateforme d'alimentation se déplace vers le haut. Ensuite, un rouleau dépose une

nouvelle couche de poudre sur la couche précédemment liée. Cette procédure est répétée successivement et l'objet 3D est construit (Figure 3). Enfin, l'objet est retiré du lit de poudre et la poudre non liée est récupérée [2,3]. Le Spritam®, premier médicament imprimé en 3D à être commercialisé, a été développé en utilisant la technologie « Zip Dose », qui est basée sur le jet de liant [10].

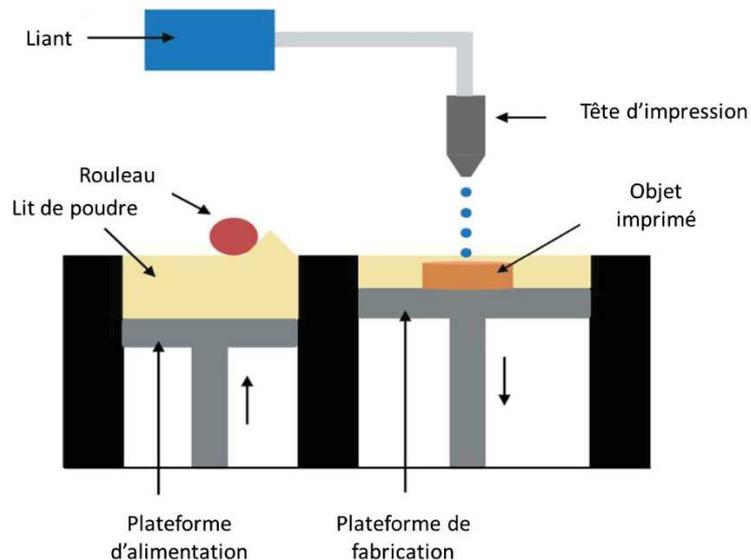


Figure 3. Schéma d'une imprimante par jet de liant [2].

Le type et la concentration d'excipients utilisés dans l'impression par jet de liant ont une grande influence sur les caractéristiques des imprimés. Il a été démontré par exemple que les agents de remplissage ayant une grande solubilité dans l'eau, les agents mouillants ayant une forte teneur en eau et les liants à viscosité élevée en solution peuvent améliorer la dureté des imprimés élaborés et prolonger leur temps de désagrégation [11].

### I.2.3. Dépôt de filament fondu

L'impression par dépôt de filament fondu (FDM : *fused deposition modeling*) ou la fabrication de filaments fondus (FFF : *fused filament fabrication*) est la technique d'impression 3D la plus utilisée. Il s'agit de filaments polymères thermoplastiques qui sont introduits dans l'imprimante, fondus à une température spécifique, et extrudés à travers la buse. La tête d'impression se déplace sur une plateforme de construction et le filament extrudé est déchargé selon le motif dicté par le G-code, créant ainsi la première couche de l'objet. Les couches successives sont ensuite déposées en abaissant la plateforme à chaque fois pour permettre le dépôt de filament extrudé. La couche déposée refroidit et se lie à la couche précédente. Cette procédure est répétée pour produire l'objet final (Figure 4) [12].

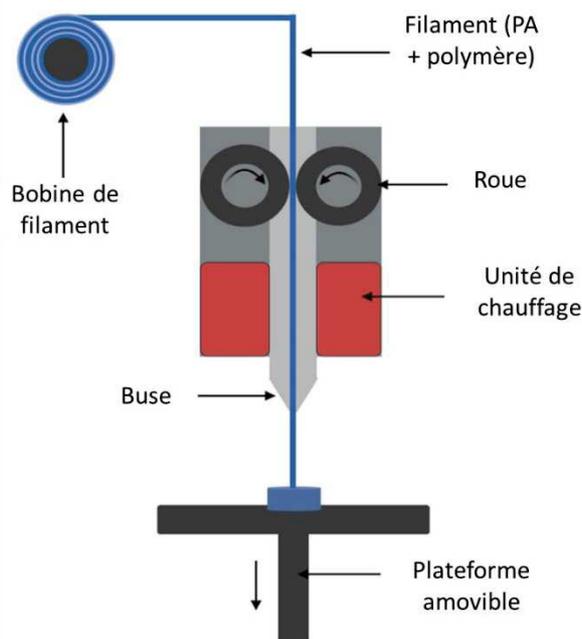


Figure 4. Schéma d'une imprimante FDM [2].

Pour l'impression de formes pharmaceutiques, les filaments chargés en PA doivent être préalablement préparés. Ces filaments peuvent être produits soit directement par extrusion à chaud (HME : *hot melt extrusion*) à partir d'un mélange de polymère(s) thermoplastique(s) et de principe(s) actif(s), soit en immergeant le filament préfabriqué dans une solution/suspension de PA pour permettre sa diffusion. Il est également possible d'incorporer le PA directement dans les formes imprimées en les immergeant dans une solution/suspension de PA. Les deux méthodes d'immersion (filament ou imprimé) sont généralement longues, nécessitent un processus de séchage supplémentaire et permettent la diffusion d'une quantité limitée de PA. À l'opposé, l'HME permet une incorporation précise, homogène et plus importante du PA dans le filament. Les excipients, tels que les lubrifiants et les plastifiants, présents dans le filament jouent un rôle majeur dans le processus d'extrusion [13].

Parmi les nombreux polymères pharmaceutiques explorés en FDM, nous pouvons citer le polyvinylpyrrolidone (PVP), qui a démontré une imprimabilité à une température relativement basse (110 °C) et une libération accélérée du PA [14].

Récemment, Goyanes *et al.* ont étudié un procédé similaire à la FDM qui ne nécessite pas d'étape de prétraitement en HME : l'impression 3D par extrusion directe de poudre [15]. Ici, le mélange de poudre, après avoir été chargé dans une cartouche d'extrusion en acier inoxydable, est chauffé, extrudé et imprimé en une seule étape. Cette technologie a d'ailleurs montré son efficacité pour élaborer des formes orales à libération prolongée.

### I.2.4. Frittage laser sélectif

Le mécanisme d'action des imprimantes à frittage laser sélectif (SLS : *selective laser sintering*) dépend principalement de la projection d'un rayon laser à la surface d'un lit de poudre contenant le PA et le polymère, qui élève la température de régions bien précisés, entraînant un frittage instantané. Ce processus est répété plusieurs fois en étalant de nouvelles couches de poudre sur les couches préalablement frittées jusqu'à la formation de l'objet 3D (Figure 5) [16].

Cette technique est avantageuse car il s'agit d'un processus rapide en une seule étape et n'utilisant aucun solvant. Elle permet également de produire des objets à haute résolution grâce à la précision du laser [16].

Le processus, les paramètres critiques ainsi que les propriétés des poudres utilisées en SLS seront explicités au chapitre II de la partie I. Le chapitre III de la partie I sera dédié quant à lui, à l'application de cette technologie pour la production de formes orales pharmaceutiques.

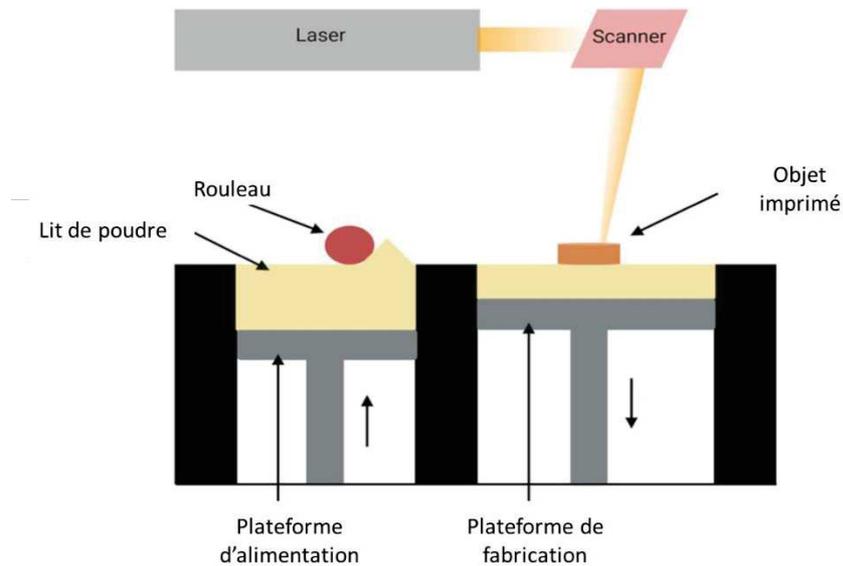


Figure 5. Schéma d'une imprimante SLS [2].

### I.2.5. Stéréolithographie

La stéréolithographie (SLA : *stereolithography*) est basée sur le durcissement d'une résine liquide par photopolymérisation à l'aide de la lumière ultraviolette (UV). La configuration de l'imprimante peut être soit ascendante, où la source UV est située en dessous et la plateforme mobile au-dessus, soit descendante, où la source UV est au-dessus et la plateforme en dessous. La première couche, après avoir été balayée par le laser dans le plan (xy) dirigé par des miroirs de balayage, est photodurcie et fixée à la plateforme de construction. La plateforme se déplace ensuite sur l'axe z d'une distance égale à l'épaisseur de couche (vers le bas en cas d'approche ascendante ou vers le haut en cas d'approche descendante). Ensuite, la

résine liquide est redistribuée au-dessus de la couche précédemment durcie et le processus se poursuit pour construire l'objet (Figure 6). L'objet est ensuite nettoyé à l'alcool pour éliminer l'excès de résine. Un post-durcissement peut être nécessaire en utilisant un four UV pour renforcer les propriétés mécaniques de l'objet [17].

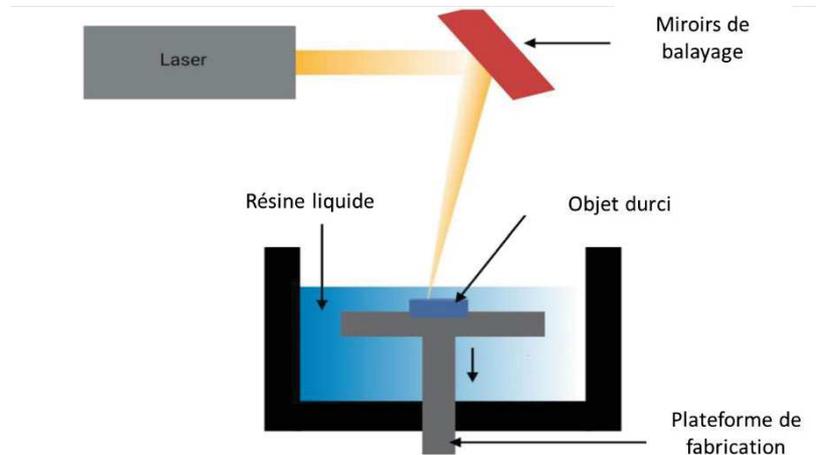


Figure 6. Schéma d'une imprimante SLA [2].

Martinez et al. ont préparé par SLA des hydrogels chargés en ibuprofène à l'aide d'un polymère photodurcissable « le diacrylate de polyéthylène glycol » (PEGDA) [18]. Des hydrogels chargés en acide ascorbique ont également été fabriqués par SLA en utilisant le polymère photodurcissable « diméthacrylate de polyéthylène glycol » (PEGMDA) et la riboflavine comme substance photoinitiatrice [19].

Ce procédé d'impression présente l'avantage de produire des imprimés à surface lisse avec une excellente résolution. Malgré cela, ce procédé s'avère d'application limitée dans le secteur pharmaceutique principalement à cause du nombre restreint de polymères adéquats pour l'usage pharmaceutique. Aucun des polymères photodurcissables explorés n'a été répertorié comme substance généralement reconnue sans danger (GRAS : *generally recognized as safe*). Ils ne sont donc pas adaptés à l'usage humain et présentent également des problèmes de stabilité en raison de leur photosensibilité. Une autre limite est qu'une portion des photo-initiateurs peut être piégée dans les structures photopolymérisées, et engendrer des problèmes de cytotoxicité [17].

Les imprimantes DLP (*digital light processing*) ont un principe de fonctionnement très similaire aux imprimantes SLA. La principale différence réside dans la manière dont la source de lumière est projetée sur la résine photosensible. Dans les imprimantes SLA, un laser ponctuel est utilisé, et la résine est durcie localement. Dans le cas du DLP, la lumière est projetée sur la résine par un projecteur numérique sous forme de motifs bidimensionnels et des couches

entières sont durcies en une seule fois. Les imprimantes DLP sont donc plus rapides [20]. Cependant, les inconvénients liés à la matière première restent les mêmes. Kadry *et al.* ont utilisé une imprimante DLP pour la première fois pour fabriquer des imprimés de théophylline [21].

### I.2.6. Extrusion semi-solide

L'impression 3D par extrusion semi-solide (SSE : *semi-solid extrusion*), aussi appelée « microseringues à pression assistée » (PAM : *pressure assisted microsyringe*) implique une tête d'impression équipée d'une seringue à partir de laquelle un matériau semi-solide est extrudé, couche après couche, pour construire un objet en 3D (Figure 7). L'extrusion peut être assurée par un piston mécanique, pneumatique ou solénoïde. Le mélange semi-solide est constitué d'un mélange approprié de polymère(s), de principe(s) actif(s), de solvant(s) et d'autres excipients nécessaires qui ont des propriétés adaptées à l'impression [2].

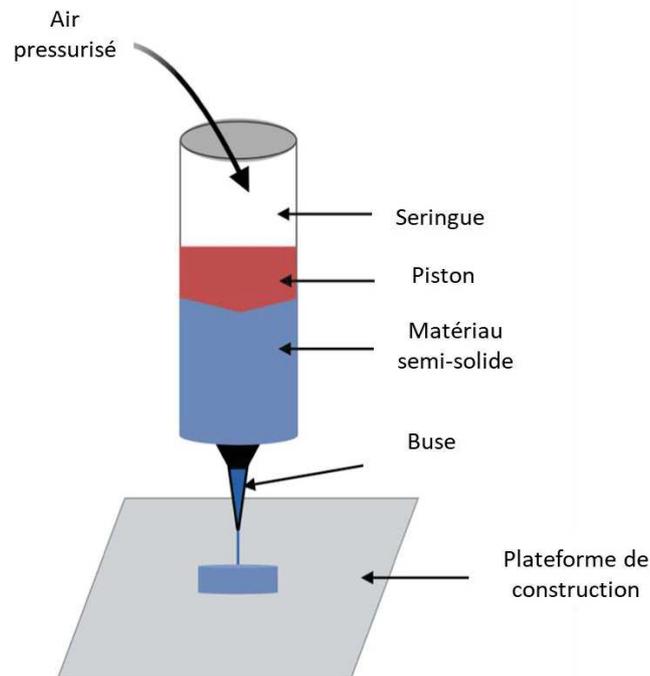


Figure 7. Schéma d'une imprimante SSE [2].

Des imprimés de ginkgolide à base d'HPMC ont été préparés en utilisant le PAM. Le lactose et la cellulose microcristalline ont été utilisés pour former une pâte homogène, afin d'améliorer l'imprimabilité [22]. Par ailleurs, Tagami *et al.* ont développé des imprimés de naftopidil par extrusion semi-solide à partir d'un hydrogel préparé avec de l'HPMC [23].

Bien que l'utilisation de températures élevées soit exclue, les imprimés obtenus par SSE pourraient être soumis à un rétrécissement ou à une modification de leur forme suite à un séchage post-impression [1].

## I.2.7. Avantages et inconvénients

Le tableau II résume les avantages et inconvénients de chacune des techniques présentées ci-dessus.

Tableau II. Avantages et inconvénients des techniques d'impression 3D explorées en pharmacie.

| Technique           | Avantages  | Inconvénients  |
|---------------------|--|--|
| <b>Jet d'encre</b>  | CIJ prévient l'obstruction de la buse<br>DoD offre une meilleure précision et minimise le gaspillage   | CIJ : résolution basse et moins économique<br>Le jet d'encre thermique peut dégrader les PA thermolabiles  |
| <b>Jet de liant</b> | A température ambiante<br>Une gamme large de matières premières<br>Taux d'incorporation de PA élevé<br>Usage simultané de plusieurs encres possible<br>Production de formes à désagrégation rapide             | Séchage post-impression nécessaire<br>Usage de solvants organiques<br>Gaspillage de poudre<br>Imprimés fragiles<br>Impression d'objets creux impossible  |
| <b>FDM</b>          | Processus rentable<br>Absence de solvant<br>Pas de séchage nécessaire<br>Imprimés avec de bonnes propriétés mécaniques<br>Taux d'incorporation de PA élevé<br>Impression simultanée de deux matériaux possible | La chaleur peut dégrader les PA thermolabiles<br>Les polymères doivent être thermoplastiques<br>Préparation préalable de filaments<br>Résolution limitée par le diamètre de la buse et l'épaisseur de couche                                   |
| <b>SLS</b>          | Processus en une étape<br>Absence de solvant<br>Bonne résolution<br>Pas de structures de support supplémentaires   | La poudre doit absorber l'énergie du laser<br>L'énergie élevée du laser peut dégrader les PA thermolabiles<br>Impression d'objets creux impossible<br>Gaspillage de poudre   |
| <b>SLA</b>          | Résolution élevée<br>Contrainte thermique faible   | Les polymères doivent être photodurcissables<br>Post-traitement nécessaire<br>Nombre limité de polymères utilisables en pharmacie<br>Problèmes de stabilité avec les résines photosensibles<br>Les photo-initiateurs peuvent être cytotoxiques |
| <b>SSE</b>          | A température ambiante<br>Une gamme large de matières premières<br>Taux d'incorporation de PA élevé  | Séchage post-impression nécessaire<br>Usage de solvants organiques<br>Processus dépendant de la viscosité des matériaux<br>Résolution limitée par le diamètre de la buse et l'épaisseur de couche  |

### **I.3. Applications pharmaceutiques et médicales de l'impression 3D**

L'impression 3D a été largement utilisée dans diverses industries, de l'industrie automobile à l'industrie aérospatiale. Elle est également utilisée dans la construction de bâtiments, le divertissement, l'industrie de la mode, l'art et la bijouterie [2]. Depuis quelques années, l'usage de l'impression 3D s'est étendu à divers domaines de la santé. Au départ, les applications cliniques concernaient la planification chirurgicale et la production d'implants [2]. La technologie est maintenant entrée dans le secteur pharmaceutique, et a servi au développement de diverses formes pharmaceutiques. En 2015, le tout premier médicament imprimé en 3D, le Spritam® (lévétiracetam), un antiépileptique développé par Aprelia Pharmaceuticals, a été approuvé par la FDA [10]. De plus, pendant la crise de la covid-19, la technologie a été mise à profit pour produire notamment des valves respiratoires pour les ventilateurs utilisés dans la région de Lombardie en Italie [24].

#### **I.3.1. Pharmacie**

Le domaine de la recherche pharmaceutique montre un intérêt croissant pour les imprimantes 3D. En effet, le nombre d'articles scientifiques enregistrés dans *Web of Science* contenant les mots clés « *3D printing* » et « *drug* » dans la catégorie "pharmacie/pharmacologie" est passé de 14 en 2009 à 134 en 2019 [3].

##### **I.3.1.1. Médecine personnalisée**

Les procédés de fabrication conventionnels, bien que rentables, peuvent exiger une main-d'œuvre rigoureuse et prendre beaucoup de temps lorsqu'il s'agit de production à grande échelle. Plus important, ces procédés centrés sur le paradigme de la « taille unique pour tout le monde » où la plupart des patients reçoivent les mêmes médicaments aux mêmes doses et fréquences que les autres [25], rencontrent des limites. En effet, selon un rapport du *National Health Service* (NHS) anglais, la fabrication en masse de médicaments est inefficace chez près de 70% des patients, générant un besoin urgent pour de nouvelles thérapies personnalisées [4]. L'administration d'un PA à même dose chez des patients physio-pathologiquement et génétiquement différents, peut soit entraîner une réponse exagérée et donc des effets indésirables ou au contraire des effets pharmacologiques insuffisants pour permettre le rétablissement du patient [26]. C'est là qu'intervient la médecine personnalisée qui a pour objectif de délivrer le meilleur médicament à la meilleure dose, pour l'indication précise du patient, au bon moment [25]. La médecine personnalisée peut faire appel à l'impression 3D et ainsi améliorer l'observance des patients. L'un des atouts de cette technologie innovante est sa capacité à adapter les formes pharmaceutiques aux individus. Cela peut se faire en fabriquant

des formes géométriques adéquates, en ajustant les doses, en les combinant ou en faisant varier les profils de libération des principes actifs en fonction des besoins des patients [2].

#### **I.3.1.1.1. Formes orales sèches**

Les formes orales sèches ont été de loin les plus recherchées en impression 3D et cela n'est pas étonnant vu que ces formes représentent près de la moitié du marché des médicaments [27]. Parmi les avantages des formes orales sèches, nous pouvons citer : la possibilité d'un effet systémique, la facilité de stockage et de conservation, un dosage précis et la facilité d'utilisation.

Le tableau III résume quelques études récentes portant sur l'impression 3D de formes orales sèches. Des applications pour les différentes techniques vues plus haut (à l'exception de la SLS qui sera abordée en détail dans les deux chapitres suivants) y sont présentées.

Tableau III. Quelques applications de l'impression 3D dans la production de formes orales sèches.

| Technique          | Forme galénique     | Excipient(s)  | Principe(s) actif(s) | Objectif  | Résultats  | Année et référence |
|--------------------|---------------------|---|----------------------|---|--|--------------------|
| Jet de liant       | Imprimés            | Polyvinyl pyrrolidone K30, lactose monohydrate, phosphate dicalcique anhydre  | Amitriptyline        | Evaluer l'imprimabilité d'une encre contenant du principe actif en impression 3D par jet de liant       | Il est possible de produire des imprimés pharmaceutiques par technique de jet de liant, en chargeant le PA dans l'encre au lieu du lit de poudre. La technique est assez précise pour produire des imprimés à faible taux de PA. | 2020 [28]          |
| Jet d'encre et FDM | Films muco-adhésifs | HPMC  | Ibuprofène           | Combiner les deux techniques FDM et jet d'encre pour l'impression de films contenant un PA thermolabile | Il est possible d'imprimer des films muco-adhésifs par jet d'une solution d'Ibuprofène sur un substrat d'HPMC obtenu par FDM. Les propriétés mécaniques et biopharmaceutiques des films dépendent du nombre de jets d'encre.     | 2020 [29]          |
| Jet de liant       | Imprimés            | Poudres : sulfate de calcium hemihydrate, lactose monohydrate, croscarmellose, Kollidon® VA64<br>Liants : hydroxypropyl cellulose, Kollidon® VA64, PEG, HPMC, méthylcellulose | Indométacine         | Sélection de matériaux candidats pour l'impression 3D par jet de liant                                  | Le moulage est une méthode de screening intéressante pour sélectionner des matériaux imprimables par jet de liant. Le Kollidon® VA64 constitue un bon liant et peut être ajouté dans l'encre ou directement dans la poudre.      | 2020 [30]          |

|     |           |   |                  |   |   |           |
|-----|-----------|---|------------------|---|---|-----------|
| SLA | Hydrogels | Polymère photodurcissable :<br>PEGDMA<br>Photo-initiateur :<br>Riboflavine<br>Co-initiateur :<br>Tri-éthanolamine | Acide ascorbique | Impression d'hydrogels contenant de l'acide ascorbique, de différentes géométries par SLA | Processus de photopolymérisation innovant en utilisant la riboflavine.<br>Possibilité de moduler la libération du PA en modifiant le ratio surface/volume (géométrie).  | 2020 [19] |
| DLP | Imprimés  | Polymère photodurcissable :<br>PEGDA<br>Photo-initiateur :<br>DPPO<br>Solubilisant :<br>PEG400                    | Atomoxétine      | Impression d'imprimés contenant de l'atomoxétine par technologie DLP                      | Possibilité de produire des imprimés par DLP avec un taux de PA élevé (25%).<br>Les taux importants de PA augmentent la dureté des imprimés.  | 2020 [31] |
|     | Imprimés  | Polymère photodurcissable :<br>PEGDA ou<br>PEGDMA   | Théophylline     | Impression d'imprimés à libération modifiée par technologie DLP                           | Les paramètres du processus : intensité de la lumière UV, le temps d'exposition, l'épaisseur de couche et la concentration du polymère affectent l'imprimabilité de la solution photopolymérique par DLP.<br>Il est possible de moduler la dissolution en ajoutant des perforations au niveau des imprimés. | 2019 [21] |
| SSE | Imprimés  | Méthylcellulose   | Théophylline     | Développer des imprimés de théophylline à libération prolongée par SSE                    | L'étude rhéologique des pâtes constitue une bonne méthode de screening pour l'imprimabilité.<br>La structure réticulée de la méthylcellulose permet une libération prolongée de la Théophylline.  | 2021 [32] |

|     |                       |  |                |   |  |           |
|-----|-----------------------|--|----------------|---|--|-----------|
|     | Imprimés              | Croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose  | Lévétiracétam  | Développer des imprimés à forte concentration (96%) de lévétiracétam par SSE          | Malgré un taux important de PA, les imprimés montrent de bonnes performances en impression et des propriétés mécaniques satisfaisantes<br><br>Il est possible de moduler la libération du PA en modifiant la géométrie des imprimés et le taux de remplissage.   | 2020 [33] |
|     | Films orodispersibles | HPMC, maltitol, amidon pré-gélatinisé, sucralose | Lévocétirizine | Développer des films orodispersibles personnalisés par SSE                            | La viscosité dynamique et la mécanique des fluides sont de bons outils pour évaluer l'imprimabilité des matériaux en SSE.<br><br>La modification de la taille des films permet de moduler la dose de PA avec précision.  | 2020 [34] |
| FDM | Imprimés              | Hydroxypropyl cellulose                          | Griséofulvine  | Explorer des options de conception pour moduler la dose et la libération du PA en FDM | Le ratio surface/volume est le facteur le plus déterminant pour une libération accélérée du PA.<br><br>Deux options intéressantes pour faire varier la dissolution sans varier la dose en PA : varier la concentration en PA des filaments sans varier la taille des imprimés ; imprimer des imprimés de taille fixe mais varier le volume de la région placebo interne. | 2020 [35] |

|  |          |   |             |  |   |           |
|--|----------|---|-------------|--|---|-----------|
|  | Imprimés | Matrice polymérique : oxyde de polyéthylène (PEO), polycaprolactone (PCL)<br>Plastifiant : gomme arabique<br>Solubilisant : Gelucire® 44/14 | Paracétamol | Etudier l'imprimabilité de filaments obtenus par HME selon le type de polymère utilisé et la concentration en PA | Le pourcentage maximum de paracétamol permettant d'obtenir des filaments imprimables est de 60%.<br>Le déplacement maximal et la force maximale évalués à l'essai de flexion « 3 points » sont de bons indicateurs d'imprimabilité.<br>Le PEO présente une imprimabilité inférieure à celle de PCL, mais permet une libération du PA plus rapide. | 2021 [36] |
|  | Imprimés | Acrylonitrile butadiène styrène (ABS), acide polylactique (PLA), polystyrène choc (HIPS)  | /           | Etablir des modèles de prévision pour les caractéristiques des imprimés en fonction des paramètres d'impression  | La taille, la forme des imprimés et la température d'impression sont déterminants pour la masse.<br>La vitesse d'impression, l'épaisseur de couche et la forme des imprimés sont déterminants pour la durée d'impression.   | 2020 [37] |

#### I.3.1.1.1.1. Personnalisation de dose

L'impression en 3D permet une flexibilité des doses en fonction des besoins du patient. Les nourrissons et enfants demandent particulièrement une importante flexibilité des doses car au sein de la population pédiatrique la dose thérapeutique varie considérablement selon l'âge et le poids. Les techniques d'impression 3D sont ainsi un moyen d'adapter les doses de différentes façons. Dans les films orodispersibles obtenus par jet d'encre, cela peut être réalisé en modulant le taux de PA incorporé à l'encre ou en modifiant la forme et la taille des films [38]. De même, les imprimés peuvent subir cette modulation de dose. Par exemple, Pietrzak *et al.* ont utilisé la FDM pour fabriquer des imprimés de théophylline avec des doses variant de 60 à 300 mg en modifiant le paramètre d'impression « échelle de taille » (Figure 8) [39]. Tagami *et al.* proposent d'autres paramètres d'impression en plus de la taille pour faire varier le dosage en FDM : la densité de remplissage et le débit du flux [40]. Traditionnellement, la division des comprimés à la main ou à l'aide d'un séparateur a été entreprise pour adapter des doses. Il s'est avéré que cette méthode n'était pas toujours conforme aux normes de la pharmacopée. Zheng *et al.* quant à eux, ont comparé des comprimés classiques fractionnés à des imprimés subdivisés. Ils ont conclu que les imprimés subdivisés étaient plus précis, plus sûrs et qu'ils pouvaient être personnalisés [41].



Figure 8. Imprimés de théophylline à dosages croissants fabriqués par FDM [39].

#### I.3.1.1.1.2. Personnalisation de la libération du PA

L'impression 3D permet d'obtenir des formes orales sèches aux profils de libération différents et maîtrisés, qui peuvent être adaptés aux besoins de chaque patient. L'une des techniques pour y parvenir consiste à modifier la taille et la géométrie des imprimés. Par exemple, il est possible d'obtenir des imprimés à libération immédiate en diminuant l'épaisseur du design 3D ou en intégrant des vides à l'intérieur de la forme conçue [2].

Dans une autre étude, des imprimés de paracétamol de formes cubique, cylindrique, sphérique, pyramidale et torique (*donut*) ont été fabriqués. L'étude a conclu que la libération du PA était plus rapide quand le rapport surface/volume et/ou la masse des imprimés augmentait indépendamment de la forme géométrique et la surface (Figure 9) [42].

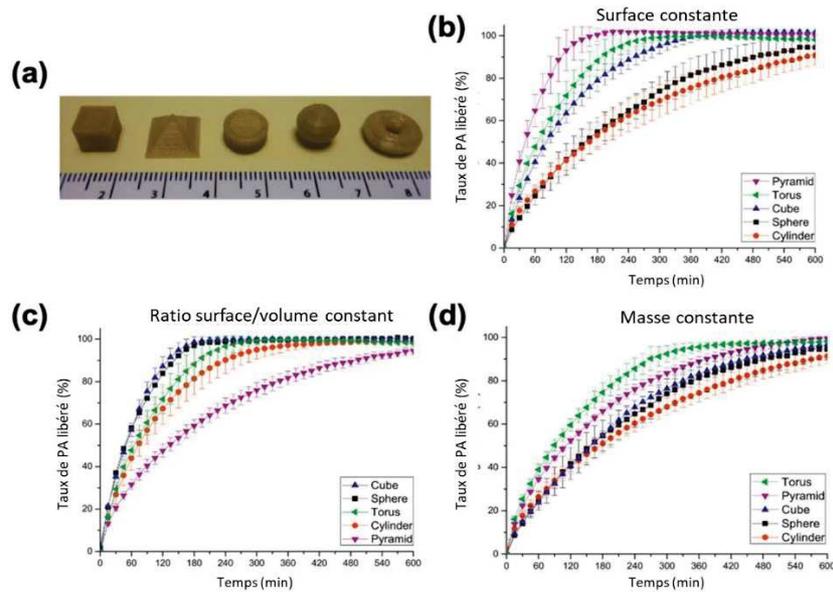


Figure 9. (a) imprimés de paracétamol de différentes géométries fabriqués par FDM, (b) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométries et à surface constante, (c) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométrie et à ratio surface/volume constant, (d) profils de dissolution d'imprimés de différentes géométrie et à masse constante [42].

L'une des modifications géométriques les plus simples est le taux de remplissage (*infill rate*), disponible sur les *slicers* (trancheurs) pour les imprimantes de type extrusion (FDM et PAM). Les pièces produites par extrusion sont généralement imprimées en déposant d'abord une enveloppe extérieure et en remplissant ensuite cette enveloppe avec une géométrie de remplissage prédéfinie ; un remplissage à 0% laisse la pièce entièrement creuse, tandis qu'un remplissage à 100% crée une pièce complètement solide. Verstraete *et al.* ont démontré que des imprimés fabriqués avec des taux de remplissage bas, présentaient une dissolution plus rapide (Figure 10) [43]. Cela s'explique par l'augmentation du rapport surface/volume due à la réduction du remplissage. Il est important de noter que Kyobula *et al.* ont démontré que ce processus dépend également de la mouillabilité [44]. Les imprimés avec des espaces de moins de 600 microns étaient moins mouillables, produisant des temps de libération plus longs que leurs homologues avec des espaces de plus de 600 microns.

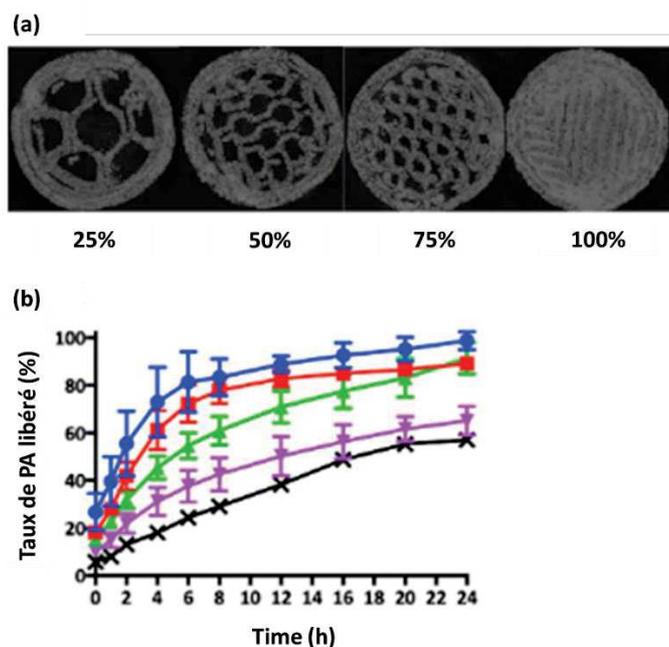


Figure 10. (a) images par tomodynamétrie d'imprimés de théophylline produits à différent taux de remplissage, (b) profils de libération d'imprimés de théophylline produits à différent taux de remplissage (bleu : 25%, rouge : 50%, vert : 75%, mauve : 100%, noire : comprimés obtenus par moulage injection) [43].

Dans une étude réalisée par Chai *et al.*, une variation du taux de remplissage a été exploitée pour créer des imprimés gastro-rétentifs et améliorer la biodisponibilité [45]. Cela était principalement dû à la différence de densité, les imprimés remplis à 0-20 % ayant une densité inférieure à celle du milieu liquide, ce qui les faisait flotter.

Une autre méthode permettant de créer des profils de libération plus complexes est l'utilisation d'un polymère différent pour l'impression de l'enveloppe du comprimé, pour produire, par exemple, des imprimés gastro-résistants. Ces imprimés à libération contrôlée ont été réalisés sur une imprimante FDM, en utilisant un filament d'un polymère « entérique » soluble à pH intestinal (Eudragit® L100-55) pour fabriquer l'enrobage gastro-résistant. L'étude a montré qu'un enrobage extérieur  $\geq 520$  microns était nécessaire pour que la libération du PA débute au niveau de l'intestin et pas avant (Figure 11) [46].

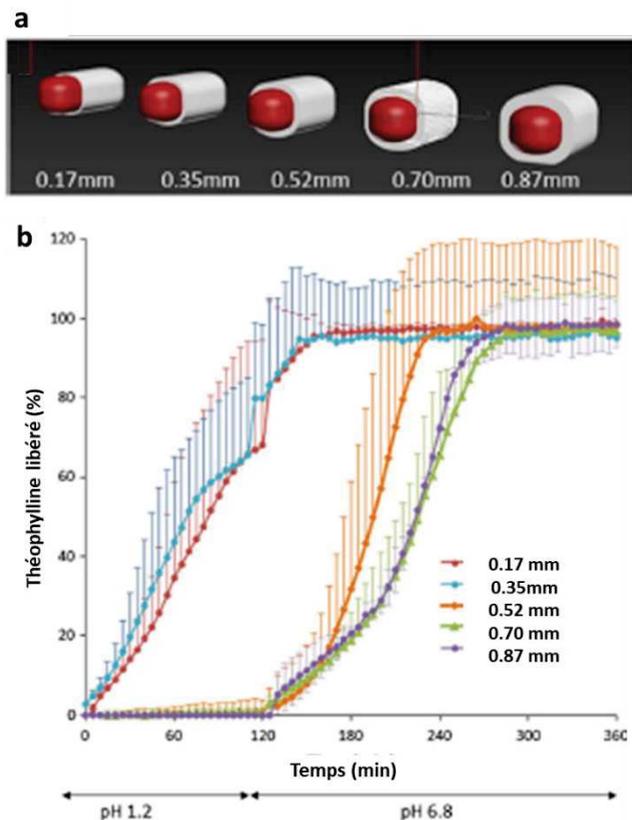


Figure 11. (a) design d'imprimés gastro-résistants de théophylline fabriqués avec des enveloppes d'épaisseur différente, (b) profils de libération d'imprimés gastro-résistants de théophylline fabriqués avec des enveloppes d'épaisseur différente [46].

Outre les variations de structure, les excipients utilisés peuvent également moduler la libération du PA par impression 3D. Wang *et al.* ont utilisé la SLA pour fabriquer des imprimés d'acide 4-aminosalicylique et de paracétamol. Ils ont conclu que la dissolution dépend du pourcentage de polymères photodurcissables. Des taux plus élevés de PEGDA dans les imprimés abaissaient la vitesse de dissolution [47]. Pietrzak *et al.* ont pu contrôler le profil de libération des imprimés en utilisant simplement des filaments préparés avec différents grades d'Eudragit® [39].

Des imprimés combinant deux profils de dissolution différents ont également été imprimés. Par exemple, des imprimés à libération immédiate et prolongée comportant deux couches qui se dissolvent à des pH différents (gastrique et entérique) [48]. Nous verrons plus en détail ce type de système dans la section suivante.

#### I.3.1.1.1.3. Associations de principes actifs

Les associations à dose fixe (FDC : *fixed dose combinations*) ou *polypills* (poly-pilules) sont des formes contenant au moins deux principes actifs différents. Elles sont conçues pour les patients polypathologiques et polymédiqués, car elles améliorent l'observance du traitement en réduisant le nombre de prises journalières. Cependant, la combinaison de plusieurs PA au sein

d'une même forme galénique peut entraîner de nombreuses interactions physico-chimiques et pharmacodynamiques. Le processus de fabrication des FDC peut être difficile, en particulier si des profils de libération différents sont souhaités. Les systèmes monolithiques, multicouches et multiparticulaires sont les types de FDC les plus courants. L'impression 3D pourrait offrir de nouvelles opportunités pour les FDC et surmonter les difficultés rencontrées lors des processus de fabrication plus conventionnels (granulation, compression, extrusion à chaud) [49]. Cependant, il existe différentes stratégies pour imprimer avec succès ces *polypills* : l'approche gradient, l'approche segmentée et enfin l'approche multicouches ou sandwich (Figure 12).

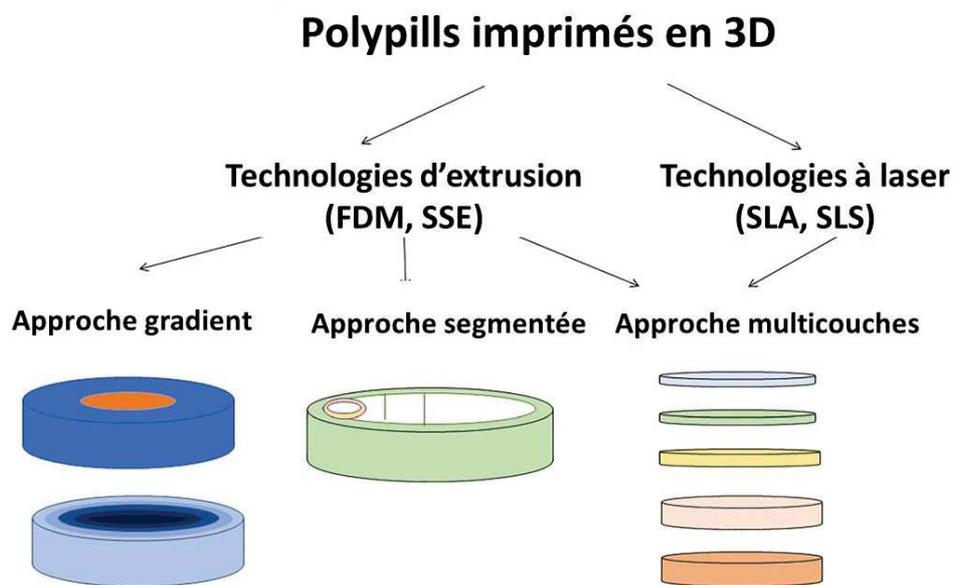


Figure 12 Les différentes technologies et approches pour l'impression 3D de polypills [49].

La stratégie la plus couramment utilisée est l'approche multicouche qui consiste à superposer des couches l'une sur l'autre, où les compartiments à libération immédiate se trouvent sur les couches supérieure et inférieure, qui sont les premières exposées au milieu de dissolution, formant un sandwich avec les compartiments à libération prolongée et retardée. Cette stratégie peut être utilisée avec les différentes techniques d'impression 3D : FDM, PAM, SLA et SLS [49].

La technique SSE a été utilisée pour concevoir des polypills combinant trois PA différents avec deux profils de libération différents pour les patients atteints de diabète de type II et d'hypertension artérielle (Figure 13) [50]. Le polypill combinait l'approche segmentée et l'approche en sandwich. Le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) était situé dans une couche du comprimé, présentant une libération prolongée et constante, indépendante de la concentration. Ce profil de libération a été obtenu en créant un environnement osmotique avec

une cinétique de dissolution d'ordre zéro due à l'ajout de mannitol. Sur l'autre couche, le glipizide (hypoglycémiant) et la nifédipine (inhibiteur des canaux calciques) ont été placés dans un compartiment à deux segments constitués d'une matrice hydrophile contenant de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) pour obtenir une libération prolongée avec une cinétique d'ordre 1. Les deux couches ont été reliées par une couche d'acétate de cellulose. Le but principal de cette couche intermédiaire était de se désagréger rapidement, permettant des profils de dissolutions différents, dû à l'ajout de croscarmellose sodique, de glycolate d'amidon sodique, de polyvinylpyrrolidone et de mannitol.

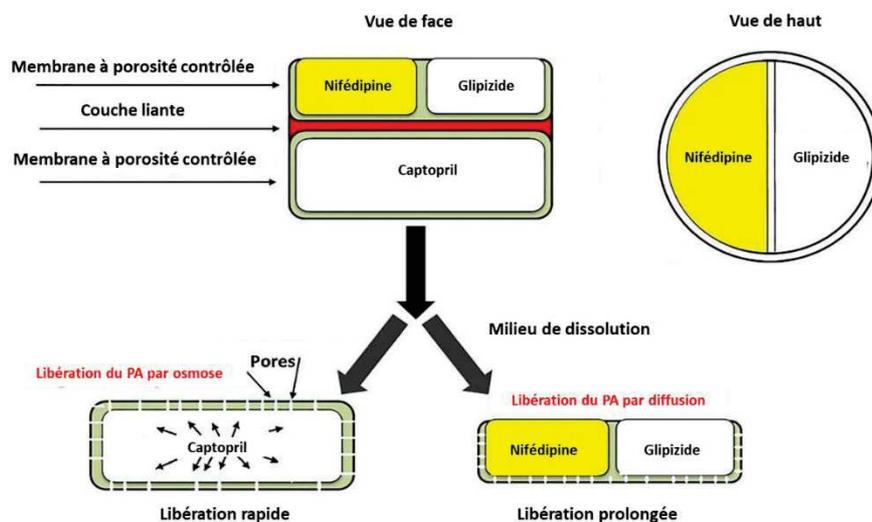


Figure 13. Schéma de la structure du polypill à 3 PA (captopril, glipizide, nifédipine) [50]

Une autre équipe a imprimé par FDM des polypills à base de PVA (alcool polyvinylique) comprenant quatre principes actifs : lisinopril, amlodipine, rosuvastatine et indapamide. Deux types de polypills ont été explorés : des structures multicouches et des systèmes monolithiques. L'étude a démontré que les imprimés multicouches offraient une meilleure flexibilité quant à la dissolution des différents PA [51].

#### I.3.1.1.1.4. Pédiatrie

Les formulations pharmaceutiques pédiatriques sont couramment formulées à partir de formulations pour adultes qui, bien que considérées comme une approche facile, peuvent cependant provoquer des erreurs d'administration importantes [3]. Par ailleurs, un enfant peut simplement rejeter un médicament en raison d'attributs mineurs tels qu'une forme non attrayante, une couleur non attrayante ou un goût désagréable [2]. C'est là qu'intervient l'impression 3D, qui en plus de sa capacité à moduler la dose, permet de tenir compte des choix personnels des enfants.

La déglutition est un problème pour les enfants les plus jeunes ; les films orodispersibles, les comprimés à désagrégation rapide et les mini-comprimés fabriqués par impression 3D semblent convenir pour une administration plus aisée. Une étude menée sur les préférences des enfants (1- 4 ans) en matière de formes orales, a conclu qu'ils préféreraient les mini-comprimés de 4 mm de diamètre aux autres formulations (suspension, sirop, poudre) [52]. Une autre étude a démontré qu'en pédiatrie, les films orodispersibles (ODF : *orodispersible films*) imprimés en 2D ou 3D sont plus adaptés aux populations pédiatriques que les poudres orales en sachets de doses unitaires [53].

En outre, l'observance thérapeutique chez les enfants peut être améliorée en leur administrant des médicaments avec une saveur et/ou une couleur de leur choix. Goyanes *et al.* ont fabriqué des imprimés d'isoleucine à mâcher pour le traitement de la leucinose « maladie du sirop d'érable » (Figure 14.a). En plus de produire les imprimés à différents dosages, ils ont réussi à les imprimer avec différentes saveurs (citron, noix de coco, banane, framboise, etc.) et couleurs (jaune, noir, vert clair, orange, etc.). Ces derniers ont été bien acceptés par les patients pédiatriques selon leurs préférences [54]. Parmi les autres formes originales conçues pour les enfants, nous pouvons citer les imprimés d'indométacine produits par FDM qui imitent les bonbons Starmix® (Figure 14.b) [55].

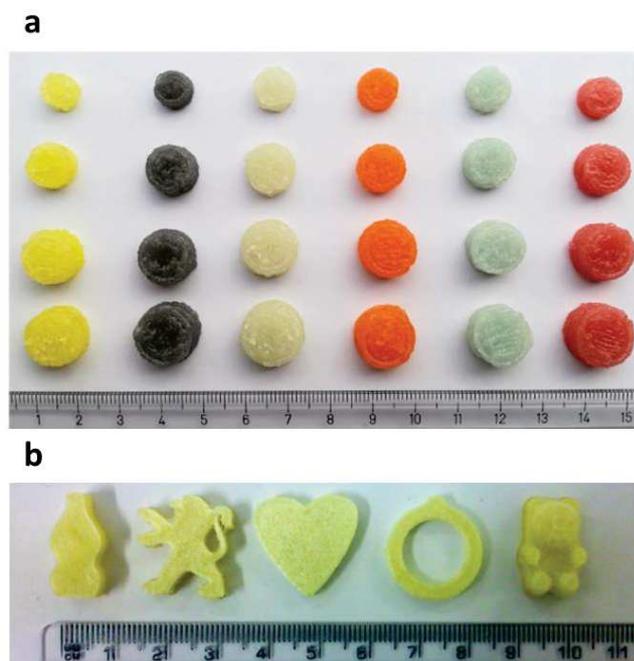


Figure 14. (a) Imprimés d'isoleucine à mâcher imprimés par SSE, à différents dosages et avec différentes couleurs/saveurs [54], (b) Imprimés d'indométacine imprimés par FDM imitant les bonbons Starmix® [55].

En 2020, une étude qualitative finlandaise a été conduite pour étudier les perceptions des professionnels de santé sur les formes orales sèches imprimées en 3D pour les patients

pédiatriques, au moyen de groupes de discussion (*focus groups*) [56]. Selon cette étude, le médicament imprimé en 3D idéal pour une administration orale chez les enfants, serait aussi petit que possible, facile à identifier et à conserver. Les caractères organoleptiques (texture, couleur et goût) doivent être agréables et adaptables aux préférences des enfants. En outre, il devrait se dissoudre/disperser rapidement dans la bouche directement ou dans un petit verre d'eau pour être administré dans des sondes d'alimentation entérale. Enfin, la technique d'impression 3D devrait permettre une production et une dispensation à la demande dans un délai court.

#### **I.3.1.1.1.5. Gériatrie**

La population gériatrique souffre de multiples affections et a donc besoin de plusieurs médicaments et d'une médication prolongée, ce qui implique la problématique de la polypharmacie [57]. La polypharmacie peut être résolue au moyen de polypills fabriqués selon les besoins du patient par impression 3D comme détaillé plus haut. Les patients âgés peuvent également présenter des troubles cognitifs (démence) qui peuvent affecter l'observance du traitement médicamenteux. Ce problème peut se résoudre par l'utilisation de formes galéniques imprimées en 3D avec des motifs en relief qui peuvent indiquer l'heure d'administration, la date et/ou le jour de la semaine pour l'administration [58]. D'autre part, les difficultés de déglutition constitue un défi majeur chez la majorité des personnes âgées et peut influencer l'adhésion au traitement. Une solution à ce problème serait donc l'utilisation de formes orales sèches à désagrégation rapide ou de films orodispersibles qui peuvent être fabriqués par impression 3D.

#### **I.3.1.1.1.6. Les orodispersibles**

Les films orodispersibles (ODF) sont considérés comme des formes pharmaceutiques centrées sur le patient. La méthode de coulée avec un solvant (*solvent casting*) est jusqu'à présent la technique la plus utilisée pour la préparation d'ODF. Elle consiste à dissoudre le principe actif et les excipients dans un solvant approprié (généralement de l'eau). Puis, cette solution est coulée, séchée et découpée à la taille souhaitée [59]. Une alternative intéressante à cette technique, est l'impression 3D. Les films orodispersibles sont d'ailleurs l'une des principales applications pharmaceutiques de l'impression par jet d'encre [2]. Cette technologie permet une meilleure adaptation de la dose par rapport à la coulée avec un solvant en optimisant les paramètres d'impression, la composition polymérique de l'encre et le nombre de couches imprimées [59].

L'impression par jet d'encre a par exemple permis d'imprimer simultanément deux PA : les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sur des substrats d'HPMC [60]. L'équipe de recherche a

dû modifier la tête d'impression de l'imprimante pour cette application. Par ailleurs, la littérature fait état d'autres techniques d'impression 3D permettant le développement d'ODF, telles que la SSE [61] et la FDM [62].

#### I.3.1.1.2. Autres formes galéniques

En plus des formes orales sèches l'impression 3D a servi également au développement d'autres formes galéniques telles que des patchs transdermiques ou des anneaux vaginaux.

Des anneaux vaginaux chargés en progestérone ont été imprimés par FDM, non seulement en forme de "O" classique mais aussi en forme de "Y" et de "M" (Figure 15). Les anneaux "Y" et "M" présentaient une libération plus faible de progestérone que l'anneau "O" en raison du rapport surface/volume plus élevé pour l'anneau "O". Toutes les formes d'anneaux contraceptifs ont été capables de libérer de la progestérone pendant plus de 7 jours selon un mode de libération prolongée [63].

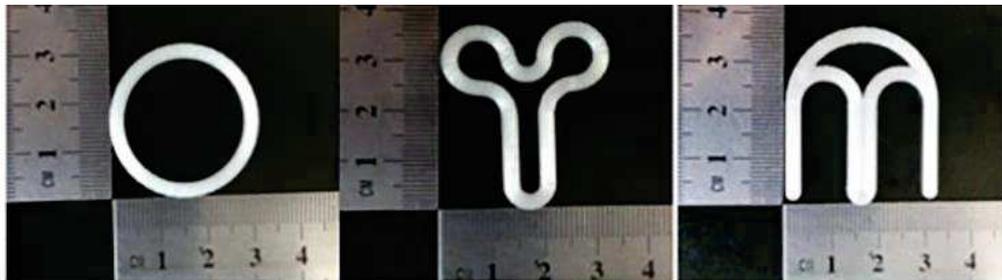


Figure 15. Anneaux contraceptifs de différentes formes (O, Y, M) imprimés en FDM [63].

En outre, l'impression en 3D pourrait révolutionner la fabrication des patchs transdermiques. Goyanes *et al.* ont mis au point un patch nasal par impression 3D chargé en acide salicylique pour le traitement de l'acné [64]. Deux techniques ont été exploitées pour cette étude : FDM et SLA. Cependant, la SLA a montré de meilleurs résultats car le PA n'était pas dégradé après impression (contrairement en FDM) et diffusait plus rapidement. La SLA a même permis de préparer un patch nasal sur mesure à partir d'un modèle CAO du visage d'un volontaire. Ce patch nasal sur mesure a montré une parfaite adhérence à la surface du nez, permettant une meilleure diffusion de l'acide salicylique à travers la peau.

Enfin, l'impression 3D peut participer à la préparation de formes pharmaceutiques indirectement, par la production rapide de moules plus complexes. Par exemple, Tagami *et al.* ont utilisé l'alcool polyvinylique (PVA) pour imprimer des moules d'enveloppes pour des suppositoires vaginaux, ayant un nombre différent de perforations à différentes positions [65]. Les enveloppes des suppositoires ont été ensuite remplies de progestérone dispersée dans du polyéthylène glycol (PEG 400 et 6000). Le profil de dissolution du médicament variait en fonction du nombre et de la position des perforations dans les enveloppes de suppositoires.

### I.3.1.1.3. Dispositifs médicaux

L'impression 3D peut également être utilisée pour produire des dispositifs médicaux sur mesure. À ce jour, la fabrication d'implants et de prothèses personnalisés est devenue la méthode de référence pour de nombreux patients qui ont besoin de constructions spécifiques. En particulier, l'impression 3D a été largement utilisée pour fabriquer des dispositifs médicaux orthopédiques. Contrairement à d'autres méthodes de production, l'impression 3D offre une méthode de fabrication facile et moins coûteuse, où les produits finis sont adaptés aux spécificités anatomiques et physiologiques du patient [4].

Les implants chargés en PA peuvent délivrer la molécule au site d'action avec succès. Les implants avec des architectures préconçues peuvent quant à eux délivrer le PA dans une région spécifique en fortes concentrations pendant longtemps [3]. Par exemple, des implants creux en forme de balles à surface poreuse ont été développés à partir de PLA sur une imprimante FDM pour l'administration locale d'un anticancéreux, le cyclophosphamide. Les filaments étaient préparés par la méthode d'immersion, ce qui a entraîné une libération rapide du PA. Afin de prolonger la libération de l'agent cytotoxique, l'implant a été recouvert d'une couche placebo de PLA [66]. Dans une autre étude, un implant cylindrique à quatre couches concentriques a été fabriqué à l'aide d'une imprimante à jet d'encre. Les couches ont été chargées alternativement avec du lévofloxacine et du tobramycine. La dissolution a commencé par le PA de la couche périphérique et s'est poursuivie avec les PA des couches internes suivantes. Cet implant a favorisé la formation de cellules de moelle osseuse et réduit l'inflammation chez des lapins souffrant d'ostéomyélite chronique [67].

Les micro-aiguilles (*microneedles*) sont l'un des dispositifs médicaux prometteurs pour l'administration transdermique de médicaments qui dépendent de la perforation de la peau et du passage PA à travers la couche cornée jusqu'au derme. Les micro-aiguilles permettent aux patients l'auto-administration et sont moins douloureuses que les injections sous-cutanées traditionnelles. Par rapport à un patch transdermique, les micro-aiguilles montrent une diffusion rapide de PA à de fortes concentrations à travers la peau et ne nécessitent pas d'activateurs de perméation cutanée. Les micro-aiguilles sont classées en solides, enrobées, dissolvantes et creuses [68]. Pere *et al.* ont fabriqué des micro-aiguilles à insuline (Figure 16) en utilisant le mannitol, le xylitol et le tréhalose comme véhicules pour préserver l'hormone. Tout d'abord, les micro-aiguilles ont été préparées sous forme de cône et de pyramide à l'aide d'une imprimante SLA, puis les extrémités des micro-aiguilles ont été enrobées d'une solution

contenant l'insuline et les véhicules à l'aide d'une imprimante à jet d'encre. Les micro-aiguilles fabriquées ont permis une libération rapide de l'insuline en 30 minutes [69].

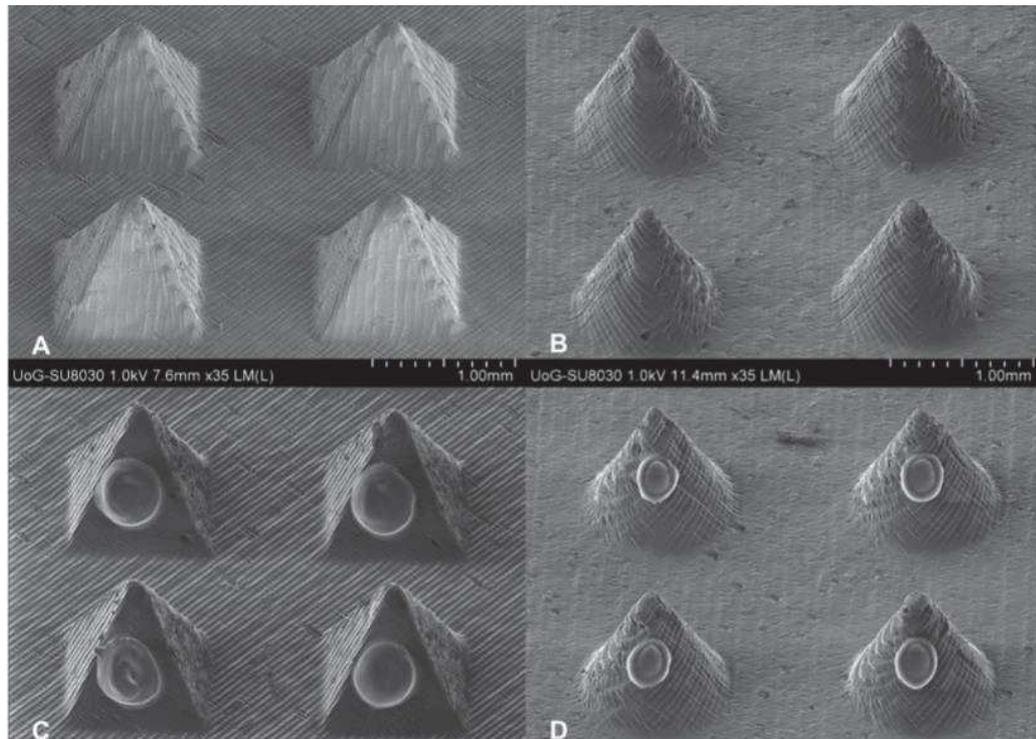


Figure 16. Images en microscopie électronique à balayage (MEB) de microaiguilles imprimées : (A) pyramide, (B) cône, (C) pyramide enrobée d'insuline, (D) cône enrobé d'insuline.

### I.3.1.2. Développement pharmaceutique

Au-delà de la médecine personnalisée, les bénéfices de l'impression 3D pour le développement pharmaceutique ne doivent pas être négligés. Les premiers stades du développement couvrent la découverte des médicaments, les essais précliniques et les premiers essais cliniques chez l'homme. Dans le cadre de la découverte des médicaments, l'impression 3D a déjà été utilisée pour produire des cuves de réaction pour la synthèse chimique des PA [70]. Par ailleurs, l'impression 3D des tissus pourrait ouvrir de nouvelles voies pour les tests in vitro lors des essais précliniques pharmacologiques et toxicologiques. En effet, des modèles plus efficaces et plus pertinents sur le plan biologique pourraient être créés, améliorant ainsi la sélection de nouveaux médicaments candidats et réduisant le nombre d'animaux requis pour les essais précliniques [71]. Enfin, l'intérêt de la technologie dans les essais cliniques est tout aussi important. L'impression 3D permettrait la réalisation de formes placebo pour les médicaments expérimentaux et l'impression directe sur site de petits lots de médicaments pour les phases I et II des essais cliniques pour une mise à disposition plus rapide aux patients [72]. La technologie grâce à son excellente flexibilité pourrait également servir à la production de différentes formes galéniques à différents dosages pour évaluer différentes voies

d'administration et déterminer la posologie optimale en des temps courts [71]. L'utilisation de cette technologie innovante pourrait donc accélérer le processus de développement des médicaments mais surtout réduire les coûts associés de façon considérable.

### **I.3.1.3. Médecine décentralisée et bénéfiques économiques**

Au sein de l'industrie pharmaceutique, l'impression 3D promeut la transition de la production de médicaments à partir d'installations centralisées vers des installations décentralisées (hôpitaux, cliniques, officines, ou même domicile du patient). La décentralisation de la production pharmaceutique pourrait réduire la durée et le coût du transport et du stockage des produits pharmaceutiques. Une alternative à ces procédures coûteuses consisterait à créer numériquement des modèles de produits pharmaceutiques, et les envoyer par voie électronique dans le monde entier pour les imprimer sur demande dans un environnement clinique proche. Ainsi, l'impression 3D pourrait réduire l'empreinte carbone en diminuant la consommation de carburant associée au transport, stockage, et procédés de fabrication énergivores [71]. Par ailleurs, le concept de distribution numérique de cette technologie pourrait offrir une plus grande proximité avec les consommateurs et permettre des réponses rapides et en temps réel, notamment dans les zones rurales, les zones de catastrophe, les pays en développement ou même l'espace [73]. En effet, la médecine communautaire, c'est-à-dire le développement de pratiques médicales autonomes au niveau communautaire, gagne en popularité. Ce concept serait particulièrement pertinent dans les régions du monde où il n'y a pas suffisamment de professionnels de santé pour répondre aux besoins des patients. Dans ce contexte, l'impression 3D pourrait être utile pour permettre le développement de la médecine communautaire. Au lieu de s'en remettre exclusivement aux professionnels de santé, les patients pourraient déterminer la dose nécessaire en fonction de leur maladie en inscrivant leurs données dans un logiciel dédié. Ces informations seraient ensuite transférées vers une imprimante 3D au niveau de la pharmacie de quartier pour imprimer les médicaments personnalisés [74].

L'impression 3D permet un contrôle précis du dépôt des matériaux et donc les quantités d'excipients et de PA nécessaires sont réduites. Cela pourrait bénéficier aux médicaments à coût élevé, tels que les "médicaments orphelins" développés pour les maladies rares. Étant donné que les populations de patients traités sont relativement peu nombreuses, les coûts des médicaments orphelins peuvent être extrêmement élevés, ce qui fait peser une charge financière sur les patients et les systèmes de santé. Dans ce cas, l'impression 3D pourrait être utilisé pour limiter les déchets par rapport aux procédés conventionnels et donc réduire les coûts de développement et de production [71]. Cependant, il ne faudrait pas négliger les autres coûts

associés à l'adoption de l'impression 3D : l'entretien annuel des imprimantes, le personnel manipulateur, les matières premières, les matériaux d'emballage et les équipements jetables. Les coûts réels dépendent de la technique d'impression choisie et les études de rentabilité seront importantes à l'avenir afin d'évaluer le rapport bénéfice/coût pour la personnalisation de médicaments par impression 3D [56].

### **I.3.2. Autres domaines de la santé**

#### **I.3.2.1. Dentisterie**

À ce jour, l'impression 3D a été largement adoptée dans le domaine de la dentisterie pour un certain nombre d'applications, allant de la création de modèles chirurgicaux orthodontiques à la production de couronnes dentaires [4]. L'exemple d'impression 3D le plus connu en dentisterie est le produit Invisalign® (Figure 17), un appareil orthodontique transparent imprimé en 3D qui réaligne les dents comme les appareils dentaires métalliques traditionnels [75].



*Figure 17. Appareil orthodontique Invisalign®[75].*

Avec les progrès des petits scanners, à l'avenir, une petite caméra intra-orale pourrait être utilisée pour scanner les dents malformées d'un patient. Le scan numérisé pourrait ensuite être envoyé à une imprimante 3D locale pour la production de gouttières dentaires, créant ainsi un service de "dentisterie numérique"[4].

#### **I.3.2.2. Modèles anatomiques**

Il existe de nombreuses possibilités d'applications pour les modèles anatomiques imprimés en 3D. En chirurgie, ils pourraient servir à la modélisation de tumeurs et d'autres structures tissulaires pathologiques pour améliorer les approches chirurgicales et éduquer les patients [76]. Les transplantations pourraient tout aussi bénéficier de l'impression 3D de modèles anatomiques. Une étude de cas a démontré l'utilisation avantageuse de la tomodensitométrie dans l'imagerie des voies respiratoires d'un patient nourrisson pour générer ensuite une attelle trachéale imprimée en 3D [77].

### I.3.2.3. Tissus et organes

La bio-impression 3D est une autre application de l'impression 3D. La bio-impression 3D consiste à distribuer des biomatériaux chargés de cellules pour la fabrication de tissus ou d'organes vivants fonctionnels complexes (Figure 18). Elle a été utilisée en médecine régénérative pour construire des tissus tels que la peau, les os et le cartilage. Cependant, la technologie doit absolument être compatible avec le dépôt de cellules vivantes. Parmi les avantages, peuvent être cités l'extensibilité du processus, le contrôle précis du dépôt de cellules, la haute résolution, la personnalisation et un meilleur rapport coût-efficacité. La matière première pour l'impression 3D, appelée « bio-encre » est une formulation qui comprend des cellules, des biomatériaux (comme les alginate et l'acide polylactique) et des molécules biologiquement actives [78].

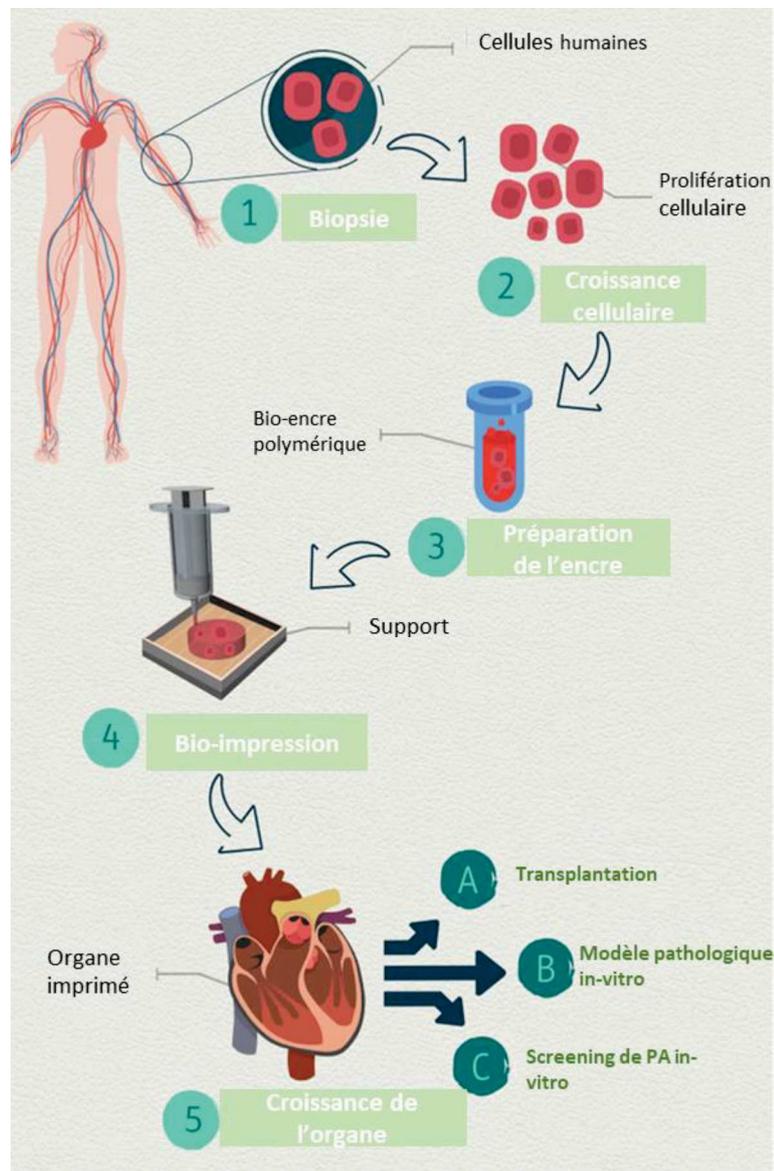


Figure 18. Séquence générale d'une bio-impression [4].

Il existe une demande croissante pour la bio-impression de tissus et d'organes à cause du nombre important de patients décédant chaque année dans l'attente d'une transplantation d'organe. Bien qu'elle soit encore prématurée pour répondre à la pénurie mondiale de donneurs d'organes, l'impression 3D offre néanmoins une solution potentielle. Les bio-imprimantes sont capables d'imprimer un organe complet avec des vaisseaux sanguins, ce qui permet d'affirmer que la bio-impression est aujourd'hui plus une réalité qu'une fantaisie [4]. Cela pourrait réduire dans le futur, le nombre de transplantations sur cadavres ou donneurs vivants (souvent exposés au risque de rejet), mais aussi permettre la transplantation d'organes à titre facultatif dans les domaines de la médecine régénérative [79].

La société américaine de recherche sur les cellules souches Celprogen Inc.® est l'un des pionniers de la bio-impression 3D, ayant réussi à créer l'un des premiers cœurs humains imprimés en 3D au monde. Celui-ci a été fabriqué à partir de PLA, qui a été peuplé de cellules souches cardiaques humaines adultes. En outre, ETH Zurich a imprimé un cœur en silicone capable de battre comme un organe réel. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser le fonctionnement de ce cœur car sa capacité fonctionnelle est limitée à 3000 battements, permettant le maintien en vie d'une personne pendant seulement 30 à 45 minutes maximum [4].

### **I.3.3. Impression 4D**

Fondée sur les éléments conceptuels de l'impression 3D, l'impression 4D intègre une quatrième dimension, à savoir le temps. Les produits imprimés ont la capacité de changer leur configuration (forme ou fonctionnalité) au fil du temps. Cela se produit souvent en réponse à un stimulus extérieur, tel que la chaleur, la lumière, le pH, les forces électro-magnétiques ou l'humidité. Parmi les transformations possibles, on peut citer l'autoassemblage, l'auto-désassemblage, l'auto-réparation ou le changement de couleur. L'évolution de cette "quatrième dimension" est le résultat de l'association de « matériaux intelligents » et d'une « conception intelligente » [4]

Les matériaux intelligents sont des matériaux qui présentent un changement prédéterminé lorsqu'ils sont exposés à un certain stimulus. Il existe deux principaux types de matériaux intelligents utilisés dans l'impression 4D : les hydrogels et les polymères à mémoire de forme. Les hydrogels gonflent lorsqu'ils sont exposés à des solvants spécifiques, comme l'eau. Les chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT) ont exploité ce concept en imprimant des charnières composées d'hydrogels pour relier des structures hydrophobes rigides. Lorsqu'elles sont exposées à l'eau, les charnières gonflent et se plient, produisant une

structure cubique en 3D [80]. Les polymères à mémoire de forme (SMP : *shape memory polymers*) quant à eux, adoptent une configuration temporaire par exposition au stimulus externe, puis retrouvent leur morphologie permanente quand le stimulus cesse.

En raison de sa nouveauté, l'impression 4D a été peu appliquée à la formulation pharmaceutique mais elle pourrait promouvoir l'administration de médicaments. Melocchi *et al.* ont exploité cette technologie pour fabriquer des dispositifs de rétention pour l'administration intravésicale de PA [81]. Ils ont utilisé des polymères à mémoire de forme, programmés pour maintenir une conformation temporaire permettant l'administration dans la vessie. Une fois en contact avec l'eau, les dispositifs reprennent leur forme permanente, ce qui pourrait permettre de les retenir dans la vessie (Figure 19). L'augmentation du temps de séjour intravésical pourrait ainsi améliorer l'efficacité du traitement en permettant une administration prolongée et localisée du médicament.

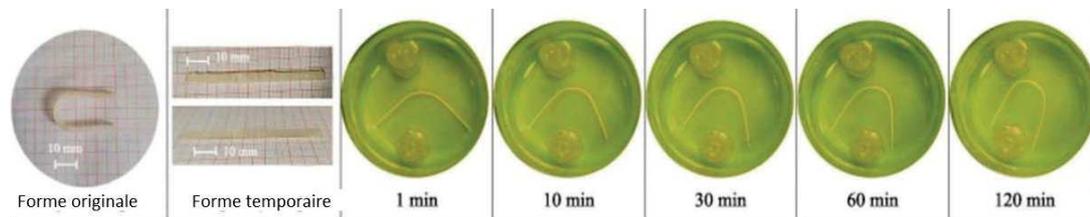


Figure 19. Evolution de la forme du dispositif intravésical après introduction dans l'eau [81].

#### I.4. Défis de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique

Malgré ses nombreux avantages et progrès considérables, l'utilisation de l'impression 3D pour fabriquer des produits pharmaceutiques n'en est encore qu'à ses débuts. Cela est dû aux différents défis rencontrés, principalement les aspects réglementaires, techniques et cliniques.

##### I.4.1. Aspects réglementaires

Un obstacle majeur à l'utilisation de cette technologie pour la fabrication de médicaments est l'absence de cadre réglementaire. En 2017, la FDA a publié un guide comprenant des exigences réglementaires pour l'impression 3D de dispositifs médicaux [82]. Une autre initiative née du dialogue entre la recherche, l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires est l'*Emerging Technology Team* de la FDA. Elle vise à encourager l'application des technologies innovantes à la fabrication des produits de santé, et a depuis reconnu l'impression 3D comme une plateforme de fabrication potentielle [83]. Malheureusement, aucune directive pour l'impression 3D de formes pharmaceutique n'a été émise par des autorités réglementaires. À ce jour, il existe plusieurs dispositifs médicaux imprimés en 3D approuvés par la FDA sur le marché, mais un seul médicament imprimé en 3D approuvé par la FDA (Spritam®) est disponible [2].

Pour la fabrication à petite et grande échelle de médicaments, il est clair que tous les aspects du processus d'impression 3D devront être évalués de manière approfondie pour garantir la qualité du produit (les imprimantes, les logiciels, les matières premières, la formation des opérateurs, l'environnement de production et les contrôles de qualité). En d'autres termes, les 5 M (matière, matériel, méthode, main-d'œuvre et milieu) devront être conformes aux normes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) afin de garantir que le produit final soit sans danger pour l'homme [83].

Il existe différents modèles d'imprimantes 3D, chacun ayant ses propres exigences, qu'il s'agisse de fonctionnement, de matériaux utilisés ou de post-traitement. Pour chaque technique d'impression 3D, il sera important d'identifier clairement chaque variable qui pourrait influencer les performances de la forme pharmaceutique finale [83]. Ceci s'intègre dans une démarche d'analyse de risque du procédé de fabrication. Les imprimantes 3D devront donc subir les étapes de qualification de tout équipement de fabrication : qualification d'installation, qualification opérationnelle, qualification de performance et qualification de maintenance [72].

L'impression 3D permet la fabrication de médicaments personnalisés, à la demande. Autrement dit, les médicaments personnalisés imprimés en 3D seront considérés comme des préparations magistrales ou hospitalières et seront assujetties aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [72]. Par conséquent, les officines et les pharmacies à usage interne (PUI) devront disposer de professionnels de santé formés à l'impression de médicaments et maîtrisant aussi bien les aspects techniques que cliniques de la technologie. De plus, l'environnement de production devra être approprié à la production de formes pharmaceutiques afin éviter toute contamination possible [13].

La question des contrôles de qualité des médicaments imprimés en 3D devra être résolue par les autorités réglementaires. Le procédé est certes novateur mais les formes galéniques restent pour la plupart conventionnelles et devraient probablement être soumises aux contrôles exigés par les BPP et inscrits à la Pharmacopée Européenne [72]. Il est probable que d'autres essais de contrôle seront ajoutés compte tenu des spécificités des différentes techniques d'impression 3D vues plus haut. Quant aux essais conventionnels essentiels, ils devront être révisés. Par exemple, une perte de poids inférieure à 1% dans les essais de friabilité serait probablement trop strict pour l'impression par jet de liant, qui démontre généralement une faible résistance mécanique [83].

En outre, il serait peu pratique d'effectuer les tests conventionnels dans un cadre clinique car ils sont destructifs, coûteux et nécessitent des opérateurs hautement qualifiés. Un moyen

proposé pour surmonter ces difficultés serait d'avoir recours à de nouvelles méthodes de caractérisation non destructives. Ces techniques permettront la libération des lots de médicaments en temps réel, une nécessité pour concrétiser une médecine personnalisée. Ces méthodes sont connues sous le nom de technologies d'analyse de processus (PAT : *process analytical technology*), telles que la spectroscopie dans le proche infrarouge ou la spectroscopie Raman [83].

Par ailleurs, le processus de brevetabilité pourrait freiner l'utilisation de l'impression 3D par les industries pharmaceutiques. De même, la question de la réalisation de préparations pour des médicaments toujours sous brevet pourrait se poser [72].

L'absence de réglementation pour les médicaments imprimés en 3D peut entraîner une augmentation des contrefaçons. Ces médicaments frauduleux obtenus facilement à faible coût, ne répondent pas aux exigences minimales de qualité et peuvent causer des dommages supplémentaires aux personnes. Une étude a mis au point une nouvelle mesure de lutte contre la contrefaçon de médicaments imprimés en 3D. Des codes de réponse rapide (QR) et des matrices de données ont été imprimés à la surface des imprimés produits par jet d'encre, et peuvent être scannés à l'aide d'un smartphone. Ces codes ont été conçus pour coder des informations relatives au produit pharmaceutique, au patient et au prescripteur [84].

Enfin, la sécurité des technologies d'impression 3D doit également être prise en compte. Les processus de chauffage, extrusion ou fusion de certains matériaux peuvent émettre des matières toxiques en suspension dans l'air telles que les composés organiques volatils (COV) ou les nanoparticules (1-100 nm). Ces composés peuvent se retrouver à des niveaux supérieurs aux normes recommandées et agir comme irritants respiratoires ou cutanés comme le montre un certain nombre de cas reportés [85]. Par conséquent, des mesures de sécurité adéquates doivent être prises et des directives normalisées doivent être suivies pour réduire au minimum l'exposition dangereuse [86].

#### **I.4.2. Aspects techniques**

Les inconvénients techniques de chaque type d'imprimante 3D ont été mentionnés plus haut. Par exemple, les systèmes à buse peuvent souffrir d'un colmatage de la buse, tandis que les systèmes thermiques et à laser peuvent dégrader le PA. Aussi, l'incompatibilité entre les PA et les excipients constitue un défi majeur auquel il faut faire face [2]. Cependant, l'inconvénient commun aux processus d'impression qui inquiète le plus les professionnels de la fabrication pharmaceutique est la robustesse du procédé. En effet, une machine de presse rotative peut produire aisément jusqu'à 240 000 comprimés par heure tandis que les imprimés poreux de

lévétiracetam (Spritam®) sont produits à raison de 10 000 unités par heure. Une telle différence de vitesse de production entre le processus de fabrication traditionnel et le processus d'impression 3D est due au temps nécessaire pour construire de nombreuses couches dans les imprimantes 3D, ce qui peut limiter leur utilisation pour la production de masse [3]. Le but de la fabrication additive n'est donc pas de remplacer la production de masse mais de la compléter ; par exemple, dans la production de formes galéniques complexes, de médicaments à index thérapeutique étroit, ou de produits biologiques souvent instables [4].

Un autre facteur crucial de la production pharmaceutique est le maintien de la reproductibilité et la précision du dosage. Pour cela, il est important de maintenir l'homogénéité de la matière utilisée (solution, pâte, matière fondue) lors de l'impression des formes pharmaceutiques. Pendant une période d'utilisation prolongée, une séparation de phase peut avoir lieu, susceptible d'entraîner l'impression de médicaments dont la composition serait très différente [13]. Il est donc nécessaire d'assurer un nettoyage régulier des têtes d'impression voire utiliser des têtes d'impression jetables.

En outre, des imperfections structurelles peuvent apparaître dans le produit final. La Figure 20 montre les erreurs possibles qui pourraient se produire pendant le processus d'impression. Les vibrations dans le plan xy peuvent provoquer la formation de courbures sur le côté de l'objet imprimé. Cette erreur est appelée « *banding* ». L'inclinaison d'un objet imprimé ou « *leaning* », est causée par une dérive de l'objet imprimé dans le plan xy pendant le processus d'impression. Le gauchissement ou « *warping* » est la déformation de l'objet imprimé par dilatation ou contraction thermique du polymère. Un décalage de la ligne de base entraîne le décalage des premières couches pendant l'impression, connu sous le nom de « *shifting* » [87]. Ces erreurs visuelles peuvent avoir un impact ou non sur les propriétés biopharmaceutiques mais elles influenceront certainement l'acceptabilité et l'observance thérapeutique [88]. Si certains de ces problèmes sont dus aux caractéristiques intrinsèques des imprimantes et logiciels, la plupart d'entre eux découlent des propriétés des matériaux utilisés. Pour garantir une fabrication de haute qualité, les propriétés matérielles, telles que la concentration du PA et l'utilisation de polymères appropriés, doivent être optimisées en fonction de la technologie utilisée. En outre, il est crucial d'optimiser les paramètres d'impression tels que la densité de remplissage, la vitesse d'extrusion, la température pour améliorer la qualité du produit final [89].

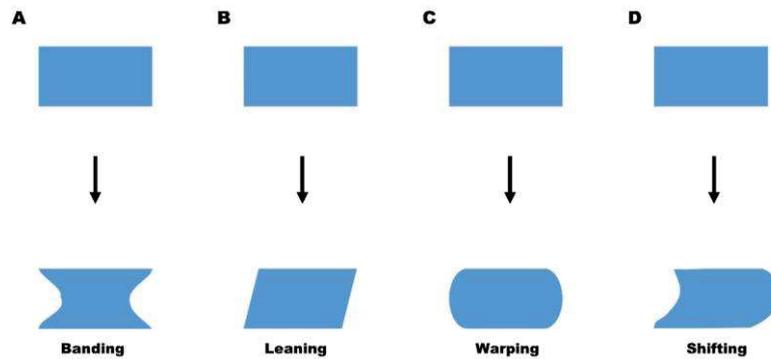


Figure 20. Défauts d'impression 3D les plus courants [87].

Un autre défi pourrait donc être la disponibilité de matériaux de grade approprié pour l'impression 3D. Ces matériaux, en plus d'être compatibles avec le principe actif, se doivent d'être biocompatibles, biodégradables et imprimables [2]. Une solution serait la distribution de produits intermédiaires pour l'impression 3D tels que des cartouches d'encre liquides ou des bobines de filaments par les entreprises pharmaceutiques.

#### I.4.3. Pratique clinique

Le secteur de la santé est connu pour sa résistance au changement, par la présence de directives réglementaires et de normes cliniques strictes. Bien que ces réglementations favorisent la sécurité des patients, elles constituent souvent un frein pour l'introduction de technologies modernes en pratique clinique. Force est de constater le manque de données sur la perception qu'ont les professionnels de santé des médicaments imprimés en 3D. L'adoption des technologies d'impression 3D en milieu hospitalier dépend des résultats des études universitaires sur les aspects technologiques ainsi que l'acceptation des médicaments imprimés en 3D par les utilisateurs finaux, notamment les professionnels de santé et les patients eux-mêmes. L'étude de Rautamo *et al.* a montré que les professionnels de santé ayant participé aux groupes de discussion avaient plutôt une attitude positive à l'égard des médicaments imprimés en 3D [56]. Ils ont néanmoins montré des inquiétudes quant à la sécurité des médicaments (stabilité du produit, facilité d'identification, interactions médicamenteuses), à l'administration des médicaments (taille du produit et solubilité) et à la dispensation à la demande (rapidité du processus). Par ailleurs, une première étude conduite en 2017 a évalué l'acceptabilité d'imprimés pharmaceutiques de différentes formes, couleurs et tailles chez des volontaires sains [90]. La structure originale « diamant » permet une manipulation aisée chez les patients dont la dextérité est amoindrie. En termes de déglutition, les patients ont préféré les formes classiques cylindrique et oblongue, mais également la forme plus innovante « torique ». Une autre étude plus récente (2020) conduite chez des enfants a étudié l'acceptabilité des formes

pharmaceutiques imprimées selon les différentes techniques employées [88]. Les résultats ont montré que les imprimés à haute résolution et de surface lisse obtenus par la technologie DLP, étaient les formes préférées par les enfants. Cependant, dès que les enfants interrogés ont pris connaissance que la SSE permettait de produire des imprimés à mâcher, leur choix s'est porté sur cette technique. En outre, le Collège de Londres en partenariat avec FabRx, a réalisé récemment une première étude clinique mondiale, dans laquelle une imprimante 3D a été intégrée à une pharmacie hospitalière pour le traitement personnalisé d'enfants atteints de la maladie du sirop d'érable [54]. L'efficacité thérapeutique de ces imprimés d'isoleucine a été confirmée par le dosage des concentrations plasmatiques en PA qui étaient dans la zone thérapeutique cible. Ces progrès démontrent le potentiel révolutionnaire de l'impression 3D, mais des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour transposer cette technologie d'un concept strictement académique vers des avantages réels pour les patients [4].

Dans un avenir proche, cette technologie peut avoir un rôle massif à jouer dans les pharmacies de villes ou les pharmacies hospitalières pour distribuer des formes pharmaceutiques personnalisées. Cela implique un diagnostic précis et la fabrication de médicaments qui seront les plus adaptés aux patients. On peut donc imaginer, qu'un patient à son arrivée à l'hôpital serait soumis à un diagnostic pour identifier et analyser son état de santé. D'autres facteurs seraient pris en compte, comme l'âge, le poids, la présence d'autres pathologies, les traitements antérieurs et le mode de vie. Les aspects génétiques seraient également pris en considération par le biais de tests génétiques rapides. Toutes ces données seraient alors compilées pour former le profil de la personne, contenant tous les détails nécessaires. Sur la base de ce profil, une stratégie thérapeutique pourrait être établie et le patient recevrait une prescription personnalisée. Cette prescription serait envoyée électroniquement au pharmacien. Ce dernier avec son équipe spécialisée identifierait la géométrie et le dosage les plus adéquats en utilisant diverses bases de données et technologies d'intelligence artificielle. Ensuite, l'opérateur préparerait la matière première sur place ou insérerait une cartouche de médicaments imprimable préfabriquée dans l'imprimante. Il sélectionnerait le fichier *stl* approprié et les paramètres d'impression adaptés à la prescription puis appuierait sur « imprimer ». Ce médicament, après un contrôle de qualité approprié, pourrait alors être administré au patient [2,83]. La Figure 21 reprend ce parcours de médecine personnalisée couplée à l'impression 3D.

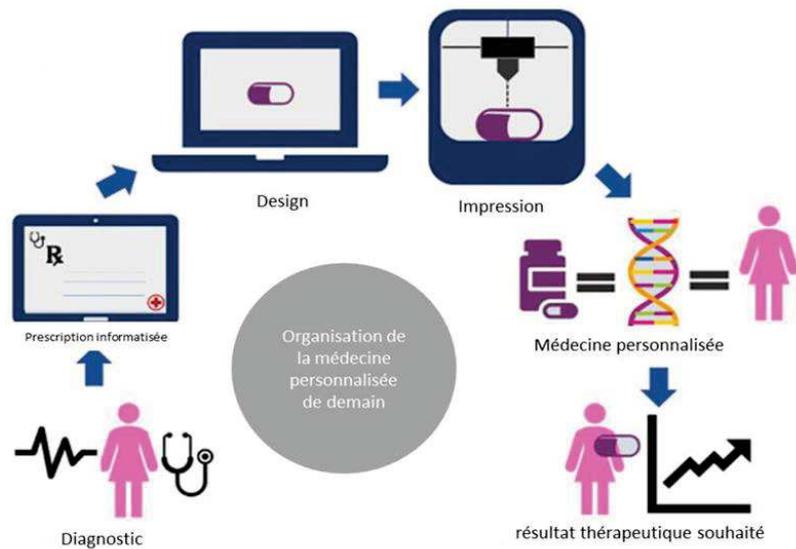


Figure 21. Nouveau parcours de la médecine personnalisée suite à la mise en œuvre de l'impression 3D [72].

A côté de l'efficacité clinique des imprimés en 3D, d'autres aspects sont à considérer pour l'intégration de l'impression 3D dans la pratique clinique : opérateurs techniques, contrôle qualité, conditionnement, étiquetage et surtout l'aspect financier. De plus, étant donné que chaque technique d'impression 3D a ses avantages et inconvénients, on ne peut pas conclure quel type d'imprimante peut être idéal pour un milieu hospitalier. Par conséquent, des développements technologiques supplémentaires sont nécessaires pour mettre au point "l'imprimante 3D parfaite" [2]. La Figure 22 en résume les caractéristiques nécessaires.



Figure 22. Caractéristiques de l'imprimante 3D parfaite pour des applications pharmaceutiques [83].

## II. FRITTAGE LASER SELECTIF : PROCEDE ET MATERIAUX

### II.1. Procédé

#### II.1.1. Fusion de lit de poudre

La fusion de lit de poudre « *powder bed fusion* », telle que définie par la norme ASTM/ISO 52900, englobe toute technologie de fabrication couche par couche qui permet de relier des particules de poudre par l'usage combiné d'une température élevée et d'une source de rayonnement électromagnétique [91].

La fusion de lit de poudre comporte actuellement quatre sous-ensembles technologiques: le frittage laser sélectif (SLS : *selective laser sintering*), la fusion laser sélective (SLM : *selective laser melting*), la fusion par faisceau d'électrons (EBM : *electron beam melting*) et la fusion par jets multiples (MJF : *multi-jet fusion*) [92]. Ces techniques diffèrent par le type de matériaux qu'elles utilisent mais aussi par le type et la quantité de lumière mobilisée pour transmettre l'énergie au lit de poudre.

Lorsque les matières premières sont des métaux ou des poudres d'alliages, la technologie est normalement appelée SLM [93]. L'EBM utilise également des poudres de métaux et d'alliages comme matière première principale [94] avec comme différence, l'énergie nécessaire pour fritter les particules qui ici est fournie par un faisceau d'électrons au lieu d'un faisceau laser. La MJF utilise une lampe infrarouge (IR) comme source d'énergie. Deux composants supplémentaires en plus de la matière première, sont nécessaires dans la MJF [95]: (i) un agent de fusion, qui est déposé avec précision par une buse à jet d'encre sur les zones d'impression, et (ii) un agent de détail, qui est responsable de l'absorption de la chaleur au niveau des bords de l'objet. Ainsi, seules les régions revêtues de l'agent de fusion fondent, ce qui réduit la durée d'impression. L'ajout de l'agent de détail diminue la propagation de la chaleur aux régions voisines et améliore la précision de l'impression.

#### II.1.2. Description du procédé de frittage laser sélectif

Le procédé SLS permet de construire des objets 3D complexes en consolidant sélectivement des couches successives de poudre par fusion partielle ou totale [25,26]. D'abord, une fine couche de poudre est étalée sur la plateforme de construction et un laser balaie cette zone, chauffe et consolide les particules de poudre dans des zones spécifiques correspondant à une section transversale donnée du modèle CAO. Ensuite, la plateforme de construction est abaissée d'une épaisseur prédéterminée et une autre couche de poudre est étalée sur la couche précédemment frittée. Le processus se répète pour toutes les autres couches jusqu'à ce que la pièce soit complétée. La poudre de chaque couche qui n'a pas été consolidée par le laser reste

en place pour soutenir les couches suivantes. Une fois la construction achevée, la pièce imprimée et la poudre environnante appelée "gâteau de pièces" (*part cake*), sont retirés de la machine. La pièce est retirée du gâteau de pièces et dépoussiérée, quant à la poudre non fondue, elle peut être tamisée et réutilisée pour des constructions ultérieures [96].

### II.1.3. Composition d'une imprimante SLS

Comme nous avons pu le voir à la section I.2.4, l'imprimante SLS est généralement composée de six parties : (i) une plateforme de construction, sur laquelle l'objet 3D est fabriqué ; (ii) un laser, responsable du processus de frittage ; (iii) des miroirs réfléchissants, qui sont utilisés pour diriger le faisceau laser vers les positions d'impression correctes ; (iv) une plateforme ou trémie de stockage de poudre, qui contient de la poudre fraîche ; (v) un rouleau ou une lame qui répand et aplatit la poudre fraîche sur la plateforme de construction ; et (vi) une cuve de récupération de poudre non frittée [97].

#### II.1.3.1. Système de dépôt de poudre

Deux types de système de dépôt de poudre sont distingués : les rouleaux contre-rotatifs et les lames de revêtement (Figure 23). Les rouleaux contre-rotatifs compactent la poudre lorsqu'ils passent sur celle-ci et produisent un lit de poudre plus dense avec une rugosité moindre. Les modèles actuels de lames de revêtement ont également du mal à déposer uniformément les poudres fines en raison de l'agglomération des grains de poudre ; cependant, l'optimisation de l'angle et de la forme de la lame est actuellement à l'étude [98].

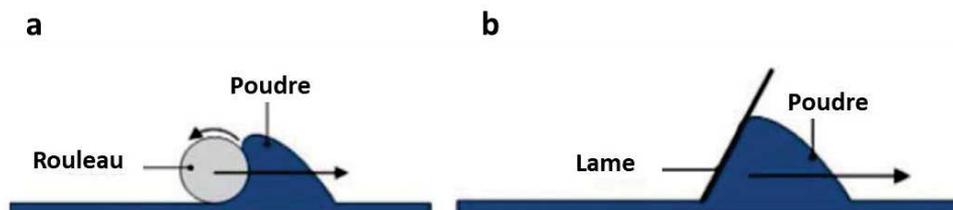


Figure 23 Systèmes de dépôt de poudre : (a) rouleau contre-rotatif, (b) lame de revêtement [99].

#### II.1.3.2. Laser

Les premiers modèles d'imprimantes SLS utilisaient des lasers Nd:YAG ou *neodymium doped yttrium aluminium garnet* ( $\lambda = 1.064 \mu\text{m}$ ). Il s'agit de lasers à cristaux excités à l'aide d'une source externe (par exemple, une lampe flash ou des diodes). Cependant, les lasers à Nd:YAG ont une durée de vie courte, ce qui nécessite un remplacement constant. Actuellement, la majorité des imprimantes SLS industrielles sont conçues pour fonctionner avec un ou plusieurs lasers au dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ), avec des gammes de puissance

comprises entre 50 et 200 W. Il s'agit de lasers à gaz qui comportent un mélange de CO<sub>2</sub> excité par un courant électrique [100].

Les imprimantes SLS de bureau, en revanche, utilisent des lasers à diode ( $\lambda$  variable) ou à fibre ( $\lambda = 1,064 \mu\text{m}$ ), qui peuvent tous deux fournir une puissance laser comparable à celle des lasers à CO<sub>2</sub> et sont beaucoup moins chers. Les lasers à fibre fonctionnent à l'aide d'un laser d'amorçage qui induit la génération d'un faisceau, lequel est amplifié dans des fibres de verre excitées par des pompes à diode. Par rapport aux lasers à CO<sub>2</sub>, les lasers à fibre ont un diamètre du faisceau plus fin, ce qui permet d'obtenir une plus grande densité d'énergie et de réduire le temps nécessaire au frittage de la poudre [101]. Les lasers à diode utilisent des semi-conducteurs connectés à des fibres ou à des miroirs qui induisent une irradiation laser. Le type de semi-conducteur choisi détermine la longueur d'onde du faisceau laser émis. Ainsi, les lasers à diode peuvent s'étendre de l'infrarouge à l'ultraviolet du spectre lumineux. En raison de leur plus grande efficacité et de leur plus faible densité d'énergie, les lasers à diode ont montré une plus grande homogénéité dans les zones de fusion comparativement aux lasers à Nd:YAG, à fibre et à CO<sub>2</sub> [102].

## **II.2. Paramètres critiques du processus SLS**

Les paramètres du processus SLS peuvent influencer significativement les propriétés des pièces imprimées. Dans la majorité des imprimantes SLS, ces paramètres peuvent être modifiés afin de garantir une flexibilité quant aux différentes poudres utilisées. Nous en détaillons les principaux dans cette section.

### **II.2.1. Température de chauffage**

Bien qu'il soit possible d'utiliser le faisceau laser seul pour fournir toute l'énergie nécessaire au frittage de la poudre, ce n'est pas conseillé, car cela génère un gradient thermique important entre les particules balayées par le laser et les particules adjacentes ce qui peut provoquer une courbure (*curling*) de la pièce pendant l'impression [103]. Par ailleurs, l'énergie provenant du chauffage représente la plus grande partie de l'énergie mobilisée pour la coalescence des particules [104].

Pour un frittage optimum, les poudres de polymères doivent généralement être chauffées dans le lit de poudre, à la fois durant le processus de frittage proprement dit, mais aussi pendant une durée suffisante avant qu'elles ne soient exposées au laser et après que les pièces aient été imprimées. Ainsi, la température élevée du lit de poudre rapproche progressivement le polymère de sa température de fusion ou de transition vitreuse, et le laser est simplement utilisé pour faire basculer le matériau vers son état fondu ou vitreux [105].

Si la température du lit de poudre est trop basse, les bords de la couche frittée s'enroulent et la pièce sera déformée. Le « *curling* » bloquera le passage de la lame ou du rouleau, ce qui aura pour effet de déloger la pièce de sa position initiale dans le lit et empêchera donc les couches suivantes d'être scannées à leur position correcte sur la pièce. À l'inverse, si la température du lit de poudre est trop élevée, la poudre de support autour de la pièce devient dure et il se forme ce qu'on appelle un *powder cake* « gâteau de poudre ». L'excès de poudre environnante peut se lier à la pièce, ce qui rend le retrait des pièces plus difficile [106].

La température du lit de poudre est réglée le plus souvent de façon empirique. Néanmoins, des travaux importants ont été réalisés pour prédire la température du lit de poudre à partir des propriétés thermiques mesurées du polymère [107,108]. Pour des polymères amorphes, la température du lit est généralement fixée à la température de transition vitreuse ( $T_g$  : *glass transition temperature*) ou juste au-dessus. Dans le cas des polymères cristallins, la consolidation est obtenue en réglant la température du lit quelques degrés plus bas que la température de fusion ( $T_m$  : *melting temperature*). Pour les matériaux semi-cristallins, la température optimale du lit est généralement fixée près de leur  $T_g$  [100]. Une autre méthode décrite par Drummer *et al.* consiste à fixer la température de chauffage quelques degrés au-dessous du point observé de début de fusion [109].

A noter que sur la plupart des machines SLS, on retrouve deux paramètres relatifs à la température du lit de poudre : température de surface, qui fait référence à la température des couches superficielles de la poudre dans la plateforme de construction, et la température de la chambre, qui est la température à l'intérieur de la chambre d'impression [100].

Le lit de poudre est chauffé en surface par des lampes au-dessus des plateformes de construction et d'alimentation. Des circuits conducteurs sont aussi utilisés pour assurer le chauffage en vrac du lit de poudre. Par conséquent, les lampes chauffantes sont généralement réglées à une température plus élevée que les circuits conducteurs [103].

La température du lit de poudre est un facteur important qui influence la précision dimensionnelle et la dureté des pièces imprimées [110]. *Tontowi et Childs* signalent que des températures basses entraînent une faible densité des pièces imprimées [111]. Par ailleurs, *Singh et al.* ont conclu que la température du lit avait une influence statistiquement significative sur la précision géométrique de la pièce, en particulier en ce qui concerne le *curling* [112].

Cependant, une distribution hétérogène de la température dans les machines commerciales peut exister, ce qui entraîne des différences dans les propriétés mécaniques des pièces frittées, selon l'endroit où elles sont construites dans le lit de poudre [111]. Les zones en

périphérie étant plus froides qu'au centre du lit de poudre, il en résulte que les pièces construites dans les coins sont moins résistantes à la traction que celles construites au centre [96].

### II.2.2. Densité d'énergie

Les paramètres du processus, tels que la puissance du laser ( $LP$  : *laser power*) et la vitesse de balayage ( $SS$  : *scan speed*), sont des facteurs importants qui influencent le processus de SLS et affectent davantage la qualité de la pièce finale fabriquée [113]. La densité d'énergie ( $ED$  : *energy density*) est une mesure dépendant des paramètres du laser, et est largement utilisée pour comparer les propriétés des pièces frittées selon différents paramètres. Deux densités d'énergie sont distinguées, la densité d'énergie surfacique ( $SED$  : *surface energy density*) (1) [114] et la densité d'énergie volumétrique ( $VED$  : *volumetric energy density*) (2) [115].

$$SED = \frac{LP}{SS \times HS} \quad (1)$$

$$VED = \frac{LP}{SS \times HS \times LT} \quad (2)$$

Où  $HS$  et  $LT$  sont respectivement l'espacement de balayage et l'épaisseur de la couche de poudre.

Pour chaque matériau, il existe une densité d'énergie optimale généralement déterminée sur une base empirique. Pour le polyamide 12 (PA12), des densités d'énergie plus élevées ont été associées à une amélioration de la fusion des particules et des propriétés mécaniques jusqu'à un point ou au contraire, elle entraîne une dégradation et une détérioration des propriétés mécaniques [116,117].

Ainsi, l'augmentation de la puissance du laser, la décélération du balayage laser et la réduction de l'espacement de balayage se traduisent par une augmentation de la densité des pièces et de la résistance à la traction [116,118].

De plus, Towtowi et Childs ont démontré qu'une relation linéaire entre la densité d'énergie et la température du lit de poudre était nécessaire pour éviter un curling et ainsi une réduction des propriétés mécaniques [111].

Néanmoins, l'exploration des paramètres individuels dont dépend l'ED est nécessaire en l'absence de preuve concluante que toutes les valeurs numériquement équivalentes de la densité énergétique donnent des pièces imprimées aux propriétés similaires [103].

#### II.2.2.1. Vitesse de balayage

La vitesse de balayage du laser fait référence à la vitesse à laquelle le faisceau laser se déplace lors du frittage du modèle 3D. La vitesse de balayage du laser peut fortement affecter la densité d'énergie du laser comme souligné plus haut. En général, l'abaissement de la vitesse

de balayage du laser augmente le temps de contact entre le lit de poudre et le faisceau laser, ce qui génère une ED élevée et des objets plus denses [119]. L'inconvénient est que cela se traduit par des temps d'impression plus longs. Dans le cas contraire, l'augmentation de la vitesse de balayage du laser entraîne une moindre transmission d'énergie à la poudre, ce qui conduit à un moindre frittage et donc à des objets plus poreux [100].

Plusieurs groupes de recherche qui ont étudié le paramètre de la vitesse de balayage de manière indépendante montrent que faire varier la SS produit des pièces aux propriétés différentes de celles de densités d'énergie similaires à d'autres SS [120,121]. Par exemple, Il a été démontré que si la vitesse de balayage et la puissance du laser sont augmentées simultanément (pour maintenir une densité d'énergie équivalente), la puissance élevée du laser qui en résulte aura un effet négatif sur la qualité des pièces [103].

Il convient de noter également, la présence d'un phénomène assez fréquent lors du balayage laser : le *skywriting* (écriture dans le ciel). Il se traduit par la transmission d'énergie supplémentaire au début et à la fin de la ligne de balayage en raison de l'accélération et de la décélération du faisceau laser [96]. Ce phénomène peut générer des pièces au contour dense et au centre poreux, comme démontré par Cheah *et al.* [122].

#### **II.2.2.2. Espacement de balayage**

L'espacement de balayage (*scan spacing*), également connu sous le nom de distance de hachure (*hatch distance* or *hatch spacing*) fait référence à la distance entre deux lignes de balayage consécutives (Figure 24). L'espacement optimal de balayage doit être réglé en fonction du diamètre du faisceau laser et de la densité d'énergie. Si l'espacement de balayage est supérieur au diamètre du faisceau laser, les couches pourraient subir un frittage incomplet, donnant des objets à faible dureté. Si au contraire l'espacement de balayage est inférieur au diamètre du faisceau laser, cela permettra à certains voire tous les points du lit de poudre d'être exposés à de multiples irradiations. L'espacement de balayage est proportionnel au temps d'impression. Ainsi, la réduction de l'espacement de balayage allonge le processus de frittage, mais elle est préférable pour créer des structures fines et complexes [96,100].

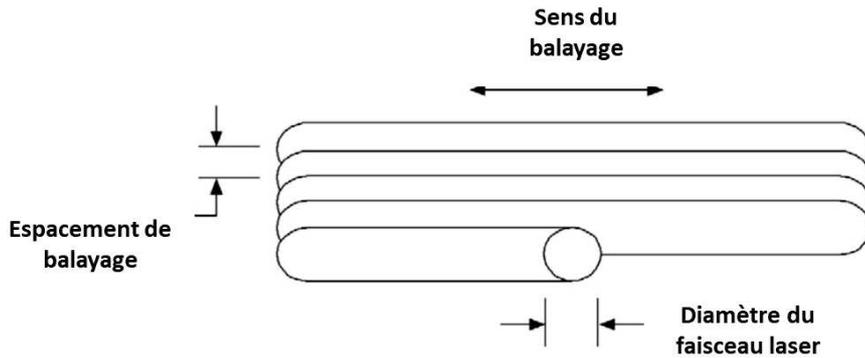


Figure 24. Schéma représentant l'espace de balayage par un faisceau laser [96].

### II.2.3. Epaisseur de couche

L'épaisseur de la couche ( $LT$  : *layer thickness*), fait référence à la hauteur de chaque couche de poudre déposée. Elle est contrôlée en ajustant la profondeur à laquelle la plate-forme de construction est abaissée avant le dépôt d'une nouvelle couche. L'épaisseur de couche dépend de l'imprimante 3D et se situe généralement entre 0,07 et 0,5 mm [123]. Comme pour les autres technologies d'impression 3D, plus les couches sont fines, meilleure est la résolution d'impression. En revanche, plus les couches sont épaisses, plus la surface est rugueuse et plus faible est la résolution d'impression. Néanmoins, pour garantir la précision, l'épaisseur de la couche doit être supérieure à la taille moyenne des particules de la poudre [92] car dans le cas contraire cela provoquerait la ségrégation des particules lors du dépôt d'une nouvelle couche [96]. A noter également que, la résolution d'impression est directement proportionnelle au temps d'impression; plus la résolution d'impression est élevée, plus le temps d'impression est long [100].

### II.2.4. Durée de temporisation

Après que le laser ait balayé une couche, il y a un délai avant le frittage de la couche suivante. Ce délai correspond à la durée de temporisation ou *dwell time* [96]. Si la durée de temporisation est trop longue, il peut y avoir *curling* des couches par perte d'énergie thermique mais aussi une faible interpénétration des couches successives [118]. Ce délai est indirectement influencé par la vitesse de balayage, la taille et la forme de la pièce, ainsi que par le nombre d'autres pièces construites aux mêmes couches [96].

### II.2.5. Orientation de la pièce à imprimer

L'orientation de la pièce à imprimer (horizontale, verticale ou diagonale) contrôle ses propriétés physiques et ses performances mécaniques [124]. Dans une étude, Ajoku et al [125] ont mis en évidence des variations dans les propriétés de traction, de flexion et de compression des pièces frittées avec du polyamide 12 en fonction de leur orientation de construction.

L'orientation de la pièce est spécifiée par l'axe selon lequel la plus longue dimension de la pièce est orientée, par rapport au plan supérieur du lit de poudre. Les pièces fabriquées dans l'orientation de l'axe z ont présenté les résultats les plus faibles en traction, flexion et compression.

Cette anisotropie peut s'expliquer par la nature additive « couche par couche » du frittage laser. Lorsque le laser balaie le lit de poudre en un seul vecteur, il fusionne les particules de poudre en créant des jonctions entre elles, comme le montre la Figure 25.a. Lorsqu'il balaie le vecteur parallèle suivant, alors que le degré de cohésion entre les particules de ce vecteur sera similaire à celui du premier vecteur, la cohésion entre les particules des deux vecteurs parallèles sera réduite (Figure 25.b). Ceci est dû au fait que les particules du vecteur précédent se sont légèrement refroidies en attendant que le second vecteur soit balayé. Le processus d'étalement d'une nouvelle couche de poudre sur une couche frittée signifie que la liaison entre les particules dans les différentes couches sera encore plus réduite (Figure 25.c). Les propriétés mécaniques les plus faibles sont donc ressenties lorsque la contrainte est appliquée perpendiculairement à cette liaison entre les couches.

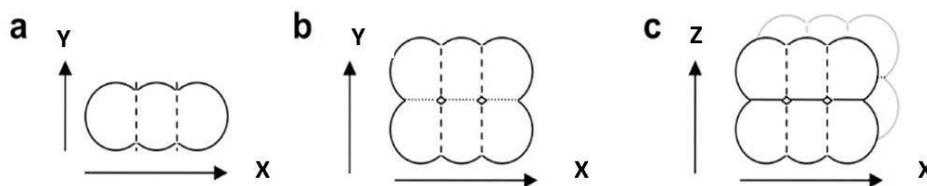


Figure 25. Illustration du processus de frittage laser : (a) jonctions entre des particules d'un même vecteur, (b) jonctions entre deux vecteurs parallèles, (c) jonctions entre deux couches successives [96].

## II.3. Poudres pour SLS

### II.3.1. Diversité des matériaux

Le principal avantage souvent cité du frittage laser est le grand nombre de matériaux qui peuvent être imprimés par cette technique (un large éventail de polymères thermoplastiques mais aussi des métaux et des céramiques) [96]. En théorie, la plupart des matériaux disponibles sous forme de poudre peuvent être traités s'ils sont soumis à une puissance laser suffisamment élevée et à la longueur d'onde optimale pour l'absorption d'énergie. En pratique, ce n'est pas le cas comme nous le verrons plus loin.

Les polymères utilisés en SLS sont essentiellement des polymères thermoplastiques semi-cristallins, mais peuvent également être des thermoplastiques amorphes, des thermodurcissables à deux composants ou des matériaux élastomères. Cette pyramide de matériaux utilisables en SLS (Figure 26) s'étend des polymères bon marché aux propriétés

limitées jusqu'aux polymères spécialisés coûteux, aux propriétés mécaniques de haut niveau, ainsi qu'aux stabilités chimiques et thermiques élevées [126].

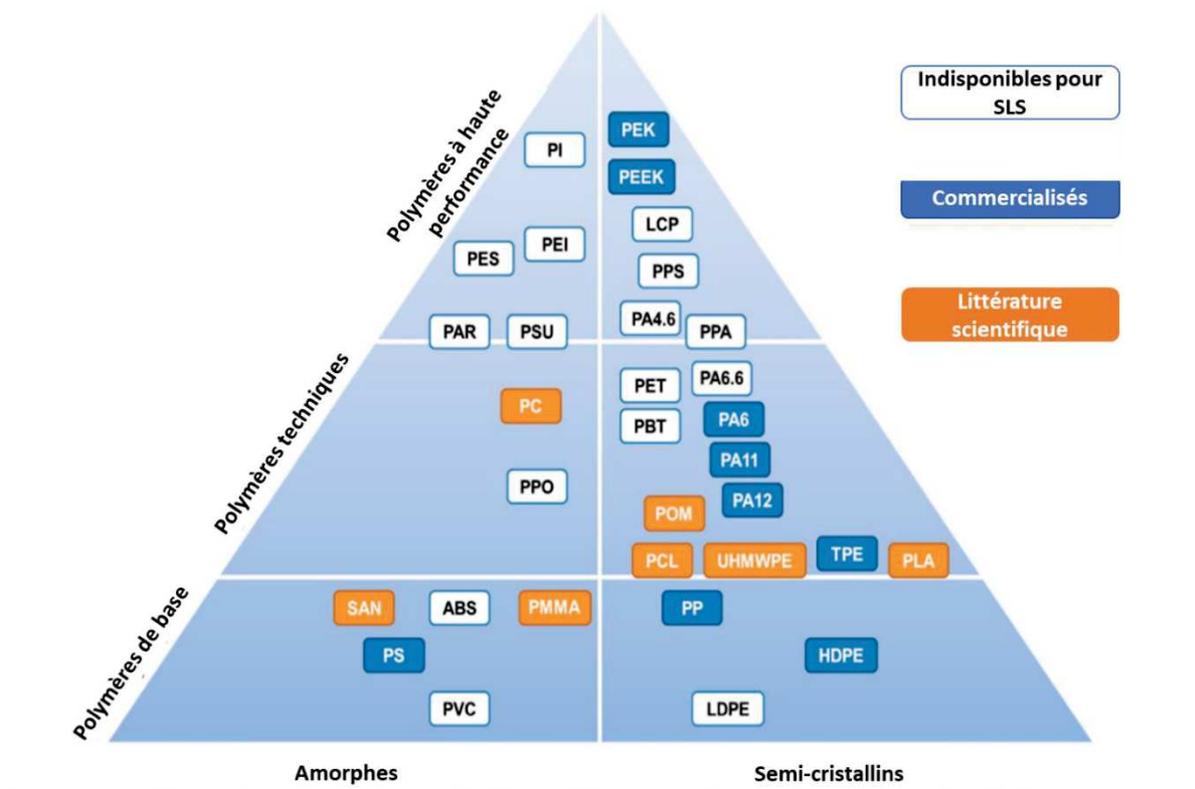


Figure 26. Pyramide des matériaux polymériques et leur utilisation dans le frittage laser sélectif [126].

Le marché est actuellement dominé par les polyamides, en particulier par le polyamide 12 (PA12), qui détient une part de marché de plus de 90 % [96]. Cela est dû en partie à son histoire plus établie en tant que matériau pour le frittage laser, ainsi qu'à sa relative facilité de production et à son coût relativement faible. Parmi les autres polyamides semi-cristallins, on retrouve le polyamide 11 (PA11) et le polyamide 6 (PA6) [126].

Si une résistance plus élevée du matériau est requise, les utilisateurs peuvent utiliser soit des mélanges de PA12 avec des additifs à base de verre, de carbone ou d'aluminium, soit de la poudre de PEEK (polyéther-éther cétone). Ce dernier représente le seul matériau de frittage thermoplastique à haute performance disponible sur le marché [126].

Malgré quelques progrès récents dans le choix des matériaux, la plupart des travaux publiés par des universités et des instituts du secteur public, se sont concentrés sur les matériaux à base de polyamide. Très peu ont été réalisés sur de nouveaux polymères [96].

### **II.3.2. Entre imprimabilité et pièces imprimées avec les caractéristiques désirées**

En SLS, nous considérons en premier lieu l'imprimabilité qui est l'aptitude d'une poudre à produire des imprimés et en second lieu les caractéristiques désirées des pièces imprimées qui dépendent des propriétés de la poudre en plus des paramètres d'impression. En d'autres termes, l'étude fondamentale des matières premières en SLS vise à définir les propriétés critiques pour (1) fabriquer une pièce par frittage laser et (2) fabriquer une pièce par frittage laser avec des propriétés spécifiques. Le passage d'un objectif à un autre nécessite un changement de perspective pour certaines propriétés des polymères [103].

Les propriétés critiques des matériaux pouvant affecter la qualité des pièces imprimées sont plus largement décrites dans la littérature que les propriétés nécessaires pour réussir un frittage. De plus, ces relations structure-imprimabilité sont essentiellement étudiées pour le PA12 et doivent être réévaluées pour tous les polymères en général.

Une poudre imprimable devra satisfaire deux conditions principalement : (i) être déposable sur la plateforme d'impression pour former une couche lisse frittage, et (ii) acquérir de l'énergie optique et thermique pour assurer la coalescence des particules de polymère. Pour ce qui est des caractéristiques des pièces imprimées en SLS, nous nous intéressons généralement à la densité, la résistance à la traction, et la précision géométrique [96].

En SLS, l'imprimabilité tout comme les propriétés des pièces imprimées sont donc régies par les propriétés du polymère, d'une part par ses propriétés extrinsèques (taille et forme des particules, écoulement et compacité) et d'autre part par ses propriétés intrinsèques (fusion, cristallisation, absorbance, viscosité et tension superficielle) [103].

### **II.4. Propriétés extrinsèques critiques des poudres pour SLS**

La déposition d'une couche de poudre sur le lit d'impression dépend quasi-exclusivement des propriétés intrinsèques du polymère et donc des propriétés morphologiques, granulométriques et rhéologiques de la poudre [127].

#### **II.4.1. Taille et forme des particules**

La disponibilité du polymère sous forme de poudre avec une taille et une morphologie de particules appropriées est le premier obstacle majeur à l'obtention de matériaux appropriés pour le frittage laser [96].

##### **II.4.1.1. Forme des particules**

Il a été constaté que la forme des particules influence considérablement l'écoulement de la poudre. En particulier, les particules sphériques offrent le meilleur écoulement. En outre, les particules en forme de « pomme de terre » typiques de la poudre de PA12 disponible aujourd'hui

dans le commerce, produite par un processus de précipitation en émulsion, s'écoulent nettement moins bien. Enfin, les particules obtenues par broyage cryogénique sont, dans la majorité des cas, inadéquates pour le processus SLS. Leur écoulement inférieur génère une surface de lit irrégulière avec une densité réduite [128].

En plus d'offrir de meilleures propriétés mécaniques, la sphéricité des particules influence grandement la précision dimensionnelle des pièces imprimées par la création d'un lit de poudre plus dense [129].

La morphologie de la poudre peut être appréciée par des évaluations visuelles par microtomographie aux rayons X, microscopie électronique à balayage et microscopie optique [130]. Pour une caractérisation quantitative de la forme des particules, le rapport de forme et la sphéricité sont souvent utilisés. La sphéricité est le rapport entre le périmètre d'un cercle de diamètre équivalent et la surface de projection correspondante de la particule de poudre [131]. Le rapport de forme est basé sur les mesures physiques des particules de poudre, y compris la longueur ( $L$  : *length*), la largeur ( $W$  : *width*) et l'épaisseur ( $T$  : *thickness*), où une sphère parfaite se rapproche de la condition de ( $L/W=W/T=1$ ) [132].

#### **II.4.1.2. Taille des particules et granulométrie**

La taille des particules est déterminante pour l'écoulement et la densité de la poudre et influe par conséquent la résolution et la densité des pièces imprimées.

La résistance à l'écoulement impose une limite inférieure de taille particulaire. Toute poudre contenant un grand nombre de particules plus petites que  $20\ \mu\text{m}$  est susceptible de connaître des problèmes d'agglomération, ce qui réduira considérablement l'écoulement [133]. Par ailleurs, les petites particules fusionnent plus rapidement que les larges particules dans les mêmes conditions d'impression. De ce fait, les poudres contenant de très petites particules risquent de se fritter de manière indésirable à proximité de la zone souhaitée, ce qui compromet la précision de la pièce imprimée [134]. Bien que les particules fines offrent une meilleure finition de surface, elles peuvent poser des problèmes de sécurité car elles sont très volatiles et peuvent endommager la machine [126].

Les particules larges quant à elles, s'écoulent plus facilement mais si elles sont trop grosses, elles nécessiteront une énergie élevée pour un frittage correct. Plus important encore, les plus grosses laisseront de plus grands espaces vides entre elles, ce qui se traduira par une faible densité du lit de poudre [100] et une rugosité de surface plus élevée [135]. Une véritable limite supérieure de taille serait dictée par l'incapacité du faisceau laser à fritter sélectivement et à fusionner deux couches successives [103].

En conséquence, la taille optimale des particules pour frittage laser est un compromis entre un bon écoulement, une densité du lit de poudre élevée et une résolution d'impression acceptable. Goodridge *et al.* recommandent la gamme 45-90  $\mu\text{m}$  [136]. La taille moyenne des poudres commerciales typiques (60  $\mu\text{m}$ ) se situe d'ailleurs dans cette gamme [126].

La granulométrie ou distribution de taille des particules (PSD : *Particle Size Distribution*) est couramment utilisée pour quantifier la taille des particules en termes de composition volumique. Les distributions granulométriques sont généralement présentées sous la forme d'une courbe différentielle pour distinguer le mode, la moyenne et la médiane de la taille des particules et d'un graphique cumulatif qui identifie la fraction volumétrique cumulée en fonction de la taille (D10, D50 et D90) (Figure 27).

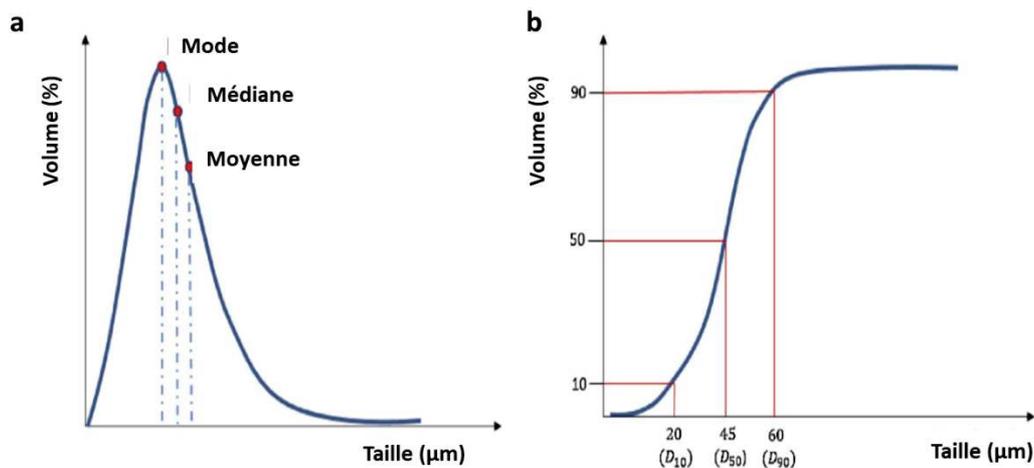


Figure 27. Distribution granulométrique : (a) courbe différentielle, (b) courbe cumulative [96].

En outre, la largeur de distribution peut être obtenue par la mesure de la portée ou *span* [137].

$$span = \frac{D90 - D10}{D50}$$

Des travaux antérieurs ont établi des exigences préliminaires en matière de granulométrie des poudres adaptées à la SLS, notamment :  $D90/D10 \leq 19$ ,  $D50/D10 \geq 10$  et  $D90 \ll \text{épaisseur de couche}$  [135,138].

Toutefois, la distribution granulométrique basée sur le volume ne renseigne pas sur le nombre de particules par taille, notamment le nombre de particules fines critiques pour le processus de frittage. Il est donc recommandé de représenter la granulométrie par une distribution numérique en plus de la distribution volumétrique [128]. La Figure 28 représente la distribution granulométrique numérique de deux poudres ayant une distribution granulométrique volumétrique similaire.

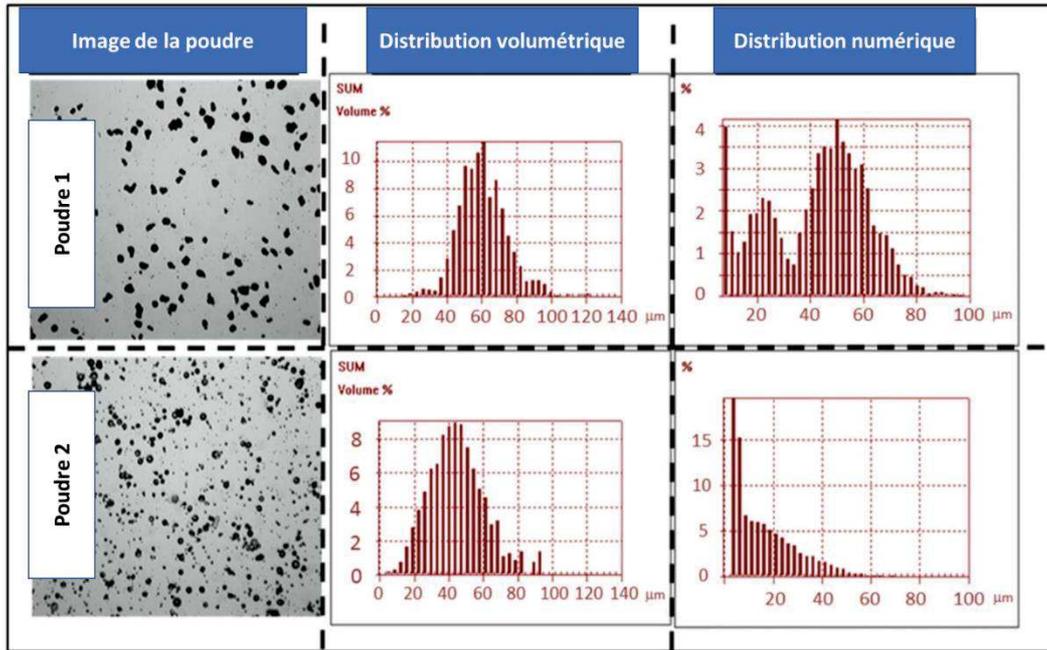


Figure 28. Poudres avec une distribution granulométrique volumétrique similaire et une distribution granulométrique numérique différente [128].

De nombreuses poudres commerciales utilisées dans le frittage laser présentent une distribution gaussienne normale où le mode, la moyenne et la médiane coïncident au centre de la courbe. L'ajout ou le retrait de particules par des opérations de mélange et de tamisage pourrait affecter considérablement la courbe de distribution, ce qui entraînerait des distributions biaisées négativement et positivement en raison de fractions plus élevées de particules larges et fines respectivement. D'autre part, les distributions multimodales présentant deux pics distincts ou plus à des tailles différentes, pourraient également se former.

Parmi les techniques nous permettant de fournir des indications quantitatives sur la taille des particules, nous pouvons citer : le tamisage, la diffraction laser et l'analyse d'images dynamiques [130]. L'analyse granulométrique par tamisage offre une approche simple pour obtenir la PSD en déplaçant des échantillons de poudre à travers une série de tamis empilés en ordre décroissant de taille de maille soumis à des vibrations mécaniques. Cependant, ces mesures prennent beaucoup de temps. La méthode par diffraction laser est plus populaire car un grand nombre de mesures peut être obtenu dans des délais plus courts et des résultats répétables sont garantis par une dispersion adéquate de l'échantillon. Bien que le procédé puisse fournir des mesures précises de la PSD pour la plupart des poudres à particules sphériques, elle manque de fiabilité lors de l'examen de particules de forme irrégulière. Les méthodes d'analyse d'images peuvent offrir une résolution plus élevée notamment lors de l'examen des poudres comportant une grande quantité de particules satellites et/ou des particules irrégulières.

La granulométrie des poudres peut affecter les propriétés mécaniques des pièces imprimées en SLS en modifiant la porosité [130]. Les particules larges produisent des pièces avec une résistance mécanique relativement plus faible à cause de la taille importante des pores qui peut agir comme un initiateur de fissures lorsque les pièces sont soumises à une contrainte mécanique. D'autre part, les pièces produites avec une poudre de granulométrie fine ont montré une ductilité plus faible qui pourrait être due à une absorption plus importante de la lumière du laser, ce qui conduit à une microstructure plus fine et une résistance à la traction plus élevée [138].

#### **II.4.2. Ecoulement et compacité**

En SLS, les matériaux doivent présenter un certain niveau d'écoulement et une aptitude au compactage pour permettre le processus de frittage laser, en particulier lors du dépôt des couches de poudre [126]. Par conséquent, si la taille et la forme des particules sont des spécifications primaires qui renseignent sur les propriétés extrinsèques secondaires, comme l'écoulement et la compacité de la poudre, il est plus pratique d'évaluer directement ces propriétés secondaires pour prédire les performances du procédé [103].

Les paramètres clés du processus relatifs à la déposition des couches de poudre sont donc l'écoulement, la densité du lit de poudre, l'épaisseur de couche et la vitesse d'étalement de la poudre par le rouleau ou la lame. Si les deux derniers paramètres sont facilement modifiables par l'opérateur, ce sont les paramètres spécifiques à la poudre qui sont les plus déterminants [139].

##### **II.4.2.1. Ecoulement**

###### **II.4.2.1.1. Ecoulement et granulométrie**

Les poudres à forte cohésion induisent des difficultés lors de l'étalement de la poudre et génèrent des irrégularités de surface qui affectent par la suite sa compacité et ses propriétés thermiques et optiques [140]. La cohésion de la poudre dépend de ses forces interparticulaires ( $F_i$ ) et de la masse des particules ( $m$ ) selon le rapport de liaison granulaire ( $BN = F_i/m$ ) précédemment défini par Castellanos et al. [141]. Les poudres à particules fines (à  $BN$  élevé) ont généralement une plus forte tendance à l'agglomération en raison de forces d'attraction interparticulaires plus fortes que les poudres à larges particules (à faible  $BN$ ) [142].

En comparant l'écoulement de différentes distributions granulométriques d'une même poudre, Engali *et al.* ont montré qu'une distribution large réduisait la performance rhéologique de la poudre [137]. Par ailleurs, Gu *et al.* ont observé pour une poudre métallique qu'une distribution gaussienne présentait un meilleur écoulement qu'une distribution bimodale [143].

Par conséquent, l'ajout de particules fines afin d'optimiser la densité du lit de poudre doit respecter un maximum qui est la détérioration de l'écoulement.

Divers additifs inorganiques, tels que les silices hydratées, les oxydes de verre et les stéarates métalliques, peuvent être utilisés pour améliorer l'écoulement de la poudre [71].

#### **II.4.2.1.2. Caractérisation de l'écoulement**

Il est important de reconnaître que toutes les analyses des propriétés des poudres ne sont pas utiles pour évaluer l'aptitude d'un polymère au frittage, mais il est possible de standardiser une technique quantitative pour prédire l'écoulement de la poudre dans des conditions proches du processus de frittage (température élevée et entraînement par un rouleau contre-rotatif) [144,145].

De simples mesures d'écoulement telles que l'indice de Hausner (HR) et l'angle de repos (AOR) sont largement utilisées pour déterminer le comportement rhéologique des poudres en SLS. L'indice de Hausner est le rapport entre la densité après tassement et la densité vrac d'une poudre [146] obtenues à l'aide d'un cylindre gradué. Une valeur de  $HR > 1,40$  est représentative d'un mauvais écoulement tandis qu'un  $HR \leq 1,25$  décrit une poudre moins cohésive et qui s'écoule facilement [147]. D'autre part, l'angle de repos (AOR) mesure la différence angulaire entre la pente du cône de poudre accumulé et la ligne de base où un angle faible ou un temps d'écoulement court indiquent un meilleur écoulement [148]. Généralement, les poudres qui présentent des valeurs d'AOR inférieures à  $30^\circ$  présentent un bon écoulement, tandis qu'un AOR supérieur à  $40^\circ$  est signe d'une forte cohésion interparticulaire [149]. L'indice de Hausner et l'angle de repos sont notamment cités dans la pharmacopée européenne comme techniques de référence pour l'étude du comportement rhéologique des poudres pharmaceutiques [150,151].

Cependant, les mesures de HR et d'AOR peuvent ne pas représenter correctement le comportement rhéologique des matières premières utilisées en SLS, ce qui nécessite des mesures d'écoulement dynamiques supplémentaires pour décrire plus précisément l'écoulement des poudres lorsqu'elles sont distribuées par une lame ou un rouleau [142]. Par exemple, l'analyse de poudre en révolution a été utilisée par Spierings *et al.* [140] pour caractériser l'état dynamique des poudres et a été considérée comme analogue aux conditions de déposition en SLS. L'appareil consiste en un tambour rotatif qui illustre le mouvement de la poudre sous des dépôts répétés par des rouleaux, tandis que des photographies de la poudre sont prises simultanément sur plusieurs révolutions. Dans l'étude, l'analyse portée sur des poudres à distribution granulométrique gaussienne a montré de faibles angles d'avalanche ( $49 \sim 54^\circ$ ) et

une valeur de surface fractale avoisinant 5,0 ce qui est représentatif d'une bonne tendance à l'écoulement. D'autres techniques dynamiques de caractérisation rhéologique telles que celles faisant appel à l'utilisation de l'appareil de cisaillement annulaire [152] et au rhéomètre Freeman® (159) sont souvent citées [153].

A l'heure actuelle, les mesures statiques et dynamiques de l'écoulement des poudres doivent être prises en compte lors de l'évaluation de nouveaux matériaux pour le frittage laser [154].

#### **II.4.2.2. Compacité**

##### **II.4.2.2.1. Définition de la densité de compactage et son impact en SLS**

La densité de compactage de la poudre (*powder packing density*), également connue sous le nom compacité, est un paramètre crucial de la matière première qui détermine l'aptitude des particules de poudre à s'agencer avec un contact maximum entre elles et un minimum de vides dans le réseau granulaire. Il existe plusieurs facteurs affectant cette compacité, notamment la granulométrie, la morphologie particulaire, les forces interparticulaires, la chimie de surface ainsi que l'écoulement [155].

Souvent, les poudres en situation réelle ne reflètent pas le comportement idéal de sphères uniformes et de taille équivalente que l'on trouve dans les systèmes à faces cubiques centrées (FCC) et hexagonaux compacts (HC). Au lieu de cela, elles sont disposées de façon non uniforme et polydispersée avec un mélange de tailles de particules aléatoires ainsi qu'un ordre arbitraire de distribution des pores interstitiels, ce qui conduit à des densités de compactage relatives d'environ 40-60% [130].

Il est important d'avoir un lit de poudre dense avant le frittage des particules car cela minimise l'espace vide entre les particules qui doit être rempli pendant l'étape de coalescence pour créer des pièces de densité élevée [103].

Les études de simulation existantes pour la SLS ont montré qu'une mauvaise densité de compactage des poudres perturbe la stabilité du bain de fusion (*melting pool*) où des effets de coupure (*balling*) se produisent dans les sites poreux et peuvent générer des pièces défectueuses [156,157]. La Figure 29 montre la stabilisation du bain de fusion lorsque la densité de la poudre est passée de 0,38 à 0,45 [157].

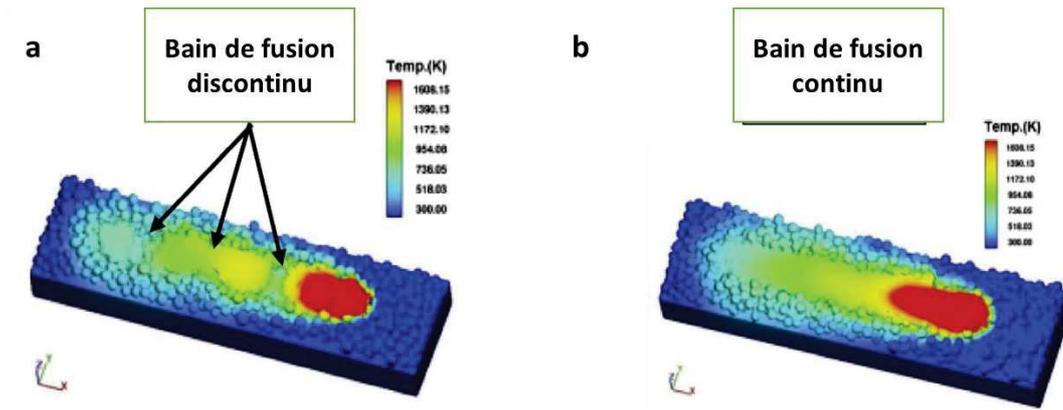


Figure 29. Aspect d'une couche de poudre en fusion en fonction de sa densité de compactage : (a) 38%, (b) 45% [157].

#### II.4.2.2.2. Compacité et granulométrie

Un concept fondamental partagé par toutes les études menées sur la densité du lit de poudre, est que la compacité est principalement améliorée par la réduction des interstices dans une poudre à particules larges en ajoutant des particules de tailles plus petites comparables aux pores retrouvés dans le réseau granulaire en vrac [130].

Par exemple, il a été prouvé que les poudres ayant une distribution granulométrique large présentaient une meilleure compacité par rapport à celles ayant une distribution granulométrique étroite où l'inclusion de particules fines élargissait le *span* avec des densités de lit de poudre atteignant 96% [158]. Par ailleurs, il a été démontré que la densité d'une poudre monomodale dans un arrangement orthorhombique peut être augmentée de 74 % à 84 % (Figure 30) après l'ajout de particules fines équivalentes à la taille de ses vides interparticulaires [159].

| Distribution granulométrique | Monomodale | Bimodale | Tri-modale |
|------------------------------|------------|----------|------------|
| Arrangement des particules   |            |          |            |
| Densité de compactage        | 74%        | 84%      | 95.7%      |

Figure 30. Densité de compactage et arrangement des particules en fonction de distributions granulométriques différentes [159].

Le ratio de taille optimal entre les particules larges et fines est généralement déterminé en fonction de la taille des interstices et de la morphologie de la poudre de base, tandis que la quantité de particules fines à ajouter dépend des densités apparentes des poudres respectives. Il a été démontré par exemple que l'amélioration de la compacité commence à un ratio de taille

1:7 où les particules fines sont capables de percoler à travers les pores triangulaires situés entre les particules larges [159].

Cependant l'ajout de particules fines n'est efficace seulement dans une conformation optimale du lit de poudre avec des pores interparticulaires réguliers [130]. En effet, le mélange de particules de granulométrie différente peut provoquer une ségrégation des particules fines qui formeront des amas de poudre de forme irrégulière au lieu de remplir les vides interparticulaires. Ces agglomérats sont donc non seulement préjudiciables à l'écoulement mais aussi à la compacité [160].

#### **II.4.2.2.3. Effet de la compacité sur les propriétés des pièces imprimées**

La densité et les propriétés mécaniques des pièces fabriquées par SLS sont directement liées à la densité du lit de poudre, ce qui fait de la compacité un facteur crucial pour les pièces produites par frittage laser [103]. Effectivement, Olakanmi *et al.* [161] ont démontré qu'en réduisant la densité du lit de poudre, la porosité granulaire augmentait, ce qui affectait négativement la densité et la microstructure des pièces frittées.

#### **II.4.2.2.4. Caractérisation de la compacité**

Pour une poudre quelconque, trois types de densité sont à considérer en général: (a) la densité vraie de la particule de polymère, (b) la disposition théorique la plus compacte pour une forme et une granulométrie de particule donnée (c'est-à-dire la densité après tassement), et (c) la densité de la poudre déposée telle qu'elle sans application de tassement (c'est-à-dire la densité vrac) [103]. Si la densité du lit de poudre est une densité apparente tout comme la densité vrac et la densité après tassement, la littérature n'indique pas laquelle est la plus représentative. Lors de l'alimentation de la machine en poudre, un compactage par recalibration des plateformes d'alimentation est généralement effectué dans les machines ce qui indique que la densité en vrac peut sous-estimer la densité de la poudre dans la plateforme d'alimentation. Par ailleurs, la poudre au niveau de la plateforme d'impression n'est pas déposée en vrac mais plutôt par étalement ce qui démontre que la densité en vrac n'est pas très représentative. Malgré leurs limites et leur manque de représentativité, la densité après tassement et la densité vrac demeurent encore aujourd'hui les moyens les plus pertinents pour la caractérisation de la compacité des poudres en SLS [130].

### **II.5. Propriétés intrinsèques critiques des poudres pour SLS**

Le phénomène de coalescence en frittage laser fait suite à deux processus de transfert d'énergie : un chauffage thermique en vrac de l'ensemble du lit de poudre et un chauffage sélectif par irradiation. S'il est possible de contrôler la quantité d'énergie transmise par les

paramètres machine (la température de chauffage et la densité d'énergie pour le transfert thermique en masse et le transfert radiatif sélectif respectivement), la fraction d'énergie acquise par la matière polymérique et la coalescence des particules vont dépendre essentiellement des propriétés intrinsèques optiques (absorbance à la longueur d'onde du laser) et thermiques (températures de transition thermique, viscosité à l'état fondu, conductivité thermique, cristallisation, ... etc) [103].

Le chauffage en masse de la poudre va permettre de se rapprocher des températures de transition thermique. Celles-ci seront atteintes après exposition laser grâce à l'absorbance du polymère à la longueur d'onde émise. Ensuite, le polymère passera à un état fondu ou vitreux selon qu'il sera cristallin ou amorphe, et sa viscosité sera réduite. Les particules de polymères s'écouleront les unes dans les autres afin de fusionner. Par ailleurs, les particules adjacentes pourront également se ramollir par conductivité thermique. Enfin, la solidification se fera par refroidissement et cristallisation.

De même, il est important de considérer les propriétés extrinsèques, essentiellement la taille des particules et la densité du lit de poudre qui peuvent influencer sur la conductivité thermique et l'absorbance [103].

## **II.5.1. Propriétés optiques**

### **II.5.1.1. Absorbance**

Une absorption suffisante du rayonnement laser est nécessaire pour permettre une acquisition d'énergie thermique et un frittage efficace [126]. L'absorbance ( $A$ ) est généralement utilisée comme paramètre de quantification de l'absorption de la lumière par un matériau ; elle correspond au logarithme décimal du rapport entre l'intensité de la lumière émise  $I_0$  à une longueur d'onde donnée, et l'intensité de la lumière transmise  $I$  après traversée du matériau (3) [162].

$$A = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right) \quad (3)$$

L'absorbance dépendra de plusieurs facteurs, dont la longueur d'onde du laser ( $\lambda$ ), le type de matériau utilisé, la morphologie des particules de poudre, la nature du gaz ambiant dans l'atmosphère contrôlée et la température du lit de poudre [100].

En raison de leurs caractéristiques optiques spécifiques, les matériaux ne peuvent absorber efficacement que l'énergie de longueurs d'onde spécifiques [163]. Dans le cas des métaux, plus la longueur d'onde est faible, plus leur absorbance est élevée. Pour ce qui est des polymères, leur absorbance augmente avec la longueur d'onde. Ainsi, chaque type de laser est adapté à une gamme différente de matériaux : le laser Nd-YAG (1,06  $\mu\text{m}$ ) pour les poudres

métalliques et le laser à CO<sub>2</sub> (10,6 μm) pour les poudres polymériques. Les polymères thermoplastiques dont la structure est souvent aliphatique, absorbent de manière efficace dans l'infrarouge thermique et plus précisément à 10,6 μm car cette longueur d'onde se trouve dans la région IR des « empreintes digitales » correspondant aux pics de vibrations des liaisons C-H [128].

Enfin, une augmentation de la densité d'énergie du laser peut compenser une faible absorbance. De même, il est possible d'avoir recours à des additifs agissant comme amplificateurs d'absorbance si le polymère n'absorbe pas assez à la longueur d'onde du laser. Les fibres de carbone sont souvent citées en exemple (170).

### II.5.1.2. Profondeur de pénétration optique

Par rapport aux solides denses, un groupe de particules de poudre libres a une capacité d'absorption relativement plus élevée en raison des vides interparticulaires qui favorisent la pénétration des radiations et leur réflexion dans le lit de poudre. Ce phénomène est communément appelé « diffusion multiple » (*multiple scattering*) (Figure 31) [164].

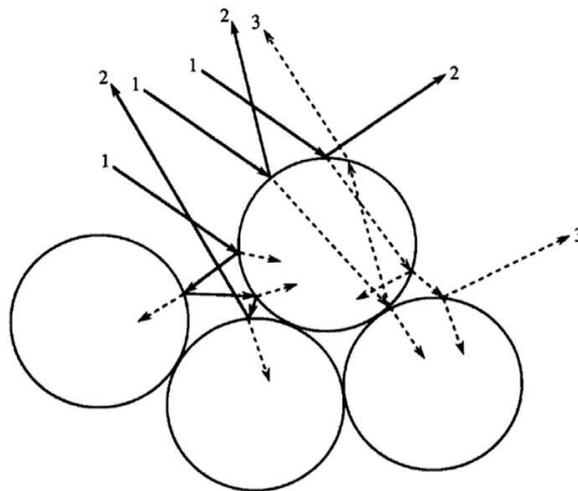


Figure 31. Représentation graphique du phénomène de diffusion multiple [164].

En d'autres termes, dans le cas des poudres, le rayonnement incident est réparti entre les particules en surface de la couche supérieure et les particules des couches inférieures. Ainsi, l'énergie est absorbée plus profondément que dans le cas d'un solide dense. Ce qui nous mène à définir la profondeur de pénétration optique (OPD : *Optical Penetration Depth*), qui est la profondeur à laquelle l'intensité du rayonnement à l'intérieur du matériau chute à  $1/e$  (environ 37%) de sa valeur initiale [165]. L'OPD dépend de différents paramètres que sont la densité d'énergie, la taille des particules, la densité de la poudre, la conductivité thermique, la compacité et la chaleur spécifique du matériau [92].

Une forte compacité réduira donc la valeur de l'OPD certes mais favorisera une importante absorptivité thermique de la couche supérieure en surface où l'essentiel de l'intensité lumineuse se concentrera, ce qui aboutira à une fusion accrue des particules entre elles [130].

Par ailleurs, l'OPD conditionne l'épaisseur de couche de poudre requise car une valeur élevée d'OPD va permettre une meilleure interpénétration des couches. Par conséquent, les poudres compactes exigeront une épaisseur de couche plus fine pour générer une fusion suffisante des couches successives [166]. Cependant, une croissance indésirable de la pièce dans l'axe z peut se produire si l'énergie laser pénètre trop loin dans la poudre et fait fondre de la poudre supplémentaire au-delà de l'épaisseur souhaitée de la couche. Cette croissance excessive est communément appelée "*Bonus-Z*" [96].

Néanmoins, il faut distinguer l'OPD de la profondeur de fusion qui est la limite de pénétration du laser permettant la coalescence des particules [167]. Il est donc nécessaire de s'assurer que la profondeur de fusion, et pas seulement la profondeur de pénétration optique, est supérieure à l'épaisseur de couche, sinon il n'y aura pas d'adhérence entre les couches.

### **II.5.1.3. Caractérisation des propriétés optiques**

Les chercheurs ont tenté différentes approches pour caractériser l'absorbance en SLS. Yuan *et al.* ont utilisé la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) à la longueur d'onde 10,6  $\mu\text{m}$  et rapportent une absorbance de 18% pour le polyuréthane thermoplastique [168]. L'équipe de recherche n'approfondit pas les détails de la méthodologie expérimentale FTIR, mais cette technique n'est généralement pas considérée comme une technique d'absorption quantitative et absolue car elle suppose une réflectance nulle sans la fixation d'une sphère intégrante supplémentaire [169]. L'application de la méthode FTIR dans le contexte du frittage laser particulièrement est délicate car la poudre absorbe plus d'énergie que le polymère à l'état brut en raison de la diffusion multiple comme indiqué plus haut. Cela rend l'absorption quantitative encore plus difficile à justifier. Malgré cela, la FTIR continue à être employée comme méthode d'investigation des propriétés optiques des polymères utilisés en SLS [170].

## **II.5.2. Propriétés thermiques**

### **II.5.2.1. Principes de consolidation en SLS**

Les poudres de polymères ne sont pas adaptées à la consolidation par frittage à l'état solide en raison de la vitesse de balayage élevée du laser, qui ne laisse pas suffisamment de temps pour que la diffusion des atomes à l'état solide se produise. Ils sont donc généralement consolidés par frittage en phase liquide et/ou fusion partielle, bien que dans certaines

circonstances, une fusion complète puisse se produire notamment pour produire des pièces de grande résistance mécaniques. Un frittage en phase liquide implique que le matériau fondu entraîné par des forces capillaires et selon sa viscosité, se répande plus ou moins rapidement dans la poudre, formant ainsi des jonctions entre les particules de poudre adjacentes. Lorsqu'une fusion partielle se produit, le noyau de la particule reste solide, mais l'enveloppe de la poudre fond, permettant au polymère fondu de former des jonctions entre les particules adjacentes. Cependant, d'autres mécanismes tels que la consolidation à la température de transition vitreuse, la diffusion des chaînes de polymères ou la réticulation chimique sont également impliqués [171].

Par ailleurs, il y a deux échelles thermiques de temps dépendantes du matériau : une pour la fusion des molécules à l'intérieur d'une particule, et une seconde pour la fusion des particules dans le lit de poudre [172]. La première échelle thermique dictée par le polymère est celle du transfert de chaleur de l'extérieur d'une particule vers l'intérieur. La deuxième échelle temporelle critique pour la fusion est le moment où un polymère commence à s'écouler. Le frittage laser n'implique pas de cisaillement et repose donc sur la viscosité à taux de cisaillement nul d'un polymère fondu à la température de traitement. Ceci est représenté par le modèle de *Frenkel* du taux de coalescence des particules, qui stipule qu'une diminution de la viscosité à taux de cisaillement nul entraîne une augmentation du taux de coalescence [173].

#### II.5.2.2. Fusion

Outre la structure chimique de base, la fusion d'un polymère est déterminée par l'épaisseur de ses lamelles cristallines. Selon le théorème de Gibbs Thomson [174], la température de fusion d'un polymère est calculée selon l'équation (4) :

$$T_m = T_m^0 \left[ 1 - \frac{2\sigma_e}{l_c \Delta H} \right] \quad (4)$$

Où  $T_m$ ,  $\sigma_e$ ,  $\Delta H$ ,  $l_c$ , et  $T_m^0$  sont respectivement la température de fusion, la tension superficielle de repliement de chaînes, l'enthalpie de fusion, la longueur de la cellule unitaire et la température de fusion à l'équilibre (fusion d'un cristal infiniment épais).

La largeur du pic endothermique de fusion (Figure 32) observée en analyse calorimétrique différentielle (DSC : *differential scanning calorimetry*) correspond à la distribution des épaisseurs lamellaires présentes dans un polymère semi-cristallin. Les lamelles plus épaisses sont plus stables thermiquement et nécessitent donc plus d'énergie pour fondre.

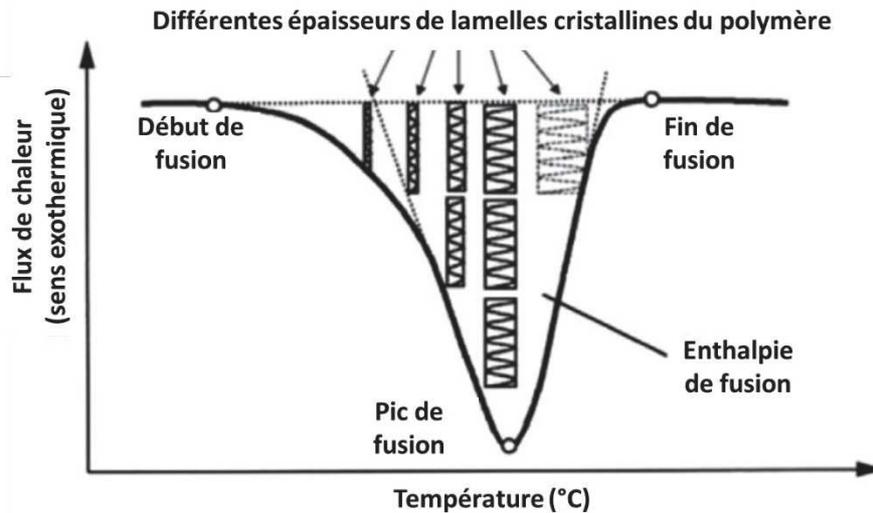


Figure 32. Représentation des régions cristallines selon l'épaisseur dans un pic endothermique de fusion en DSC [128].

Par ailleurs, il est avantageux que le polymère présente une enthalpie de fusion élevée et un pic endothermique étroit observé en DSC, de sorte que la barrière à la fusion soit suffisamment élevée pour empêcher les particules de poudre situées à côté du trajet du faisceau laser de fusionner également par conduction thermique [175]. Cela conduit à la formation sélective d'un bain de fusion et d'un objet fritté aux bords bien définis.

Le PA12 commercialisé pour frittage laser subit généralement un traitement spécial afin d'optimiser ses propriétés thermiques. On note par exemple que le Duraform® PA12 présente une température de fusion plus élevée (189 °C) et une enthalpie de fusion plus importante (88 J/g) par rapport à du PA12 standard (178 °C et 52 J/g). Ceci est attribué à la cristallisation très précise du Duraform® PA12 résultant en une phase cristalline homogène avec 5 cellules unitaires linéaires et agrandies [128].

### II.5.2.3. Conductivité thermique

Les particules acquièrent de l'énergie directement à partir du laser par absorptivité thermique et indirectement par conductivité thermique à partir des particules adjacentes fondues. Une faible conductivité thermique est généralement recherchée pour permettre une accumulation localisée d'énergie après le balayage du faisceau laser [176], ce qui peut s'avérer bénéfique pour la précision de la pièce imprimée. Nous devons considérer la conductivité thermique effective du lit de poudre, et pas simplement la conductivité thermique de la particule de polymère. La conductivité thermique effective est dictée par la conductivité thermique constitutive du polymère, le gaz entourant les particules, et la compacité du lit de poudre [177], qui dépend de la morphologie des particules, de la distribution granulométrique, et du mécanisme de dépôt de la poudre. La Figure 33 montre l'influence de la porosité du lit de

poudre sur la conductivité thermique effective et la profondeur de pénétration optique qui contribuent toutes deux à la formation du bain de fusion et à la précision géométrique. Nous pouvons observer que la conductivité thermique effective est considérablement réduite pour des faibles densité de lit de poudre [99].

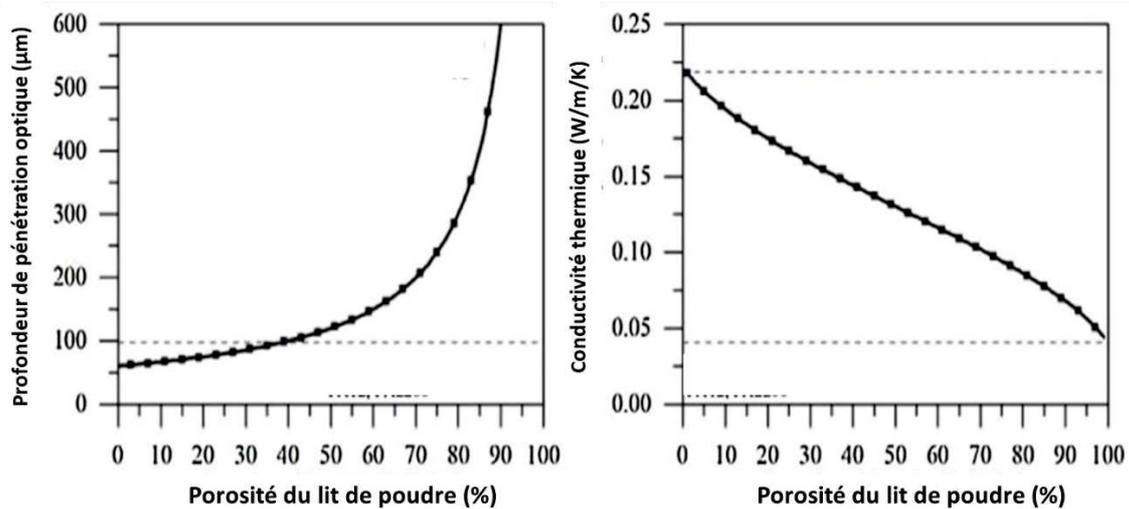


Figure 33. Influence de la porosité du lit de poudre sur la profondeur de pénétration optique et la conductivité thermique [99].

### II.5.3. Propriétés rhéologiques

#### II.5.3.1. Tension superficielle à l'état fondu

La tension superficielle est le moteur physique de la coalescence. Si un polymère fondu n'a pas une tension superficielle suffisamment élevée, il ne sera pas capable de surmonter les forces visqueuses qui s'opposent à l'écoulement, et n'aboutira donc pas à une pièce totalement dense [178]. Par ailleurs, une augmentation de la température peut induire une diminution de la tension superficielle et entraînera donc une coalescence moins importante [179].

#### II.5.3.2. Viscosité à l'état fondu

Contrairement au moulage par injection, le processus SLS ne fournit pas de forces de pression supplémentaires. D'où l'importance d'une faible viscosité à taux de cisaillement nul pour produire une pièce par frittage laser [128]. Shi *et al.* ont démontré en se basant sur le modèle de Frenkel qu'une viscosité à taux de cisaillement nul de 60 Pa.s est optimale pour un frittage laser. Cependant, cette valeur a été calculée pour le polyamide 12 et devrait être réévaluée pour d'autres polymères.

Bien que les polymères à haut poids moléculaire ( $P_M$ ) soient recherchés pour leurs propriétés mécaniques, un  $P_M$  élevé entraîne une viscosité élevée, et donc une coalescence plus lente ce qui crée des difficultés de traitement en SLS [171]. En effet, les polymères à haut  $P_M$  demanderont un apport d'énergie supplémentaire pour assurer une coalescence, ce qui peut

entraîner en contrepartie une dégradation thermique. D'autre part, une viscosité plus faible associée à un poids moléculaire plus faible, a tendance à entraîner une plus grande rétraction thermique et une plus faible précision [123].

## **II.5.4. Solidification**

### **II.5.4.1. Refroidissement et cristallisation**

Les propriétés mécaniques des matériaux semi-cristallins tels que le PA12 dépendent largement de la morphologie cristalline globale du matériau, qui évolue pendant le refroidissement de la masse fondue. Un contenu cristallin plus important, résultant d'une vitesse de refroidissement lente, entraînera une ductilité plus faible, en raison de la réduction correspondante des régions amorphes qui sont responsables de la capacité des polymères à se déformer sans se rompre [180].

Deux refroidissements se suivent chronologiquement : un premier à partir de l'état d'énergie excitée induit par le balayage laser à la température de la chambre isotherme, et un deuxième en fin de construction à partir de la température du lit de poudre jusqu'à la température ambiante. La cristallisation du polymère peut se produire durant ces deux refroidissements [103]. La température élevée de la chambre d'impression agit comme un environnement de cristallisation isotherme suite au frittage laser. Plus la température du lit de poudre est proche de la température de fusion d'un polymère, plus ce polymère sera lent à se nucléer et à former des cristaux. De même, un polymère aura un taux de cristallisation lent à une température proche de la transition vitreuse en raison d'une mobilité moléculaire insuffisante requise pour croître des régions cristallines. À mi-chemin entre la température de transition vitreuse et la température de fusion à l'équilibre, le taux de cristallisation d'un polymère atteindra son maximum. Ainsi, une fois la pièce frittée terminée, elle devra être refroidie à température ambiante avant d'être retirée du lit de poudre, sinon elle peut se déformer en raison de la rétraction thermique incontrôlée dû aux gradients thermiques élevés [96].

La plupart des imprimantes SLS n'ont pas de mécanisme de refroidissement actif. Par conséquent, la vitesse de refroidissement, qui est un facteur critique pour la microstructure des pièces frittées, n'est pas contrôlée pour ce processus. De plus, le refroidissement varie le long de l'axe vertical Z. Les couches inférieures frittées en premier auront été maintenues à la température de construction élevée plus longtemps que les couches supérieures frittées en dernier. En conséquence, les couches frittées en fin d'impression présenteront des domaines cristallins moins réguliers [103].

#### **II.5.4.2. Rétraction**

La rétraction ou *shrinkage* peut se produire lorsque le polymère refroidit ; c'est un problème particulièrement retrouvé pour les polymères semi-cristallins en raison du réarrangement des chaînes polymériques pendant le processus de cristallisation qui fait que les polymères occupent moins de volume. Le degré de rétraction des pièces frittées au laser est spécifique au matériau ; il est également fortement influencé par la température du lit de poudre, les paramètres du laser et la vitesse de refroidissement, ainsi que par la taille et la géométrie de la pièce. Wang *et al.* [181] ont rapporté une augmentation de la rétraction avec l'augmentation de la vitesse et de l'espacement de balayage, mais une diminution avec l'augmentation de l'épaisseur de la couche, de la puissance du laser et de la température du lit de poudre. En d'autres termes, plus le gradient thermique entre la température du lit de poudre et la température plus élevée de la zone frittée par le laser est important, plus la rétraction est importante [182].

S'il a été bien établi que la cristallisation est le facteur le plus important de rétraction pour les polymères cristallins ou semi-cristallins comme le PA12 [129,183], les polymères amorphes peuvent aussi présenter ces phénomènes mais à un degré moindre. Par exemple, cela a été observé pour le Polyéthercétonecétone (PEKK) [183]. Ce phénomène est dû à des facteurs autres que la cristallisation : une faible compacité, une forte porosité interparticulaire et une morphologie irrégulière de la poudre.

#### **II.5.5. Fenêtre de frittage**

Un brevet de 3D Systems [184] identifie les températures entre le début de la fusion et le début de la cristallisation comme étant la plage thermique souhaitable pour l'environnement de l'imprimante SLS. La clé est d'avoir une température élevée pour minimiser la rétraction due à la cristallisation, tout en restant en dessous du point de début de fusion pour le polymère. Cette région thermodynamique métastable du polymère fondu sous-refroidi est connue sous le nom de « fenêtre de frittage » ou « fenêtre de super-refroidissement ». Elle est souvent déterminée par analyse DSC en effectuant un cycle thermique à une vitesse de 10 °C / min [128]. Le chauffage permet de visualiser le pic endothermique de fusion ; quant au refroidissement il met en évidence le pic exothermique de cristallisation (Figure 34).

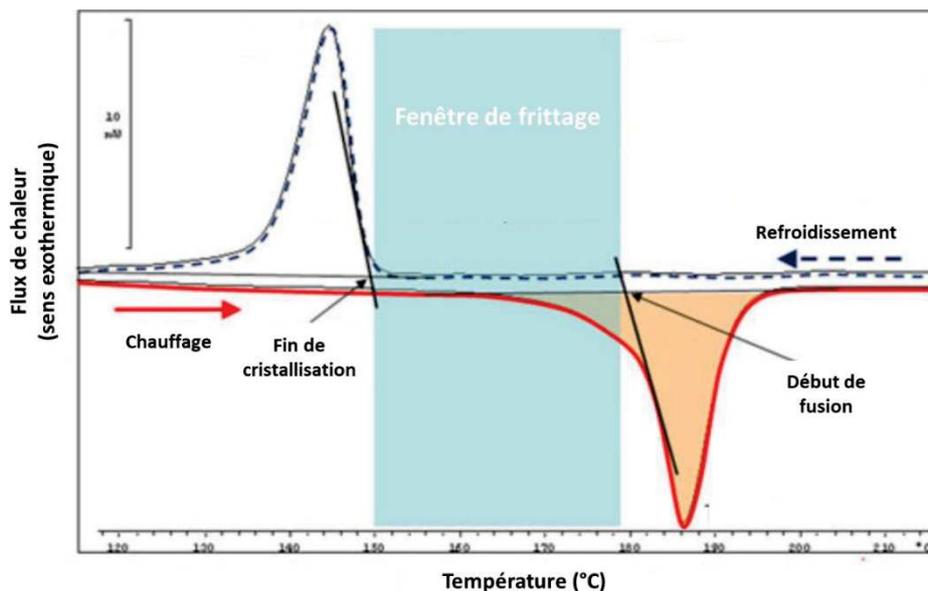


Figure 34. Représentation de la fenêtre de frittage en DSC [128].

L'idée implicite de la "fenêtre de frittage" est qu'une fois qu'un polymère est fondu, il reste dans cet état jusqu'à ce que sa température diminue en dessous du point de début de cristallisation. En théorie, si l'opérateur règle la température au-dessus de la température de cristallisation, alors le polymère restera fondu pendant toute la construction et la pièce en entier refroidira, cristallisera et se rétractera de façon concomitante [103]. Mais en pratique, ceci est peu probable, en particulier pour des durées de construction très longues [185]. De plus, lorsque les points de fusion et de cristallisation ne sont séparés que de quelques degrés, un faible changement dans les conditions thermiques peut créer un grand changement dans la pièce imprimée [103].

La plus grande hypothèse erronée qu'émet la fenêtre de frittage est que les points de fusion et de cristallisation sont à une température fixe, à savoir celle observée par l'expérience DSC à une vitesse de chauffage et de refroidissement de 10 °C/min. Cependant, les vitesses de chauffage et de refroidissement ne sont pas contrôlées et dépendent non seulement du matériau mais des paramètres machine. De même, les phénomènes de fusion ou de cristallisation ne sont pas des phénomènes figés mais évoluent avec le temps de traitement suite à la transformation du polymère [103].

Enfin, il est important de ne pas confondre la « fenêtre de frittage » et la « région stable de frittage ». Cette dernière est déterminée par une combinaison d'expérimentations DSC pour déterminer le pic de fusion et d'analyse thermogravimétrique (ATG) pour apprécier le comportement de dégradation d'un polymère. La région stable de frittage se situe entre la fin du pic de fusion et la température à laquelle se produit une perte de poids de 1%. À l'intérieur de

cette région, la fusion des particules peut avoir lieu sans dégradation significative du polymère [107].

### **II.5.6. Caractérisation thermique**

Nous avons mentionné plus haut que la DSC est une représentation idéalisée du processus de frittage laser avec des vitesses de chauffage et de refroidissement fixes (10 °C/min) alors qu'en vérité les vitesses de changement de température sont indéfinies et difficilement contrôlables lors de l'impression SLS [103]. Une alternative intéressante est d'avoir recours à la DSC flash qui utilise des vitesses de chauffage allant jusqu'à 200 000 °C/min pour simuler une élévation d'énergie instantanée via un laser [170]. Cependant, même cette technique présente des limites de représentativité car le chauffage se fait seulement par conduction et ne fait pas appel à des moyens optiques comme en SLS. L'identification des écarts entre les expériences de caractérisation en laboratoire et le processus réel est essentielle pour développer une méthodologie à utiliser pour l'étude des polymères pour frittage laser.

### **II.6. Cas des polymères amorphes**

Les polymères amorphes n'ont pas fait l'objet d'études importantes en frittage laser comme le montre les différentes revues sur la SLS [96,103,128]. Cela est probablement dû au fait que les industries aérospatiale, automobile et biomédicale ont encouragé l'étude des polymères semi-cristallins pour des applications finales, et que la compréhension actuelle de la physique du procédé SLS a initialement jugé les polymères amorphes comme matériaux non adaptés pour le procédé. Ceci explique donc l'absence des critères cibles pour la réussite de l'impression des polymères amorphes en SLS.

Contrairement aux polymères semi-cristallins, les polymères amorphes subissent des transitions de phase moins bien définies sur une plage de températures plus large. Ils n'ont pas de point de fusion défini mais une température de transition vitreuse, au-dessus de laquelle le polymère se ramollit progressivement (augmentation progressive du volume libre) et devient finalement un liquide visqueux (Figure 35) [92]. Ils sont donc consolidés par chauffage au-dessus de leur T<sub>g</sub>. À l'intérieur de cet intervalle thermique, la viscosité à taux de cisaillement nul diminue progressivement mais demeure généralement supérieure à celle d'un matériau semi-cristallin, ce qui ne provoque qu'une coalescence limitée des particules de poudre. Par conséquent, les pièces imprimées avec des polymères amorphes présentent des niveaux de porosité plus élevés et donc des propriétés mécaniques moins performantes [105]. Cependant, l'absence de cristallisation pour ces matériaux est bénéfique car elle minimise le phénomène de rétraction [123].

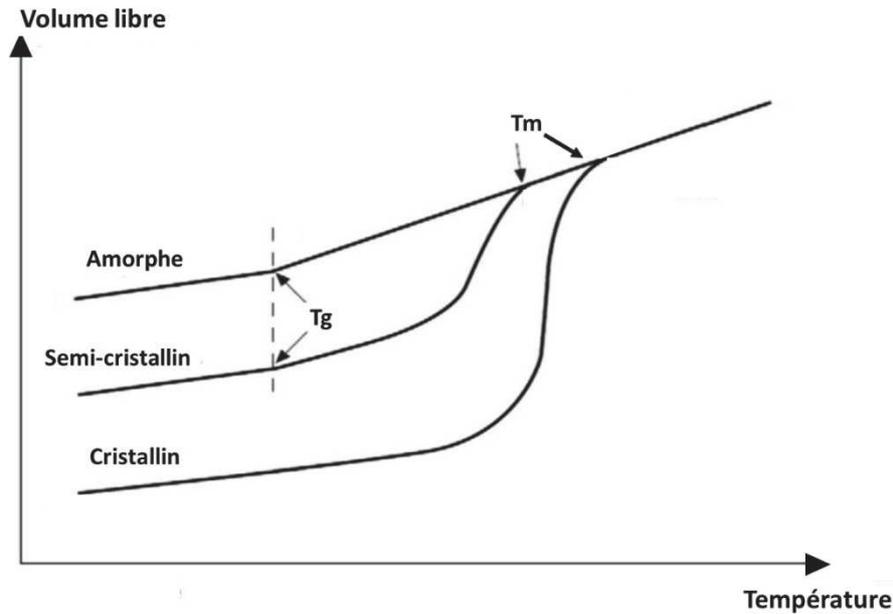


Figure 35. Evolution du volume libre des polymères amorphes, semi-cristallins et cristallins en fonction de la température [92].

## II.7. Recyclage de la poudre

L'une des grandes opportunités qu'offre la fabrication additive est la réduction des déchets grâce à une conversion plus élevée de matière première en produit final par rapport à la fabrication soustractive traditionnelle. Cependant, le procédé de frittage laser semble produire une grande quantité de déchets, car un excès de matière est nécessaire pour garantir un lit de poudre homogène pour des pièces de haute qualité. Théoriquement, la matière non fondue peut être réutilisée, mais en réalité, cela est plus délicat en raison du vieillissement thermique du polymère qui est exposé à des températures supérieures à la transition vitreuse pendant de longues périodes [186]. Bien que la majorité de la poudre ne subisse pas l'action du laser, elle est soumise à une charge thermique élevée par chauffage du lit d'impression. Par exemple, pour le polyamide 12, deux réactions indésirables peuvent se produire lors d'un isotherme long et élevé : la dégradation oxydative et la post-condensation [96,126].

La dégradation oxydative provoque généralement une scission de la chaîne de polyamide, et une diminution des températures de fusion et des viscosités. Ce processus peut être atténué par le remplissage de la chambre d'impression avec un gaz inerte [187].

Toutefois, le vieillissement thermique des polyamides est majoré par la post-condensation. Cela se produit lorsque les chaînes du polymère augmentent leur mobilité à des températures supérieures à la  $T_g$ . Cette mobilité accrue va permettre aux groupes latéraux amine et carboxylique de se rencontrer et former des fonctions amides (Figure 36) [128]. La post-

condensation se traduit par une augmentation du poids moléculaire moyen du polymère et donc une élévation de sa viscosité. Un autre moyen de diagnostiquer ce processus thermique est l'élévation de l'indice de fluidité à chaud (MFI) [128].

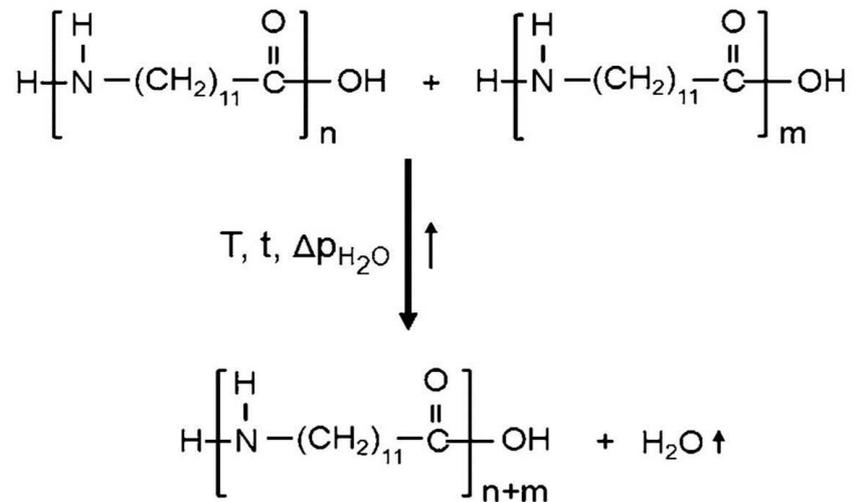


Figure 36. Réaction de post-condensation du polyamide 12 [128].

L'élévation de la viscosité de la poudre recyclée empêche une consolidation optimale des particules de polymère. Il en résulte une densité réduite, des performances mécaniques médiocres, et une qualité de surface inférieure. Les pièces fabriquées avec de la poudre recyclée présenteront une « peau d'orange », ce qui décrit un mauvais rendu de surface [171].

Au-delà de la modification chimique du polymère, des changements physiques peuvent se produire lors du recyclage de la poudre. Nous pouvons notamment observer une augmentation de la taille moyenne des particules. Cet élargissement de taille résulterait de la fusion indésirable des particules près de la zone de frittage qui s'associent pour former des particules plus larges et moins sphériques [130]. La Figure 37 montre un élargissement de la distribution granulométrique après recyclage de la poudre. Bien que cette augmentation du *span* est généralement inférieure à 10%, elle pourrait perturber l'écoulement et la compacité pour les constructions ultérieures [132]. Voilà pourquoi un tamisage est nécessaire avant la réutilisation de la matière première usagée afin de minimiser les écarts de taille par rapport à la distribution granulométrique initiale de la poudre.

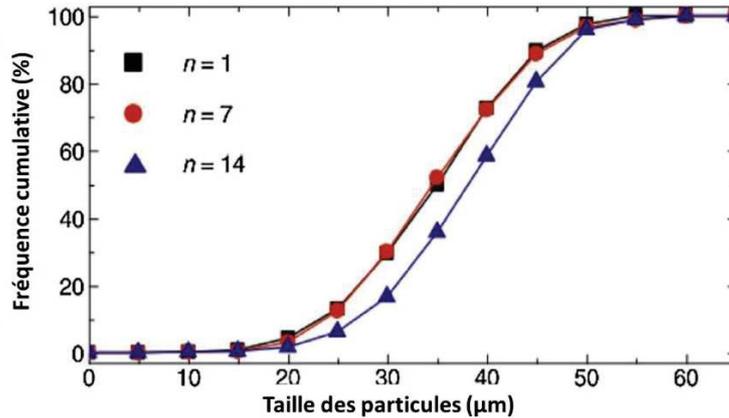


Figure 37. Elargissement de la taille des particules d'une poudre métallique après n nombre de recyclage [132].

La réutilisation du matériau de support est souhaitable pour les utilisateurs en raison des coûts d'achat élevés du matériau et de la nécessité de minimiser les déchets. Le moyen auquel ont recours les industriels est de préparer des mélanges à base de poudre utilisée et de poudre fraîche. Le taux de rafraîchissement qui correspond au ratio entre les quantités relatives de poudre vierge et de poudre chauffée préalablement mais non frittée, doit être déterminé en fonction de l'élévation de poids moléculaire moyen après plusieurs cycles thermiques mais surtout des propriétés mécaniques souhaitées [103]. Les approches industrielles récentes visant à améliorer la stabilité thermique et le recyclage des poudres de PA12 comprennent l'utilisation de polymères avec un excès de groupes terminaux carboxyliques ou aminés, et l'incorporation de stabilisants et d'antioxydants [126].

Malgré les préoccupations générales concernant le vieillissement des poudres, il existe certains effets potentiellement positifs du vieillissement contrôlé. Dans un environnement commercial, il n'est pas toujours pratique de construire des pièces avec de la poudre "vierge", c'est-à-dire de la poudre qui n'a pas encore été utilisée dans une construction de frittage laser et qui n'a donc pas été soumise aux processus thermiques. La poudre « vieillie » ou *aged* est définie comme étant celle constituée d'un polymère qui a été utilisé précédemment en frittage laser, mais qui n'a pas été consolidé par le laser [96]. Zarringhalam *et al.* [188] ont observé une augmentation de l'allongement à la rupture avec des proportions plus élevées de poudre vieillie, suggérant que cette augmentation de la ductilité résulte d'un poids moléculaire plus élevé.

Enfin, Hopkinson *et al.* ont comparé plusieurs techniques d'impression 3D et ont conclu que les coûts de production de pièces imprimées associés au frittage laser étaient les plus bas malgré une consommation importante en matière première [189]. Par ailleurs, Ruffo *et al.* en prenant en compte un taux de rafraîchissement de 50% , ont montré que les coûts en matière première peuvent être réduits de 33 % [190].

### **III. FRITTAGE LASER SELECTIF DE FORMES ORALES SECHES**

#### **III.1. Vue d'ensemble de l'état de l'art**

Seize publications portant sur le développement de formes orales sèches (FOS) par frittage laser sélectif ont été identifiées sur la base de données MEDLINE® de 2017 à 2021 (Mai). La majorité des études [16,191–197,88] a été menée par une équipe de l'UCL School of Pharmacy (Londres) en partenariat avec la startup FabRx [198]. Les objectifs et les matériaux utilisés pour chaque étude sont présentés dans le tableau IV.

Il est intéressant de souligner qu'antérieurement à ces études, des travaux de recherche sur le développement de dispositifs d'administration de médicaments (DAM) par SLS avaient déjà été menés. Ces DAM ont été produits en utilisant des polymères biodégradables et biocompatibles, notamment le polycaprolactone (PCL) [199–205], l'acide polylactique (PLA) [199,206] , le polyéthylène (PE) [207–209], le polystyrène (PS) [210] et des dérivés de la cellulose [211]. Ces études fournissent des informations importantes, notamment sur l'influence des paramètres du processus et de la formulation sur les propriétés clés des pièces imprimées comme nous le verrons tout au long de ce chapitre.

Tableau IV. Résumé des objectifs et matières premières utilisées pour le développement de FOS par SLS

| Objectifs de l'étude   | Polymère(s)  | Principe(s) actif(s)    | Amplificateur (s) d'absorbance | Autres composés | Année de publication |
|--|--|-------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|
| Démontrer la capacité de la technologie SLS à produire des FOS et sa flexibilité en utilisant différents polymères et taux de PA (5%, 20%, 35%)                  | Kollocoat® IR, Eudragit® L100-55   | Paracétamol             | Candurin® Gold Sheen           |                 | 2017 [16]            |
| Développer des imprimés orodispersibles (ODP : <i>orally disintegrating printlets</i> ) et optimiser leur désagrégation en modulant la vitesse de balayage laser | Kollidon® VA64, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)                          | Paracétamol             | Candurin® Gold Sheen           |                 | 2018 [191]           |
| Développer des formes poreuses complexes "réseaux gyroïdes" permettant une personnalisation de la libération du PA   | Oxyde de polyéthylène (PEO), Eudragit® RL, Eudragit® L100-55, éthylcellulose | Paracétamol             | Candurin® Gold Sheen           |                 | 2018 [192]           |
| Appliquer les technologies d'analyse de processus PAT (spectroscopie dans le proche infrarouge et cartographie Raman) à des imprimés produits par SLS            | Eudragit® L100-55, HPMC  | Paracétamol             | Candurin® Gold Sheen           |                 | 2018 [193]           |
| Démontrer la haute résolution de la SLS à imprimer de petites FOS " <i>miniprintlets</i> " et des associations de deux PA aux profils de dissolution différents  | Kollocoat® IR, éthylcellulose  | Paracétamol, ibuprofène | Candurin® Gold Sheen           |                 | 2019 [194]           |
| Déterminer les effets des paramètres du processus et du pourcentage en liant sur la qualité des imprimés en utilisant un plan d'expérience                       | Kollidon® VA64   | Diclofénac              | Candurin® Ruby Red             | Lactose         | 2019 [212]           |

|  |   |  |  |                                       |            |
|--|---|--|--|---------------------------------------|------------|
| Appliquer une technique PAT (spectroscopie dans le proche infrarouge) pour le titrage simultané de deux PA dans des imprimés produits par SLS          | PEO   | Amlodipine, lisinopril                                 | Candurin® Gold Sheen   |                                       | 2020 [195] |
| Développer des imprimés orodispersibles personnalisés en incorporant des complexes de cyclodextrines-ondansétron                                       | Kollidon® VA64  | Ondansétron  | Candurin® Gold Sheen   | Mannitol, cyclodextrines              | 2020 [196] |
| Développer des imprimés orodispersibles avec des lettres en alphabet Braille et lunaire destinés à des patients aveugles et malvoyants                 | Kollidon® VA64  | Paracétamol  | Candurin® Gold Sheen   |                                       | 2020 [197] |
| Optimiser le processus SLS en étudiant l'influence de la vitesse de balayage laser et la concentration en diluants                                     | Kollidon® VA64  | Clindamycine   | Laque d'aluminium et oxide de fer (III)                                | Lactose et cellulose microcristalline | 2020 [213] |
| Amélioration de la solubilité d'un PA faiblement hydrosoluble en développant une dispersion amorphe solide par SLS                                     | Kollidon® VA64  | Ritonavir  | Candurin® Gold Sheen   | Dioxyde de silicone                   | 2020 [214] |
| Evaluer l'effet de la formulation et des paramètres d'impression sur l'état solide du PA en utilisant des modèles chimiométriques                      | Kollicoat® IR   | Lopinavir  | Candurin® Ruby Red   | Lactose, talc                         | 2020 [215] |
| Enquêter sur les préférences visuelles d'imprimés produits par différentes techniques d'impression 3D (dont la SLS) chez la population pédiatrique     | Kollicoat® IR   | /  | Candurin® Gold Sheen   |                                       | 2020 [88]  |
| Evaluer l'imprimabilité de différents polymères et PA en SLS en variant la concentration en amplificateurs d'absorbance et les paramètres d'impression | Eudragit® EPO, PVA, PEG, carboxyméthylamidon, Eudragit® RL, acide stéarique, HPMC, éthylcellulose, Kollicoat® MAE | Indométacine, nifédipine, polysaccharide d'Astragalus, | Bleu brillant FCF, pigment de coccine, pigment de tartrazine, laque de |                                       | 2020 [216] |

|   |                |   |                                 |  |            |
|---|----------------|---|---------------------------------|--|------------|
|   |                | ibuprofène,<br>métoprolol,<br>tinidazole,<br>paracétamol,<br>diclofénac,<br>orchidée jacinthe | coccine, laque de<br>tartrazine |  |            |
| Développer des imprimés fortement chargés en PA (95%) et moduler leur dissolution en variant l'espacement de balayage                         | /              | Paracétamol   | Charbon                         |  | 2021 [217] |
| Granulation d'un PA faiblement hydrosoluble par extrusion à chaud pour améliorer sa dissolution et son écoulement en vue d'une impression SLS | Kollidon® VA64 | Indométacine  | Candurin® Gold<br>Sheen         | Silicate<br>d'aluminium et de<br>magnésium,<br>dioxyde de<br>silicium et<br>polysorbate 80 | 2021 [218] |

## **III.2. Equipements et matériaux utilisés**

### **III.2.1. Imprimantes et paramètres d'impression**

Il est important de noter que toutes les études susmentionnées ont été réalisées avec des imprimantes SLS équipées d'un laser à diode bleue (445 - 450 nm), et 15 articles [16,88,191–197,212–215,217,218] rapportent l'utilisation du modèle Sintratec® Kit (AG, Brugg, Suisse). Le laser à diode bleue ( $\lambda = 445$  nm) de la Sintratec® Kit a une puissance plus faible (2,3 W) par rapport aux autres lasers conventionnels utilisés en SLS (CO<sub>2</sub> et Nd-YAG) dont la puissance peut atteindre 500 W [219]. Cela représente un avantage primordial pour la production de FOS. L'énergie étant relativement faible, les principes actifs sont moins susceptibles de subir une dégradation thermique.

Puisque la puissance du laser n'est pas modifiable sur ce modèle d'imprimante, une solution alternative pour moduler la quantité d'énergie transmise consiste à faire varier les autres paramètres de l'équation de la densité d'énergie : la vitesse de balayage, l'espacement de balayage ou l'épaisseur de couche [96]. Si la vitesse de balayage [191,212,213] et l'espacement de balayage [214,217] ont déjà été étudiées dans le cadre de développements de FOS par SLS, l'effet de l'épaisseur de couche n'a pas encore été exploré. En outre, il a également été rapporté par Barakh Ali et al. que la température de chauffage avait un effet déterminant sur les propriétés des FOS [212].

### **III.2.2. Matières premières**

Le frittage laser utilise de la poudre, matière première commune aux méthodes de production pharmaceutique conventionnelles telles que la compression et la granulation. L'étape de pré-traitement souvent nécessaire pour d'autres techniques d'impression 3D comme la FDM (l'extrusion à chaud des filaments), n'est pas requise en SLS. Dans ce procédé, les différents composants de la formulation sont préalablement mélangés, puis le mélange est chargé directement dans l'imprimante.

#### **III.2.2.1. Polymères**

Tout comme la FDM, la SLS nécessite l'utilisation de polymères thermoplastiques comme matrices pour les principes actifs. Un certain nombre de polymères thermoplastiques pharmaceutiques largement utilisés en HME et FDM ont également été étudiés en SLS, tels que la copovidone (Kollidon® VA64) [191,212,196,197,213,214], le PEG-PVA (Kollicoat® IR) [16,88,194,215], l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) [191,193,216], l'éthylcellulose [192,194,216], les polymères acryliques (Eudragit®) [16,192,193,216] et l'oxyde de polyéthylène (PEO) [192,195].

### III.2.2.2. Amplificateurs d'absorbance

La source d'énergie thermique étant un faisceau laser, les particules doivent absorber la lumière à la même longueur d'onde que le laser de l'imprimante afin de fritter et de former des jonctions [163]. Cependant, dans le cas du laser à diode bleue, aucun des polymères testés n'absorbe à la longueur d'onde de 445 nm, ce qui nécessite l'incorporation systématique d'un amplificateur d'absorbance tel que Candurin® pour permettre le processus de frittage [16,191–194,212,195–197,213–215,88]. Deux variétés du colorant métallique Candurin® ont été utilisées : Gold Sheen [16,191–197,214,88] et NXT Ruby Red [212,215]. En ce qui concerne le ratio utilisé, tous les travaux ont confirmé qu'un pourcentage de 3% de Candurin® garantit un frittage optimal. Plus récemment, d'autres colorants ont été évalués et la laque de tartrazine à un taux 0,2 % s'est avérée efficace pour assurer le frittage de polymères pharmaceutiques avec un laser à diode bleue [216]. Ces colorants sont notamment responsables de la couleur des FOS imprimés en SLS (Figure 38).

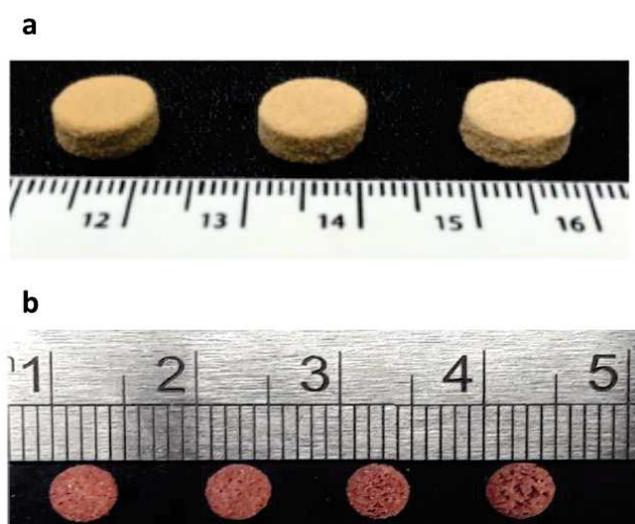


Figure 38. Aspect des FOS imprimés par SLS en fonction du colorant utilisé : (a) Candurin® Gold Sheen [16], (b) Candurin® Ruby red [215].

### III.2.2.3. Principes actifs

Les principes actifs ont été utilisés principalement comme traceurs pour évaluer l'effet de la technologie SLS sur leurs propriétés : stabilité thermique, état physique et dissolution. Bien que les PA soient généralement en proportion inférieure à celle de la matrice polymérique, Yang et al. ont récemment réussi à fritter des structures 2D contenant uniquement des PA sans utiliser de matrice polymérique [216]. De plus, des imprimés fortement chargés en PA [16,215–217] ont montré que la SLS ne requiert pas des taux élevés en polymères pour fonctionner.

Inversement, en FDM, les filaments préparés avec une proportion de polymère inférieure ou égale à 30% ne sont pas imprimables à cause de leur importante fragilité [220].

Il est important de noter que le frittage de PA a déjà été exploré lors des travaux conduits sur les DAM. Ces études ont permis de mettre en évidence la capacité de certains PA tels que la progestérone [200,204] et l'ibuprofène [203] à absorber à la longueur d'onde du laser CO<sub>2</sub> (10,6 µm) grâce à leur fonction carbonyle et donc à amplifier le frittage.

#### **III.2.2.4. Diluants et autres composés**

Outre les polymères thermoplastiques, les PA et les amplificateurs d'absorbance, des formulations plus complexes intégrant d'autres composants ont également été explorées. Comme exemples, nous pouvons citer le lactose comme diluant [212], le mannitol comme édulcorant [196], la cellulose microcristalline (MCC) comme diluant-liant [42] et les complexes de cyclodextrine comme amplificateur de dissolution [196]. De plus, des excipients tels que le talc [215] et le dioxyde de silicium [214] ont été incorporés pour surmonter les problèmes d'étalement, en particulier avec les PA qui peuvent réduire l'écoulement de la poudre.

Si l'usage de mélanges à plusieurs constituants peut améliorer certaines propriétés, il peut également être préjudiciable quand l'affinité chimique entre les composants est faible. Par exemple, lors de l'utilisation de mélanges non miscibles de polyméthacrylate de méthyle et de polystyrène, les propriétés mécaniques des DAM imprimés se sont avérées considérablement réduites [210].

### **III.3. Modulation de la structure des FOS imprimés en SLS**

#### **III.3.1. Modulation de la macrostructure**

La capacité à fabriquer des imprimés présentant des géométries variées n'est pas spécifique à la technique SLS mais à l'impression 3D en général. Cependant, la précision varie d'une imprimante à l'autre et la SLS présente un bon potentiel pour produire des structures très complexes avec une haute résolution. Le design des FOS variait d'une étude à l'autre (Figure 39), en fonction de l'application recherchée. Par exemple, les réseaux gyroïdes (*gyroid lattices*) [192], qui sont des structures poreuses complexes générées par un logiciel spécial, Flatt Pack®, permettent de personnaliser la libération du PA pour chaque individu en contrôlant le volume des vides dans la structure en amont de l'impression. Un autre exemple d'application est le cas des "*miniprintlets*" [194], des FOS sphériques dont la taille ne dépasse pas 2 mm, confirmant ainsi la finesse de la technique.

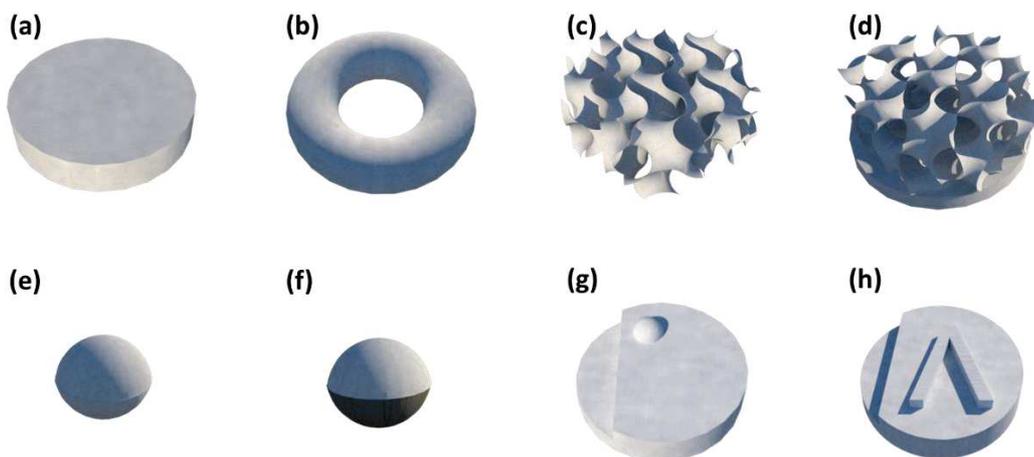


Figure 39. Exemples de designs de FOS développées en SLS: (a) cylindrique [16,88,191–193,195–197,212–216], (b) torique [193], (c) réseau gyroïde [192], (d) bi-couche à base cylindrique et sommet gyroïde [192], (e) miniprintlet [194], (f) dual miniprintlet [194], (g) cylindrique avec la lettre A en Braille [197], (h) cylindrique avec la lettre A en alphabet lunaire [197]

### III.3.2. Modulation de la microstructure

#### III.3.2.1. Porosité des imprimés SLS

La structure interne n'est pas seulement influencée par le design préétabli mais aussi par les paramètres d'impression. Comme dans le cas de la FDM, où les paramètres de tranchage tels que la densité de remplissage et le motif du remplissage peuvent modifier la structure des imprimés et donc influencer leurs propriétés [221], les paramètres d'impression SLS tels que la vitesse de balayage ou l'espacement de balayage peuvent également affecter la taille, la forme et la distribution des pores en modulant le degré de frittage [96].

Pour les formes galéniques à libération immédiate, la porosité est critique et influence directement le processus de désagrégation et la biodisponibilité du PA. Dans les formes pharmaceutiques où la désagrégation est absente, comme les systèmes matriciels insolubles, la porosité demeure un facteur clé pour la libération du PA car elle conditionne la pénétration du milieu de dissolution et la solvataion de la substance active [222].

La porosité peut être caractérisée par diverses techniques, telles que la pycnométrie à l'hélium, la porosimétrie au mercure, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie térahertz dans le domaine temporel (THz-TDS : *terahertz time-domain spectroscopy*) et la microtomographie aux rayons x ( $X\mu$ CT : *X-ray microcomputed tomography*) [223]. Cependant, dans les articles examinés, seule la  $X\mu$ CT a été utilisée. Elle permet de visualiser la structure tridimensionnelle interne des imprimés et de calculer la porosité fermée et ouverte (figure 40.a) [16]. Les pores ouverts sont en continuité avec l'environnement externe, ce qui permet une diffusion directe du milieu de dissolution et assure

une libération plus rapide du PA [191]. Les pores fermés quant à eux, ne sont pas en contact avec l'environnement externe et le milieu de dissolution ne peut pas y pénétrer directement mais il peut diffuser à travers la matrice polymérique et former des réservoirs à PA [200]. Les pores ouverts sont les vides entre les particules de poudre faiblement consolidées lors d'un faible frittage, tandis que les pores fermés apparaissent lors d'un chauffage excessif et sont consécutifs à des captures de gaz [224]. La microscopie électronique à balayage (MEB) fournit une confirmation visuelle des résultats de porosité obtenus par X $\mu$ CT (figure 40.b). Généralement, les imprimés poreux présentent des particules qui peuvent être facilement distinguées au MEB [16,191,192,194,212,196,213,215].

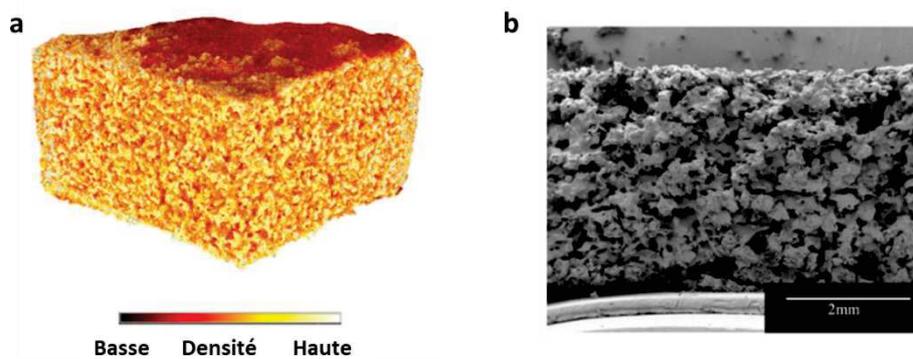


Figure 40. Aspect d'un imprimé orodispersible poreux en : (a) X $\mu$ CT, (b) MEB [196].

### III.3.2.2. Paramètres d'impression et de formulation critiques pour la porosité en SLS

Les études menées sur les DAM ont préalablement exploré les paramètres du processus ainsi que les propriétés des matériaux influençant la porosité des pièces frittées. Par exemple, Leong *et al.* [225] ont tenté de produire des DAM aux profils de libération contrôlée en modifiant soit la puissance du laser, soit la vitesse de balayage. L'étude a démontré qu'une puissance du laser élevée où une faible vitesse de balayage permettait d'obtenir des canaux internes très étroits qui garantissent une libération plus prolongée du médicament. Une relation linéaire a même été démontrée entre la porosité et la puissance du laser. D'autres études ont confirmé l'effet de la densité d'énergie du laser sur le contrôle de la structure des pores [202,209]. Par ailleurs, la température du lit s'est également avérée déterminante pour le contrôle du niveau de porosité et une relation linéaire inverse a été démontrée entre ces deux paramètres [226].

En ce qui concerne les propriétés critiques des matériaux, il a été démontré que les polymères ayant un indice de fluidité à chaud (MFI) élevé donnent des structures frittées plus

denses. Une étude menée sur le frittage de mélanges de polyméthacrylate de méthyle et de polystyrène a montré qu'en augmentant la concentration du composant ayant le MFI le plus élevé, la porosité avait tendance à diminuer [210]. De plus, l'utilisation de particules fines (106 - 150  $\mu\text{m}$ ) augmentant la surface exposée au laser, entraîne un degré de frittage plus important et donc une porosité moindre [207,211,227].

Concernant les FOS imprimées en SLS, leur porosité était principalement composée de pores ouverts [16]. Leur nombre augmentait avec la vitesse de balayage du laser en raison des vides laissés entre les particules non frittées, alors que la porosité fermée augmentait lors d'une vitesse de balayage plus faible et pour une fusion plus élevée [191,215]. Plus récemment, l'impact de l'espacement de balayage sur la porosité a été évalué par Kulinowski *et al.* [217]. Il a été démontré qu'un espacement de balayage élevé (150  $\mu\text{m}$ ) était responsable non seulement d'une augmentation de la porosité totale mais également d'une distribution plus homogène de la taille des pores sur toute l'épaisseur des imprimés [217]. D'autre part, l'augmentation du pourcentage de diluant (lactose ou mannitol) [196,212] permet d'obtenir des imprimés plus poreux. Ceci est principalement dû à la température de fusion élevée des diluants. Ainsi, ils restent à l'état solide, maintenant les vides entre les particules, et seul le polymère est susceptible de fondre et de réduire la porosité interne.

### **III.3.3. Triade porosité-propriétés mécaniques-dissolution**

#### **III.3.3.1. Propriétés mécaniques**

En général, la dureté a tendance à diminuer lorsque le balayage laser est accéléré [29], ou lorsque la température de chauffage est réduite [212]. Par conséquent, les propriétés mécaniques sont directement liées à la porosité, car les imprimés poreux présentent une faible liaison interparticulaire et se cassent facilement. Ceci est cohérent avec les résultats antérieurs démontrant l'influence d'une densité d'énergie élevée sur le renforcement de la rigidité des DAM frittés [201–205,208,209]. Il est donc nécessaire de déterminer l'intervalle d'énergie optimal garantissant simultanément l'intégrité mécanique et la stabilité du médicament [206].

Les valeurs de dureté les plus faibles (<15 N) ont été observées pour les imprimés orodispersibles [191,196,197,213]. Il n'existe pas d'exigences minimales pour les comprimés orodispersibles (ODT : *orally disintegrating tablets*) en termes de dureté. Néanmoins, les ODP doivent être assez durs pour résister aux opérations de transport, stockage et manipulation par les usagers.

L'incorporation de PA ou d'autres composants dans la matrice polymérique a également démontré une influence sur les propriétés mécaniques finales en modulant la structure interne

des imprimés. Alors que la présence de lactose réduit la résistance mécanique, la MCC l'augmente grâce à sa fonction liante [212,213]. Des études antérieures ont également mis en évidence cet effet sur les DAM frittés. Par exemple, l'ibuprofène [203] possède un effet durcissant parce qu'il intensifie le frittage, tandis que l'hydroxyapatite [227] et le fluorouracile [208] réduisent la dureté des DAM car ils espacent les particules de polymère, empêchant leur fusion continue.

### **III.3.3.2. Dissolution**

Les essais de dissolution ont montré que les imprimés libéraient le PA plus rapidement lorsque les valeurs de porosité ouverte étaient plus élevées, indépendamment du fait que le mécanisme de dissolution impliqué soit l'érosion et/ou la diffusion [191,192]. En effet, les pores ouverts augmentent la surface accessible permettant au milieu de dissolution de pénétrer plus rapidement et plus profondément, ce qui augmente la vitesse de dissolution du PA. L'augmentation de la proportion en diluant [212,196,213], l'accélération du balayage laser [191] et un espacement de balayage élevé [217] étant des facteurs favorisant la porosité, ils entraînent par conséquent une libération plus rapide du PA. En effet, les imprimés se désagrègent rapidement lorsqu'ils sont imprimés à des vitesses de balayage laser élevées. Par exemple, une formulation préparée avec du Kollidon® VA64 imprimée à 100 mm/s met plus de 600 s pour se désagréger [191]. À l'inverse, la désagrégation est obtenue en 4 s lorsque la vitesse de balayage passe à 300 mm/s. En outre, il a été constaté que la température de la chambre est également un facteur déterminant pour la dissolution du médicament. Les températures plus élevées entraînent une fusion plus prononcée et une porosité plus faible, et par conséquent une libération plus lente du PA [212].

La libération plus rapide observée dans le cas des imprimés gyroïdes par rapport aux imprimés cylindriques [192] pourrait être attribuée à la porosité significativement plus importante et à l'augmentation de la surface exposée au milieu de dissolution. Les imprimés bicouches à base cylindrique et sommet gyroïde ont présenté des vitesses de libération intermédiaires (Figure 41). Ce type de configuration offre donc un moyen d'adapter la cinétique de dissolution aux besoins de chaque patient en modifiant l'épaisseur et/ou le nombre de couches du réseau gyroïde.

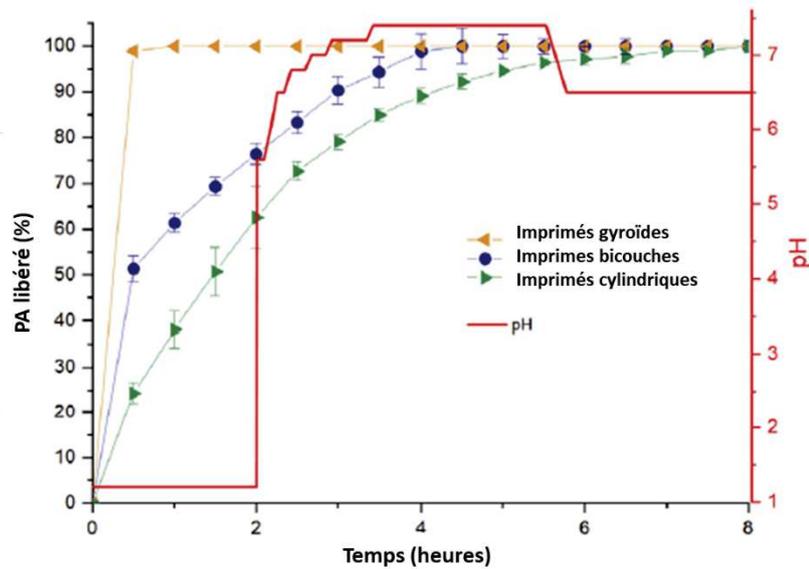


Figure 41. Profils de dissolution d'imprimés produits par SLS à partir de PEO et paracétamol en fonction de leur design [192].

Des imprimés orodispersibles contenant de l'ondansétron et du mannitol [196] ont présenté 90% de la libération du médicament en 5 min et se sont désagrégé en 15 s, ce qui est conforme aux normes pour les formes orodispersibles selon la Pharmacopée Européenne (temps de désagrégation inférieur à 3 min) [228] et la FDA (temps de désagrégation inférieur à 30 s) [229]. Cette libération rapide du médicament s'explique non seulement par la forte porosité de l'imprimé mais aussi par le pouvoir osmotique du mannitol qui permet une imbibition rapide de la forme galénique. De même, des ODP poreux avec des lettres Braille et lunaires ont également montré une désagrégation rapide (~ 5 s) [197].

### III.4. Dispersions solides amorphes

Comme mentionné précédemment, les poudres doivent être chauffées en continu à la bonne température avant et pendant le frittage. La combinaison de ces deux procédés thermiques, chauffage et frittage, peut permettre la production de dispersions solides amorphes (ASD : *amorphous solid dispersions*) [214,215] comme cela a été démontré avec d'autres procédés de production thermique tels que la HME [230] ou la FDM [231]. Cette amorphisation peut améliorer la dissolution et la biodisponibilité des médicaments à faible solubilité (classe BCS II ou IV) puisque l'état amorphe est généralement associé à une solubilité plus élevée [232].

La DSC et la diffraction de poudre aux rayons X (XRPD : *X-ray powder diffraction*) permettent d'étudier l'effet du frittage laser sur l'état solide des PA en comparant les imprimés frittés à leurs mélanges physiques correspondants. Dans la plupart des études, l'analyse DSC a

montré une réduction, voire une disparition, du pic endothermique de fusion caractéristique du PA. L'analyse XRPD a corroboré les résultats précédents en mettant en évidence un aplatissement plus ou moins prononcé des pics cristallins spécifiques du PA. Cela suggère que le médicament se dissout partiellement ou totalement sous forme amorphe dans le polymère fondu pendant le processus de frittage [16,191–194,212,195–197,213]. Ces résultats soulignent le potentiel de la SLS pour la production de dispersions solides amorphes.

Cependant, le degré d'amorphisation dépend de la nature du polymère utilisé. Par exemple, l'Eudragit® L100-55 solubilise mieux le paracétamol que le Kollicoat® IR [16]. En outre, la réduction de la cristallinité est plus prononcée avec des vitesses de balayage laser plus lentes [191,212] et des températures de chauffage plus élevées [212], étant donné que ces deux variations de paramètres provoquent une fusion plus prononcée. De même, un pourcentage élevé de PA cristallin pourrait entraver l'amorphisation comme l'ont démontré Trenfield *et al.* [193]. Cependant, les travaux précédemment cités n'avaient pas pour objectif prémédité de préparer des ASD, contrairement aux trois études récemment menées pour étudier spécifiquement le potentiel de la SLS à produire des ASD, qui seront discutées ci-dessous.

L'amorphisation complète d'un principe actif faiblement hydrosoluble, le ritonavir, avec le Kollidon® VA64 en utilisant la SLS a été décrite pour la première fois par Davis *et al.* [214]. L'amorphisation a été confirmée par DSC, XRPD, FTIR et par des techniques plus sensibles comme la diffusion des rayons X aux grands angles (WXRd : *Wide-angle X-ray diffraction*) et la spectroscopie RMN à l'état solide. L'analyse FTIR a montré l'apparition de pics hybrides au lieu de pics superposés et la disparition des pics NH et OH, indiquant de faibles interactions moléculaires entre le PA et le polymère. La spectroscopie RMN à l'état solide a mis en évidence de larges pics symbolisant les formes amorphes et une faible différence entre les temps de relaxation du ritonavir et du Kollidon® VA64, indiquant un degré élevé de miscibilité. D'autre part, les imprimés étaient comparables aux mêmes formulations préparées par HME et présentaient même un degré de miscibilité plus élevé bien que le frittage laser soit un processus à taux de cisaillement nul. Enfin, l'ASD préparée par SLS a montré une solubilité 21 fois supérieure à celle des mélanges physiques [214].

Dans un deuxième temps, Hamed *et al.* [215] ont utilisé des modèles chimiométriques pour quantifier la cristallinité du lopinavir dans une dispersion solide amorphe préparée avec Kollicoat® IR par SLS. Les modèles chimiométriques étaient basés sur la comparaison des données XRPD de mélanges physiques de composition identique aux imprimés mais présentant des rapports cristallin/amorphe différents. Des méthodes d'analyse multivariée telles que

l'analyse en composantes principales et la régression des moindres carrés partiels ont été utilisées pour valider les modèles chimiométriques. Ces modèles ont mis en évidence une amorphisation considérable du lopinavir dans les imprimés, allant de 88,5 % à 92,8 %.

Enfin, Thakkar et al. ont préparé des granulés d'indométacine par HME [218] afin d'en améliorer les propriétés physiques et la solubilité. L'absence de biréfringence en microscopie à lumière polarisée et le changement de couleur des particules d'indométacine indiquaient l'amorphisation du PA, qui a été confirmée ensuite par DSC et XRPD. Bien que l'amorphisation soit due à un pré-traitement (HME), la stabilisation de cet état solide a été achevée en préparant une ASD avec du Kollidon® VA64 par SLS. Ainsi, les essais de dissolution ont mis en évidence une amélioration de la dissolution de l'indométacine pour les imprimés contrairement aux granulés qui après une période de temps voient leur solubilité saturée à cause du phénomène de recristallisation.

### **III.5. Applications en médecine personnalisée**

#### **III.5.1. Modulation de la dose**

En médecine personnalisée, le contrôle de la dose administrée est primordial. En FDM, la modulation de la dose peut être obtenue en faisant varier soit la charge en PA dans la formulation, soit la taille des imprimés, soit la porosité interne (densité de remplissage) [35,40]. Cependant, dans le cas de la SLS, seule la modification de la composition de la formulation a été explorée pour contrôler la dose de médicament administrée [16]. Cette option implique que le mélange de poudres devra être changé d'un patient à un autre pour adapter le dosage, générant ainsi plus de déchets. Varier les dimensions de l'imprimé pourrait être une bonne alternative, mais des dosages élevés imposeront la production d'imprimés de grande taille, difficiles à déglutir. D'autre part, il a été démontré que la masse de l'imprimé (et donc la concentration en PA) varie en fonction des paramètres d'impression (vitesse de balayage et température de chauffage) en corrélation avec la modulation de la porosité [212]. Alors que des études antérieures ont démontré une relation linéaire entre la densité de remplissage et la masse des imprimés en FDM [39,40], aucune preuve d'une variation linéaire de la masse en fonction de la vitesse de balayage n'a été trouvée [225]. Par conséquent, la principale façon de personnaliser la dose en SLS avec les paramètres d'impression est d'effectuer une étape de pré-calibrage, ce qui n'a pas encore été rapporté.

#### **III.5.2. Imprimés orodispersibles (ODP)**

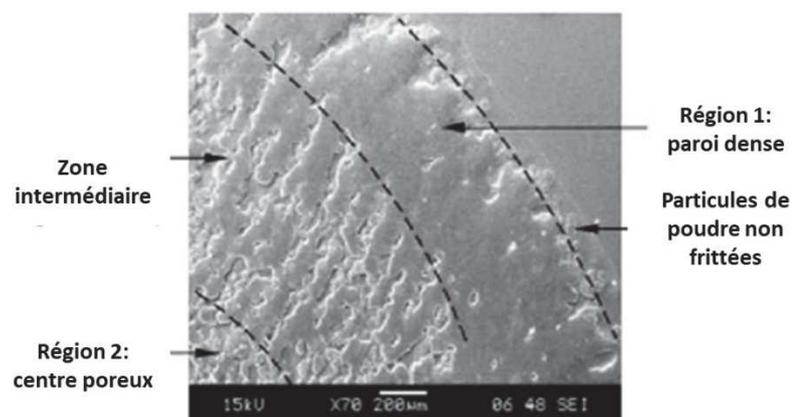
Comme mentionné précédemment, la porosité est le principal avantage de cette technologie, car elle permet la fabrication d'imprimés orodispersibles avec des profils de

libération individualisés [191,196,197]. En ce qui concerne leurs propriétés mécaniques, la faible dureté est une caractéristique commune des formes orodispersibles et ne constitue pas un problème avec un conditionnement approprié.

Ces formes peuvent également être fabriquées soit par des procédés pharmaceutiques conventionnels tels que la compression directe et la lyophilisation [233] soit par des technologies plus innovantes comme la technologie d'impression 3D brevetée Zipdose®, utilisée pour fabriquer le Spritam® [10]. Par rapport à ces procédés, la SLS est une technique de fabrication moins complexe car elle peut être réalisée en une seule étape et elle ne nécessite pas l'utilisation d'un solvant, ce qui pourrait être critique pour certaines substances actives.

### III.5.3. Imprimés à libération contrôlée

L'un des moyens pour contrôler la libération de PA en SLS est de fabriquer des imprimés avec une enveloppe épaisse qui pourrait retarder la perméation du milieu et la dissolution du médicament [46]. Cette technique a été utilisée pour le développement de DAM à libération prolongée, présentant des parois denses et des centres poreux (Figure 42) [122]. Les parois denses sont générées par un phénomène courant en SLS, connu sous le nom de *skywriting* [234] (voir section II.2.2.1.). Une puissance du laser élevée et une vitesse de balayage lente favorisent la formation de parois denses qui retardent la libération du PA en raison de la faible interconnexion des pores. D'autres études ont démontré que pour construire une structure suffisamment poreuse, la ligne de balayage doit avoir une longueur d'au moins 2 mm [226]. Ceci pourrait être transposé au frittage des FOS puisque de nombreuses imprimantes sont maintenant équipées de l'option de réglage de la vitesse de balayage à la fois pour la périphérie et le centre de la pièce imprimée permettant une stratification de la porosité.



### **III.5.4. Association de principes actifs**

Les associations de PA présentent également un intérêt de la médecine personnalisée comme nous avons pu le mentionner à la section I.3.1.1.1.3. L'association de deux ou plusieurs PA au sein d'une même poudre nécessiterait que tous les composants résistent aux températures appliquées et ne subissent pas de dégradation thermique. Inversement, l'association de deux poudres, chacune contenant un PA différent associé à un polymère différent, nécessiterait qu'elles ne se mélangent pas pendant l'impression. Un exemple concret de cette approche, les *dual-miniprintlets*, sont des pellets associant deux PA, paracétamol et ibuprofène, aux profils de libération différents selon le matrice polymérique associée [194]. La libération immédiate du paracétamol grâce au Kollicoat® IR permet d'apporter une réponse thérapeutique rapide pendant que la libération lente de l'ibuprofène modulée par l'éthylcellulose offre un effet pharmacologique plus prolongé.

### **III.5.5. Amélioration de l'observance thérapeutique**

La SLS pourrait améliorer de manière significative l'observance des traitements au sein des populations fragiles. Cette technique s'est déjà révélée appropriée pour la production de structures très détaillées comme des imprimés avec des lettres en Braille. Les chercheurs suggèrent que ces formes pourraient réduire les erreurs médicales et améliorer l'observance des médicaments chez les patients aveugles et malvoyants [197].

Dans le champ de la pédiatrie, Januskaite et al. [88] ont évalué les préférences visuelles des enfants pour les FOS imprimées par différentes techniques. Même si les imprimés frittés arrivent en deuxième position après ceux produits par traitement numérique de la lumière (DLP), ils ont été décrits comme plus familiers et les enfants ont rappelé leur aspect similaire aux comprimés qu'ils prennent habituellement. La SLS est unique car elle produit des imprimés dont la surface est poudreuse, ce qui rappelle l'aspect des comprimés produits par compression [235].

Néanmoins, si la SLS réussit à imprimer une myriade de formes géométriques originales, elle présente également des limites. Par exemple, son incapacité à produire des FOS à mâcher qui sont souvent préférées par les enfants, comme l'ont démontré Januskaite et al. [88].

## **III.6. Limites techniques de la SLS**

### **III.6.1. Imprimabilité des poudres pharmaceutiques**

A la section II.3.2., nous avons pu voir que pour qu'une poudre soit imprimable elle doit présenter des propriétés intrinsèques et extrinsèques appropriées. Par ailleurs, les paramètres

d'impression doivent être réglés de façon à optimiser le processus de frittage laser. Cependant, les matériaux pharmaceutiques sont conçus pour des procédés différents de l'impression 3D, d'où l'intérêt d'étudier leur imprimabilité.

En général, les publications sur la SLS de FOS se sont principalement concentrées sur l'évaluation de l'effet des paramètres d'impression et des attributs des matériaux sur les propriétés des imprimés. A notre connaissance, seules deux publications [216,218] avaient pour objectif d'évaluer l'imprimabilité des matières premières. L'étude conduite par Yang et al. [216] a démontré que le taux d'amplificateurs d'absorbance et la densité d'énergie (ED) sont critiques pour l'imprimabilité et la précision dimensionnelle. Un pourcentage élevé d'amplificateur d'absorbance ou une augmentation de la densité d'énergie améliorent certes la profondeur de pénétration optique, mais entraînent parallèlement un *curling* important des bords de l'imprimé. Les auteurs ont également suggéré que le frittage était optimal avec des polymères ayant une faible température de fusion/transition vitreuse et une large plage de température de traitement (écart thermique entre le point de fusion/transition vitreuse et le point de dégradation). Plus récemment, afin d'améliorer l'imprimabilité de l'indométacine, Thakkar *et al.* [218] ont développé des granulés du PA en y incorporant d'autres excipients (silicate d'aluminium et de magnésium, dioxyde de silicium et polysorbate 80) par HME. Les granulés ont montré un meilleur écoulement (évalué par la mesure de l'angle de repos), une bonne imprimabilité, une reproductibilité du processus et une uniformité de teneur.

### **III.6.2. Stabilité thermique**

La chromatographie liquide à haute performance a permis de vérifier que les valeurs de la teneur en PA étaient en accord avec le pourcentage théorique pour les formulations analysées et a confirmé qu'aucune dégradation ne s'est produite pendant le processus de frittage avec un laser à diode bleue (445 nm) [16,191–194,212,195–197,213]. Néanmoins, au cours du frittage de FOS chargées fortement en PA (95 % de paracétamol), une forme polymorphe du paracétamol (forme 3) peut se former comme démontré par Kulinowski et al. [217].

Une technique intéressante proposée pour surmonter la dénaturation des agents thérapeutiques thermolabiles est le frittage de surface. Dans cette approche, seule l'enveloppe de la forme galénique est frittée, tandis que le cœur reste non fritté. Cette technique a été appliquée à une formulation de PLA, de microparticules de carbone et de ribonucléase pour le frittage d'un implant en utilisant un laser opérant dans le proche infrarouge ( $\lambda = 0,97 \mu\text{m}$ ) [206]. Seules les microparticules de carbone réparties à la surface absorbaient à la longueur d'onde du laser, protégeant ainsi l'enzyme située dans le noyau de la dégradation. Une solution alternative

consiste à charger le PA par imprégnation dans les FOS après impression [225], ce qui empêche le faisceau laser d'interagir avec le PA. Cependant, l'imprégnation peut avoir des limites en termes de concentration en PA et de distribution homogène, comme cela a été démontré pour l'imprégnation des filaments en FDM [236].

### III.6.3. La nécessité d'un post-traitement

Les imprimés produits par SLS ont un aspect poudreux en raison des particules de poudre qui n'ont pas fondu pendant le frittage et qui restent collées à la surface [16]. Cela peut provoquer une poussée de la dissolution dans certains cas [16,192] car les particules non frittées du PA se dissolvent indépendamment du PA dans la matrice polymérique fondue. En outre, dans une autre étude, la spectroscopie Raman a été utilisée pour évaluer l'uniformité de l'état solide du paracétamol dans un imprimé produit par SLS [193]. Les résultats ont révélé qu'au cœur de l'imprimé, le PA était à l'état amorphe, tandis qu'en surface, il était présent à la fois sous forme amorphe et cristalline (Figure 43). La forme cristalline correspondait aux particules de poudre non frittées résiduelles du PA. Ces observations ont confirmé la nécessité de dépoussiérer correctement l'imprimé après frittage pour assurer une distribution uniforme de l'état solide et éviter les irrégularités de dissolution.

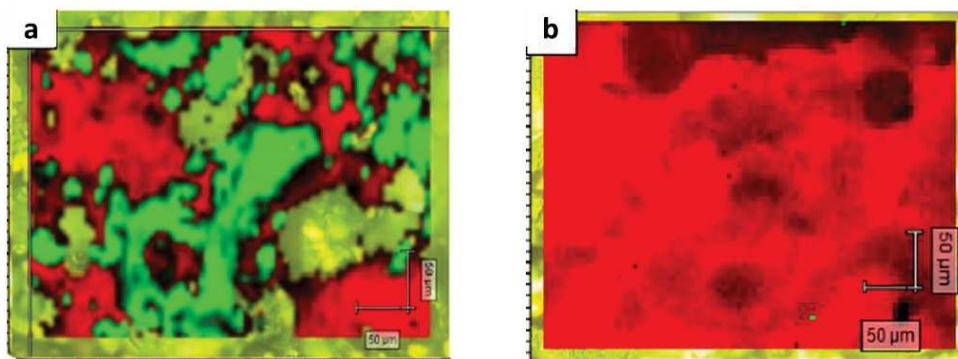


Figure 43. Cartographie de l'état solide du paracétamol dans des imprimés SLS par spectroscopie Raman : (a) surface de l'imprimé, (b) cœur de l'imprimé [193].

### III.6.4. Recyclage de la poudre

Pendant le processus d'impression, seule une portion la poudre chauffée est frittée pour produire les imprimés. Dans un souci d'économie de matériaux, la poudre non frittée est souvent réutilisée pour les impressions ultérieures. Cependant, le chauffage répété est responsable de nombreux problèmes, notamment la dégradation thermique, l'augmentation du poids moléculaire et la modification de la granulométrie (voir section II.7.). Cet aspect économique est particulièrement important pour les applications pharmaceutiques, notamment lorsqu'il s'agit de produire des imprimés personnalisés contenant des PA aux coûts élevés.

### III.7. Contrôle qualité des FOS imprimées par SLS

De nouvelles techniques d'évaluation doivent être envisagées pour les médicaments imprimés en 3D, en particulier lorsque les technologies impliquées utilisent des températures élevées. Cette dimension thermique, presque absente des processus de fabrication conventionnels, ajoute une autre ligne de contrôle, la dégradation thermique. Afin de contrôler la dégradation ou les modifications de l'état solide des matériaux utilisés en SLS, l'incorporation de techniques de caractérisation physico-chimique telles que l'ATG, la DSC et/ou la XRPD en contrôle qualité, devra être envisagée. La question de la stabilité des "printlets" dans le temps doit également être abordée, en particulier lorsqu'ils sont administrés à distance de leur fabrication. Dans ce sens, des études de stabilité, telles que celles menées par Hamed *et al.* [215], sont encouragées.

Néanmoins, certains essais bien établis pourraient être adaptés aux nouvelles technologies, en particulier à la SLS, puisqu'elle utilise de la poudre tout comme la compression directe et la granulation. En effet, l'indice de Carr et l'indice de Hausner calculés à partir des densités vrac et après tassement pourraient être des valeurs pertinentes pour estimer l'écoulement et la compacité des poudres et donc évaluer leur aptitude au procédé SLS (voire section II.4.2.2.4.).

En outre, la question de la qualité microbiologique pourrait être abordée lorsqu'il s'agit de médicaments à usage humain, mais les températures de traitement généralement élevées garantissent que les imprimés sont fabriqués dans un environnement exempt de germes. De même, le remplissage de la chambre avec un gaz inerte (azote) contribue également à la protection des imprimés contre la contamination et empêche la dégradation oxydative [122,237]. Enfin, les imprimantes SLS destinées à la production pharmaceutique devront être fabriquées de manière à faciliter le nettoyage, étape cruciale pour éviter les contaminations croisées.

### III.8. Place du Quality by Design (QbD) en SLS

Lors des études de Recherche et Développement, le recours à la qualité par la conception (QbD : *Quality by Design*), un concept récent introduit par la *Food and Drug Administration* (FDA), pourrait également être un argument majeur en faveur de l'implantation des techniques d'impression 3D dans la pratique clinique quotidienne [238]. Les plans d'expériences sont un outil du QbD qui aide à établir les paramètres critiques du processus (CPP : *critical process parameters*) qui affectent les attributs critiques de qualité (CQA : *critical quality attributes*) des

produits élaborés. Cette approche a déjà été utilisée pour déterminer les variables de processus et de formulation influençant les propriétés des imprimés produits par SLS [212,213].

Un autre outil de QbD, les technologies d'analyse des processus PAT (*Process Analytical Technology*), pourrait aider à surmonter la barrière réglementaire du contrôle qualité. Un exemple d'une technologie PAT est la spectroscopie et la cartographie Raman. Cette technique non destructive, a été utilisée pour évaluer à la fois l'état solide du PA et sa distribution, au sein de FOS imprimés par SLS [193]. La spectroscopie portable dans le proche infrarouge (NIR : *near infrared*) fait également partie de l'arsenal PAT car elle permet de vérifier rapidement et sans destruction la concentration en PA. Cette approche, appelée "*point and shoot*" (pointer et tirer), a été utilisée pour mesurer la dose en PA incorporé dans des imprimés produits par SLS [193,195].

## REFERENCES

- [1] I. El Aita, H. Ponsar, J. Quodbach, A Critical Review on 3D-printed Dosage Forms, *CPD*. 24 (2019) 4957–4978. <https://doi.org/10.2174/1381612825666181206124206>.
- [2] V.M. Vaz, L. Kumar, 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine, *AAPS PharmSciTech*. 22 (2021) 49. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>.
- [3] N.A. Elkasabgy, A.A. Mahmoud, A. Maged, 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*. 588 (2020) 119732. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>.
- [4] S.J. Trenfield, A. Awad, C.M. Madla, G.B. Hatton, J. Firth, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 16 (2019) 1081–1094. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
- [5] H. Vakili, J.O. Nyman, N. Genina, M. Preis, N. Sandler, Application of a colorimetric technique in quality control for printed pediatric orodispersible drug delivery systems containing propranolol hydrochloride, *International Journal of Pharmaceutics*. 511 (2016) 606–618. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.032>.
- [6] J. Goole, K. Amighi, 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*. 499 (2016) 376–394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.
- [7] S. Azizi Machekposhti, S. Mohaved, R.J. Narayan, Inkjet dispensing technologies: recent advances for novel drug discovery, *Expert Opinion on Drug Discovery*. 14 (2019) 101–113. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1567489>.
- [8] R. Daly, T.S. Harrington, G.D. Martin, I.M. Hutchings, Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing, *International Journal of Pharmaceutics*. 494 (2015) 554–567. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.017>.
- [9] G. F, A. Velez, 3D Pharming: Direct Printing of Personalized Pharmaceutical Tablets, *Polym Sci*. 2 (2016). <https://doi.org/10.4172/2471-9935.100011>.
- [10] *Apprecia Pharmaceuticals*, What is SPRITAM?, (2016). <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/what-is-spritam> (accessed October 7, 2019).
- [11] P. Tian, F. Yang, L.-P. Yu, M.-M. Lin, W. Lin, Q.-F. Lin, Z.-F. Lv, S.-Y. Huang, Y.-Z. Chen, Applications of excipients in the field of 3D printed pharmaceuticals, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 45 (2019) 905–913. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1576723>.
- [12] A. Awad, S.J. Trenfield, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare, *International Journal of Pharmaceutics*. 548 (2018) 586–596. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.024>.
- [13] A. Abaci, C. Gedeon, A. Kuna, M. Guvendiren, Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 156. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020156>.
- [14] T.C. Okwuosa, D. Stefaniak, B. Arafat, A. Isreb, K.-W. Wan, M.A. Alhnan, A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets, *Pharm Res*. 33 (2016) 2704–2712. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1995-0>.

- [15] A. Goyanes, N. Allahham, S.J. Trenfield, E. Stoyanov, S. Gaisford, A.W. Basit, Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process, *International Journal of Pharmaceutics*. 567 (2019) 118471. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118471>.
- [16] F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines, *International Journal of Pharmaceutics*. 529 (2017) 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>.
- [17] P. Robles Martinez, A.W. Basit, S. Gaisford, The History, Developments and Opportunities of Stereolithography, in: A.W. Basit, S. Gaisford (Eds.), *3D Printing of Pharmaceuticals*, Springer International Publishing, Cham, 2018: pp. 55–79. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_4).
- [18] P.R. Martinez, A. Goyanes, A.W. Basit, S. Gaisford, Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing, *International Journal of Pharmaceutics*. 532 (2017) 313–317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>.
- [19] I. Karakurt, A. Aydoğdu, S. Çıkrıkçı, J. Orozco, L. Lin, Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study, *International Journal of Pharmaceutics*. 584 (2020) 119428. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>.
- [20] X. Xu, A. Awad, P. Robles-Martinez, S. Gaisford, A. Goyanes, A.W. Basit, Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications, *Journal of Controlled Release*. 329 (2021) 743–757. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>.
- [21] H. Kadry, S. Wadnap, C. Xu, F. Ahsan, Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 135 (2019) 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>.
- [22] H. Wen, B. He, H. Wang, F. Chen, P. Li, M. Cui, Q. Li, W. Pan, X. Yang, Structure-Based Gastro-Retentive and Controlled-Release Drug Delivery with Novel 3D Printing, *AAPS PharmSciTech*. 20 (2019) 68. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3>.
- [23] T. Tagami, M. Ando, N. Nagata, E. Goto, N. Yoshimura, T. Takeuchi, T. Noda, T. Ozeki, Fabrication of Naftopidil-Loaded Tablets Using a Semisolid Extrusion-Type 3D Printer and the Characteristics of the Printed Hydrogel and Resulting Tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108 (2019) 907–913. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.026>.
- [24] W.-K. Hsiao, B. Lorber, A. Paudel, Can 3D printing of oral drugs help fight the current COVID-19 pandemic (and similar crisis in the future)?, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 17 (2020) 899–902. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1772229>.
- [25] T. Litman, Personalized medicine—concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases, *APMIS*. 127 (2019) 386–424. <https://doi.org/10.1111/apm.12934>.
- [26] A.W. Basit, S. Gaisford, eds., *3D Printing of Pharmaceuticals*, Springer International Publishing, Cham, 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0>.
- [27] M. Araújo, L. Sa-Barreto, T. Gratieri, G. Gelfuso, M. Cunha-Filho, The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality, *Pharmaceutics*. 11 (2019) 128. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030128>.

- [28] K. Sen, A. Manchanda, T. Mehta, A.W.K. Ma, B. Chaudhuri, Formulation design for inkjet-based 3D printed tablets, *International Journal of Pharmaceutics*. 584 (2020) 119430. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119430>.
- [29] G.K. Eleftheriadis, C.S. Katsiotis, D.A. Andreadis, D. Tzetzis, C. Ritzoulis, N. Bouropoulos, D. Kanellopoulou, E.G. Andriotis, J. Tsibouklis, D.G. Fatouros, Inkjet printing of a thermolabile model drug onto FDM-printed substrates: formulation and evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 46 (2020) 1253–1264. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1788062>.
- [30] S.-Y. Chang, S.W. Li, K. Kowsari, A. Shetty, L. Sorrells, K. Sen, K. Nagapudi, B. Chaudhuri, A.W.K. Ma, Binder-Jet 3D Printing of Indomethacin-laden Pharmaceutical Dosage Forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109 (2020) 3054–3063. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.06.027>.
- [31] M. Krkobabić, D. Medarević, N. Pešić, D. Vasiljević, B. Ivković, S. Ibrić, Digital Light Processing (DLP) 3D Printing of Atomoxetine Hydrochloride Tablets Using Photoreactive Suspensions, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 833. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090833>.
- [32] Y. Cheng, H. Qin, N.C. Acevedo, X. Shi, Development of methylcellulose-based sustained-release dosage by semisolid extrusion additive manufacturing in drug delivery system, *J Biomed Mater Res*. 109 (2021) 257–268. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34697>.
- [33] M. Cui, H. Pan, D. Fang, S. Qiao, S. Wang, W. Pan, Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 57 (2020) 101683. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101683>.
- [34] T.-T. Yan, Z.-F. Lv, P. Tian, M.-M. Lin, W. Lin, S.-Y. Huang, Y.-Z. Chen, Semi-solid extrusion 3D printing ODFs: an individual drug delivery system for small scale pharmacy, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 46 (2020) 531–538. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1734018>.
- [35] G. Gorkem Buyukgoz, D. Soffer, J. Defendre, G.M. Pizzano, R.N. Davé, Exploring tablet design options for tailoring drug release and dose via fused deposition modeling (FDM) 3D printing, *International Journal of Pharmaceutics*. 591 (2020) 119987. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119987>.
- [36] M. Đuranović, S. Obeid, M. Madžarević, S. Cvijić, S. Ibrić, Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on printability and drug release, *International Journal of Pharmaceutics*. 592 (2021) 120053. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120053>.
- [37] F.Q. Pires, I. Alves-Silva, L.A.G. Pinho, J.A. Chaker, L.L. Sa-Barreto, G.M. Gelfuso, T. Gratieri, M. Cunha-Filho, Predictive models of FDM 3D printing using experimental design based on pharmaceutical requirements for tablet production, *International Journal of Pharmaceutics*. 588 (2020) 119728. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119728>.
- [38] U.M. Musazzi, G.M. Khalid, F. Selmin, P. Minghetti, F. Cilurzo, Trends in the production methods of orodispersible films, *International Journal of Pharmaceutics*. 576 (2020) 118963. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>.
- [39] K. Pietrzak, A. Isreb, M.A. Alhnan, A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 96 (2015) 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027>.

- [40] T. Tagami, K. Fukushige, E. Ogawa, N. Hayashi, T. Ozeki, 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 40 (2017) 357–364. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00878>.
- [41] Z. Zheng, J. Lv, W. Yang, X. Pi, W. Lin, Z. Lin, W. Zhang, J. Pang, Y. Zeng, Z. Lv, H. Lao, Y. Chen, F. Yang, Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 149 (2020) 105293. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105293>.
- [42] A. Goyanes, P. Robles Martinez, A. Buanz, A.W. Basit, S. Gaisford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, *International Journal of Pharmaceutics*. 494 (2015) 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.
- [43] G. Verstraete, A. Samaro, W. Grymonpré, V. Vanhoorne, B. Van Snick, M.N. Boone, T. Hellemans, L. Van Hoorebeke, J.P. Remon, C. Vervae, 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes, *International Journal of Pharmaceutics*. 536 (2018) 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.002>.
- [44] M. Kyobula, A. Adedeji, M.R. Alexander, E. Saleh, R. Wildman, I. Ashcroft, P.R. Gellert, C.J. Roberts, 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release, *Journal of Controlled Release*. 261 (2017) 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.025>.
- [45] X. Chai, H. Chai, X. Wang, J. Yang, J. Li, Y. Zhao, W. Cai, T. Tao, X. Xiang, Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intragastric Floating Delivery of Domperidone, *Scientific Reports*. 7 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03097-x>.
- [46] T.C. Okwuosa, B.C. Pereira, B. Arafat, M. Cieszyńska, A. Isreb, M.A. Alhnan, Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy, *Pharm Res*. 34 (2017) 427–437. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2073-3>.
- [47] J. Wang, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*. 503 (2016) 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.
- [48] W.E. Katstra, R.D. Palazzolo, C.W. Rowe, B. Giritlioglu, P. Teung, M.J. Cima, Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™, *Journal of Controlled Release*. 66 (2000) 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00225-4).
- [49] R. Fernández-García, M. Prada, F. Bolás-Fernández, M.P. Ballesteros, D.R. Serrano, Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing, *Pharm Res*. 37 (2020) 132. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3>.
- [50] S.A. Khaled, J.C. Burley, M.R. Alexander, J. Yang, C.J. Roberts, 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles, *International Journal of Pharmaceutics*. 494 (2015) 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>.
- [51] B.C. Pereira, A. Isreb, R.T. Forbes, F. Dores, R. Habashy, J.-B. Petit, M.A. Alhnan, E.F. Oga, ‘Temporary Plasticiser’: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular ‘Polypill’ architectures, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 135 (2019) 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.009>.

- [52] D.A. van Riet-Nales, B.J. de Neef, A.F.A.M. Schobben, J.A. Ferreira, T.C.G. Egberts, C.M.A. Rademaker, Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children, *Archives of Disease in Childhood*. 98 (2013) 725–731. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303303>.
- [53] H. Öblom, E. Sjöholm, M. Rautamo, N. Sandler, 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*. 11 (2019) 334. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070334>.
- [54] A. Goyanes, C.M. Madla, A. Umerji, G. Duran Piñeiro, J.M. Giraldez Montero, M.J. Lamas Diaz, M. Gonzalez Barcia, F. Taherali, P. Sánchez-Pintos, M.-L. Couce, S. Gaisford, A.W. Basit, 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*. 567 (2019) 118497. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>.
- [55] N. Scoutaris, S.A. Ross, D. Douroumis, 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications, *Pharm Res*. 35 (2018) 34. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2284-2>.
- [56] M. Rautamo, K. Kvarnström, M. Sivén, M. Airaksinen, P. Lahdenne, N. Sandler, Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 229. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030229>.
- [57] J. Boateng, Drug Delivery Innovations to Address Global Health Challenges for Pediatric and Geriatric Populations (Through Improvements in Patient Compliance), *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 106 (2017) 3188–3198. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.07.009>.
- [58] M.M. Fastø, N. Genina, S. Kaae, S. Källemark Sporrang, Perceptions, preferences and acceptability of patient designed 3D printed medicine by polypharmacy patients: a pilot study, *Int J Clin Pharm*. 41 (2019) 1290–1298. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00892-6>.
- [59] Y. Tian, M. Orlu, H.J. Woerdenbag, M. Scarpa, O. Kiefer, D. Kottke, E. Sjöholm, H. Öblom, N. Sandler, W.L.J. Hinrichs, H.W. Frijlink, J. Breitkreutz, J.C. Visser, Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 16 (2019) 981–993. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1652595>.
- [60] M. Alomari, P.R. Vuddanda, S.J. Trenfield, C.C. Doodoo, S. Velaga, A.W. Basit, S. Gaisford, Printing T3 and T4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism, *International Journal of Pharmaceutics*. 549 (2018) 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.062>.
- [61] T. Tagami, N. Yoshimura, E. Goto, T. Noda, T. Ozeki, Fabrication of Muco-Adhesive Oral Films by the 3D Printing of Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Catechin-Loaded Formulations, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 42 (2019) 1898–1905. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00481>.
- [62] G.K. Eleftheriadis, P.K. Monou, N. Bouropoulos, J. Boetker, J. Rantanen, J. Jacobsen, I.S. Vizirianakis, D.G. Fatouros, Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109 (2020) 2757–2766. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.022>.

- [63] J. Fu, X. Yu, Y. Jin, 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone, *International Journal of Pharmaceutics*. 539 (2018) 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.036>.
- [64] A. Goyanes, U. Det-Amornrat, J. Wang, A.W. Basit, S. Gaisford, 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*. 234 (2016) 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>.
- [65] T. Tagami, N. Hayashi, N. Sakai, T. Ozeki, 3D printing of unique water-soluble polymer-based suppository shell for controlled drug release, *International Journal of Pharmaceutics*. 568 (2019) 118494. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118494>.
- [66] N. Yang, H. Chen, H. Han, Y. Shen, S. Gu, Y. He, S. Guo, 3D printing and coating to fabricate a hollow bullet-shaped implant with porous surface for controlled cytoxan release, *International Journal of Pharmaceutics*. 552 (2018) 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.042>.
- [67] W. Wu, C. Ye, Q. Zheng, G. Wu, Z. Cheng, A therapeutic delivery system for chronic osteomyelitis via a multi-drug implant based on three-dimensional printing technology, *J Biomater Appl*. 31 (2016) 250–260. <https://doi.org/10.1177/0885328216640660>.
- [68] M.A. Luzuriaga, D.R. Berry, J.C. Reagan, R.A. Smaldone, J.J. Gassensmith, Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery, *Lab Chip*. 18 (2018) 1223–1230. <https://doi.org/10.1039/C8LC00098K>.
- [69] C.P.P. Pere, S.N. Economidou, G. Lall, C. Ziraud, J.S. Boateng, B.D. Alexander, D.A. Lamprou, D. Douroumis, 3D printed microneedles for insulin skin delivery, *International Journal of Pharmaceutics*. 544 (2018) 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.031>.
- [70] P.J. Kitson, S. Glatzel, L. Cronin, The digital code driven autonomous synthesis of ibuprofen automated in a 3D-printer-based robot, *Beilstein J. Org. Chem*. 12 (2016) 2776–2783. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.276>.
- [71] A. Awad, S.J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Reshaping drug development using 3D printing, *Drug Discovery Today*. 23 (2018) 1547–1555. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.025>.
- [72] M. Annereau, B. Toussaint, A. Dufaÿ Wojcicki, S. Dufaÿ, R. Diaz Salmeron, V. Boudy, Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières : quels rôles et quels challenges ?, *Annales Pharmaceutiques Françaises*. (2021) S000345092100002X. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.01.002>.
- [73] J. Manners-Bell, K. Lyon, V.-P. Ltd, The implications of 3d printing for the global logistics industry, (2012) 6.
- [74] S. Beg, W.H. Almalki, A. Malik, M. Farhan, M. Aatif, Z. Rahman, N.K. Alruwaili, M. Alrobaian, M. Tarique, M. Rahman, 3D printing for drug delivery and biomedical applications, *Drug Discovery Today*. 25 (2020) 1668–1681. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.007>.
- [75] C.L. Ventola, Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses, *D Printing*. (n.d.) 8.
- [76] N.N. Zein, I.A. Hanouneh, P.D. Bishop, M. Samaan, B. Egtesad, C. Quintini, C. Miller, L. Yerian, R. Klatter, Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation: Three-Dimensional Printing, *Liver Transpl*. 19 (2013) 1304–1310. <https://doi.org/10.1002/lt.23729>.

- [77] D.A. Zopf, S.J. Hollister, M.E. Nelson, R.G. Ohye, G.E. Green, Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer, *N Engl J Med.* 368 (2013) 2043–2045. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1206319>.
- [78] C. Mandrycky, Z. Wang, K. Kim, D.-H. Kim, 3D bioprinting for engineering complex tissues, *Biotechnology Advances.* 34 (2016) 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>.
- [79] X. Cui, T. Boland, D. D.D’Lima, M. K. Lotz, Thermal Inkjet Printing in Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *DDF.* 6 (2012) 149–155. <https://doi.org/10.2174/187221112800672949>.
- [80] S. Tibbits, 4D Printing: Multi-Material Shape Change, *Archit Design.* 84 (2014) 116–121. <https://doi.org/10.1002/ad.1710>.
- [81] A. Melocchi, N. Inverardi, M. Uboldi, F. Baldi, A. Maroni, S. Pandini, F. Briatico-Vangosa, L. Zema, A. Gazzaniga, Retentive device for intravesical drug delivery based on water-induced shape memory response of poly(vinyl alcohol): design concept and 4D printing feasibility, *International Journal of Pharmaceutics.* 559 (2019) 299–311. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.045>.
- [82] Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, (n.d.) 31.
- [83] S.J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care, *Trends in Pharmacological Sciences.* 39 (2018) 440–451. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006>.
- [84] S.J. Trenfield, H. Xian Tan, A. Awad, A. Buanz, S. Gaisford, A.W. Basit, A. Goyanes, Track-and-trace: Novel anti-counterfeit measures for 3D printed personalized drug products using smart material inks, *International Journal of Pharmaceutics.* 567 (2019) 118443. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.034>.
- [85] Mehmet Emre Bahadir, Is 3D Printing Safe? A Literature Review, *The Technology Interface International Journal.* 20 (2020) 23–30.
- [86] C.I. Gioumouxouzis, C. Karavasili, D.G. Fatouros, Recent advances in pharmaceutical dosage forms and devices using additive manufacturing technologies, *Drug Discovery Today.* 24 (2019) 636–643. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.019>.
- [87] J. Norman, R.D. Madurawe, C.M.V. Moore, M.A. Khan, A. Khairuzzaman, A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products, *Advanced Drug Delivery Reviews.* 108 (2017) 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- [88] P. Januskaite, X. Xu, S.R. Ranmal, S. Gaisford, A.W. Basit, C. Tuleu, A. Goyanes, I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets, *Pharmaceutics.* 12 (2020) 1100. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111100>.
- [89] J. Zhang, A.Q. Vo, X. Feng, S. Bandari, M.A. Repka, Pharmaceutical Additive Manufacturing: a Novel Tool for Complex and Personalized Drug Delivery Systems, *AAPS PharmSciTech.* 19 (2018) 3388–3402. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1097-x>.
- [90] A. Goyanes, M. Scarpa, M. Kamlow, S. Gaisford, A.W. Basit, M. Orlu, Patient acceptability of 3D printed medicines, *International Journal of Pharmaceutics.* 530 (2017) 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.064>.

- [91] ASTM International, International Organization for Standardization (ISO), Additive manufacturing — General principles — terminology, 52900, 2015.
- [92] Ian Gibson, Dongping Shi, Material properties and fabrication parameters in selective laser sintering process, *Rapid Prototyping Journal*. 3 (1997) 129–136.
- [93] T.G. Spears, S.A. Gold, In-process sensing in selective laser melting (SLM) additive manufacturing, *Integr Mater Manuf Innov*. 5 (2016) 16–40. <https://doi.org/10.1186/s40192-016-0045-4>.
- [94] L.E. Murr, S.M. Gaytan, D.A. Ramirez, E. Martinez, J. Hernandez, K.N. Amato, P.W. Shindo, F.R. Medina, R.B. Wicker, Metal Fabrication by Additive Manufacturing Using Laser and Electron Beam Melting Technologies, *Journal of Materials Science & Technology*. 28 (2012) 1–14. [https://doi.org/10.1016/S1005-0302\(12\)60016-4](https://doi.org/10.1016/S1005-0302(12)60016-4).
- [95] F. Sillani, R.G. Kleijnen, M. Vetterli, M. Schmid, K. Wegener, Selective laser sintering and multi jet fusion: Process-induced modification of the raw materials and analyses of parts performance, *Additive Manufacturing*. 27 (2019) 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.02.004>.
- [96] R.D. Goodridge, C.J. Tuck, R.J.M. Hague, Laser sintering of polyamides and other polymers, *Progress in Materials Science*. 57 (2012) 229–267. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.04.001>.
- [97] F. Ma, H. Zhang, K.K.B. Hon, Q. Gong, An optimization approach of selective laser sintering considering energy consumption and material cost, *Journal of Cleaner Production*. 199 (2018) 529–537. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.07.185>.
- [98] S. Haeri, Y. Wang, O. Ghita, J. Sun, Discrete element simulation and experimental study of powder spreading process in additive manufacturing, *Powder Technology*. 306 (2017) 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.11.002>.
- [99] D. Drummer, M. Drexler, K. Wudy, Density of Laser Molten Polymer Parts as Function of Powder Coating Process during Additive Manufacturing, *Procedia Engineering*. 102 (2015) 1908–1917. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.01.331>.
- [100] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 586 (2020) 119594. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.
- [101] Yasa, E., Craeghs, T., Kruth, J.-P., Selective Laser Sintering/Melting and Selective Laser Erosion with Nd: YAG Lasers., *J. Optics Res*. 14 (2012).
- [102] M. Zavala-Arredondo, N. Boone, J. Willmott, D.T.D. Childs, P. Ivanov, K.M. Groom, K. Mumtaz, Laser diode area melting for high speed additive manufacturing of metallic components, *Materials & Design*. 117 (2017) 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.12.095>.
- [103] C.A. Chatham, T.E. Long, C.B. Williams, A review of the process physics and material screening methods for polymer powder bed fusion additive manufacturing, *Progress in Polymer Science*. 93 (2019) 68–95. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.03.003>.
- [104] M.M. Lexow, M. Drexler, D. Drummer, Fundamental investigation of part properties at accelerated beam speeds in the selective laser sintering process, *RPJ*. 23 (2017) 1099–1106. <https://doi.org/10.1108/RPJ-04-2016-0060>.
- [105] Dickens ED, Lee BL, Taylor GA, Magistro AJ, Ng H, McAlea KP, et al., Sinterable semi-crystalline powder and near fully dense article formed therewith, 6136948, 2000.

- [106] Mcalea KP, Forderhasse PF, Booth RB., Selective laser sintering of polymer powder of controlled particle size distribution., 5817206, 1998.
- [107] M. Vasquez, B. Haworth, N. Hopkinson, Methods for quantifying the stable sintering region in laser sintered polyamide-12, *Polym Eng Sci.* 53 (2013) 1230–1240. <https://doi.org/10.1002/pen.23386>.
- [108] S. Berretta, K.E. Evans, O.R. Ghita, Predicting processing parameters in high temperature laser sintering (HT-LS) from powder properties, *Materials & Design.* 105 (2016) 301–314. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.04.097>.
- [109] D. Drummer, K. Wudy, F. Kühnlein, M. Drexler, Polymer Blends for Selective Laser Sintering: Material and Process Requirements, *Physics Procedia.* 39 (2012) 509–517. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2012.10.067>.
- [110] N. Kumar, H. Kumar, J.S. Khurmi, Experimental Investigation of Process Parameters for Rapid Prototyping Technique (Selective Laser Sintering) to Enhance the Part Quality of Prototype by Taguchi Method, *Procedia Technology.* 23 (2016) 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2016.03.037>.
- [111] A.E. Tontowi, T.H.C. Childs, Density prediction of crystalline polymer sintered parts at various powder bed temperatures, *Rapid Prototyping Journal.* 7 (2001) 180–184. <https://doi.org/10.1108/13552540110395637>.
- [112] S. Singh, V.S. Sharma, A. Sachdeva, Optimization and Analysis of Shrinkage in Selective Laser Sintered Polyamide Parts, *Materials and Manufacturing Processes.* 27 (2012) 707–714. <https://doi.org/10.1080/10426914.2011.593247>.
- [113] S.L. Sing, F.E. Wiria, W.Y. Yeong, Selective laser melting of lattice structures: A statistical approach to manufacturability and mechanical behavior, *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing.* 49 (2018) 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.rcim.2017.06.006>.
- [114] S. Kumar, *Additive Manufacturing Processes*, Springer International Publishing, Cham, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-45089-2>.
- [115] J. Ciurana, L. Hernandez, J. Delgado, Energy density analysis on single tracks formed by selective laser melting with CoCrMo powder material, *Int J Adv Manuf Technol.* 68 (2013) 1103–1110. <https://doi.org/10.1007/s00170-013-4902-4>.
- [116] B. Caulfield, P.E. McHugh, S. Lohfeld, Dependence of mechanical properties of polyamide components on build parameters in the SLS process, *Journal of Materials Processing Technology.* 182 (2007) 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2006.09.007>.
- [117] H.C.H. Ho, I. Gibson, W.L. Cheung, Effects of energy density on morphology and properties of selective laser sintered polycarbonate, *Journal of Materials Processing Technology.* 89–90 (1999) 204–210. [https://doi.org/10.1016/S0924-0136\(99\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S0924-0136(99)00007-2).
- [118] J.D. Williams, C.R. Deckard, Advances in modeling the effects of selected parameters on the SLS process, *Rapid Prototyping Journal.* 4 (1998) 90–100. <https://doi.org/10.1108/13552549810210257>.
- [119] F. L. Amorim, A. Lohrengel, V. Neubert, C. F. Higa, T. Czelusniak, Selective laser sintering of Mo-CuNi composite to be used as EDM electrode, *Rapid Prototyping Journal.* 20 (2014) 59–68. <https://doi.org/10.1108/RPJ-04-2012-0035>.

- [120] V.E. Beal, R.A. Paggi, G.V. Salmoria, A. Lago, Statistical evaluation of laser energy density effect on mechanical properties of polyamide parts manufactured by selective laser sintering, *J. Appl. Polym. Sci.* 113 (2009) 2910–2919. <https://doi.org/10.1002/app.30329>.
- [121] M. Drexler, M. Lexow, D. Drummer, Selective Laser Melting of Polymer Powder – Part Mechanics as Function of Exposure Speed, *Physics Procedia*. 78 (2015) 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2015.11.047>.
- [122] C.M. Cheah, K.F. Leong, C.K. Chua, K.H. Low, H.S. Quek, Characterization of microfeatures in selective laser sintered drug delivery devices, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 216 (2002) 369–383. <https://doi.org/10.1243/095441102321032166>.
- [123] J.P. Kruth, X. Wang, T. Laoui, L. Froyen, Lasers and materials in selective laser sintering, *Assembly Automation*. 23 (2003) 357–371. <https://doi.org/10.1108/01445150310698652>.
- [124] C. Kundera, T. Kozior, Mechanical properties of models prepared by SLS technology, in: *Bydgoszcz, Poland, 2018*: p. 020012. <https://doi.org/10.1063/1.5056275>.
- [125] Ajoku U, Saleh N, Hopkinson N, Hague R, Erasenthiran P., Investigating mechanical anisotropy and end-of-vector effect in laser-sintered nylon parts, *Proc IMechE Part B: J Eng Manufact.* 200 (2006) 1077–86.
- [126] S.C. Ligon, R. Liska, J. Stampfl, M. Gurr, R. Mülhaupt, Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing, *Chem. Rev.* 117 (2017) 10212–10290. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.
- [127] D. Drummer, M. Medina-Hernández, M. Drexler, K. Wudy, Polymer Powder Production for Laser Melting Through Immiscible Blends, *Procedia Engineering*. 102 (2015) 1918–1925. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.01.332>.
- [128] M. Schmid, A. Amado, K. Wegener, Materials perspective of polymers for additive manufacturing with selective laser sintering, *J. Mater. Res.* 29 (2014) 1824–1832. <https://doi.org/10.1557/jmr.2014.138>.
- [129] Y. Shi, Z. Li, H. Sun, S. Huang, F. Zeng, Effect of the properties of the polymer materials on the quality of selective laser sintering parts, *Proceedings of the IMechE*. 218 (2004) 247–252. <https://doi.org/10.1177/146442070421800308>.
- [130] J.H. Tan, W.L.E. Wong, K.W. Dalgarno, An overview of powder granulometry on feedstock and part performance in the selective laser melting process, *Additive Manufacturing*. 18 (2017) 228–255. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2017.10.011>.
- [131] C. Mielicki, B. Gronhoff, J. Wortberg, Effects of laser sintering processing time and temperature on changes in polyamide 12 powder particle size, shape and distribution, (n.d.) 5.
- [132] J.A. Slotwinski, Characterization of Metal Powders Used for Additive Manufacturing, *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. (n.d.) 34.
- [133] M. Schmid, A. Amado, K. Wegener, Polymer powders for selective laser sintering (SLS), in: *Cleveland, Ohio, USA, 2015*: p. 160009. <https://doi.org/10.1063/1.4918516>.
- [134] Deckard, C. R. (Board Of Regents, The University Of Texas System), Method and Apparatus for Producing Parts by Selective Sintering, U.S. Patent 4863538, 1989.
- [135] N.P. Karapatis, G. Egger, Optimization of Powder Layer Density in Selective Laser Sintering, in: n.d.: p. 11.

- [136] R.D. Goodridge, K.W. Dalgarno, D.J. Wood, Indirect selective laser sintering of an apatite-mullite glass-ceramic for potential use in bone replacement applications, *Proc Inst Mech Eng H*. 220 (2006) 57–68. <https://doi.org/10.1243/095441105X69051>.
- [137] R. Engeli, T. Etter, S. Hövel, K. Wegener, Processability of different IN738LC powder batches by selective laser melting, *Journal of Materials Processing Technology*. 229 (2016) 484–491. <https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2015.09.046>.
- [138] A.B. Spierings, N. Herres, G. Levy, Influence of the particle size distribution on surface quality and mechanical properties in AM steel parts, *Rapid Prototyping Journal*. 17 (2011) 195–202. <https://doi.org/10.1108/13552541111124770>.
- [139] L. Ma, J. Fong, B. Lane, S. Moylan, J. Filliben, A. Heckert, L. Levine, USING DESIGN OF EXPERIMENTS IN FINITE ELEMENT MODELING TO IDENTIFY CRITICAL VARIABLES FOR LASER POWDER BED FUSION, (n.d.) 11.
- [140] A.B. Spierings, M. Voegtlin, T. Bauer, K. Wegener, Powder flowability characterisation methodology for powder-bed-based metal additive manufacturing, *Progress in Additive Manufacturing*. 1 (2016) 9–20. <https://doi.org/10.1007/s40964-015-0001-4>.
- [141] A. Castellanos, The relationship between attractive interparticle forces and bulk behaviour in dry and uncharged fine powders, *Advances in Physics*. 54 (2005) 263–376. <https://doi.org/10.1080/17461390500402657>.
- [142] M. Krantz, H. Zhang, J. Zhu, Characterization of powder flow: Static and dynamic testing, *Powder Technology*. 194 (2009) 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2009.05.001>.
- [143] H. Gu, H. Gong, J.J.S. Dilip, D. Pal, A. Hicks, H. Doak, B. Stucker, Effects of powder variation on the microstructure and tensile strength of Ti6Al4V parts fabricated by selective laser melting, in: 2014: pp. 470–483.
- [144] S. Berretta, K.E. Evans, O. Ghita, Processability of PEEK, a new polymer for High Temperature Laser Sintering (HT-LS), *European Polymer Journal*. 68 (2015) 243–266. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.04.003>.
- [145] L. Verbelen, S. Dadbakhsh, M. Van den Eynde, J.-P. Kruth, B. Goderis, P. Van Puyvelde, Characterization of polyamide powders for determination of laser sintering processability, *European Polymer Journal*. 75 (2016) 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.12.014>.
- [146] M. Van den Eynde, L. Verbelen, P. Van Puyvelde, Assessing polymer powder flow for the application of laser sintering, *Powder Technology*. 286 (2015) 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.08.004>.
- [147] E.C. Abdullah, D. Geldart, The use of bulk density measurements as flowability indicators, *Powder Technology*. 102 (1999) 151–165. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(98\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(98)00208-3).
- [148] B09 Committee, Test Methods for Flow Rate of Metal Powders Using the Hall Flowmeter Funnel, ASTM International, n.d. <https://doi.org/10.1520/B0213-20>.
- [149] D. Geldart, E.C. Abdullah, A. Hassanpour, L.C. Nwoke, I. Wouters, Characterization of powder flowability using measurement of angle of repose, *China Particuology*. 4 (2006) 104–107. [https://doi.org/10.1016/S1672-2515\(07\)60247-4](https://doi.org/10.1016/S1672-2515(07)60247-4).
- [150] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Bulk density and tapped density of powders (monograph 2.9.34), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 384–7.

- [151] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Powder flow (monograph 2.9.36), in: European Pharmacopeia, 10th ed., 2019: pp. 387–90.
- [152] D. Schulze, Flow Properties of Powders and Bulk Solids, (n.d.) 21.
- [153] R. Freeman, Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders — A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell, *Powder Technology*. 174 (2007) 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.10.016>.
- [154] Amado A, Schmid M, Levy G, Wegener K, Advances in SLS powder characterization., in: 2011: pp. 438–452.
- [155] R.M. German, Particle packing characteristics, Metal Powder Industries Federation, Princeton, NJ, 1989.
- [156] C. Körner, E. Attar, P. Heinl, Mesoscopic simulation of selective beam melting processes, *Journal of Materials Processing Technology*. 211 (2011) 978–987. <https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2010.12.016>.
- [157] Y.S. Lee, W. Zhang, Mesoscopic simulation of heat transfer and fluid flow in laser powder bed additive manufacturing, in: Austin, 2015: pp. 1154–1165.
- [158] G.P. Bierwagen, T.E. Sanders, Studies of the Effects of Particle Size Distribution on the Packing Efficiency of Particles, *Powder Technology*. 10 (1974) 111–119. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(74\)80036-7](https://doi.org/10.1016/0032-5910(74)80036-7).
- [159] R.K. McGEARY, Mechanical Packing of Spherical Particles, *Journal of the American Ceramic Society*. 44 (1961) 513–522. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1961.tb13716.x>.
- [160] A. Simchi, The role of particle size on the laser sintering of iron powder, *Metall. Mater. Trans. B*. 35 (2004) 937–948.
- [161] E.O. Olakanmi, Effect of mixing time on the bed density, and microstructure of selective laser sintered (sls) aluminium powders, *Mat. Res.* 15 (2012) 167–176. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392012005000031>.
- [162] A.D. MacNaught, A. Wilkinson, Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations, 2. ed, Blackwell Science, Oxford, 1997.
- [163] N.K. Tolochko, Y.V. Khlopkov, S.E. Mozzharov, M.B. Ignatiev, T. Laoui, V.I. Titov, Absorptance of powder materials suitable for laser sintering, *Rapid Prototyping Journal*. 6 (2000) 155–161. <https://doi.org/10.1108/13552540010337029>.
- [164] P. Fischer, V. Romano, H.P. Weber, N.P. Karapatis, E. Boillat, R. Glardon, Sintering of commercially pure titanium powder with a Nd:YAG laser source, *Acta Materialia*. 51 (2003) 1651–1662. [https://doi.org/10.1016/S1359-6454\(02\)00567-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6454(02)00567-0).
- [165] P. Fischer, N. Karapatis, V. Romano, R. Glardon, H.P. Weber, A model for the interaction of near-infrared laser pulses with metal powders in selective laser sintering, (n.d.) 8.
- [166] A. Streek, P. Regenfuss, H. Exner, Fundamentals of Energy Conversion and Dissipation in Powder Layers during Laser Micro Sintering, *Physics Procedia*. 41 (2013) 858–869. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2013.03.159>.
- [167] D. Drummer, M. Drexler, K. Wudy, Impact of Heating Rate During Exposure of Laser Molten Parts on the Processing Window of PA12 Powder, *Physics Procedia*. 56 (2014) 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2014.08.162>.

- [168] S. Yuan, F. Shen, J. Bai, C.K. Chua, J. Wei, K. Zhou, 3D soft auxetic lattice structures fabricated by selective laser sintering: TPU powder evaluation and process optimization, *Materials & Design*. 120 (2017) 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.01.098>.
- [169] Padera F., Measuring absorptance and refractive index of thin films with the PerkinElmer lambda 950/1050 high performance UV-Vis/NIR spectrometers., 2013.
- [170] T. Laumer, K. Wudy, M. Drexler, P. Amend, S. Roth, D. Drummer, M. Schmidt, Fundamental investigation of laser beam melting of polymers for additive manufacture, *Journal of Laser Applications*. 26 (2014) 042003. <https://doi.org/10.2351/1.4892848>.
- [171] J.-P. Kruth, G. Levy, F. Klocke, T.H.C. Childs, Consolidation phenomena in laser and powder-bed based layered manufacturing, *CIRP Annals*. 56 (2007) 730–759. <https://doi.org/10.1016/j.cirp.2007.10.004>.
- [172] A. Ellis, C.J. Noble, L. Hartley, C. Lestrangle, N. Hopkinson, C. Majewski, Materials for high speed sintering, *J. Mater. Res*. 29 (2014) 2080–2085. <https://doi.org/10.1557/jmr.2014.156>.
- [173] Sun M, Nelson J, Beaman J, Barlow J, A model for partial viscous sintering, in: 1991: pp. 46–55.
- [174] D.R. Lippits, S. Rastogi, G.W.H. Höhne, Melting Kinetics in Polymers, *Phys. Rev. Lett*. 96 (2006) 218303. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.96.218303>.
- [175] G.M. Vasquez, C.E. Majewski, B. Haworth, N. Hopkinson, A targeted material selection process for polymers in laser sintering, *Additive Manufacturing*. 1–4 (2014) 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2014.09.003>.
- [176] M. Yan, X. Tian, G. Peng, D. Li, X. Zhang, High temperature rheological behavior and sintering kinetics of CF/PEEK composites during selective laser sintering, *Composites Science and Technology*. 165 (2018) 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2018.06.023>.
- [177] D. Moser, S. Pannala, J. Murthy, Computation of Effective Thermal Conductivity of Powders for Selective Laser Sintering Simulations, *Journal of Heat Transfer*. 138 (2016) 082002. <https://doi.org/10.1115/1.4033351>.
- [178] A. Greco, A. Maffezzoli, Polymer melting and polymer powder sintering by thermal analysis, (2003) 8.
- [179] Wudy K, Drummer D, Drexler M., Characterization of polymer materials and powders for selective laser melting, in: 2014: pp. 702–707.
- [180] Y. Kong, J.N. Hay, The enthalpy of fusion and degree of crystallinity of polymers as measured by DSC, *European Polymer Journal*. 39 (2003) 1721–1727. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(03\)00054-5](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(03)00054-5).
- [181] R.-J. Wang, L. Wang, L. Zhao, Z. Liu, Influence of process parameters on part shrinkage in SLS, *Int J Adv Manuf Technol*. 33 (2007) 498–504. <https://doi.org/10.1007/s00170-006-0490-x>.
- [182] K. Senthilkumaran, P.M. Pandey, P.V.M. Rao, Influence of building strategies on the accuracy of parts in selective laser sintering, *Materials & Design*. 30 (2009) 2946–2954. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2009.01.009>.
- [183] L. Benedetti, B. Brulé, N. Decreamer, K.E. Evans, O. Ghita, Shrinkage behaviour of semi-crystalline polymers in laser sintering: PEKK and PA12, *Materials & Design*. 181 (2019) 107906. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.107906>.
- [184] Taylor G.A., De B., Joseph A., Ng H., Us O.H., Sinterable semi-crystalline powder and near fully-dense article formed therewith, RE39,354,E, 2006.

- [185] Meng Zhao, Katrin Wudy, Dietmar Drummer, Crystallization Kinetics of Polyamide 12 during Selective Laser Sintering, *Polymers*. 10 (2018) 168. <https://doi.org/10.3390/polym10020168>.
- [186] Josupeit S, Lohn J, Hermann E, Gessler M, Tenbrink S, Schmid H-J., Material properties of laser sintered polyamide 12 as function of build cycles using low refresh rates, in: 2015.
- [187] S.V. Levchik, E.D. Weil, M. Lewin, Thermal decomposition of aliphatic nylons, *Polym Int.* (1999) 26.
- [188] H. Zarringhalam, N. Hopkinson, N.F. Kamperman, J.J. de Vlieger, Effects of processing on microstructure and properties of SLS Nylon 12, *Materials Science and Engineering: A*. 435–436 (2006) 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2006.07.084>.
- [189] N. Hopkinson, P. Dicknes, Analysis of rapid manufacturing—using layer manufacturing processes for production, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 217 (2003) 31–39. <https://doi.org/10.1243/095440603762554596>.
- [190] M. Ruffo, C. Tuck, R. Hague, Cost estimation for rapid manufacturing - laser sintering production for low to medium volumes, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture*. 220 (2006) 1417–1427. <https://doi.org/10.1243/09544054JEM517>.
- [191] F. Fina, C.M. Madla, A. Goyanes, J. Zhang, S. Gaisford, A.W. Basit, Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 541 (2018) 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>.
- [192] F. Fina, A. Goyanes, C.M. Madla, A. Awad, S.J. Trenfield, J.M. Kuek, P. Patel, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 547 (2018) 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.044>.
- [193] S.J. Trenfield, A. Goyanes, R. Telford, D. Wilsdon, M. Rowland, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach, *International Journal of Pharmaceutics*. 549 (2018) 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.002>.
- [194] A. Awad, F. Fina, S. Trenfield, P. Patel, A. Goyanes, S. Gaisford, A. Basit, 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology, *Pharmaceutics*. 11 (2019) 148. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040148>.
- [195] S.J. Trenfield, H.X. Tan, A. Goyanes, D. Wilsdon, M. Rowland, S. Gaisford, A.W. Basit, Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets, *International Journal of Pharmaceutics*. 577 (2020) 119066. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119066>.
- [196] N. Allahham, F. Fina, C. Marcuta, L. Kraschew, W. Mohr, S. Gaisford, A.W. Basit, A. Goyanes, Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 110. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020110>.
- [197] A. Awad, A. Yao, S.J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D Printed Tablets (Printlets) with Braille and Moon Patterns for Visually Impaired Patients, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 172. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020172>.
- [198] FabRx, FabRx, About us, (2014). <https://www.fabrx.co.uk/about/> (accessed May 1, 2020).
- [199] K.F. Leong, C.K. Chua, W.S. Gui, Verani, Building Porous Biopolymeric Microstructures for Controlled Drug Delivery Devices Using Selective Laser Sintering, *Int J Adv Manuf Technol*. 31 (2006) 483–489. <https://doi.org/10.1007/s00170-005-0217-4>.

- [200] G.V. Salmoria, P. Klauss, K. Zepon, L.A. Kanis, C.R.M. Roesler, L.F. Vieira, Development of functionally-graded reservoir of PCL/PG by selective laser sintering for drug delivery devices: This paper presents a selective laser sintering-fabricated drug delivery system that contains graded progesterone content, *Virtual and Physical Prototyping*. 7 (2012) 107–115. <https://doi.org/10.1080/17452759.2012.687911>.
- [201] G.V. Salmoria, P. Klauss, C.R.M. Roesler, L.A. Kanis, Structure and Mechanical Properties of PCL/PG Devices Prepared by Selective Laser Sintering for Drug Delivery Applications, in: *American Society of Mechanical Engineers, Sunriver, Oregon, USA, 2013*: p. V01AT20A016. <https://doi.org/10.1115/SBC2013-14359>.
- [202] G.V. Salmoria, P. Klauss, K.M. Zepon, L.A. Kanis, The effects of laser energy density and particle size in the selective laser sintering of polycaprolactone/progesterone specimens: morphology and drug release, *Int J Adv Manuf Technol*. 66 (2013) 1113–1118. <https://doi.org/10.1007/s00170-012-4393-8>.
- [203] G.V. Salmoria, M.R. Cardenuto, C.R.M. Roesler, K.M. Zepon, L.A. Kanis, PCL/Ibuprofen Implants Fabricated by Selective Laser Sintering for Orbital Repair, *Procedia CIRP*. 49 (2016) 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.11.013>.
- [204] G.V. Salmoria, P. Klauss, L.A. Kanis, Laser Printing of PCL/Progesterone Tablets for Drug Delivery Applications in Hormone Cancer Therapy, *Lasers Manuf. Mater. Process*. 4 (2017) 108–120. <https://doi.org/10.1007/s40516-017-0040-4>.
- [205] S. Gv, V. Fe, G. Gb, M. Ms, K. La, 3D printing of PCL/Fluorouracil tablets by selective laser sintering: Properties of implantable drug delivery for cartilage cancer treatment, *Rheumatol Orthop Med*. 2 (2017). <https://doi.org/10.15761/ROM.1000121>.
- [206] E.N. Antonov, V.N. Bagratashvili, M.J. Whitaker, J.J.A. Barry, K.M. Shakesheff, A.N. Kononov, V.K. Popov, S.M. Howdle, Three-Dimensional Bioactive and Biodegradable Scaffolds Fabricated by Surface-Selective Laser Sintering, *Adv. Mater.* 17 (2005) 327–330. <https://doi.org/10.1002/adma.200400838>.
- [207] G.V. Salmoria, C.H. Ahrens, P. Klauss, R.A. Paggi, R.G. Oliveira, A. Lago, Rapid manufacturing of polyethylene parts with controlled pore size gradients using selective laser sintering, *Mat. Res.* 10 (2007) 211–214. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392007000200019>.
- [208] G.V. Salmoria, F.E. Vieira, G.B. Ghizoni, I.M. Gindri, L.A. Kanis, Additive Manufacturing of PE/Fluorouracil Waffles for Implantable Drug Delivery in Bone Cancer Treatment, *Engineering-Journal*. 3 (2017) 62–70. <https://doi.org/10.25125/engineering-journal-IJOER-JUN-2017-12>.
- [209] G.V. Salmoria, F.E. Vieira, E.A. Muenz, I.M. Gindri, M.S. Marques, L.A. Kanis, Additive Manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments, *Polymer Testing*. 71 (2018) 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.09.023>.
- [210] G.V. Salmoria, J.L. Leite, C.N. Lopes, R.A.F. Machado, A. Lago, The manufacturing of PMMA/PS blends by selective laser sintering, (n.d.) 7.
- [211] G.V. Salmoria, P. Klauss, R.A. Paggi, L.A. Kanis, A. Lago, Structure and mechanical properties of cellulose based scaffolds fabricated by selective laser sintering, *Polymer Testing*. 28 (2009) 648–652. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2009.05.008>.
- [212] S.F. Barakh Ali, E.M. Mohamed, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, A. Asadi, Z. Rahman, Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by

- selective laser sintering 3D printing, *International Journal of Pharmaceutics*. 570 (2019) 118651. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118651>.
- [213] E.M. Mohamed, S.F. Barakh Ali, Z. Rahman, S. Dharani, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech*. 21 (2020) 232. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01775-0>.
- [214] D.A. Davis, R. Thakkar, Y. Su, R.O. Williams, M. Maniruzzaman, Selective Laser Sintering 3-Dimensional Printing as a Single Step Process to Prepare Amorphous Solid Dispersion Dosage Forms for Improved Solubility and Dissolution rate., *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (2020) S0022354920307413. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.012>.
- [215] R. Hamed, E.M. Mohamed, Z. Rahman, M.A. Khan, 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models, *International Journal of Pharmaceutics*. (2020) 120059. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120059>.
- [216] Y. Yang, Y. Xu, S. Wei, W. Shan, Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique, *International Journal of Pharmaceutics*. (2020) 120127. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120127>.
- [217] P. Kulinowski, P. Malczewski, E. Pesta, M. Łaszcz, A. Mendyk, S. Polak, P. Dorożyński, Selective laser sintering (SLS) technique for pharmaceutical applications—Development of high dose controlled release printlets, *Additive Manufacturing*. 38 (2021) 101761. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101761>.
- [218] R. Thakkar, Y. Zhang, J. Zhang, M. Maniruzzaman, Synergistic application of twin-screw granulation and selective laser sintering 3D printing for the development of pharmaceutical dosage forms with enhanced dissolution rates and physical properties, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 163 (2021) 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.03.016>.
- [219] M.M. Savalani, L. Hao, R.A. Harris, Evaluation of CO<sub>2</sub> and Nd:YAG Lasers for the Selective Laser Sintering of HAPEX®, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture*. 220 (2006) 171–182. <https://doi.org/10.1243/095440505X32986>.
- [220] J. Aho, J.P. Bøtker, N. Genina, M. Edinger, L. Arnfast, J. Rantanen, Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108 (2019) 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.012>.
- [221] C. Korte, J. Quodbach, 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction, *AAPS PharmSciTech*. 19 (2018) 3333–3342. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1017-0>.
- [222] D. Markl, J.A. Zeitler, A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques, *Pharm Res*. 34 (2017) 890–917. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2129-z>.
- [223] D. Markl, A. Strobel, R. Schlossnikl, J. Bøtker, P. Bawuah, C. Ridgway, J. Rantanen, T. Rades, P. Gane, K.-E. Peiponen, J.A. Zeitler, Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review, *International Journal of Pharmaceutics*. 538 (2018) 188–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.017>.

- [224] R. Velu, S. Singamneni, Evaluation of the influences of process parameters while selective laser sintering PMMA powders, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 229 (2015) 603–613. <https://doi.org/10.1177/0954406214538012>.
- [225] K.F. Leong, K.K.S. Phua, C.K. Chua, Z.H. Du, K.O.M. Teo, Fabrication of porous polymeric matrix drug delivery devices using the selective laser sintering technique, *Proc Inst Mech Eng H*. 215 (2001) 191–192. <https://doi.org/10.1243/0954411011533751>.
- [226] K.H. Low, K.F. Leong, C.K. Chua, Z.H. Du, C.M. Cheah, Characterization of SLS parts for drug delivery devices, *Rapid Prototyping Journal*. 7 (2001) 262–268. <https://doi.org/10.1108/13552540110410468>.
- [227] G.V. Salmoria, E.A. Fancello, C.R.M. Roesler, F. Dabbas, Functional graded scaffold of HDPE/HA prepared by selective laser sintering: microstructure and mechanical properties, *Int J Adv Manuf Technol*. 65 (2013) 1529–1534. <https://doi.org/10.1007/s00170-012-4277-y>.
- [228] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Disintegration of tablets and capsules (monograph 2.9.1), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 323–5.
- [229] Food and Drug Administration, *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*, (2008) 6.
- [230] L. Martinez-Marcos, D.A. Lamprou, R.T. McBurney, G.W. Halbert, A novel hot-melt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties, *International Journal of Pharmaceutics*. 499 (2016) 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.006>.
- [231] C. Wei, N.G. Solanki, J.M. Vasoya, A.V. Shah, A.T.M. Serajuddin, Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109 (2020) 1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.01.015>.
- [232] S. Huang, C. Mao, R.O. Williams, C.-Y. Yang, Solubility Advantage (and Disadvantage) of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 105 (2016) 3549–3561. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.08.017>.
- [233] P. Nagar, K. Singh, I. Chauhan, M. Verma, M. Yasir, A. Khan, R. Sharma, N. Gupta, Orally disintegrating tablets : formulation, preparation techniques and evaluation, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. (n.d.) 11.
- [234] A.M. Mancisidor, F. Garciandia, M.S. Sebastian, P. Álvarez, J. Díaz, I. Unanue, Reduction of the Residual Porosity in Parts Manufactured by Selective Laser Melting Using Skywriting and High Focus Offset Strategies, *Physics Procedia*. 83 (2016) 864–873. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2016.08.090>.
- [235] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Advances in powder bed fusion 3D printing in drug delivery and healthcare, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 174 (2021) 406–424. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.025>.
- [236] M. Ibrahim, M. Barnes, R. McMillin, D.W. Cook, S. Smith, M. Halquist, D. Wijesinghe, T.D. Roper, 3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: Drug Loading, Tablet Design, and Dissolution Studies, *AAPS PharmSciTech*. 20 (2019) 195. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1400-5>.
- [237] S.C. Ligon, R. Liska, J. Stampfl, M. Gurr, R. Mülhaupt, Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing, *Chem. Rev.* 117 (2017) 10212–10290. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.

- [238] S. Palekar, P.K. Nukala, S.M. Mishra, T. Kipping, K. Patel, Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen, *International Journal of Pharmaceutics*. 556 (2019) 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.062>.



**PARTIE II – FRITTAGE LASER SELECTIF DE  
FORMES ORALES SECHES CONTENANT DE LA  
COPOVIDONE ET DU PARACETAMOL A L'AIDE  
D'UN LASER CO<sub>2</sub>**



L'impression 3D est un procédé de production de plus en plus étudié en recherche pharmaceutique. Si sa contribution potentielle au développement de la médecine personnalisée est certaine, une maîtrise du processus s'impose avant d'en explorer les applications infinies en pharmacie. C'est notamment le cas du frittage laser sélectif (SLS : *selective laser sintering*). Cette technique connaît un intérêt grandissant comme en témoigne le nombre de publications qui ne cesse d'augmenter d'année en année. La SLS permet d'obtenir des imprimés poreux ce qui est intéressant pour des applications pharmaceutiques telles que les formes orodispersibles. Cependant, il y a un manque notable de données sur ce qui permet de réussir une impression par frittage laser, particulièrement dans le cadre de fabrication de formes orales sèches avec des matériaux pharmaceutiques.

Toute poudre n'est pas adaptée pour le frittage laser sélectif, comme nous avons pu le constater lors du chapitre II de l'état de l'art. La poudre doit présenter un certain nombre de caractéristiques intrinsèques et extrinsèques afin d'être imprimable. Les poudres pour SLS disponibles sur le marché satisfont ces exigences d'imprimabilité mais ne permettent pas d'imprimer des médicaments à usage humain. Il est donc indispensable d'utiliser des polymères pharmaceutiques reconnus comme sans danger pour l'homme (*GRAS : generally recognized as safe*). Toutefois, ces matériaux peuvent poser des problèmes d'imprimabilité puisqu'ils sont généralement conçus pour d'autres applications telles que la granulation ou la compression.

Par ailleurs, il est important de souligner que tous les travaux de recherche portant sur le développement de formes orales sèches par frittage laser ont utilisé des imprimantes équipées d'un laser à diode bleue ( $\lambda = 445 \text{ nm}$ ). Ce type de laser est relativement moins puissant que les autres lasers pour SLS, ce qui constitue un argument majeur pour son utilisation lors du frittage de poudre contenant des principes actifs susceptibles de se dégrader. Aussi, tous les polymères utilisés ne pouvaient absorber à cette longueur d'onde et l'utilisation d'amplificateurs d'absorbance a été alors nécessaire. Cependant, la littérature montre que certains polymères biodégradables et biocompatibles ont pu être frittés avec des imprimantes SLS utilisant un laser à  $\text{CO}_2$  (dioxyde de carbone) sans avoir recours à des amplificateurs d'absorbance.

Dans la première partie expérimentale de cette thèse, nous nous sommes fixés deux objectifs : évaluer l'aptitude d'une imprimante SLS à laser à  $\text{CO}_2$  ( $\lambda = 10,6 \text{ }\mu\text{m}$ ) pour la production de formes orales sèches et explorer la relation entre les propriétés physicochimiques des matériaux et leur imprimabilité. Pour se faire, nous avons sélectionné la copovidone (Kollidon® VA64) et le paracétamol comme polymère et principe actif, respectivement. En amont de l'impression, nous avons caractérisé les propriétés physicochimiques (forme des

particules, granulométrie, écoulement, compacité et absorbance) des poudres natives ainsi que des mélanges à différentes proportions. Ensuite, l'imprimabilité des matériaux a été évaluée par l'impression de formes orales sèches avec une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub> Sharebot® SnowWhite. Enfin, les formes orales sèches imprimées ont été caractérisées (état solide, porosité, dureté, désagrégation et dissolution) et la stabilité du médicament a été étudiée par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC).

Cette étude a fait l'objet d'une publication parue dans la revue *Pharmaceutics* sous la référence :

*Gueche, Y.A.; Sanchez-Ballester, N.M.; Bataille, B.; Aubert, A.; Leclercq, L.; Rossi, J.-C.; Soulairol, I. Selective Laser Sintering of Solid Oral Dosage Forms with Copovidone and Paracetamol Using a CO<sub>2</sub> Laser. Pharmaceutics 2021, 13, 160. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020160>*

Et ci-après présentée:

# Selective laser sintering of solid oral dosage forms with Copovidone and Paracetamol using a CO<sub>2</sub> laser

## Authors:

*Yanis A Gueche<sup>1</sup>, Noelia M Sanchez-Ballester<sup>1</sup>, Bernard Bataille<sup>1</sup>, Adrien Aubert<sup>1</sup>, Laurent Leclercq<sup>2</sup>, Jean-Christophe Rossi<sup>2</sup> and Ian Soulairol<sup>1, 3, \*</sup>*

<sup>1</sup>ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>2</sup>IBMM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Nîmes University Hospital, Nimes, France;

\* Corresponding author: [ian.soulairol@umontpellier.fr](mailto:ian.soulairol@umontpellier.fr)

## Abstract:

Material suitability needs to be considered for the 3D printing of solid oral dosage forms (SODFs). This work aims to assess the suitability of a CO<sub>2</sub> laser ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ) for selective laser sintering of SODFs containing copovidone and paracetamol. First, physicochemical characterization of powders (two grades of copovidone, two grades of paracetamol and their mixtures at various proportions) was conducted: particle size distribution, morphology, infrared absorbance, flowability and compactness. Then, printing was launched, and printability of the powders was linked to their physicochemical characteristics. The properties of the sintered SODFs were evaluated (solid state, general aspect, porosity, hardness, drug content and release). Hence, it was found that as copovidone absorbs at the laser's wavelength, sintering was feasible without using an absorbance enhancer. Also, flowability which mainly depends on the particle size, represents the first control line for “sinterability” as a fair flow is at least required. Low compactness of copovidone and mixtures reduces the mechanical properties of the SODFs but also increases porosity which can modulate drug release. Moreover, the drug did not undergo degradation and demonstrated a plasticizer effect by lowering the heating temperature. In conclusion, this work proves the applicability of CO<sub>2</sub> laser SLS printer to produce SODFs.

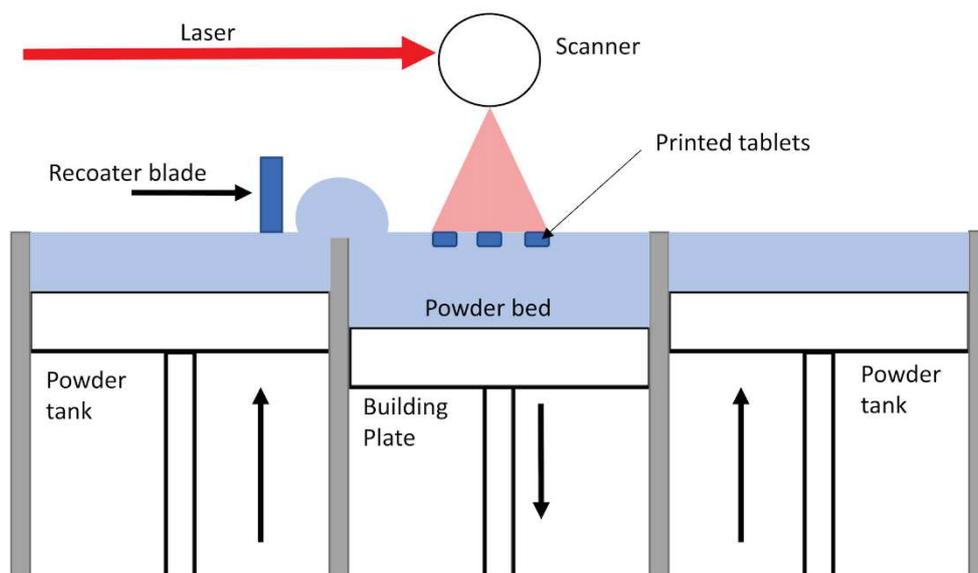
## Keywords:

3D printing; selective laser sintering; copovidone; oral dosage forms; material suitability; printability.

## **I. Introduction**

3-Dimensional printing is set to be the next technology that will revolutionize the pharmaceutical industry in the coming years. In a time where personalized medicine is gaining more and more ground, additive manufacturing (AM) could be an interesting solution to tailor drugs to meet the personal needs of each patient. This state of the art technology has already gone beyond the stage of simple experimentation as the commercialization of Spritam®, the first FDA-approved 3D printed pill, proves it [1]. Among the diverse techniques of AM, fused deposition modeling (FDM) seems the most promising one, within the scientific community. Indeed, the production of solid oral dosage forms (SODFs) by FDM has been the subject of 72 papers from 2014 to 2019 [2].

On the other hand, other 3D printing techniques remain not profoundly explored for pharmaceutical applications, for example, Selective Laser Sintering (SLS) which proved also to be very attracting [3,4] and might outweigh FDM in terms of precision and applied temperatures. This technique consists in the consolidation of powder particles with the energy provided by a laser. The process of SLS starts by the spreading of a thin layer of powder over the building area. Then, the laser scans the powder bed according to a specific pattern dictated by the pre-established design of the object, to fuse partially or completely the particles depending on the amount of transmitted energy. Next, the build platform lowered and another layer of powder is spread over the previously sintered layer. This process repeats itself until complete achievement of the object (Figure 1). The powder that has not been consolidated remains in place and serves as a support to the object during its building. Powder can also be recycled after sieving, making the SLS a very economical technique [5]. One of the main advantages of the SLS for drug manufacturing along its high resolution is that the feedstock is powder which is common to other pharmaceutical manufacturing processes. Hence, there is no need to pretreat the material like in FDM in which filaments need to be produced by Hot Melt Extrusion (HME) [6].



**Figure 1.** Schema of the Selective Laser Sintering process.

To date, although only a few papers related to the production of SODFs by SLS have been issued [7–20], they demonstrated clearly that it is possible to manufacture oral medicines with a sintering machine using different pharmaceutical thermoplastic polymers (copovidone, cellulose derivatives and Eudragit®). These contributions distinctly highlight the most important benefit that SLS could have in pharmaceutical manufacturing: its ability to create more or less porous forms by modulating the printing parameters and hence control the drug release from the printed SODFs.

It is important to note that although all the afore mentioned work was conducted with SLS machines that use a blue diode laser, none of the evaluated polymers absorbed at the wavelength of the laser. Therefore, a colorant e.g. “Candurin®” was added to enhance the absorbance and allow the sintering process [7–20]. Nonetheless, the majority of commercially available SLS printers use a different laser beam, which is the carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) laser beam ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ). This laser is relatively powerful and could be detrimental for active ingredients. However, incorporation of an absorbance enhancer could be not required since many biocompatible and biodegradable polymers absorb at the wavelength region of the CO<sub>2</sub> laser as demonstrated by Salmoria *et al.* [21]. This research team have printed drug delivery devices (DDD) with a CO<sub>2</sub> laser using different polymers such as polycaprolactone [22] and polyethylene [23]. However, none of the studies conducted with the CO<sub>2</sub> laser on DDDs, evaluated drug stability [4]. Hence, the implementation of CO<sub>2</sub> laser SLS for the production of oral dosage forms, would need to overcome the barrier of drug degradation. A way to achieve

this, is to use SLS printers that can modulate the laser power, a non-modifiable parameter in the commonly used Sintratec® Kit printer.

Furthermore, the design and development of oral medicines by 3D printing techniques requires suitable material for this purpose. Printability of pharmaceutical polymers for FDM has been the subject of many articles the last years. For example, it has been demonstrated that drug loading can affect the brittleness of the extruded filament and therefore may induce clogging during FDM printing [24,25]. As for SLS, except for a verification of the polymer's absorbance at the laser's wavelength [7], the relationship between the properties of pharmaceutical polymers and sintering process remains not profoundly investigated. In order to be "sinterable", the polymeric material should present suitable physicochemical properties. The adequate physical properties include good flowability and high packing density (compactness) which are mostly influenced by the granulometric and morphologic characteristics of the powder particles. In addition, the polymer should absorb at the laser's wavelength which is mainly dependent on its chemical structure. Good flowability is desirable to achieve an effective powder deposition whereas compactness and absorbance are known to control the subsequent laser consolidation [5,26]. Although, critical attributes for sintering are relatively well understood [27], to our knowledge there is no report of using pre-sintering methods to allow a fast screening of printable pharmaceutical polymers and formulations. Such tools could be beneficial for future pharmaceutical research to choose suitable powders for SLS and avoid trial-and-error methods. Far more important, study of printability could give more insight on the pharmaceutical materials' sensitivity towards sintering and help manufacturers to improve the properties of already available thermoplastic pharmaceutical polymers that may be suitable for HME processes but not for SLS. Also important to note that SLS as well as other 3D printing techniques show an important advantage in terms of personalizing oral dry forms and are therefore more intended for precision medicine than mass manufacturing. SLS is only at its beginning in the pharmaceutical landscape and more printability studies to implement the technology at a clinical scale and industrial scale will be required.

Kollidon® VA64 (copovidone) is a water-soluble and thermoplastic copolymer composed of hydrophilic vinylpyrrolidone and lipophilic vinyl acetate. It is broadly used in pharmaceutical applications such as binder in the production of granules by wet granulation, dry binder in direct compression, film former in tablet coating and polymeric matrix in HME [28]. Kollidon® VA64 was previously investigated as a polymer backbone in FDM and proved to be beneficial in terms of lowering the process temperatures and accelerating the drug release

[29]. It has also been tested on SLS and particularly for the production of orally disintegrating tablets (ODTs) [8,14,15]. Moreover, Kollidon® VA64 is available in two different grades depending on the particle size. This could be interesting for SLS since the particle size distribution is a main aspect to take into consideration as mentioned above.

The aim of this work is to assess the suitability of a CO<sub>2</sub> laser ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ) for selective laser sintering of oral dosage forms using Kollidon® VA64 as a polymeric carrier and Paracetamol as a model drug. Prior to sintering, native powders as well as mixtures were characterized in order to understand the thorough relationship between their physicochemical properties and printability. An SLS commercial powder “polyamide 12” was chosen as a reference material in order to interpret the results for Kollidon® VA64 and the powder mixtures. Then, printed solid oral dosage forms were characterized and drug stability was studied by ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC). Finally, the influence of drug loading on both the sintering process and the properties of the printed SODFs was assessed.

## **II. Materials & Methods**

Kollidon® VA64 (KVA64) and Kollidon® VA64 Fine (KVA64F) were generously donated by BASF (Germany). Duraform® polyamide 12 (PA12) was provided by 3D Systems (USA) and used as a reference powder. Paracetamol crystal (PAR) and paracetamol crystal fine (PAR F) were purchased from Sequens (France).

### **II.1. Physicochemical characterization of powders**

#### **II.1.1. Scanning electron microscopy (SEM)**

In order to study the particle morphology of powders, images of each of KVA64, KVA64F, PA12, PAR and PAR F were taken with a scanning electron microscope (Hitachi 4800 S) after platinum sputtering under vacuum before observation. The microscope was also used to take images of the printed SODFs (surface and vertical sections).

#### **II.1.2. Preparation of mixtures**

Mixtures of the two grades of copovidone were prepared at three different proportions (Table 1). Formulations based on KVA64 and paracetamol (PAR and PAR F) were also prepared at three different drug loadings (Table 1). Mixing was conducted on a 3D shaker mixer Turbula® T2F (WAB, Switzerland) at a speed of 49 rpm for 10 min.

**Table 1.** Composition of the different mixtures.

| Mixtures               | KVA64 | KVA64F | PAR  | PAR F |
|------------------------|-------|--------|------|-------|
| 90% KVA64 / 10% KVA64F | 90 %  | 10 %   | /    | /     |
| 80% KVA64 / 20% KVA64F | 80 %  | 20 %   | /    | /     |
| 70% KVA64 / 30% KVA64F | 70 %  | 30 %   | /    | /     |
| 90% KVA64 / 10% PAR    | 90 %  | /      | 10 % | /     |
| 80% KVA64 / 20% PAR    | 80 %  | /      | 20 % | /     |
| 70% KVA64 / 30% PAR    | 70 %  | /      | 30 % | /     |
| 90% KVA64 / 10% PAR F  | 90 %  | /      | /    | 10 %  |
| 80% KVA64 / 20% PAR F  | 80 %  | /      | /    | 20 %  |
| 70% KVA64 / 30% PAR F  | 70 %  | /      | /    | 30 %  |

### II.1.3. Laser granulometry

Dry laser diffraction (Mastersizer 2.18, Malvern Instruments Ltd.) was used to determine the mean particle size ( $D[4,3]$ ) and the size distribution ( $\text{span} = ((D90 - D10)) / D50$ ) of the native powders as well as the mixtures. A jet pressure of 1.2 bar was used to deagglomerate the particles during laser measurement. Data treatment was realized using the software Mastersizer S 2.18 and choosing the analysis mode as polydisperse. For each powder, a sample of approximately 1 g was analyzed and each measure was performed at least in triplicate.

### II.1.4. Study of flowability and compactness

Compactness of the native powders and the mixtures was assessed by the measurement of bulk (BD) and tapped density (TD). The test was conducted following the method described in the European Pharmacopeia [30] with a 250 mL graduated cylinder and a sample mass of 30 g. Hausner ratio (HR) was then calculated to express the powder flowability, according to the following formula:

$$HR = \frac{TD}{BD} \quad (1)$$

Powder flowability was also evaluated by the measurement of the angle of repose (AOR) using a granulate flow tester GTB (Erweka, Germany) according to the European Pharmacopeia guidelines [31]. It was conducted by allowing a mass of 30 g of each powder positioned above a fixed diameter base to drain from a 200 mL funnel through a 15 mm nozzle.

Stirring was fixed at the speed 4. The drained angle of repose was determined from the cone of powder formed on the base.

Each measure was done in triplicate.

#### **II.1.5. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)**

Infrared spectrophotometer Vector 22 FTIR (Bruker, USA) was employed to evaluate the absorbance of the polymers (KVA64 and PA12) as well as paracetamol at the wavelength of the printer's laser. Absorbance was recorded from 4000 to 400  $\text{cm}^{-1}$  at room temperature (approximately 25° C) and 64 scans were averaged at a resolution of 4  $\text{cm}^{-1}$ . Samples of 100 mg were prepared by blending 10 mg of the polymer or 1 mg of the drug with Q.S. (*Quantum satis*) of anhydrous potassium bromide (previously dried in the oven at 100°C for 30 min) and compressing the mixture to form a disk. The FTIR spectrums were treated using the infrared software OPUS 6.5.

### **II.2. Printing of SODFs**

3D model of a cylindrical dosage form (10 mm diameter and 3 mm height) was designed using an online CAD software OnShape® (Onshape, USA) and exported as a STL file. Then, it was converted to a G-code with an open source software Slic3r® 1.2.9 before transferring it to the 3D SLS printer Sharebot® SnowWhite (Sharebot, Italy).

A mass of 300 g from each powder was loaded in the reservoir tanks and the building platform (100 x 100 x 100 mm) to the brim. The air gaps formed in the deposited powder were eliminated by recalibrating the level of the tanks. An automatic recoater blade removed the surplus of powder on top of the building platform to create a flat surface. For the case of powders with poor flowability, powder filling, recalibrating and recoating were repeated until the formation of a flat surface. For all the printings, the temperature mode was set at “powder temperature” which meant that the heaters were controlled by the temperature of the powder bed.

The optimized printing parameters for polyamide 12 were previously developed in our department. For the other printable powders, an optimized setting (Table 2) for which all the SODFs were completely printed (with no missing layer), was achieved after preliminary tests. Heating temperature (°C), laser power (% of the maximum laser power) and scan speed (pps or points per second  $\approx$  0.05 mm/s) were machine parameters whereas the layer thickness (mm) was entered in Slic3r®.

Thirty-six SODFs were launched for printing per batch. The process started with the heating of the powder by infrared lamps (230 W) for thirty minutes. Afterward, a CO<sub>2</sub> laser (14

W) sintered the successive powder layers according the 3D model of SODFs. The overall printing time depended mainly on the chosen scan speed and layer thickness. Finally, when printing was completed, the powder bed containing the printed SODFs was removed and sieved using a 250  $\mu\text{m}$  sieve to eliminate the excess powder around the SODFs.

**Table 2.** Printing parameters for the different powders.

| Printing parameters             | Heating temperature (°C) | Laser power (%) | Scan speed (pps) | Layer thickness (mm) |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|----------------------|
| <b>PA12</b>                     | 165                      | 25              | 45000            | 0.1                  |
| <b>KVA64</b>                    | 110                      |                 | 25000            |                      |
| <b>90% KVA64<br/>10% KVA64F</b> |                          |                 |                  |                      |
| <b>90% KVA64<br/>10% PAR</b>    | 100                      |                 |                  |                      |
| <b>80% KVA64<br/>20% PAR</b>    | 95                       |                 |                  |                      |
| <b>70% KVA64<br/>30% PAR</b>    | 90                       |                 |                  |                      |

### **II.3. Characterization of the printed SODFs**

#### **II.3.1. Differential scanning calorimetry (DSC)**

DSC was used to determine the melting point (or the glass transition temperature) and the solid state of polymers, drug, physical mixtures and printed SODFs. Accurately weighed samples (5-10 mg) were placed in sealed aluminum pans and heated from 25 °C to 200 °C at 10 °C/min with a DSC 4000 (Perkin Elmer, USA). A heat-cool-heat cycle method was conducted to remove the thermal history of copovidone. Nitrogen was used as a purge gas with a flow rate of 20 mL/min. Data collection and analysis were conducted using Pyris Manager software.

#### **II.3.2. X-ray powder diffraction (XRPD)**

The solid state of the polymers, drug, physical mixtures and printed SODFs was characterized using a Bruker D8 Advance diffractometer (Bruker, USA) and the monochromatic Cu K $\alpha$ 1 radiation ( $\lambda\alpha = 1.5406 \text{ \AA}$ , 40 kV and 40 mA). The angular range of data recording was 2-80° 2 $\Theta$ , with a stepwise size of 0.02° and a speed of 0.1 s counting time per step, using LINXEYE detector 1D.

#### **II.3.3. Weight, dimensions and mechanical strength of the printed SODFs**

Weight of the SODFs was determined using a precision electronic balance Adventurer® (OHAUS, USA). Physical dimensions (height and diameter) and hardness were measured using a Sotax Multitest 50FT (Sotax AG, Switzerland). Measurements were carried out on 10 SODFs per printing batch and results were expressed as the mean value  $\pm$  standard deviation.

#### **II.3.4. Disintegration time of the printed SODFs**

Disintegration tests were performed on a disintegration apparatus (Sotax DT50, Sotax AG, Switzerland) with distilled water at 37°C according to the European Pharmacopeia guidelines [32]. For each printing batch, six SODFs were tested simultaneously. The disintegration time was reached when no residues were present on the bottom of the test basket. Results were reported as the mean value  $\pm$  standard deviation.

#### **II.3.5. Drug content of the printed SODFs**

For each formulation, three individual SODFs were dissolved in 100 mL of distilled water. Samples of the solutions were then diluted and the drug concentration was determined by ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) using a UHPLC-DAD system. It consisted of a Thermo Scientific™ Dionex™ UltiMate™ 3000 BioRS equipped with a WPS-3000TBRS autosampler and a TCC-3000RS column compartment set at 35°C (ThermoFisher Scientific, Waltham MA, USA). The system was operated using Chromeleon 7 software. An Accucore C18 column (2.6  $\mu$ m, 100  $\times$  2.1 mm) combined with a security guard ultra-cartridge (Phenomenex Inc., Torrance CA, USA) was used. An isocratic binary solvent system was utilized, consisting of water/formic acid (1%, v/v) as solvent A and acetonitrile/formic acid (1%, v/v) as solvent B (90%A, 10%B). The flow rate of the mobile phase was 1.5 mL/minute, and the injection volume was 50  $\mu$ L. Quantitative analysis of paracetamol in the SODFs was carried out using an external standard method. The calibration curve was constructed using 5 different standard levels in the concentration range 1-20 mg/L. The peak of paracetamol was monitored at 244 nm.

#### **II.3.6. Size Exclusion Chromatography – Multi Angle Light Scattering (SEC-MALS)**

The degradation of copovidone during the SLS process was assessed by analyzing both the raw polymer and the sintered KVA64 placebo SODF on SEC-MALS. The experiments were performed at 35°C on a Thermo Scientific Ultimate 3000 module equipped with a OHpak SBG Shodex column guard (50  $\times$  6 mm) and a SB-805-HQ Shodex column (300  $\times$  8 mm) connected in series in association with a miniDawn Treos laser light scattering detector having a 658-nm laser (Wyatt Technology Corp., Santa Barbara, CA, USA) and with a RID-6A refractive index

monitor (Shimadzu Corp., Kyoto, Japan). The eluent used was composed of a mixture of 0.15 M phosphate buffer and 1 M NaCl at pH = 7.4. The eluent was filtered using Durapore membrane filters of 0.1  $\mu\text{m}$  cut-off. Incremental refractive index ( $dn/dc$ ) value of 0.15 was used, as found in the literature [33]. The polymer samples (100  $\mu\text{L}$  injection volume at a concentration of 1  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) were eluted at a 1  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  flow rate. The data were analyzed using the Astra software (Wyatt Technology Corp., v6.1.1.17).

### **II.3.7. Drug release of the printed SODFs**

A dissolution test was carried out for SODFs containing paracetamol with a Pharma Test DT70 dissolution tester (Hainburg, Germany) using a paddle apparatus (European Pharmacopeia) [34]. For each formulation, three SODFs were randomly selected and individually placed in the dissolution vessels each containing 900 mL of 0.1 M HCl (sink condition) and stirred at 100 rpm and  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Samples were withdrawn automatically each 2 min and analyzed using a continuous flow through system attached to an 8 cell UV/Vis spectrophotometer Specord 250 (Analytik Jena, Germany) at a wavelength of 268 nm. Results were expressed as mean values with standard deviation.

## **III. Results & Discussion**

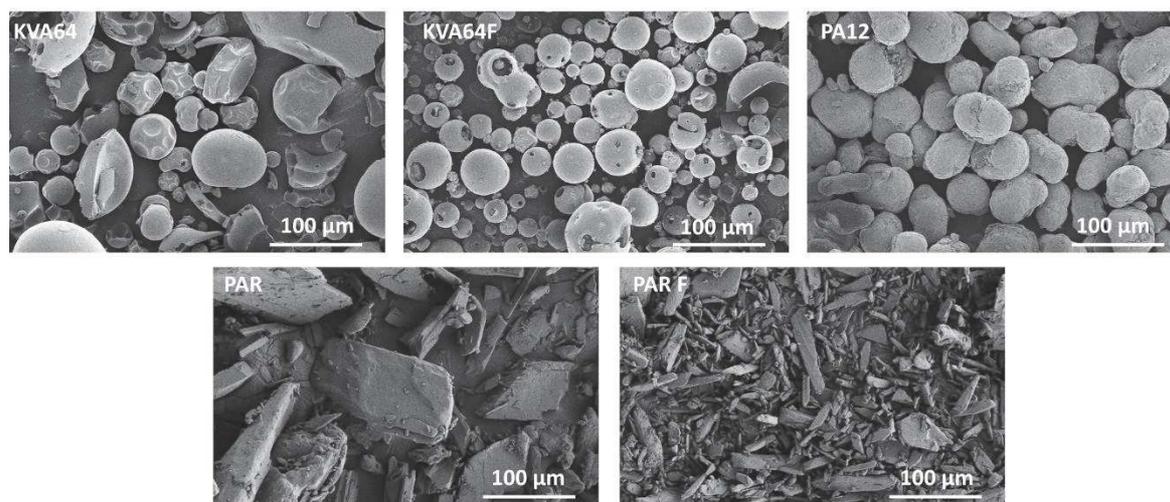
### **III.1. Physicochemical characterization of powders**

To achieve successful powder deposition and effective object densification in SLS, feedstock material should exhibit smooth flowability and good compactness. These properties are mainly governed by the shape and the particle size distribution of the particles [35]. It also seems necessary for the material to absorb at the wavelength of the laser beam so that it can acquire thermal energy for sintering [36].

Hence, prior to sintering, the physicochemical properties of the pharmaceutical polymers (particle shape, size distribution, flowability and compactness) were studied to assess their suitability for sintering and choose the appropriate material (KVA64, KVA64F or mixture of both grades) for the printing process. Formulations prepared with two grades of paracetamol were also evaluated to understand the impact of the drug's physicochemical characteristics on printability. Polyamide 12 was taken as a reference material. This type of nylon is by far the most widely used SLS polymer due to its historically recognized processability and relatively low cost compared to other materials [37]. This approach was already used [38], when filaments made with pharmaceutical polymers were compared to commercial filaments in terms of mechanical properties to predict their feedability on FDM.

#### **III.1.1. Particle morphology and size distribution**

The observation of particle morphology by SEM (Figure 2) showed that copovidone is in the form of hollow smooth spheres, more or less fragmented for both grades. On the other hand, polyamide 12 is composed of filled oval shaped particles. Both grades of paracetamol present particles with irregular morphologies. PAR particles are large and plate-like whereas PAR F particles are thin and needle-like. In SLS, spherical particles are highly recommended to improve both rheological performance [39] and packing behavior [40] which is in favor of copovidone particles.



**Figure 2.** SEM images for KVA64, KVA64F, PA12, PAR and PAR F powders.

Laser granulometry conducted with no jet pressure (0 bar) revealed the presence of particles' agglomerates, especially for KVA64F and PAR F and particle size was thus overestimated. At 2.4 bar, agglomerates were still present and brittle particles such as PAR broke which underestimated their particle size [41]. Therefore, an intermediate pressure of 1.2 bar, which simulates the normal conditions of powder handling and mixing, was chosen to disaggregate particles agglomerates with minimum breaking of the brittle particles. Laser granulometry (Table 3) revealed that KVA64 had a mean diameter of 71.5  $\mu\text{m}$  compared to the fine grade which presented a mean diameter of 26.0  $\mu\text{m}$ . PA12 was found to have a mean diameter of 63.7  $\mu\text{m}$ . Therefore, only PA12 and KVA64 were in the recommended particle size range (45 – 90  $\mu\text{m}$ ) for SLS [42]. Concerning the drug particles, PAR was over the recommended range (124.7  $\mu\text{m}$ ) and PAR F was below it (15.4  $\mu\text{m}$ ). It has been reported that coarse particles with high surface/volume ratio show poor compactness but easy flow whereas fine particles can expose better packing behavior but are difficult to handle as they have tendency to form very cohesive clusters due to the formation of high interparticular bonds [43]. Therefore, the optimal size should be intermediate, offering both good flowability and

appropriate compactness. As for Particle Size Distribution (PSD); KVA64, KVA64F and PA12 had respectively a span value of 2.16, 2.16 and 0.93 (Table 3). Therefore, the PSD was narrower for the reference powder compared to copovidone. Moreover, the incorporation of increasing rates of KVA64F or PAR F powder in the KVA64 mixtures, tended to decrease the mean diameter and widened the distribution (Table 3). On the other hand, the introduction of PAR particles at rising percentages in the KVA64 mixture, increased the mean diameter and widened the PSD.

**Table 3.** Mean particle size and span of the native powders and prepared mixtures.

| Powder                 | D [4,3] ( $\mu\text{m}$ ) | Span            |
|------------------------|---------------------------|-----------------|
| KVA64                  | 71.49 $\pm$ 0.96          | 2.16 $\pm$ 0.03 |
| KVA64F                 | 26.00 $\pm$ 0.15          | 2.16 $\pm$ 0.02 |
| PA12                   | 63.66 $\pm$ 0.29          | 0.93 $\pm$ 0.04 |
| PAR                    | 124.66 $\pm$ 4.49         | 3.34 $\pm$ 0.02 |
| PAR F                  | 15.40 $\pm$ 0.12          | 2.25 $\pm$ 0.02 |
| 90% KVA64 / 10% KVA64F | 64.20 $\pm$ 2.94          | 2.42 $\pm$ 0.06 |
| 80% KVA64 / 20% KVA64F | 56.84 $\pm$ 0.76          | 2.63 $\pm$ 0.03 |
| 70% KVA64 / 30% KVA64F | 51.44 $\pm$ 0.37          | 2.84 $\pm$ 0.02 |
| 90% KVA64 / 10% PAR    | 81.91 $\pm$ 0.28          | 2.32 $\pm$ 0.01 |
| 80% KVA64 / 20% PAR    | 88.87 $\pm$ 3.31          | 2.59 $\pm$ 0.05 |
| 70% KVA64 / 30% PAR    | 92.46 $\pm$ 1.89          | 2.84 $\pm$ 0.04 |
| 90% KVA64 / 10% PAR F  | 68.28 $\pm$ 1.65          | 2.28 $\pm$ 0.02 |
| 80% KVA64 / 20% PAR F  | 63.20 $\pm$ 2.26          | 2.54 $\pm$ 0.06 |
| 70% KVA64 / 30% PAR F  | 58.38 $\pm$ 0.70          | 2.77 $\pm$ 0.05 |

D [4,3]: mean particle size.

### III.1.2. Study of flowability and compactness

Bulk density was chosen as an indicator of compactness since no tapping nor compression was involved in the printing but only a recalibration of the powder tanks was realized. Flowability was assessed by the determination of the Hausner ratio (HR) and confirmed by the measurement of the angle of repose (AOR). This latter technique was not applicable in all the cases due to the electrostatic character of copovidone, especially when fine particles were incorporated. Study of powder flowability and packing behavior (Table 4) evidenced the low bulk density (0.38 g / cm<sup>3</sup>) and the fair flow (HR = 1.25 and AOR = 37.7°) of KVA64. KVA64F is three times lighter (0.12 g / cm<sup>3</sup>) and has a very poor flow (HR = 1.57). On the other hand, PA12 is denser (0.48 g / cm<sup>3</sup>) and flows more easily (HR = 1.19 and AOR

= 34.0). These results are not in agreement with previous studies stating that powders presenting high PSD are more compact and therefore exhibit higher values of bulk and tapped densities [44]. This indicates that PSD seems not enough to predict the packing behavior of powders.

Mixtures based on the two grades of Kollidon® VA64 were prepared to obtain a more compact material by the effect of percolation of small particles between larger ones. This method derives from the Furnas Model [45] that aims to enhance powder packing density by adding fine particles of discrete diameters so they can pass through the voids of known sizes between the coarse particles. This approach generates a multimodal size distribution and effectively improves with a fine to coarse size ratio of 1/7 for spherical particles [46]. However, Kollidon® VA64 blends exposed a Gaussian distribution (Supplementary data: Figure 1) and a size ratio of 1/3 between KVA64F and KVA64 (Table 3). Therefore, the improvement of compactness was not achieved and bulk densities of mixtures were even lower.

**Table 4.** Bulk density, tapped density, Hausner ratio, angle of repose and flow property of the native powders and prepared mixtures.

| <b>Powder</b>                     | <b>BD (g/cm<sup>3</sup>)</b> | <b>TD (g/cm<sup>3</sup>)</b> | <b>HR</b>      | <b>AOR (°)</b>  | <b>Flow property *</b> |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|-----------------|------------------------|
| <b>KVA64</b>                      | 0.38 ± 0.00                  | 0.48 ± 0.01                  | 1.25 ±<br>0.02 | 37.73 ±<br>0.93 | Fair                   |
| <b>KVA64F</b>                     | 0.12 ± 0.00                  | 0.19 ± 0.01                  | 1.57 ±<br>0.10 | /               | Very poor              |
| <b>PA12</b>                       | 0.48 ± 0.01                  | 0.58 ± 0.01                  | 1.19 ±<br>0.04 | 34.00 ±<br>0.17 | Good                   |
| <b>90% KVA64 / 10%<br/>KVA64F</b> | 0.35 ± 0.01                  | 0.43 ± 0.00                  | 1.24 ±<br>0.02 | 39.17 ±<br>1.62 | Fair                   |
| <b>80% KVA64 / 20%<br/>KVA64F</b> | 0.30 ± 0.01                  | 0.40 ± 0.00                  | 1.33 ±<br>0.05 | /               | Passable               |
| <b>70% KVA64 / 30%<br/>KVA64F</b> | 0.26 ± 0.01                  | 0.35 ± 0.01                  | 1.36 ±<br>0.02 | /               | Poor                   |
| <b>90% KVA64 / 10%<br/>PAR</b>    | 0.34 ± 0.00                  | 0.49 ± 0.01                  | 1.43 ±<br>0.03 | 36.84 ±<br>0.06 | Fair                   |
| <b>80% KVA64 / 20%<br/>PAR</b>    | 0.34 ± 0.00                  | 0.51 ± 0.01                  | 1.50 ±<br>0.03 | 39.67 ±<br>0.55 | Fair                   |
| <b>70% KVA64 / 30%<br/>PAR</b>    | 0.34 ± 0.00                  | 0.52 ± 0.01                  | 1.53 ±<br>0.03 | 40.67 ±<br>0.97 | Fair                   |

|                                  |             |             |                |   |                 |
|----------------------------------|-------------|-------------|----------------|---|-----------------|
| <b>90% KVA64 / 10%<br/>PAR F</b> | 0.31 ± 0.01 | 0.48 ± 0.00 | 1.56 ±<br>0.04 | / | Very poor       |
| <b>80% KVA64 / 20%<br/>PAR F</b> | 0.28 ± 0.00 | 0.49 ± 0.01 | 1.79 ±<br>0.04 | / | Very, very poor |
| <b>70% KVA64 / 30%<br/>PAR F</b> | 0.26 ± 0.00 | 0.49 ± 0.02 | 1.85 ±<br>0.06 | / | Very, very poor |

BD: bulk density, TD: tapped density, HR: Hausner ratio, AOR: angle of repose.

\*Classification according to the European Pharmacopeia [31]

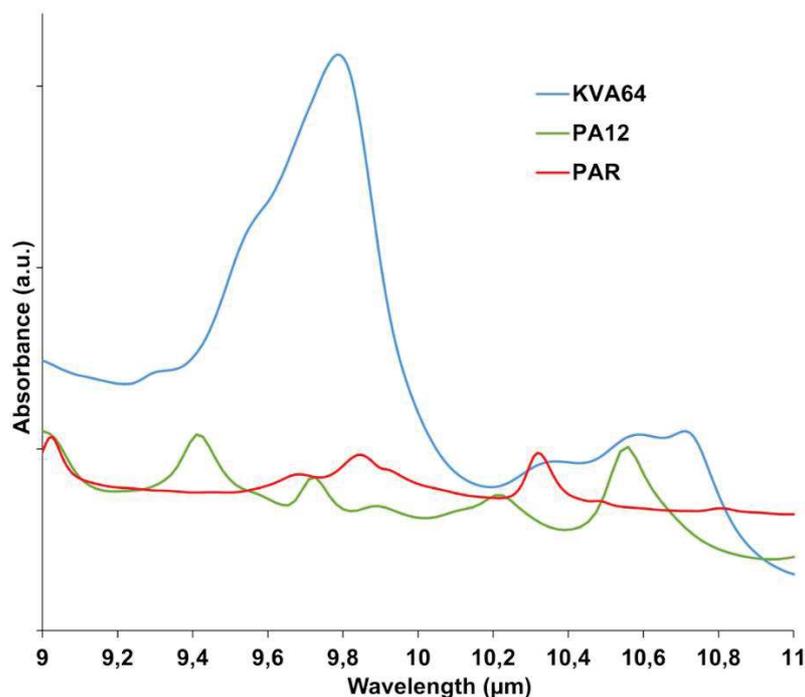
Mixtures of KVA64 and PAR presented a similar bulk density (0.34 g/cm<sup>3</sup>) and were less dense than KVA64 alone. In general, mixtures of particles with different shape (spherical copovidone and irregular paracetamol) are known to generate more interparticular pores which decreases compactness [47]. Interesting to note that although it was visible to the naked eye that those formulations presented acceptable flowability, the HR calculated indicated a poor or even very poor flow property. This can be explained by the fragmentation of the large brittle particles of PAR into smaller ones during tapping which overestimated the value of tapped density and Hausner ratio. The measured AOR increased with the percentage of PAR but the flow property remained fair for the three formulations which confirms the visual assessment. Moreover, incorporation of increasing amounts of PAR F to KVA64 reduced drastically the bulk density. The flow property was also highly affected reaching a HR value of 1.85 for the mixture 70% KVA64 / 30% PAR F due to the relatively low particle size of this grade of paracetamol.

Nevertheless, this conducted method to evaluate the rheological performance and the compactness of the feedstock lacks of accuracy because in a SLS printer the powder is rather spread over the printing bed layer by layer than deposited as bulk [26]. Consequently, this approach widely used for powders intended for tablet compression, may only partially allow predicting the behavior of the powder in a sintering machine.

### III.1.3. Infrared absorbance

Absorption of the polymer at the wavelength of the used laser has to be considered in SLS. The material should absorb enough so that it can acquire thermal energy which allows the sintering process. On the other hand, absorption should not be excessive, otherwise thermal degradation would occur [36]. Analysis of the FTIR spectra (Figure 3) at the region of the laser wavelength evidenced a broad halo of absorbance ranging from 10.2 to 11 μm for Kollidon® VA64, and a more distinguishable peak at 10.6 μm for polyamide 12 as previously reported

[48]. That region matches the fingerprint IR region (bending and stretching vibrations) in which the majority of the polymers absorb since they are constituted of aliphatic compounds (C-H).



**Figure 3.** FTIR spectra of KVA64, PA12 and PAR from 9 to 11  $\mu\text{m}$ .

Paracetamol do not absorb at the laser's wavelength, thus no peak was observed at 10.6  $\mu\text{m}$  (Figure 3). Therefore, the drug does not enhance the absorbance of KVA64 but rather decreases it when it is formulated with the polymer (Supplementary data: Figure 2).

### III.2. Printing of SODFs

Although the physicochemical characterization demonstrated less favorable properties of copovidone for sintering than polyamide 12 (lower flowability, reduced compactness and less absorbance at the laser's wavelength). The unique way to assess the "sinterability" of copovidone was to try the two different grades, mixtures and formulations directly in the printer. Prior to sintering, the ability of the powders to form a flat layer on the first passage of the recoater blade was evaluated (Table 5). The powders that passed the test were: PA12, KVA64, mixtures of the two grades and the mixtures of KVA64 and PAR. As for KVA64F and the formulations of KVA64 and PAR F, they exhibited a non-flat layer of powder at the first try (Table 5). The formation of a flat layer was then achieved after filling the crevasses with powder and repeating the recoating. However, during the preheating phase and after multiple layer depositions, powders with passable flowability or less could not maintain the required flat layer. Because of the discontinuous layer of powder, the laser beam diffracted and did not sinter the

particles according to the pre-established design. This demonstrates that poor flowability could hinder the sintering process at its first step by preventing the formation of a continuous layer of powder able to be sintered. From these results it can be concluded that a Hausner ratio inferior to 1.25 and/or an angle of repose inferior to 40° seem to be necessary to achieve a proper powder deposition and ensure an effective printing on SLS. This recommended HR value has been also confirmed by an anterior study [49]. Thus, Hausner ratio and angle of repose seem to be very interesting tools for screening suitable pharmaceutical materials for SLS applications in the future. Important to highlight that these recommendations may be only applicable to this model of SLS machine and should be re-evaluated with other printers especially equipment using a different spreading system such as a roller instead of a blade [50].

After several preliminary tests to set the optimal printing parameters (Table 2), each of KVA64, 90% KVA64 / 10% KVA64F and the formulations prepared with PAR proved to be printable (Table 5).

**Table 5.** Flat layer formation and printability of the native powders and prepared mixtures.

| <b>Powder</b>                 | <b>Flow property</b> | <b>Flat layer at the 1<sup>st</sup> attempt</b> | <b>Printability</b> |
|-------------------------------|----------------------|---|---------------------|
| <b>KVA64</b>                  | <b>Fair</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>KVA64F</b>                 | Very poor            | NO  | NO                  |
| <b>PA12</b>                   | <b>Good</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>90% KVA64 / 10% KVA64F</b> | <b>Fair</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>80% KVA64 / 20% KVA64F</b> | Passable             | YES   | NO                  |
| <b>70% KVA64 / 30% KVA64F</b> | Poor                 | YES   | NO                  |
| <b>90% KVA64 / 10% PAR</b>    | <b>Fair</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>80% KVA64 / 20% PAR</b>    | <b>Fair</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>70% KVA64 / 30% PAR</b>    | <b>Fair</b>          | YES   | <b>YES</b>          |
| <b>90% KVA64 / 10% PAR F</b>  | Very poor            | NO  | NO                  |
| <b>80% KVA64 / 20% PAR F</b>  | Very, very poor      | NO  | NO                  |
| <b>70% KVA64 / 30% PAR F</b>  | Very, very poor      | NO  | NO                  |

Concerning the KVA64 absorbance, it was enough to ensure the sintering process. For the majority of polymers, absorbance enhances with increasing the laser wavelength [36]. That explains the capacity of Kollidon® VA64 to sinter with a CO<sub>2</sub> laser ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ) and not with a blue diode laser ( $\lambda = 445 \text{ nm}$ ) [8]. In this study, the required energy density for sintering was higher for the pharmaceutical polymer (scan speed at 25 000 pps) than for the reference material (scan speed at 45 000 pps) (Table 2). The energy density (amount of energy transmitted by surface unit) is inversely proportional to the scan speed [51]. Thus, a lower scan speed is associated with a higher energy density. This demonstrated a potential compensation of a low absorbance by a high sintering energy.

### III.3. Characterization of the printed SODFs

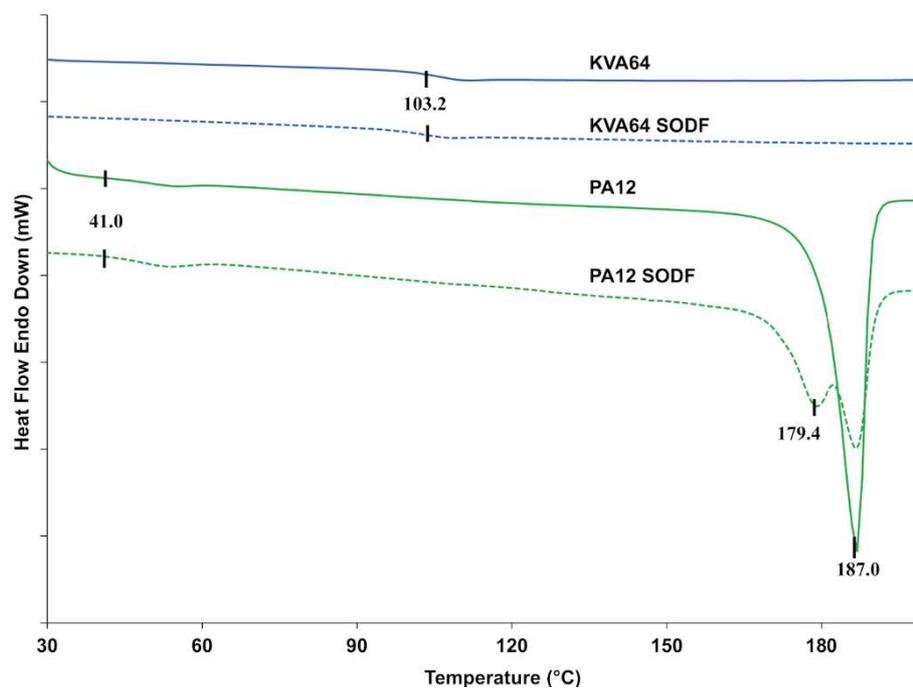
#### III.3.1. Differential scanning calorimetry

DSC analysis of copovidone powder (Figure 4a) did not reveal a melting peak but only a point of inflection corresponding to the glass transition temperature ( $T_g = 103 \text{ }^\circ\text{C}$ ), which is in agreement with the supplier data. These results indicate that the polymer is in an amorphous state. The curve for the KVA64 SODFs was similar indicating that sintering did not modify the plasticity of the polymer. Polyamide 12 is a semi-crystalline polymer and showed a distinctive endothermic peak characteristic of the melting temperature at  $187 \text{ }^\circ\text{C}$  and a glass transition at  $41 \text{ }^\circ\text{C}$  (Figure 4a). SODFs produced with PA12 showed besides a  $T_g$  at  $41 \text{ }^\circ\text{C}$ , two peaks around  $187 \text{ }^\circ\text{C}$ . This is probably due the rapid cooling of the SODF's external surface compared to the core, resulting in a heterogeneous crystallization.

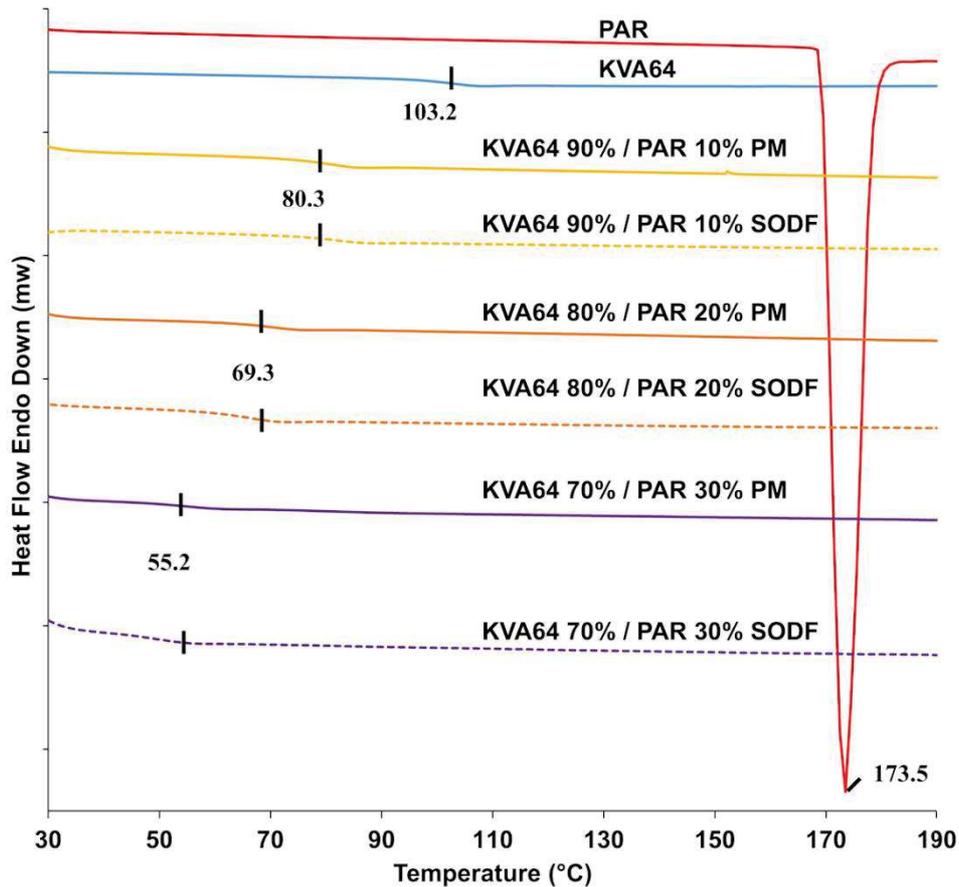
From the DSC curve showed in Figure 4a, it appears that copovidone does not endure solid state transition unlike polyamide 12 which recrystallization is mainly influenced by the post-sintering cooling rate. This may constitute an advantage for amorphous polymers like Kollidon® VA64, since crystallization is an important determinant of shrinkage and dimension inaccuracy [52].

Figure 4b shows an endothermic peak for paracetamol at  $173 \text{ }^\circ\text{C}$  which corresponds to its melting point. However, this melting peak was not found in the different mixtures. This suggests that an amorphization of paracetamol occurs during the first DSC heating cycle conducted up to  $200 \text{ }^\circ\text{C}$  to remove the thermal history of copovidone. During this first thermal scan, paracetamol seems to dissolve into the molten polymer explaining the absence of its characteristic melting peak in the second thermal scan. The DSC curve in the second heating cycle does not reflect the original solid state of the drug but rather its state in the solid amorphous dispersion formed *in situ*. Consequently, physical mixtures and sintered SODFs

were indistinguishable from each other on DSC as both appear amorphous with a similar T<sub>g</sub> (Figure 4b). An anterior study reported the limitations of DSC to study the solid state of drugs which can lead to inaccurate conclusions [53]. Hence, thermal analysis should be coupled to another technique such XRPD for a proper and complete characterization of the solid state.



(a)



(b)

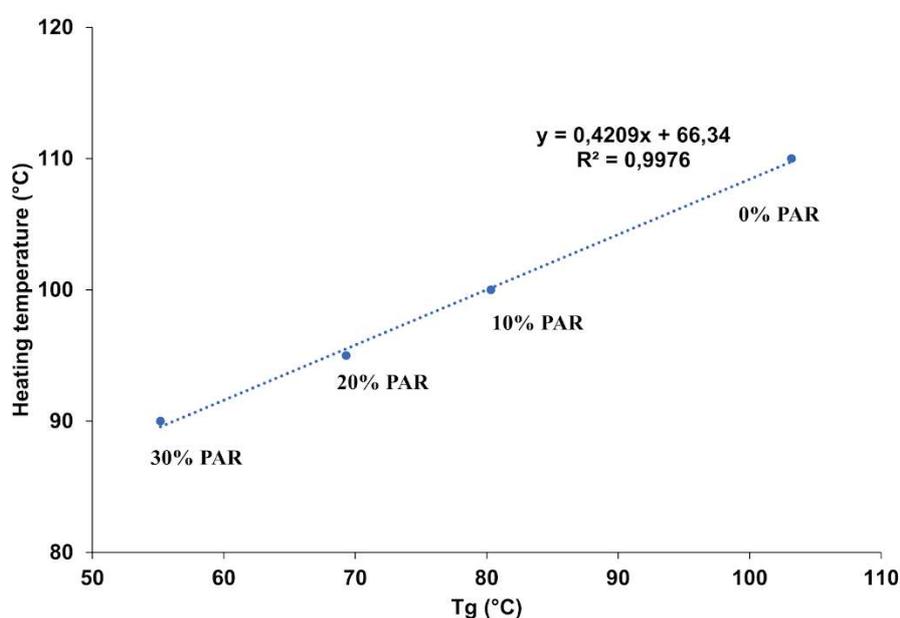
**Figure 4.** DSC curves: (a) KVA64 and PA12 before and after sintering (b) KVA64, paracetamol, physical mixtures and sintered SODFs.

Figure 4b shows that glass transition temperatures are shifted to lower temperatures in both, mixtures and SODFs: 80 °C, 69 °C and 55 °C, respectively for 10% PAR, 20% PAR and 30% PAR. This evidences the plasticizing effect of paracetamol, which has already been demonstrated in HME [47].

The optimal heating temperature is highly correlated to the thermal properties of the polymer. For KVA64, it is set slightly above its glass transition temperature unlike PA12 that needs to be heated at a lower temperature than its melting point (Table 2). This printing parameter was found to be critical for the smooth running of the process as it minimizes the amount of energy required by the laser and also reduces the thermal gradient between surface temperature and sintering temperature. As previously demonstrated by Goodridge *et al.* [5], when bed temperature was too low edges of the sintered layers curled and were trained by the recoating blade at its passage which prevented the binding between the superimposed sintered layers. Likewise, at high bed temperature, surrounding powder became hard and could form a

“powder cake” which also affected the rheological behavior of particles. Therefore, the temperature that guaranteed the printing of all 36 SODFs with minimum defects (no curling or powder cake) reproducibly was qualified as optimal.

Moreover, incorporation of paracetamol had a beneficial effect by lowering the optimal heating temperature which is mainly attributed to the plasticizer effect of paracetamol. Figure 5 demonstrates the existence of a linear relationship between the T<sub>g</sub> of physical mixtures and the optimal heating temperature ( $R^2 = 0.9976$ ). This suggests an interesting method to predict the optimal heating temperature for mixtures of amorphous polymers and drugs. However, those results may be specific to KVA64 and paracetamol. Hence, further studies should be conducted to assess the replicability of this method with other polymers and/or drugs.

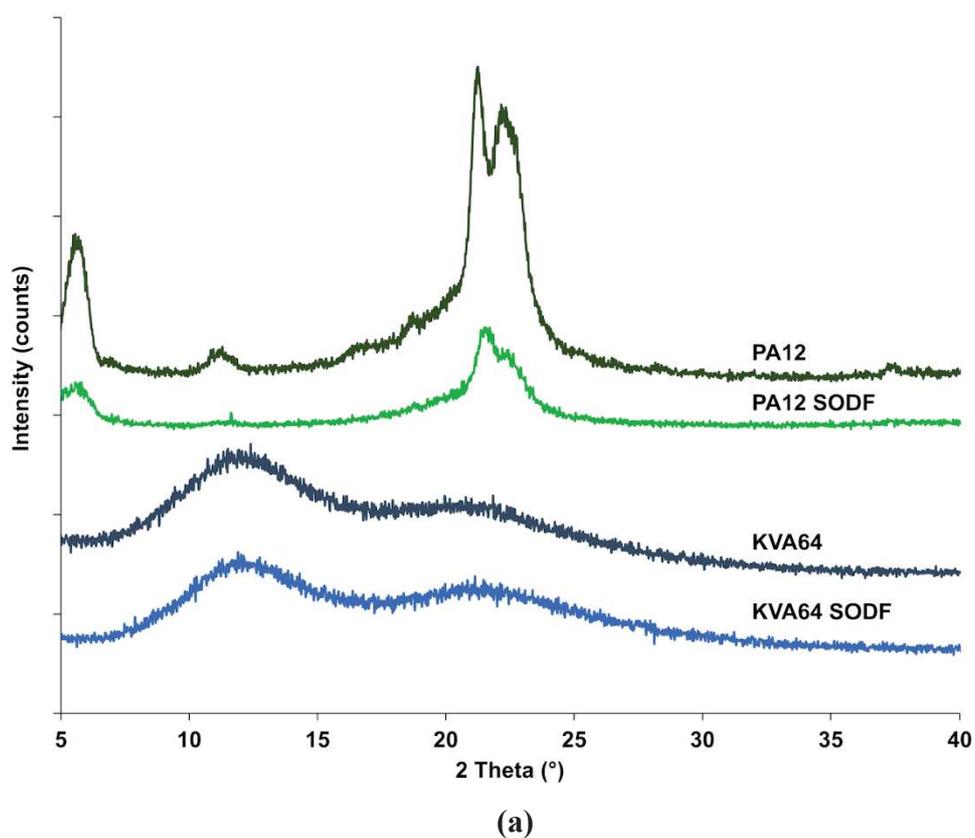


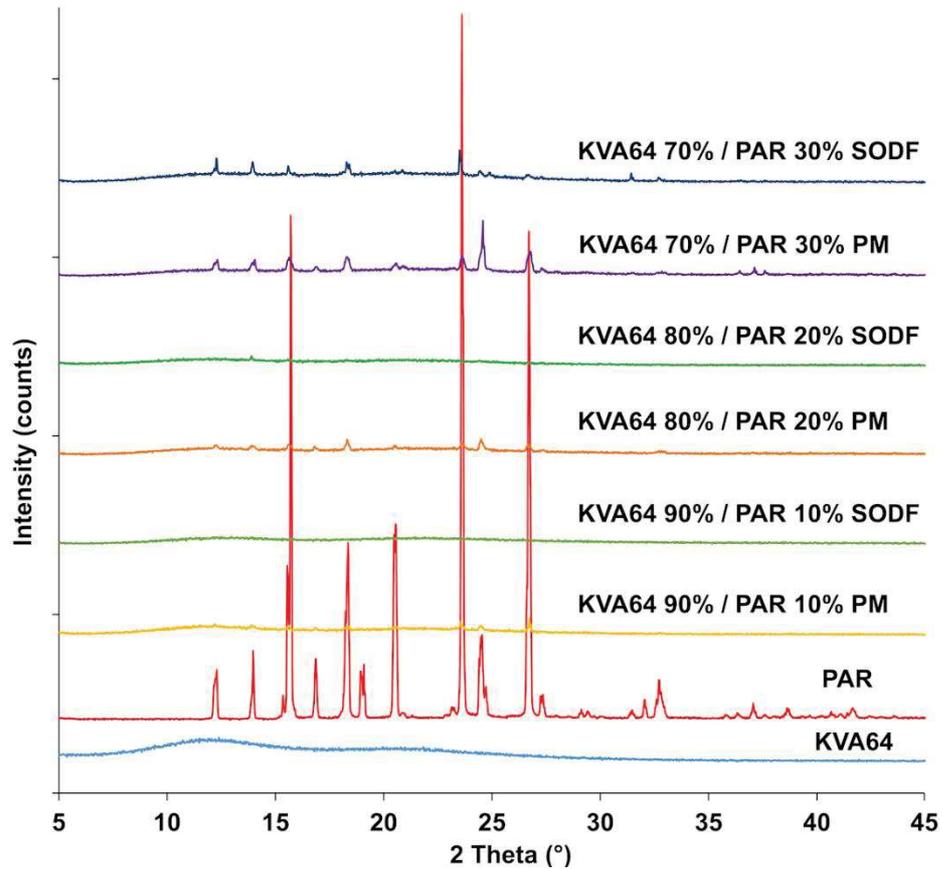
**Figure 5.** Evolution of optimal heating temperature in function of glass transition temperature.

### III.3.2. XRPD

X-ray powder diffraction (Figure 6a) confirmed that Kollidon® VA64 is amorphous and it does not crystallize after sintering, since no crystalline peaks were distinguished after the process. The X-ray diffractogram of polyamide 12 (Figure 6a) shows characteristic diffraction peaks at 5.7°, 11.3°, 21.3° and 22.4° which are distinctive of a more ordered crystalline structure. Diffractogram of SODFs produced with polyamide 12 exhibited the same distinctive peaks but with a reduced intensity. This can be attributed to a decrease in crystallinity due to the sintering process that does not allow optimal crystallization upon rapid cooling. Those results corroborate the observations made by the DSC analysis.

X-ray diffractogram (Figure 6b) of the drug evidenced its distinct crystalline state, exhibiting an XRPD pattern in agreement with the standard JCPDS n° 15-3905 of paracetamol in the form-I (JCPDS: Joint Committee on Powder Diffraction Standards). Those characteristic paracetamol peaks were also present in the physical mixtures and their intensity increased with the proportion of drug present. In the sintered SODFs (Figure 6b), the crystalline peaks are reduced or even disappeared at low drug loadings (10% and 20%) indicating the amorphization of the paracetamol when it is dissolved into the molten polymer. This confirms the ability of SLS to produce solid amorphous dispersions [7,17,18]. However, the XRPD analysis of the formulation 70% KVA64 / 30% PAR shows that only partial amorphization occurred and the drug remained essentially crystalline which is in agreement with previous findings that suggests that high drug loadings hinder amorphization in SLS[10].



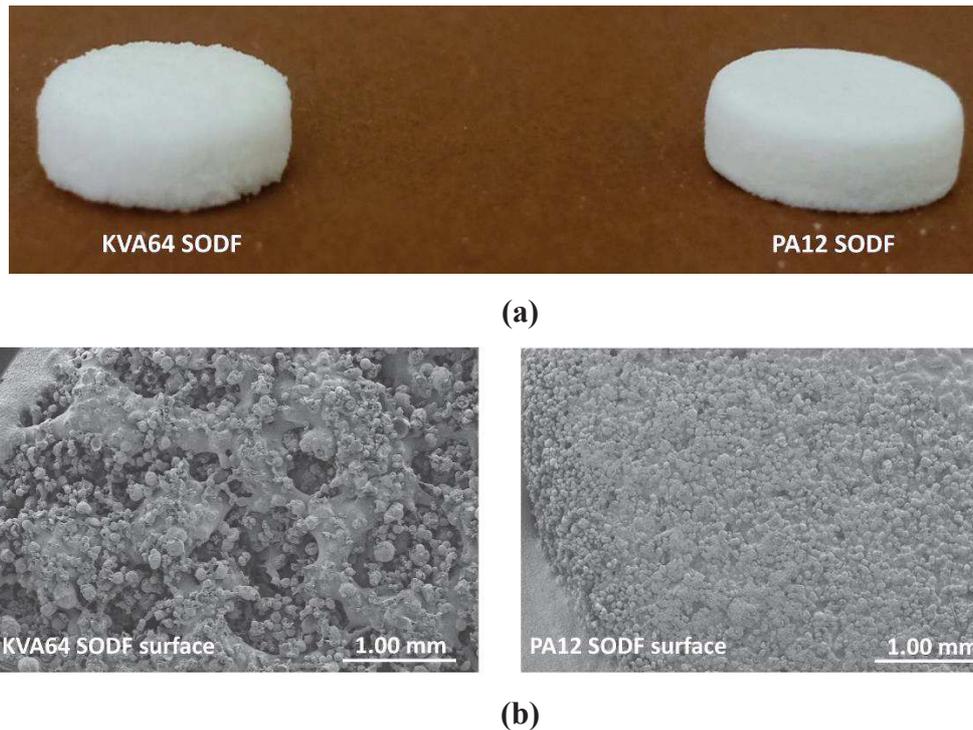


(b)

**Figure 6.** XRPD patterns: (a) KVA64 and PA12 before and after sintering (b) KVA64, paracetamol, physical mixtures and sintered SODFs.

### III.3.3. Properties of the printed SODFs

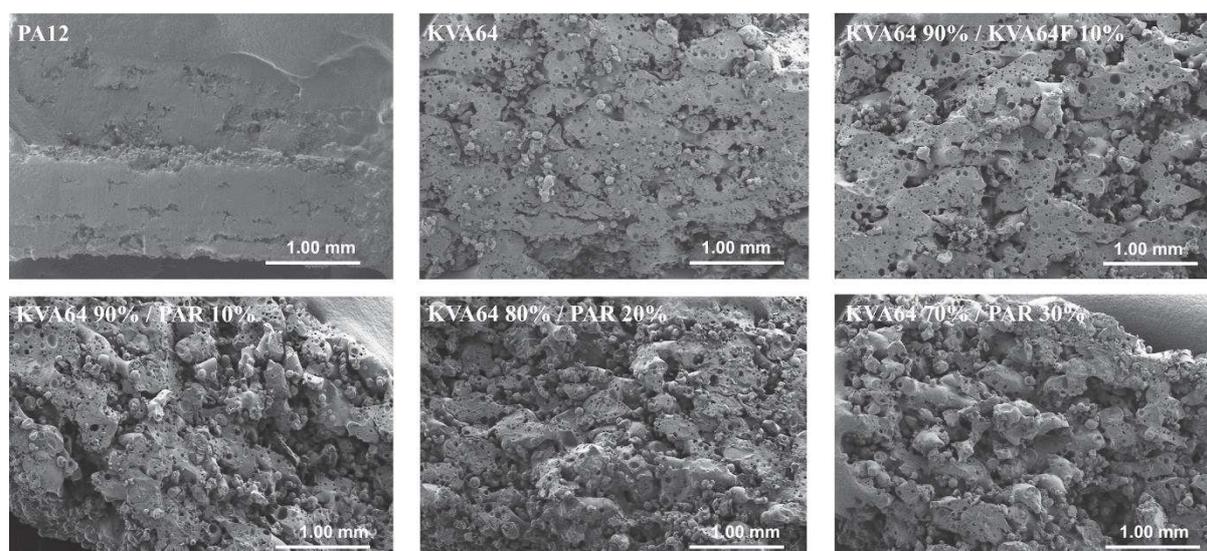
In general, SODFs produced with copovidone (KVA64 and other printable mixtures) were visually assessed of inferior quality than those printed with PA12 (Figure 7a). The rough surfaces and the less accurate shape of copovidone's SODFs were mainly due to the presence of larger proportion of coarse particles and especially when paracetamol was added (Supplementary data: Figure 1). SEM images of the SODF surfaces (Figure 7b) showed the presence of non-sintered particles around both SODFs, which explains the powdery aspect of the SODFs. Besides, they confirmed the macroscopic observations demonstrating that the PA12 SODFs were more regular on their surface than the KVA64 SODFs. These visual defects may weaken treatment compliance, but the powdery aspect of the sintered SODFs reminds more of the SODFs produced by more classical manufacturing processes such direct compression, comparing to SODFs obtained by FDM [19].



**Figure 7.** General aspect of KVA64 and PA12 SODFs printed at optimal parameters: (a) Images of the SODFs, (b) SEM images of the SODF surfaces (Magnification x30).

The observation of the vertical sections of printed SODFs on SEM (Figure 8) permitted to appreciate their pore structure. KVA64 SODFs exposed a higher porosity compared to PA12 SODFs, which appeared much denser. Furthermore, SODFs printed with the mixture KVA64 90% / KVA64F 10% presented an increased porosity compared to the KVA64 SODFs (Figure 8). The same observations can be made for SODFs printed with the mixtures of KVA64 and PAR. This could be explained by the reduction of compactness after the addition of fine particles of copovidone or paracetamol powder as the decrease in the bulk density values demonstrated (Table 4). Low compactness of powder is associated with a decrease in thermal absorptivity which results in a poor densification of the printed part and an increase of porosity [26]. Moreover, for the case of paracetamol the reduced density can be correlated to its non-absorbance at 10.6  $\mu\text{m}$ . Even though Fina *et al.* [7] reported that high loadings of paracetamol are associated with less porosity, the use of a different polymer, a different laser beam and other printing parameters, makes this study not comparable to the work here presented. Since the particles of paracetamol do not absorb at the laser's wavelength, they are not melted by thermal absorptivity but rather by thermal conductivity which is also known to be affected by poor packing behaviour [54]. Likewise, paracetamol which has a higher melting point (173  $^{\circ}\text{C}$ ), does

not dissolve completely into the rubbery polymer and part of the drug remains unmodified especially when it is highly loaded as the partial amorphization observed on XRPD proves it (Figure 6). Consequently, the non-melted particles of paracetamol space up the particles of copovidone and hinder the formation of a continuous melting pool which increases the porosity. Nonetheless, SEM images (Figure 8) did not allow to distinguish a difference in porosity between the different mixtures of KVA64 and PAR, which could be associated to their similar compactness ( $BD = 0.34 \text{ g/cm}^3$ ).



**Figure 8.** SEM images of the SODFs vertical sections (Magnification x30).

Concerning SODF's size, SODFs printed with KVA64 and its mixtures, exceeded the input dimensions by 20 – 30 % (Table 5). At the opposite, SODFs printed with PA12 were matching more the established CAD's design. This could be explained by the presence of coarse particles that exceed the layer thickness input on the G-code, resulting in an overall height superior to the designed value. A previous study [55] established that a D90 (diameter where 90 % of the distribution has a smaller particle size) much smaller than the layer thickness is a preliminary requirement suitable for SLS, which was not satisfied in the case of KVA64 and its mixtures.

The weight of SODFs sintered with copovidone varied from 183 to 200 mg (Table 6). We can notice that the introduction of paracetamol in the formulations decreases the SODF weight which can be correlated to the lower compactness of the mixtures compared to pure KVA64.

Regarding SODF's hardness (Table 6), PA12 SODFs were ductile and did not break when submitted to an increasing horizontal force but only deformed. As their hardness often exceeded the machine superior limits. Oppositely, KVA64 SODFs were brittle and exhibited a mean hardness of 89.3 N. Here, the solid state of the polymer is determinant with objects printed with semi-crystalline polymers such as polyamide 12 exhibiting better mechanical properties [56]. Moreover, SODFs printed with 90% KVA64 / 10% KVA64F presented similar hardness than KVA64 SODFs (Table 6) whereas the hardness of SODFs containing paracetamol was considerably reduced (almost 50%). This could be due to a poor interparticular cohesion, which resulted from an increased porosity as explained above.

All SODFs disintegrated in less than 15 min (Table 6) which is in agreement with the recommended disintegration time for uncoated tablets by the European Pharmacopeia [57]. Disintegration times were lower when paracetamol was included, and disintegration accelerated with the drug loading. During the disintegration assay, SODFs containing copovidone gelled and eroded in block until complete dissolution. In SODFs printed with both KVA64 and PAR, the drug that was not dispersed into the molten polymer dissolved in the water during the disintegration assay and created channels disaggregating the SODF into many fragments which gelled and eroded individually. The decrease in disintegration time could also be correlated to the increased porosity of SODFs and low compactness of the powders.

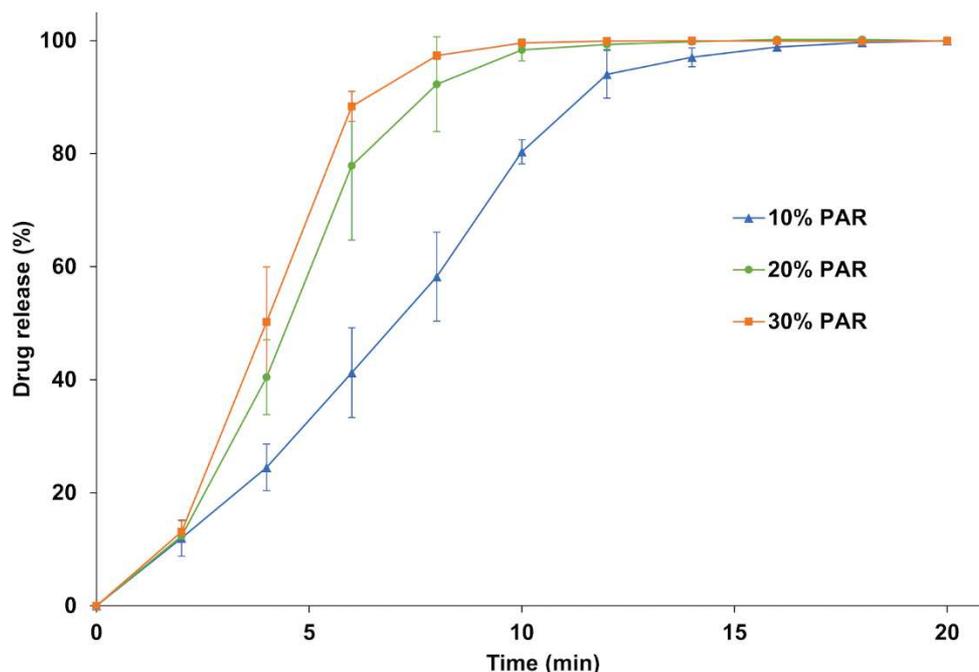
The possibility of drug degradation due to the considerably high energy of the CO<sub>2</sub> laser was a major concern for this study. UHPLC analysis of SODFs printed with KVA64 and PAR at different loadings, revealed only one peak corresponding to the paracetamol at a retention time of 1.26 min. Drug content was also evaluated and the results (Table 6) were in agreement with the theoretical percentages of paracetamol (10 %, 20% and 30%). This proves that the CO<sub>2</sub> laser did not denature paracetamol at the applied printing parameters (scan speed set at 25 000 pps and laser power set at 25 %). More drastic printing conditions associated with a higher sintering energy could however degrade the drug. Hence, printing parameters should be optimized to ensure sintering while preserving the integrity of the drug. Moreover, SEC-MALS analysis revealed no difference in average molecular weight between the copovidone present in the native powder and the polymer contained in the sintered KVA64 placebo SODF (data not shown). This demonstrates that the polymer was not degraded by the sintering process, making it a safe and suitable polymeric carrier for pharmaceutical applications intended by CO<sub>2</sub> laser sintering.

**Table 6.** Dimensions, weight, hardness, disintegration time and drug content of printed SODFs.

| SODF          | PA12          | KVA64         | 90% KVA64<br>10% KVA64F | 90% KVA64<br>10% PAR | 80% KVA64<br>20% PAR | 70% KVA64<br>30% PAR |
|---------------|---------------|---------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>T (mm)</b> | 3.20 ± 0.02   | 4.15 ± 0.09   | 4.08 ± 0.20             | 3.99 ± 0.14          | 3.72 ± 0.06          | 3.76 ± 0.09          |
| <b>D (mm)</b> | 10.00 ± 0.12  | 10.51 ± 0.20  | 10.44 ± 0.08            | 10.60 ± 0.11         | 10.52 ± 0.13         | 10.50 ± 0.12         |
| <b>W (mg)</b> | 196.00 ± 6.33 | 200.80 ± 4.66 | 192.90 ± 9.05           | 188.40 ± 2.63        | 183.80 ± 3.65        | 184.80 ± 1.99        |
| <b>H (N)</b>  | > 500         | 89.32 ± 12.94 | 85.57 ± 9.48            | 55.59 ± 4.28         | 47.93 ± 7.19         | 47.18 ± 4.36         |
| <b>DT (s)</b> | /             | 328.0 ± 67.0  | 262.0 ± 39.0            | 223.0 ± 8.1          | 134.0 ± 6.6          | 119.0 ± 5.0          |
| <b>DC (%)</b> | /             | /             | /                       | 10.03 ± 0.82         | 20.18 ± 0.75         | 29.81 ± 0.49         |

T: thickness – D: diameter – W: weight - H: hardness – DT: disintegration time – DC: drug content

Dissolution tests (Figure 9) were carried out to evaluate the dissolution rate of the SODFs printed with KVA64 / PAR depending on the drug loading. For all three formulations, 85% of drug release was achieved within 15 min which make these SODFs suitable for immediate release according to the guidelines of the European Medicines Agency [58]. The dissolution rate increased with drug loading and evolved in the sense of disintegration time. Complete dissolution was achieved at 12, 14 and 18 min respectively for 30%, 20% and 10% of paracetamol. The drug release rate from amorphous solid dispersions prepared with copovidone was previously demonstrated to be controlled solely by the polymer erosion mechanism [59]. Hence, by augmenting drug loading, the disintegration rate increases, exposing a larger surface area to the dissolution medium which increases the erosion rate and accelerates drug release. Also, by reducing the proportion of KVA64, viscosity of the medium decreases which may accelerate erosion and drug release [6,60,61].



**Figure 9.** Dissolution profile of the SODFs sintered with KVA64 & PAR at different loadings.

#### IV. Conclusions

In this study, the production of solid oral dosage forms with copovidone and paracetamol by SLS using a CO<sub>2</sub> laser was demonstrated for the first time. The ability of KVA64 to absorb at the laser's wavelength (10.6 μm) make it suitable for SLS and the addition of an absorbance enhancer was not necessary. Furthermore, UHPLC analysis confirmed that no drug degradation occurred during sintering despite the relatively high power of the laser. This opens a new area of research in the use of this type of printer for the preparation of SODFs. However, more thermosensitive drugs could be affected by the CO<sub>2</sub> laser and their degradation should be evaluated in further studies.

Flowability was found to be critical for the process and was mainly dependent on the morphology and granulometry of the particles. Hence, in the preparation of formulations for SLS, not only the grade of polymer (KVA64) has to be chosen correctly but also the grade of the API (PAR). Mixtures of KVA64 and PAR presented lower compactness compared to the reference material (PA12), which resulted in mediocre mechanical properties. However, if high density is usually preferable for printed parts intended for engineering, presence of porosity is more interesting for pharmaceutical applications especially for modulation of drug release. The percentage of drug was proven to have an impact on the sintering process by lowering the

heating temperature of the powder due to the plasticizer effect of paracetamol. Different drug loadings also influenced the SODF properties, especially drug release.

Overall, Kollidon® VA64 has potential in 3D printing techniques and this aptitude could be considerably boosted for SLS when powder particles are matching the morphological and rheological requirements for the technology: adequate particle shape, size distribution and most important, a good flowability. This confirms that critical quality attributes of raw materials need to be rethought with the advent of new pharmaceutical production processes like additive manufacturing. In order to facilitate the establishment of the SLS technology in the pharmaceutical landscape, future studies would be encouraged to explore further the material-process relationship and to optimize the feedstock's printability with physical modifications. Nevertheless, this study suggests some predictive tools for the "sinterability" of polymeric excipients: measurement of the absorbance at the laser's wavelength, evaluation of the compactness using bulk density and study of flowability by calculation of Hausner ratio and angle of repose. This demarche is interesting since no GMP certified SLS machine nor pharmaceutical grade feedstock are commercially available.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank T. Cacciaguerra as well as the Chemistry Platform of the University of Montpellier for their contribution to this work. This work was supported by the funding program from the Algerian Ministry of High Education and Scientific Research through the funding of the PhD of Yanis Abdelhamid GUECHE.

## References

1. Appracia Pharmaceuticals What is SPRITAM? Available online: <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/what-is-spritam> (accessed on Oct 7, 2019).
2. Cailleaux, S.; Sanchez-Ballester, N.M.; Gueche, Y.A.; Bataille, B.; Soulairol, I. Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. *Journal of Controlled Release* **2020**, S0168365920306374, doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.056.
3. Charoo, N.A.; Barakh Ali, S.F.; Mohamed, E.M.; Kuttolamadom, M.A.; Ozkan, T.; Khan, M.A.; Rahman, Z. Selective laser sintering 3D printing – an overview of the technology and pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2020**, *46*, 869–877, doi:10.1080/03639045.2020.1764027.
4. Awad, A.; Fina, F.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, *586*, 119594, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119594.
5. Goodridge, R.D.; Tuck, C.J.; Hague, R.J.M. Laser sintering of polyamides and other polymers. *Progress in Materials Science* **2012**, *57*, 229–267, doi:10.1016/j.pmatsci.2011.04.001.
6. Goyanes, A.; Fina, F.; Martorana, A.; Sedough, D.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *527*, 21–30, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.021.
7. Fina, F.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *529*, 285–293, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.082.
8. Fina, F.; Madla, C.M.; Goyanes, A.; Zhang, J.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *541*, 101–107, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.015.
9. Fina, F.; Goyanes, A.; Madla, C.M.; Awad, A.; Trenfield, S.J.; Kuek, J.M.; Patel, P.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *547*, 44–52, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.044.
10. Trenfield, S.J.; Goyanes, A.; Telford, R.; Wilsdon, D.; Rowland, M.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *549*, 283–292, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.08.002.
11. Awad, A.; Fina, F.; Trenfield, S.; Patel, P.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 148, doi:10.3390/pharmaceutics11040148.
12. Barakh Ali, S.F.; Mohamed, E.M.; Ozkan, T.; Kuttolamadom, M.A.; Khan, M.A.; Asadi, A.; Rahman, Z. Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* **2019**, *570*, 118651, doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118651.
13. Trenfield, S.J.; Tan, H.X.; Goyanes, A.; Wilsdon, D.; Rowland, M.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, *577*, 119066, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119066.

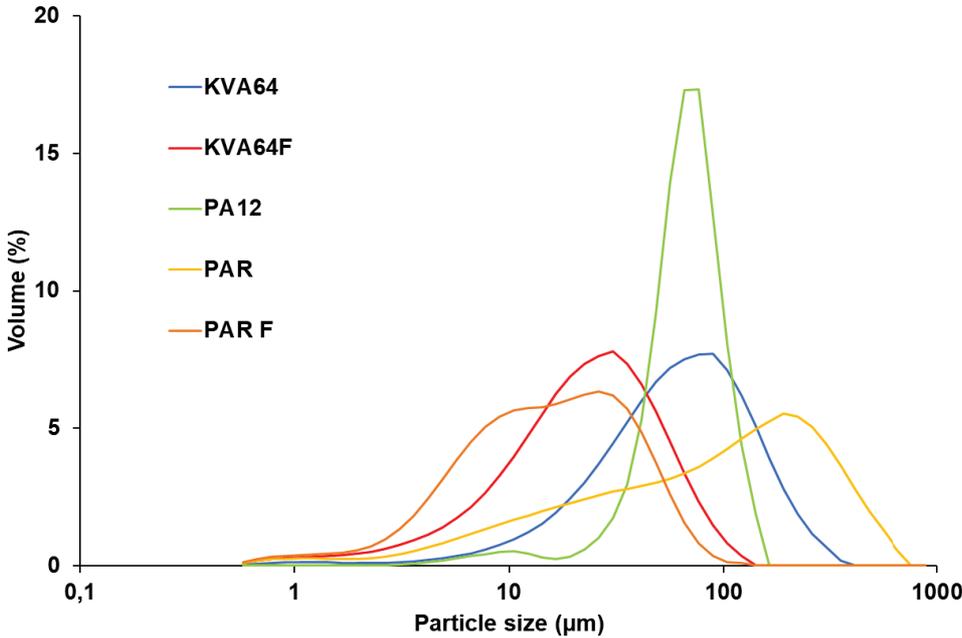
14. Allahham, N.; Fina, F.; Marcuta, C.; Kraschew, L.; Mohr, W.; Gaisford, S.; Basit, A.W.; Goyanes, A. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 110, doi:10.3390/pharmaceutics12020110.
15. Awad, A.; Yao, A.; Trenfield, S.J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D Printed Tablets (Printlets) with Braille and Moon Patterns for Visually Impaired Patients. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 172, doi:10.3390/pharmaceutics12020172.
16. Mohamed, E.M.; Barakh Ali, S.F.; Rahman, Z.; Dharani, S.; Ozkan, T.; Kuttolamadom, M.A.; Khan, M.A. Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech* **2020**, *21*, 232, doi:10.1208/s12249-020-01775-0.
17. Davis, D.A.; Thakkar, R.; Su, Y.; Williams, R.O.; Maniruzzaman, M. Selective Laser Sintering 3-Dimensional Printing as a Single Step Process to Prepare Amorphous Solid Dispersion Dosage Forms for Improved Solubility and Dissolution rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2020**, S0022354920307413, doi:10.1016/j.xphs.2020.11.012.
18. Hamed, R.; Mohamed, E.M.; Rahman, Z.; Khan, M.A. 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, 120059, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120059.
19. Januskaite, P.; Xu, X.; Ranmal, S.R.; Gaisford, S.; Basit, A.W.; Tuleu, C.; Goyanes, A. I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 1100, doi:10.3390/pharmaceutics12111100.
20. Yang, Y.; Xu, Y.; Wei, S.; Shan, W. Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique. *International Journal of Pharmaceutics* **2020**, 120127, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120127.
21. Salmoria, G.V.; Klauss, P.; Zepon, K.; Kanis, L.A.; Roesler, C.R.M.; Vieira, L.F. Development of functionally-graded reservoir of PCL/PG by selective laser sintering for drug delivery devices: This paper presents a selective laser sintering-fabricated drug delivery system that contains graded progesterone content. *Virtual and Physical Prototyping* **2012**, *7*, 107–115, doi:10.1080/17452759.2012.687911.
22. Salmoria, G.V.; Klauss, P.; Zepon, K.M.; Kanis, L.A. The effects of laser energy density and particle size in the selective laser sintering of polycaprolactone/progesterone specimens: morphology and drug release. *Int J Adv Manuf Technol* **2013**, *66*, 1113–1118, doi:10.1007/s00170-012-4393-8.
23. Salmoria, G.V.; Vieira, F.E.; Ghizoni, G.B.; Gindri, I.M.; Kanis, L.A. Additive Manufacturing of PE/Fluorouracil Waffles for Implantable Drug Delivery in Bone Cancer Treatment. *engineering-journal* **2017**, *3*, 62–70, doi:10.25125/engineering-journal-IJOER-JUN-2017-12.
24. Aho, J.; Bøtker, J.P.; Genina, N.; Edinger, M.; Arnfast, L.; Rantanen, J. Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2019**, *108*, 26–35, doi:10.1016/j.xphs.2018.11.012.
25. Fuenmayor, E.; Forde, M.; Healy, A.; Devine, D.; Lyons, J.; McConville, C.; Major, I. Material Considerations for Fused-Filament Fabrication of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics* **2018**, *10*, 44, doi:10.3390/pharmaceutics10020044.

26. Tan, J.H.; Wong, W.L.E.; Dalgarno, K.W. An overview of powder granulometry on feedstock and part performance in the selective laser melting process. *Additive Manufacturing* **2017**, *18*, 228–255, doi:10.1016/j.addma.2017.10.011.
27. Chatham, C.A.; Long, T.E.; Williams, C.B. A review of the process physics and material screening methods for polymer powder bed fusion additive manufacturing. *Progress in Polymer Science* **2019**, *93*, 68–95, doi:10.1016/j.progpolymsci.2019.03.003.
28. L. Kolter, M. Karl, A. Gryczke *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Extrusion Compendium 2nd Revised and Enlarged Edition*; 2012;
29. Kollamaram, G.; Croker, D.M.; Walker, G.M.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Low temperature fused deposition modeling ( FDM ) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *545*, 144–152, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.055.
30. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe Bulk density and tapped density of powders (monograph 2.9.34). In *European Pharmacopeia*; 2019; pp. 384–7.
31. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe Powder flow (monograph 2.9.36). In *European Pharmacopeia*; 2019; pp. 387–90.
32. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe Disintegration of tablets and capsules (monograph 2.9.1). In *European Pharmacopeia*; 2019; pp. 323–5.
33. Frank, K.J.; Westedt, U.; Rosenblatt, K.M.; Hölig, P.; Rosenberg, J.; Mägerlein, M.; Fricker, G.; Brandl, M. The amorphous solid dispersion of the poorly soluble ABT-102 forms nano/microparticulate structures in aqueous medium: impact on solubility. *International Journal of Nanomedicine* **12**.
34. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe Dissolution test for solid dosage forms (monograph 2.9.3). In *European Pharmacopeia*; 2019; pp. 326–33.
35. Gu, D.D.; Meiners, W.; Wissenbach, K.; Poprawe, R. Laser additive manufacturing of metallic components: materials, processes and mechanisms. *International Materials Reviews* **2012**, *57*, 133–164, doi:10.1179/1743280411Y.0000000014.
36. Tolochko, N.K.; Khlopkov, Y.V.; Mozzharov, S.E.; Ignatiev, M.B.; Laoui, T.; Titov, V.I. Absorptance of powder materials suitable for laser sintering. *Rapid Prototyping Journal* **2000**, *6*, 155–161, doi:10.1108/13552540010337029.
37. Wohlers, T.T. *Wohlers report 2009: state of the industry annual worldwide progress report*; Wohlers Associates: Fort Collins, Col., 2009; ISBN 978-0-9754429-5-1.
38. Nasereddin, J.M.; Wellner, N.; Alhijjaj, M.; Belton, P.; Qi, S. Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament. *Pharm Res* **2018**, *35*, 151, doi:10.1007/s11095-018-2432-3.
39. Cleary, P.W.; Sawley, M.L. DEM modelling of industrial granular flows: 3D case studies and the effect of particle shape on hopper discharge. *Applied Mathematical Modelling* **2002**, *26*, 89–111, doi:10.1016/S0307-904X(01)00050-6.
40. Olakanmi, E.O. Effect of mixing time on the bed density, and microstructure of selective laser sintered (sls) aluminium powders. *Mat. Res.* **2012**, *15*, 167–176, doi:10.1590/S1516-14392012005000031.

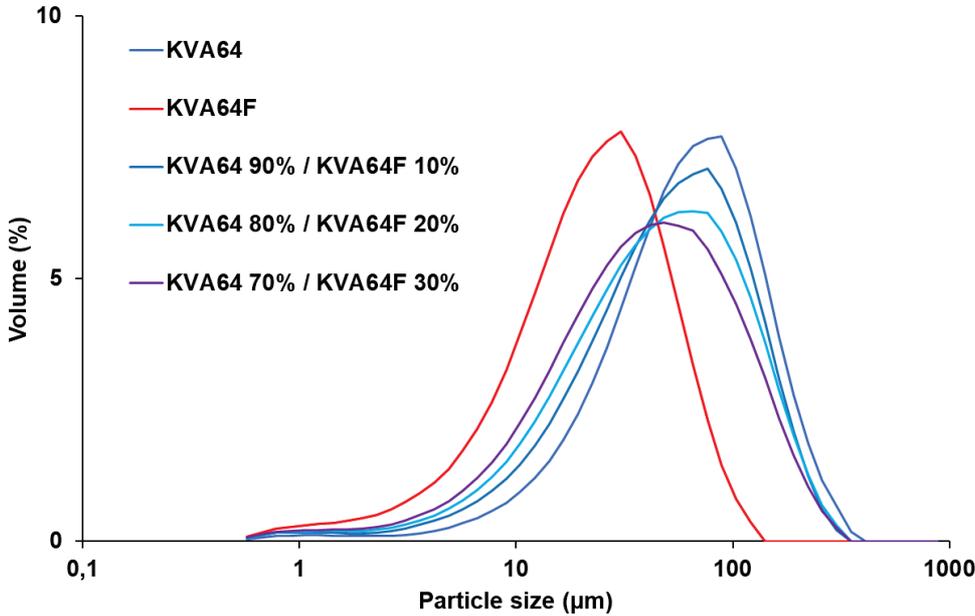
41. Tarlier, N.; Soulairol, I.; Sanchez-Ballester, N.; Baylac, G.; Aubert, A.; Lefevre, P.; Bataille, B.; Sharkawi, T. Deformation behavior of crystallized mannitol during compression using a rotary tablet press simulator. *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *547*, 142–149, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.026.
42. Jain, P.K.; Pandey, P.M.; Rao, P.V.M. Selective laser sintering of clay-reinforced polyamide. *Polymer Composites* **2009**, 732–743, doi:10.1002/pc.20854.
43. Spierings, A.B.; Voegtlin, M.; Bauer, T.; Wegener, K. Powder flowability characterisation methodology for powder-bed-based metal additive manufacturing. *Progress in Additive Manufacturing* **2016**, *1*, 9–20, doi:10.1007/s40964-015-0001-4.
44. Liu, S.; Ha, Z. Prediction of random packing limit for multimodal particle mixtures. *Powder Technology* **2002**, *126*, 283–296, doi:10.1016/S0032-5910(02)00075-X.
45. Furnas, C.C. Grading Aggregates - I. - Mathematical Relations for Beds of Broken Solids of Maximum Density. *Industrial & Engineering Chemistry* **1931**, *23*, 1052–1058, doi:10.1021/ie50261a017.
46. McGEARY, R.K. Mechanical Packing of Spherical Particles. *Journal of the American Ceramic Society* **1961**, *44*, 513–522, doi:10.1111/j.1151-2916.1961.tb13716.x.
47. Li, R.; Shi, Y.; Wang, Z.; Wang, L.; Liu, J.; Jiang, W. Densification behavior of gas and water atomized 316L stainless steel powder during selective laser melting. *Applied Surface Science* **2010**, *256*, 4350–4356, doi:10.1016/j.apsusc.2010.02.030.
48. Salmoria, G.V.; Paggi, R.A.; Lago, A.; Beal, V.E. Microstructural and mechanical characterization of PA12/MWCNTs nanocomposite manufactured by selective laser sintering. *Polymer Testing* **2011**, *30*, 611–615, doi:10.1016/j.polymertesting.2011.04.007.
49. Schmid, M., et al. *Flowability of powders for Selective Laser Sintering (SLS) investigated by Round Robin Test.*; 2014;
50. Drummer, D.; Drexler, M.; Wudy, K. Density of Laser Molten Polymer Parts as Function of Powder Coating Process during Additive Manufacturing. *Procedia Engineering* **2015**, *102*, 1908–1917, doi:10.1016/j.proeng.2015.01.331.
51. Velu, R.; Singamneni, S. Evaluation of the influences of process parameters while selective laser sintering PMMA powders. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science* **2015**, *229*, 603–613, doi:10.1177/0954406214538012.
52. Benedetti, L.; Brulé, B.; Decreamer, N.; Evans, K.E.; Ghita, O. Shrinkage behaviour of semi-crystalline polymers in laser sintering: PEKK and PA12. *Materials & Design* **2019**, *181*, 107906, doi:10.1016/j.matdes.2019.107906.
53. Bikiaris, D.; Papageorgiou, G.Z.; Stergiou, A.; Pavlidou, E.; Karavas, E.; Kanaze, F.; Georganakis, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. *Thermochimica Acta* **2005**, *439*, 58–67, doi:10.1016/j.tca.2005.09.011.
54. Rombouts, M.; Froyen, L.; Gusarov, A.V.; Bentefour, E.H.; Glorieux, C. Photopyroelectric measurement of thermal conductivity of metallic powders. *Journal of Applied Physics* **2005**, *97*, 024905, doi:10.1063/1.1832740.
55. Spierings, A.B.; Herres, N.; Levy, G. Influence of the particle size distribution on surface quality and mechanical properties in AM steel parts. *Rapid Prototyping Journal* **2011**, *17*, 195–202, doi:10.1108/13552541111124770.

56. Ligon, S.C.; Liska, R.; Stampfl, J.; Gurr, M.; Mülhaupt, R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10212–10290, doi:10.1021/acs.chemrev.7b00074.
57. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe Tablets. In *European Pharmacopeia*; 2019; pp. 937–9.
58. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* 2010.
59. Školáková, T.; Slámová, M.; Školáková, A.; Kadeřábková, A.; Patera, J.; Zámstný, P. Investigation of Dissolution Mechanism and Release Kinetics of Poorly Water-Soluble Tadalafil from Amorphous Solid Dispersions Prepared by Various Methods. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 383, doi:10.3390/pharmaceutics11080383.
60. Goyanes, A.; Wang, J.; Buanz, A.; Martínez-Pacheco, R.; Telford, R.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Mol. Pharmaceutics* **2015**, *12*, 4077–4084, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510.
61. Yang, Y.; Wang, H.; Li, H.; Ou, Z.; Yang, G. 3D printed tablets with internal scaffold structure using ethyl cellulose to achieve sustained ibuprofen release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, *115*, 11–18, doi:10.1016/j.ejps.2018.01.005.

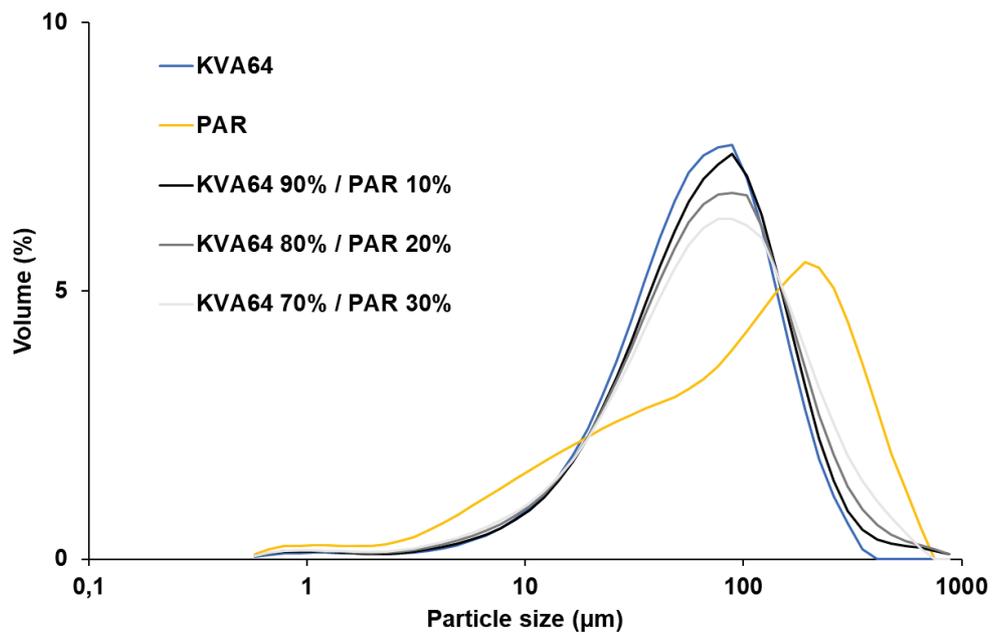
Supplementary Information



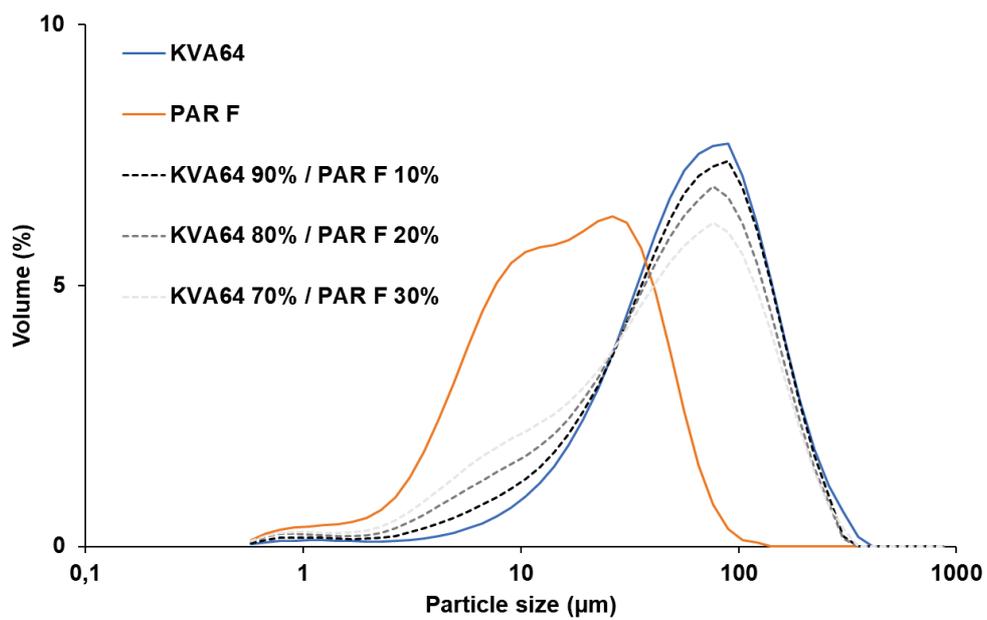
(a)



(b)

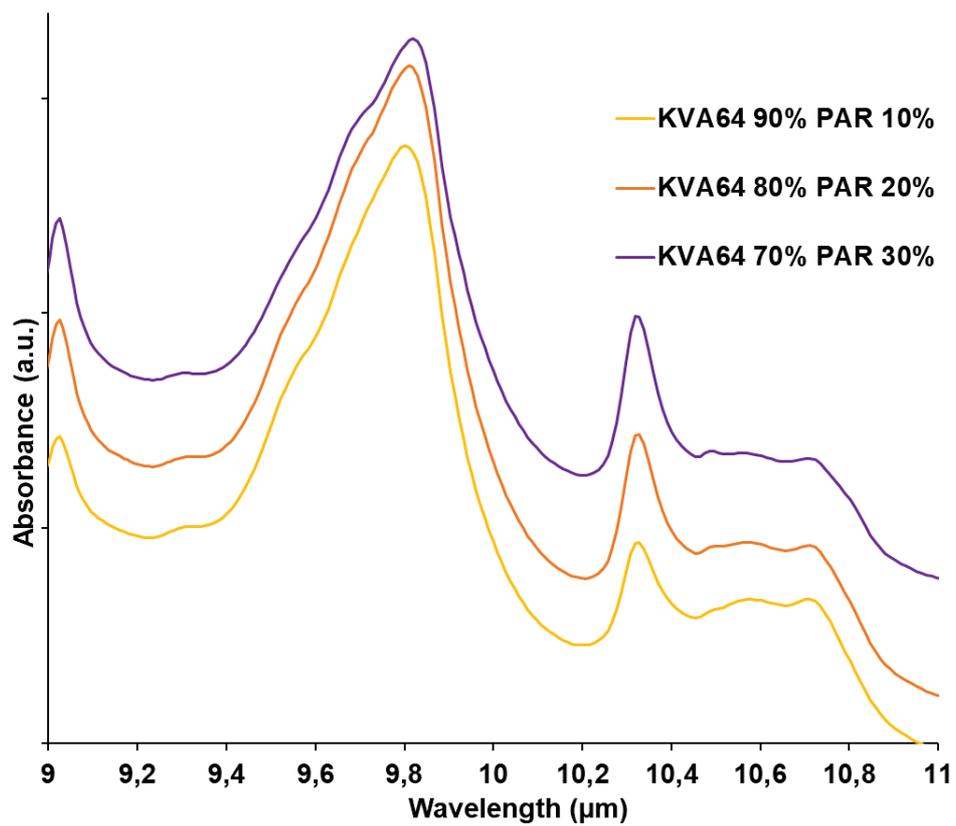


(c)



(d)

**Figure 1.** Particle size distribution of powders: (a) native powders, (b) mixtures of KVA64 and KVA64F, (c) mixtures of KVA64 and PAR, (d) mixtures of KVA64 and PAR F.



**Figure 2.** FTIR spectra of mixtures KVA64 / PAR.

**PARTIE III – UNE APPROCHE QBD POUR EVALUER  
L'EFFET DES PARAMETRES DU FRITTAGE LASER  
SELECTIF SUR L'IMPRIMABILITE ET LES  
PROPRIETES DES FORMES ORALES SECHES**



Le chapitre II de l'état de l'art définit les principaux paramètres du processus de frittage laser sélectif (SLS) : la température de chauffage, les paramètres spécifiques au laser (puissance, vitesse de balayage et espacement de balayage) et enfin, l'épaisseur de couche de poudre déposée. Tous ces paramètres contrôlent le degré de consolidation des particules et donc la porosité des pièces imprimées. En effet, le degré de frittage est souvent caractérisé par la densité d'énergie, une mesure dépendant de différents paramètres. Elle est proportionnelle à la puissance du laser et inversement proportionnelle à la vitesse de balayage, l'espacement de balayage et l'épaisseur de couche.

Un des principaux avantages du frittage laser sélectif comme toute autre technique d'impression 3D est sa capacité à produire des formes orales sèches de géométrie et volume variés, afin de personnaliser le traitement médicamenteux et l'adapter aux besoins spécifiques des patients. Cette personnalisation peut être réalisée en amont grâce au design de la forme conçue sur le logiciel CAO mais également avec les paramètres du procédé. Par exemple, la vitesse de balayage permet de moduler la porosité des imprimés et donc de contrôler la vitesse de libération du principe actif. Les variations d'espacement de balayage ont également démontré un effet sur les propriétés des imprimés. Cependant et à notre connaissance, les effets de la puissance du laser et de l'épaisseur de couche n'ont pas encore été étudiés dans le cadre de frittage de formes orales sèches.

Par ailleurs, les paramètres du processus SLS sont aussi déterminants pour l'imprimabilité des poudres. Afin qu'une poudre soit imprimable, les conditions d'impression doivent être optimales. Cependant, ces paramètres optimaux pour l'imprimabilité ne sont pas forcément optimaux pour obtenir des imprimés avec les caractéristiques désirées en termes de dureté ou cinétique de dissolution. Nous pouvons citer l'exemple de la température de chauffage, pour laquelle une valeur basse permet de produire des imprimés plus poreux mais également générer un important gradient thermique entre la zone frittée et la poudre environnante qui se traduira par une courbure des couches imprimées.

Si la première partie expérimentale s'est focalisée sur les propriétés critiques des poudres en SLS, cette deuxième partie expérimentale a pour objectif d'étudier l'influence des paramètres du processus sur l'imprimabilité et les propriétés des formes orales sèches imprimées, en appliquant une approche *Quality by Design* (QbD). Dans un premier temps, l'effet de la température de chauffage a été évalué séparément, afin de déterminer une température optimale de frittage pour une formulation contenant 90% de copovidone et 10% de paracétamol. Dans un second temps, les effets de la puissance du laser, de la vitesse de balayage

et de l'épaisseur de couche ont été évalués en employant un plan d'expérience de type Box-Behnken. Des modèles quadratiques ont été construits pour mettre en relation l'imprimabilité et les propriétés des formes orales sèches imprimées avec les paramètres du processus. Les réponses évaluées ont été : rendement d'impression, hauteur, masse, dureté, temps de désagrégation et pourcentage de libération du principe actif à 10 min. De plus, une caractérisation physicochimique a été conduite en faisant appel à quatre techniques : microscopie électronique à balayage pour apprécier la porosité des imprimés, UHPLC pour l'évaluation de la dégradation thermique, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier pour la mise en évidence d'interactions chimiques et diffraction de poudre aux rayons X pour l'étude de l'état solide. Enfin, afin de valider le modèle du plan d'expérience, un essai aux conditions optimales a été effectué.

Ces travaux ont été valorisés par la rédaction d'un article scientifique qui sera prochainement soumis pour publication à la revue *Pharmaceutics*, et dont le texte intégral est reproduit ci-après :

## **A QbD approach for evaluating the effect of selective laser sintering parameters on printability and properties of solid oral forms**

### **Authors:**

*Yanis A Gueche<sup>1</sup>, Noelia M Sanchez-Ballester<sup>1</sup>, Bernard Bataille<sup>1</sup>, Adrien Aubert<sup>1</sup>, Jean-Christophe Rossi<sup>2</sup> and Ian Soulairol<sup>1, 3, \*</sup>*

<sup>1</sup>ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>2</sup>IBMM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Nîmes University Hospital, Nîmes, France;

\* Corresponding author: [ian.soulairol@umontpellier.fr](mailto:ian.soulairol@umontpellier.fr)

### **Abstract:**

The aim of this work was to study the effect of process parameters on the printability of a formulation containing copovidone and paracetamol and on the properties of solid oral forms (SOF) 3D-printed by selective laser sintering (SLS). Firstly, the influence of the heating temperature was evaluated individually and revealed that this parameter is critical for printability, as a sufficiently high temperature is necessary to avoid curling. Secondly, the effect of laser power (LP), scan speed (SS) and layer thickness (LT) was determined using a Box-Behnken design. Responses measured were printing yield, height, weight, hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 minutes. ANOVA proved that the generated quadratic models and the effect of the three process parameters were significant ( $p < 0.05$ ). Yield improved at high LP, low SS and increased LT. Height was proportional to LP and inversely proportional to SS and LT. Variations in the other responses were related to the porosity of the SOFs, which depended on the value of energy density (ED). Low LP and high SS and LT values favoured a lower ED, resulting in low weight and hardness, rapid disintegration and high percentage of drug release at 10 min. Finally, an optimization was performed and an additional experiment validated the model. In conclusion, by applying a Quality by Design (QbD) approach, this study demonstrates that process parameters are critical for printability but also offer a way to personalize the properties of the SOFs.

### **Keywords:**

3D printing; selective laser sintering; process parameters; solid oral forms; copovidone; paracetamol; printability; quality by design; design of experiments.

## I. Introduction

3D-printing, also known as additive manufacturing, is a versatile technology that enables the production of devices with various applications [1]. This state-of-the-art technology occupies an important place in the actual society and has proved to be helpful and efficient on several occasions [2]. For example, during the 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19), 3D-printing provided an easy and quick solution to the shortage of protective equipment (masks and face shields) and medical instruments (ventilator valves) [3,4]. In healthcare, 3D-printing presents applications in dentistry, medical devices, organ and tissue transplantation, but also in the fabrication of solid oral forms, usually called “printlets” [5].

3D-printing allows the production of an object in a layer-by-layer fashion according to its pre-established design produced with a computer-aided design (CAD) software [6]. In this way, various geometries can be translated into solid oral forms (SOFs). This flexibility could help the development of personalized medicine by providing tailored medicines on-demand [7]. On one hand, it would improve the adherence to treatment, particularly among the paediatric population, for whom palatability is a compelling challenge [8]. Conversely, it could be exploited to tune both dosage and drug release [9]. Moreover, printing parameters also participate in the modulation of the inner structure, thereby adapting the properties of the SOFs to the needs of patients. For example, in extrusion-based 3D printing techniques, such as fused deposition modelling (FDM) and semi-solid extrusion (SSE), the infill density is a critical parameter that regulates the percentage of pores in the printlet, which could accelerate or, contrarily, slow down drug release depending on its value [10,11].

In powder-bed fusion (PBF) techniques, the process parameters also influence the structure and the properties of the printlets [12]. Selective laser sintering (SLS) is a PBF technique that uses a laser beam to fuse the powder particles together to form a solid object [13]. This technology has been explored for the production of drug delivery devices (DDD) [14–16] and more recently for the printing of SOFs [17–19]. Its main outcome for pharmaceutical applications is its ability to generate porous structures, such as porous scaffolds for bone regeneration [20] and porous printlets for oral disintegration [21]. Porosity can be obtained either by creating voids in the original design or by varying the printing parameters. For instance, the laser energy density (ED) is the amount of energy transmitted by the laser per unit volume of powder and is a function of four processing parameters as shown in the empirical equation:

$$ED (J/mm^3) = \frac{LP}{SS \times HS \times LT} \quad (1)$$

Where LP, SS, HS and LT are, respectively, laser power, scan speed, hatch spacing and layer thickness. This relation demonstrates not only that the degree of sintering is proportional to the laser power, but also that it increases with slow scan speed, low hatch spacing and reduced layer thickness. For example, Fina *et al.* developed highly porous and fast disintegrating printlets by increasing the laser scan speed [22]. More recently, hatch spacing was explored as a way to modulate porosity and control drug release from high dosage printlets [23]. Regarding laser power and layer thickness, they remain unexplored in the context of SOF's manufacturing by SLS.

However, the process parameters not only influence the properties of printlets, but also their ability to be printed [24], known as *printability*. As suggested by Chatham *et al.*, the critical parameters for sintering a defect-free object may differ from those needed to obtain an object with specified properties [25]. For instance, lowering the heating temperature can improve the porosity of printed devices, as demonstrated by Low *et al.* [26]. On the other hand, a sufficiently high temperature is critical for the process as it reduces the thermal gradient between the unsintered region and the sintered powder and prevents curling of the sintered layers, allowing a successful printing [25]. Therefore, printability of pharmaceutical materials as a function of printing conditions should be studied for the preparation of SOFs by SLS.

A systematic approach to study the influence of process parameters is the design of experiments (DoE). This analytical tool has earned incredible consideration in pharmaceutical research since the introduction of the concept "Quality by Design" (QbD) by the Food and Drug Administration (FDA) in pharmaceutical development [27]. In QbD, a thorough understanding of the product and the process is paramount to ensure the quality in the final product. This mainly involves identifying the quality target product profile (QTPP) and its critical quality attributes (CQAs). After that, the critical process parameters (CPPs) that may affect the CQAs of the product are determined with the help of a DoE. As a result, an operational design space is generated in which the product quality is guaranteed [28]. Even though the QbD approach was first suggested for industrial-scale drug manufacturing to facilitate the regulatory procedures, its benefit is non negligible when it comes to the production of personalized medicines. DoE have been already applied on 3D printing of medicines. For example, Korte *et al.* used a full factorial design to assess the effect of the hot melt extrusion (HME) parameters on producing a printable filament with an accurate diameter [29].

Design of experiments was also employed in SLS, specifically to explore process and formulation variables that may affect the quality of the printlets. Barakh Ali *et al.* evaluated the

influence of the independent variables (chamber temperature, laser scan speed and lactose monohydrate concentration) on the dependent variables (weight, hardness, disintegration time and fraction of drug dissolved in 15 min) [30]. This was followed by the work of Mohamed *et al.* focusing on formulation optimization for the SLS of printlets containing clindamycine palmitate hydrochloride [31]. In both of the aforementioned studies, a Box-Behnken design was used. This response surface methodology design allows to study the effect of the factors independently as well as their interaction [27].

In this context, the aim of this work was to study the influence of selective laser sintering parameters on both printability and properties of the printed solid oral forms prepared with copovidone and paracetamol, using a Quality by Design approach. First, the impact of the heating temperature was evaluated individually and an optimal temperature was chosen based on the processability of the powder mixture. Secondly, the effect of laser powder, scan speed and layer thickness on the quality of printed SOFs was assessed using a design of experiments. Finally, optimization and confirmation test were performed to determine the optimal setting and validate the model.

## **II. Materials and methods**

### **II.1. Materials**

Kollidon® VA64 (KVA64) was donated by BASF (Ludwigshafen, Germany) while paracetamol crystal (PAR) was provided by Sequens (France). Hydrochloric acid (37%) for the preparation of dissolution medium was purchased from Carlo Erba Reagents (Milano, Italy).

For this work, a formulation of 90% of KVA64 and 10% of PAR was chosen as powder feedstock. Mixing was conducted on a 3D shaker mixer Turbula® T2F (WAB, Switzerland) at a speed of 49 rpm for 10 min.

### **II.2. Methods**

#### **II.2.1. Printing of solid oral forms**

Printing was conducted on a 3D SLS printer Sharebot® SnowWhite (Sharebot, Italy) equipped with CO<sub>2</sub> laser ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ). The design of the solid oral form consisted in a cylinder (10 mm diameter and 2.4 mm height) and was realized with the online CAD software OnShape® (Onshape, USA) then exported as a STL file. The latter was converted to a G-code with an open-source software Slic3r® 1.2.9 before transferring it to the SLS printer.

For each printing run, a mass of 200 g from the formulation was loaded in the reservoir tanks and the building platform, and a batch of 36 SOFs was printed simultaneously. The process started with the heating of the powder by infrared lamps (230 W). Afterwards, the CO<sub>2</sub>

laser scanned and consolidated the successive powder layers deposited by the recoater blade. At the end of printing, the printed SOFs were retrieved from the building platform and their excess of powder was brushed away.

The four controlled printing parameters in this study were heating temperature (HT), LP, SS and LT. HT (°C) corresponded to the temperature of the powder bed as the temperature mode was set to “powder temperature”. LP was expressed as percentage (%) of the maximum laser power (14 W). The unity used for SS was pps (points per seconds) and 1 pps corresponded approximately to 0.05 mm/s. While all these aforementioned parameters were set on the printer screen, LT (µm) was entered in Slic3r®.

Prior to the design of the experiments, preliminary tests were carried out to determine the optimal temperature for printing, which corresponded to the temperature at which the printing yield was maximum (100 %).

$$Yield = \frac{\text{number of printed SOFs with no defects}}{\text{number of SOFs launched for printing}} \times 100\% \quad (2)$$

For this purpose, five different temperatures were assessed: 90, 95, 100, 105 and 110 °C. The other printing parameters were set constant: LP = 30 %, SS = 35000 pps and LT = 100 µm.

### II.2.2. Design of experiments

In order to study the influence of process parameters, a three levels, three factors, Box-Behnken design (Figure 1) was generated using the software Design Expert 13 (Stat-Ease Inc, Mineapolis, USA). The levels of the different factors were selected based on preliminary trials. The evaluated factors or independent variables were laser power LP (A, %), scan speed SS (B, pps) and layer thickness (C, µm). The measured responses or dependent variables were yield (Y<sub>1</sub>, %), height (Y<sub>2</sub>, mm), weight (Y<sub>3</sub>, mg), hardness (Y<sub>4</sub>, N), disintegration time (Y<sub>5</sub>, s) and percentage of drug release at 10 min (Y<sub>6</sub>, %). In total, 15 experimental runs were produced by the software, including three central points to measure the reproducibility of the process. Table 1 summarizes the printing parameters and the obtained responses for each run.

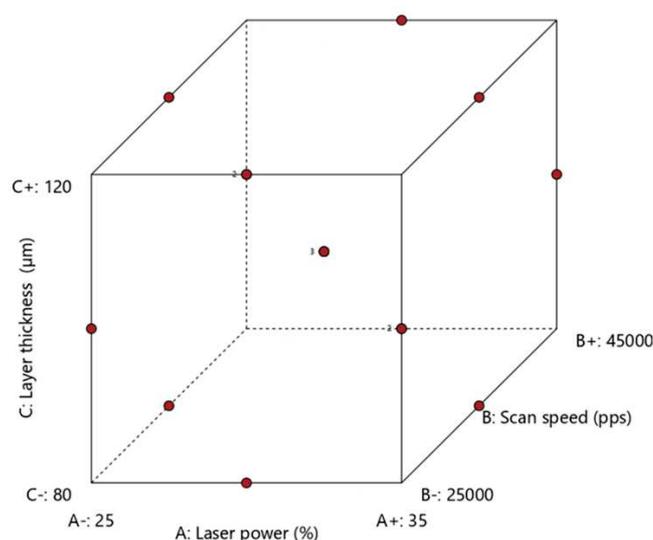
Each response was fitted with a quadratic model as following:

$$Y = O_0 + O_A A + O_B B + O_C C + O_{AB} AB + O_{AC} AC + O_{BC} BC + O_{AA} A^2 + O_{BB} B^2 + O_{CC} C^2 \quad (3)$$

O<sub>0</sub> is the intercept; A, B and C are the linear terms; AB, AC and BC are the 2 factors interactions terms; A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup> and C<sup>2</sup> are the quadratic terms, O<sub>A</sub>, O<sub>B</sub>, O<sub>C</sub>, O<sub>AB</sub>, O<sub>AC</sub>, O<sub>BC</sub>, O<sub>AA</sub>, O<sub>BB</sub> and O<sub>CC</sub> are the estimated coefficients of A, B, C, AB, AC, BC, A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup> and C<sup>2</sup> respectively.

Analysis of variance (ANOVA) was performed to evaluate the significance of the model and its different terms (α = 0.05).

At the end, an additional experiment was conducted with the optimized printing settings, using the Design Expert tool “numerical optimization”, in order to validate the model.



**Figure 1.** Box-Behnken design with the design points.

**Table 1.** Process parameters and measured responses for each design point.

| Run | LP (%) | SS (pps) | LT (µm) | Yield (%) | Height (mm) | Weight (mg) | Hardness (N) | Disintegration time (s) | Drug release at 10 min (%) |
|-----|--------|----------|---------|-----------|-------------|-------------|--------------|-------------------------|----------------------------|
| 1   | 35     | 35000    | 80      | 94.4      | 3.96 ± 0.06 | 180.4 ± 4.7 | 53.4 ± 3.3   | 146 ± 8.9               | 61.2 ± 2.5                 |
| 2   | 30     | 25000    | 80      | 97.2      | 3.67 ± 0.09 | 180.6 ± 2.3 | 83.4 ± 3.2   | 402.3 ± 9.6             | 39.7 ± 3.5                 |
| 3   | 35     | 35000    | 120     | 100.0     | 2.92 ± 0.08 | 125.1 ± 2.0 | 25.7 ± 2.7   | 61.7 ± 5.7              | 97.4 ± 0.6                 |
| 4   | 25     | 35000    | 120     | 97.2      | 3.07 ± 0.06 | 101.9 ± 2.9 | 9.2 ± 1.4    | 16.3 ± 4.7              | 98.6 ± 0.8                 |
| 5   | 35     | 45000    | 100     | 100.0     | 3.01 ± 0.03 | 132.9 ± 1.0 | 44.9 ± 2.2   | 133.0 ± 6.0             | 96.4 ± 2.5                 |
| 6   | 30     | 45000    | 120     | 88.9      | 2.93 ± 0.05 | 98.2 ± 2.4  | 10.9 ± 0.8   | 12.3 ± 2.5              | 99.8 ± 0.2                 |
| 7   | 35     | 25000    | 100     | 100.0     | 3.33 ± 0.02 | 187.2 ± 2.5 | 82.6 ± 3.9   | 997.7 ± 20.3            | 25.8 ± 3.2                 |
| 8   | 30     | 25000    | 120     | 100.0     | 3.03 ± 0.06 | 138.0 ± 1.9 | 33.2 ± 3.2   | 166.0 ± 4.6             | 87.9 ± 3.8                 |
| 9   | 25     | 35000    | 80      | 55.6      | 3.49 ± 0.04 | 125.0 ± 3.2 | 19.7 ± 2.5   | 26.7 ± 5.7              | 99.8 ± 0.2                 |
| 10  | 30     | 35000    | 100     | 100.0     | 3.09 ± 0.05 | 137.0 ± 2.1 | 37.6 ± 3.6   | 71.7 ± 7.5              | 94.2 ± 2.6                 |
| 11  | 25     | 45000    | 100     | 75.0      | 3.04 ± 0.03 | 101.7 ± 1.4 | 10.6 ± 1.0   | 9.7 ± 0.6               | 99.9 ± 0.1                 |
| 12  | 30     | 35000    | 100     | 100.0     | 3.15 ± 0.05 | 141.2 ± 1.6 | 39.8 ± 1.3   | 67.3 ± 3.2              | 97.1 ± 2.4                 |
| 13  | 30     | 45000    | 80      | 63.9      | 3.49 ± 0.04 | 121.5 ± 1.3 | 12.2 ± 1.4   | 23.7 ± 4.5              | 99.5 ± 0.4                 |
| 14  | 25     | 25000    | 100     | 100.0     | 3.14 ± 0.06 | 143.9 ± 1.1 | 44.4 ± 2.8   | 152.0 ± 10.8            | 76.8 ± 4.3                 |
| 15  | 30     | 35000    | 100     | 100.0     | 3.07 ± 0.04 | 136.2 ± 1.7 | 36.5 ± 2.8   | 79.3 ± 5.5              | 95.7 ± 1.2                 |

### **II.2.3. Characterization of the printed SOFs (weight, dimensions, hardness, disintegration time)**

Weight of the SOFs was determined using precision electronic balance Adventurer® (OHAUS, USA). Height and hardness were measured using a Sotax Multitest 50FT (Sotax AG, Switzerland). Measurements were carried out on 5 tablets per printing run and results were expressed as the mean value  $\pm$  standard deviation.

Disintegration tests were performed on a disintegration apparatus (Sotax DT50, Sotax AG, Switzerland) with distilled water (800 mL) at 37°C according to the European Pharmacopeia guidelines [32]. For each printing run, six SOFs were tested simultaneously. The disintegration time was reported as the mean value  $\pm$  standard deviation.

### **II.2.4. Dissolution studies**

A dissolution test was carried out with a Pharma Test DT70 dissolution tester (Hainburg, Germany) using a paddle apparatus (European Pharmacopeia) [33]. For each printing run, three SOFs were randomly selected and individually placed in the dissolution vessels each containing 900 mL of 0.1 M HCl (sink condition) and stirred at 50 rpm and  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Samples were analyzed automatically each 5 min using a continuous flow through system attached to an 8 cell UV/Vis spectrophotometer Specord 250 (Analytik Jena, Germany) at a wavelength of 244 nm. Results were expressed as mean values with standard deviation.

### **II.2.5. Scanning electron microscopy (SEM)**

To assess the porosity of the printed SOFs (Runs 1, 3, 7, 11, 14), images of the vertical sections were taken with a scanning electron microscope (Hitachi 4800 S) after platinum sputtering under vacuum prior to observation.

### **II.2.6. Drug content in the printed SOFs**

For each printing run, three individual SOFs were dissolved in 100 mL of distilled water. Samples of the solutions were then diluted and the drug concentration was determined by ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) using a UHPLC-DAD system. It consisted of a Thermo Scientific™ Dionex™ UltiMate™ 3000 BioRS equipped with a WPS-3000TBRS autosampler and a TCC-3000RS column compartment set at 35°C (ThermoFisher Scientific, Waltham MA, USA). The system was operated using Chromeleon 7 software. An Accucore C18 column (2.6  $\mu\text{m}$ , 100  $\times$  2.1 mm) combined with a security guard ultra-cartridge (Phenomenex Inc., Torrance CA, USA) was used. An isocratic binary solvent system was utilized, consisting of water/formic acid (1%, v/v) as solvent A and acetonitrile/formic acid (1%, v/v) as solvent B (90%A, 10%B). The flow rate of the mobile phase was 1.5 mL/minute, and the injection volume was 50  $\mu\text{L}$ . Quantitative analysis of paracetamol in the SOFs was

carried out using an external standard method. The calibration curve was constructed using 5 different standard levels in the concentration range 1-20 mg/L. The peak of paracetamol was monitored at 244 nm.

#### **II.2.7. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)**

FTIR spectrums of KVA64, paracetamol, the physical mixture and the printed SOFs (Run 14) were recorded using the infrared spectrophotometer Vector 22 FTIR (Bruker, USA). Data was collected from 4000 to 400  $\text{cm}^{-1}$  at room temperature (approximately 25° C) and 32 scans were averaged at a resolution of 2  $\text{cm}^{-1}$ . Samples of 100 mg were prepared by blending 10 mg (polymer, physical mixture, crushed SOF) or 1 mg (drug) with Q.S. (Quantum satis) of anhydrous potassium bromide (previously dried in the oven at 100°C for 30 min) and compressing the mixture to form a disk. The FTIR spectrums were treated using the infrared software OPUS 6.5.

#### **II.2.8. X-ray powder diffraction (XRPD)**

The solid state of the polymer, drug, physical mixture and printed SOFs (Runs 1, 3, 7, 11, 14) was characterized using a Bruker D8 Advance diffractometer (Bruker, USA) and the monochromatic Cu K $\alpha$ 1 radiation ( $\lambda\alpha = 1.5406 \text{ \AA}$ , 40 kV and 40 mA). For the case of the physical mixture and the printed SOFs, the analyzed samples were disks prepared by compressing 100 mg of powder in order to compare the intensity of the crystalline peaks at the same weight. The angular range of data recording was 2-70° 2 $\Theta$ , with a stepwise size of 0.02° and a speed of 0.1 s counting time per step, using LINXEYE detector 1D.

### **III. Results and discussion**

#### **III.1. Effect of heating temperature on powder printability and SOFs properties**

In this first part of the study, effect of temperature was evaluated on both processability and SOFs properties. Table 2 displays the printing yield at five different temperatures. The optimum HT at which all the SOFs were printed with no defects (Figure 2a) was 100 °C. For amorphous polymers such as copovidone, heating temperature is set above the glass transition temperature (T<sub>g</sub>) [21]. As previously demonstrated [34], the T<sub>g</sub> of KVA64 is around 103 °C and is reduced when paracetamol is introduced (T<sub>g</sub> = 80.3 °C). This explains the lower optimal HT for the mixture compared to pure KVA64 (110 °C).

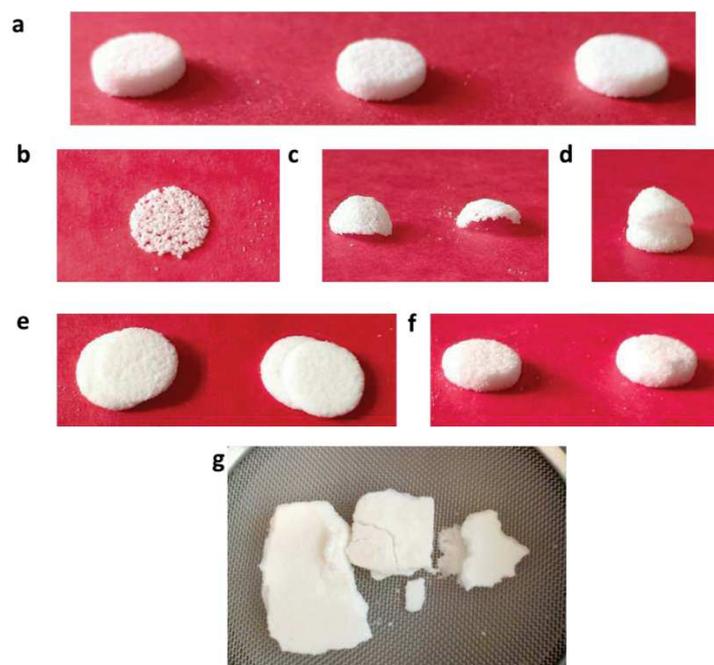
**Table 2.** Printing yield for the powder mixture KVA64 90% / PAR 10% at five different temperatures.

| HT (°C)   | 90   | 95   | 100 | 105  | 110  |
|-----------|------|------|-----|------|------|
| Yield (%) | 11.1 | 38.9 | 100 | 77.8 | 47.2 |

HT: heating temperature

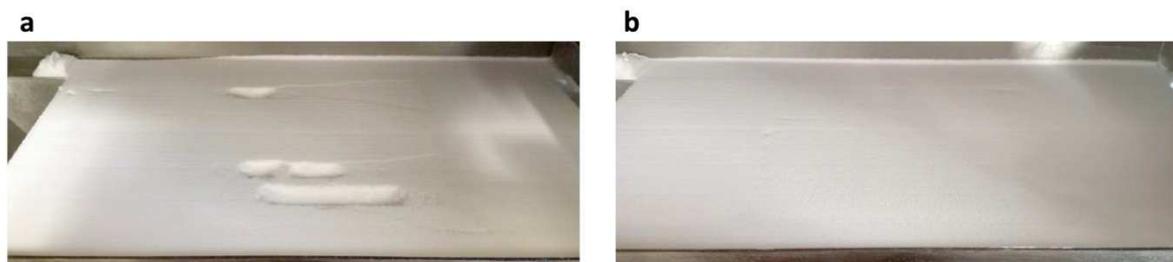
When HT was lowered, printability was affected and the printing yield decreased drastically (Table 2). As suggested by Goodridge *et al.* [35], before and during laser sintering, the powder must be heated at a sufficiently high temperature for three main reasons: (i) to minimize the required sintering energy provided by the laser, (ii) to limit the thermal expansion of the powder due to the laser and, most importantly, (iii) to avoid a thermal shock between the consolidated particles and the surrounding powder that could result in a curling of the sintered layers. At 95 and 90 °C, the produced SOFs exhibited many printing defects (Figure 2) that were all related to shrinkage and curling of the sintered powder layers. It is important to note that, in the case of amorphous polymers, shrinkage is not influenced by crystallization, but is favored by a low powder compactness and high interparticular porosity [36], which has already been demonstrated for copovidone [34]. When a new layer of powder is deposited, the curled layers can be dragged by the recoater blade and discharged into the recycling bins where they are usually found. Depending on the importance of the thermal gradient, curling can be observed with the naked eye (Figure 2c) or not (Figure 2b). It can also occur at the late stage of sintering, resulting in curling of the upper layers only (Figure 2d). When a curled layer is just slightly displaced by the recoater blade from its initial position and then bounds the subsequent sintered layer, staggering may occur (Figure 2e).

Additionally, when HT was increased, the printing yield declined, but less significantly (Table 2). Augmenting the heating temperature could lead to an excessive consolidation of the powder particles, including those that were not exposed to the laser [37], resulting in a phenomenon known as “powder cake” (Figure 2g). Consequently, the retrieving and brushing of the SOFs would be problematic because of the consolidated particles around the printed part (Figure 2f). At higher temperature, powder cake could even prevent the recoater blade from depositing a new layer of powder [37].



**Figure 2.** Printing defects in SLS: (a) SOFs fully printed with no defects, (b) sintered single layer, (c) curled single layer, (d) SOF with curled upper layers, (e) SOF with staggered layers, (f) SOFs surrounded by solidified powder, (g) powder cake.

Furthermore, it is also possible to predict the curling phenomenon before retrieving the produced SOFs by observing the aspect of the powder bed during and at the end of the sintering process. If curling occurs, the powder bed will be cracked otherwise it will be flat (Figure 3).



**Figure 3.** Aspect of the powder bed after SLS printing: (a) presence of curling, (b) absence of curling.

Nonetheless, the properties of the SOFs printed at the three different temperatures (95, 100, 105 °C) were evaluated. Table 3 shows that, in general, the height, weight, hardness, disintegration and percentage of drug release at 10 min did not change significantly when the temperature was changed from 95 to 100 °C. However, at 105 °C the weight, height and disintegration time increased, whereas the fraction of dissolved drug at 10 min decreased by approximately 6%. This could be explained by the more important consolidation of the powder

due to the higher temperature [38], which results in denser SOFs that disintegrate and dissolve more slowly. As for the higher height, it could be related to the more important reduction of the thermal gradient at 105 °C, which prevents the SOFs from shrinkage [39]. Barakh Ali *et al.* studied the effect of heating temperature and demonstrated its significant influence on the quality of printlets by affecting the degree of powder consolidation [30]. However, the increment in temperature was higher (10 °C) than in this study (5 °C). The effect of bed temperature on the porosity of printed parts was also evidenced by Leong *et al.* [14].

**Table 3.** Properties of the SOFs printed at three different temperatures.

| HT (°C)                    | 95          | 100         | 105         |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Height (mm)                | 3.00 ± 0.06 | 3.07 ± 0.04 | 3.56 ± 0.13 |
| Weight (mg)                | 135.2 ± 2.7 | 136.2 ± 1.7 | 142.3 ± 2.6 |
| Hardness (N)               | 35.0 ± 2.7  | 36.5 ± 2.8  | 36.3 ± 2.9  |
| Disintegration time (s)    | 72.3 ± 4.2  | 79.3 ± 5.5  | 88.0 ± 4.6  |
| Drug release at 10 min (%) | 96.3 ± 4.1  | 95.7 ± 1.2  | 89.9 ± 4.0  |

Overall, heating temperature was found to be determinant for the printability of the powder feedstock as a decrease or increase of 5 °C affected the yield, which limits the processability at different temperatures. However, the properties of the printed SOFs were not importantly influenced by these small variations of temperature.

### III.2. Study of the effect of process parameters on powder printability and SOFs properties

Box-Behnken design is a three-levels design frequently used for fitting response surfaces [30,31]. Oppositely to 3<sup>3</sup> full factorial design, it does not include design points at the vertices of the cube where all factors are at the upper or lower levels (Figure 1). This is advantageous when these combinations are impossible because of processing constraints. It is important to highlight that despite the low number of required runs, the design is efficient for process optimization [40].

### III.2.1. Analysis of variance (ANOVA)

ANOVA was carried out to confirm the significance of the model and the different terms for each response (Table 4).

**Table 4.** ANOVA analysis of the models for the different responses.

| Response                       | Yield   |         | Height  |          | Weight  |          | Hardness |         | Disintegration time* |          | Drug release at 10 min* |          |
|--------------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|----------|---------|----------------------|----------|-------------------------|----------|
| Source                         | F-value | p-value | F-value | p-value  | F-value | p-value  | F-value  | p-value | F-value              | p-value  | F-value                 | p-value  |
| <b>Model</b>                   | 12.28   | 0.0065  | 40.27   | 0.0004   | 165.41  | < 0.0001 | 28.49    | 0.0009  | 61.32                | 0.0001   | 93.99                   | < 0.0001 |
| <b>A-Laser power</b>           | 21.49   | 0.0057  | 8.22    | 0.0351   | 402.04  | < 0.0001 | 62.80    | 0.0005  | 171.48               | < 0.0001 | 113.28                  | 0.0001   |
| <b>B-Scan speed</b>            | 23.32   | 0.0048  | 18.29   | 0.0079   | 653.52  | < 0.0001 | 113.63   | 0.0001  | 279.24               | < 0.0001 | 410.63                  | < 0.0001 |
| <b>C-Layer thickness</b>       | 27.20   | 0.0034  | 255.60  | < 0.0001 | 357.19  | < 0.0001 | 33.71    | 0.0021  | 27.42                | 0.0034   | 102.40                  | 0.0002   |
| <b>AB</b>                      | 6.04    | 0.0573  | 3.71    | 0.1122   | 5.00    | 0.0757   | 0.12     | 0.7427  | 46.04                | 0.0011   | 26.08                   | 0.0037   |
| <b>AC</b>                      | 12.61   | 0.0164  | 27.72   | 0.0033   | 35.45   | 0.0019   | 2.47     | 0.1771  | 0.14                 | 0.7194   | 56.61                   | 0.0007   |
| <b>BC</b>                      | 4.78    | 0.0806  | 0.38    | 0.5665   | 12.72   | 0.0161   | 19.96    | 0.0066  | 3.72                 | 0.1117   | 53.55                   | 0.0007   |
| <b>A<sup>2</sup></b>           | 1.72    | 0.2464  | 2.99    | 0.1442   | 0.43    | 0.543    | 0.00     | 0.9632  | 2.30                 | 0.1896   | 16.88                   | 0.0093   |
| <b>B<sup>2</sup></b>           | 1.10    | 0.3419  | 0.82    | 0.4066   | 2.85    | 0.1524   | 7.48     | 0.0411  | 0.21                 | 0.6658   | 70.84                   | 0.0004   |
| <b>C<sup>2</sup></b>           | 13.50   | 0.0144  | 44.75   | 0.0011   | 17.97   | 0.0082   | 14.47    | 0.0126  | 22.53                | 0.0051   | 0.06                    | 0.8203   |
| <b>Lack of Fit</b>             | /       |         | 2.42    | 0.3054   | 1.05    | 0.5217   | 17.59    | 0.0543  | 13.58                | 0.0694   | 2.50                    | 0.2986   |
| <b>Std. Dev.</b>               | 5.08    |         | 0.06    |          | 2.70    |          | 5.48     |         | 0.01                 |          | 1108.57                 |          |
| <b>Mean</b>                    | 91.48   |         | 3.23    |          | 136.71  |          | 36.27    |         | 0.14                 |          | 19919.03                |          |
| <b>C.V. %</b>                  | 5.56    |         | 1.82    |          | 1.98    |          | 15.10    |         | 9.89                 |          | 5.57                    |          |
| <b>R<sup>2</sup></b>           | 0.9567  |         | 0.9864  |          | 0.9967  |          | 0.9809   |         | 0.9910               |          | 0.9941                  |          |
| <b>Adjusted R<sup>2</sup></b>  | 0.8788  |         | 0.9619  |          | 0.9906  |          | 0.9464   |         | 0.9749               |          | 0.9835                  |          |
| <b>Predicted R<sup>2</sup></b> | 0.3074  |         | 0.8226  |          | 0.9643  |          | 0.7035   |         | 0.8621               |          | 0.9230                  |          |
| <b>Adeq Precision</b>          | 10.7064 |         | 21.4673 |          | 41.3073 |          | 17.4107  |         | 25.8124              |          | 27.8508                 |          |

\*: response transform

For each response, a quadratic model was used, as it fits the data appropriately. As shown in Table 4, the large F-values of the models imply that the difference between the means is due to real effects and not to error. Model p-values were inferior than  $\alpha = 0.05$ , indicating that all models are significant. Model terms with p-values  $< 0.05$  are significant, whereas values greater than 0.10 indicate insignificance. For instance, the three independent variables (laser power, scan speed and layer thickness) were significant terms in the six-responses model. However, the significance of interaction and quadratic terms varied depending on the modeled response. Insignificant terms could be excluded to obtain an improved reduced quadratic model, but this was not performed because it would not allow the study of the interaction between the independent terms. Lack of fit evaluates the fitting efficiency of the model and is measured from the center points (runs 10, 12 and 15). For each of the values of height, weight, hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 min, the lack of fit was not significant (p-value  $> 0.05$ ), confirming that the model fits adequately. As for the yield, there was not lack of fit because the triplicates presented the same response (100 %). The predicted  $R^2$  was in reasonable agreement with the adjusted  $R^2$  for the four dependent variables: height, weight, disintegration time and drug release at 10 min. This was not the case for yield and hardness as the difference between adjusted  $R^2$  and predicted  $R^2$  was greater than 0.2. This was due to the inclusion of non-significant terms in their respective models. Adequate precision measures the signal-to-noise ratio, and since the values for all six models were superior to 4, this implied an adequate signal.

### III.2.2. Model diagnostics

The quadratic models can be represented by equations expressing the empirical relationship between the properties of the printed SOFs (responses Y) and the process parameters (factors A, B, C) as shown in Table 5. The significant terms are indicated in bold. Depending on the sign of coefficients, the term would have a positive or a negative effect on the response.

In order to improve the model, a response transform can be recommended by the diagnostic tool in Design Expert, such as the Box-Cox plot. Thus, instead of an equation of the type  $y = f(x)$ , the model will be expressed by an equation of the type  $f(y) = f(x)$ , as it is the case for disintegration time and percentage of drug release at 10 min. For disintegration time, the difference between the mean values was important (ranging from 9.7 to 997.7 seconds). Therefore, an inverse square root transform was conducted  $\frac{1}{\sqrt{Y_5 - 0.5}}$  (Table 5). Oppositely, for the percentage of drug release at 10 min, the difference was not important as the values of 10

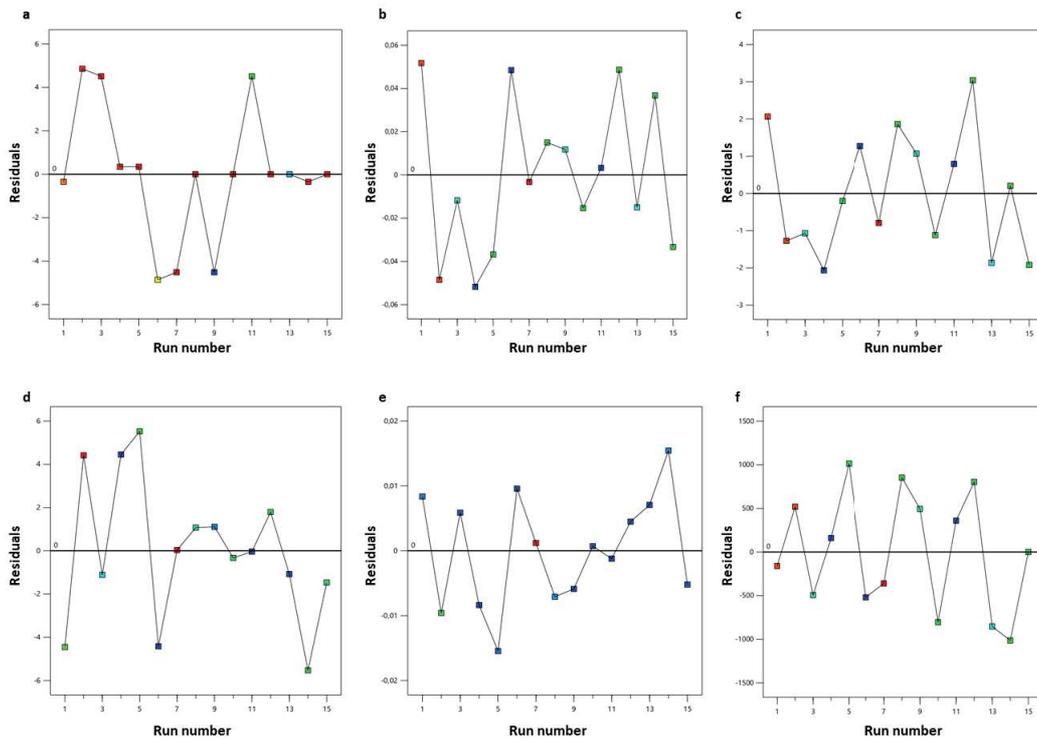
runs were all fluctuating between 90 and 100 %. Hence, a power transform of  $Y_6^{2.21}$  was used (Table 5).

**Table 5.** Quadratic models generated for the different responses.

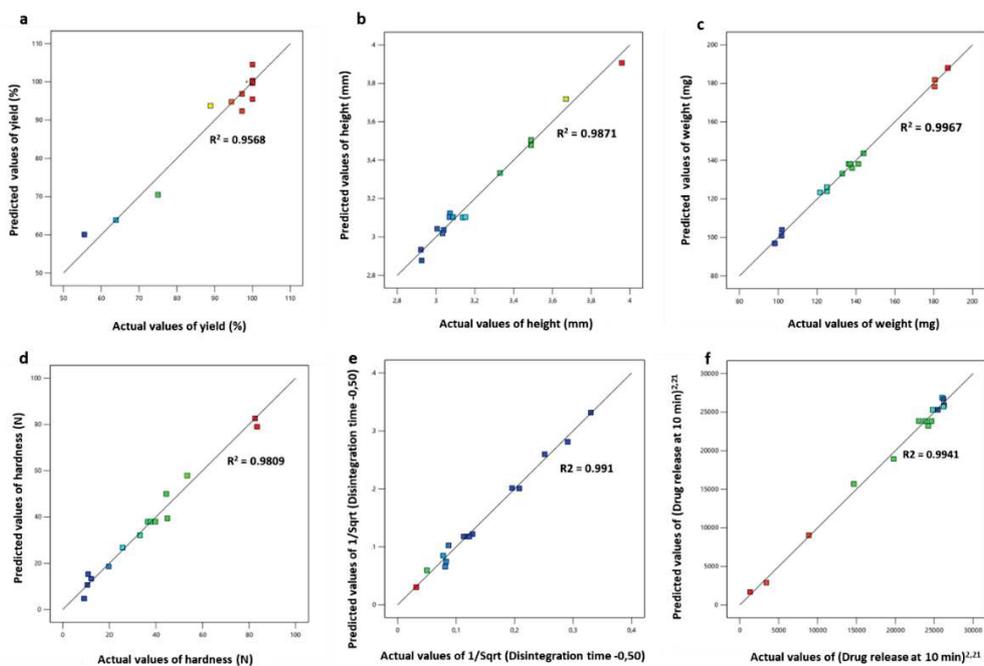
| Response                             | Equation   |
|--------------------------------------|--|
| Yield                                | $Y_1 = -410.938 + 14.653 A - 0.005 B + 7.066 C + 1.25 \times 10^{-4} AB - 0.090 AC + 2.778 \times 10^{-5} BC - 0.139 A^2 - 2.778 \times 10^{-8} B^2 - 0.024 C^2$   |
| Height                               | $Y_2 = 5.881 + 0.079 A + 3.539 \times 10^{-5} B - 0.075 C - 1.13 \times 10^{-6} AB - 0.002 AC + 9.0 \times 10^{-8} BC + 0.002 A^2 - 2.767 \times 10^{-10} B^2 + 5.11 \times 10^{-4} C^2$   |
| Weight                               | $Y_3 = -108.419 + 11.789 A - 0.004 B + 3.648 C - 6 \times 10^{-5} AB - 0.080 AC + 2.4 \times 10^{-5} BC + 0.037 A^2 + 2.373 \times 10^{-8} B^2 - 0.015 C^2$  |
| Hardness                             | $Y_4 = -41.066 + 8.365 A - 0.013 B + 4.007 C - 1.9 \times 10^{-5} AB - 0.043 AC + 6.1 \times 10^{-5} BC - 0.006 A^2 + 7.791 \times 10^{-8} B^2 - 0.027 C^2$  |
| Disintegration time                  | $\frac{1}{\sqrt{Y_5 - 0.5}} = 0.559 - 0.004 A + 2.8 \times 10^{-5} B - 0.018 C - 9.692 \times 10^{-7} AB - 2.7 \times 10^{-5} AC + 6.866 \times 10^{-8} BC + 4.51 \times 10^{-4} A^2 + 3.409 \times 10^{-11} B^2 + 8.8 \times 10^{-5} C^2$ |
| Percentage of drug release at 10 min | $Y_6^{2.21} = -33432.544 - 1298.081 A + 4.523 B - 273.923 C + 0.057 AB + 41.703 AC - 0.020 BC - 94.803 A^2 - 4.9 \times 10^{-5} B^2 - 0.345 C^2$   |

A: laser power, B: scan speed, C: layer thickness,  $Y_1$ : yield,  $Y_2$ : height,  $Y_3$ : weight,  $Y_4$ : hardness,  $Y_5$ : disintegration time,  $Y_6$ : percentage of drug release at 10 min.

The adequacy of the generated models was verified with the residuals *vs.* run plots (Figure 4) and the predicted *vs.* actual values plots (Figure 5). The residual is the difference between the actual and predicted values for each design point. In the residual *vs.* run plot for each response (Figure 4), the values are randomly scattered around the x-axis, indicating that the errors are normally distributed. Furthermore, Figure 5 shows a good correlation between the actual and predicted values for the six dependent variables. Based on the values of the correlation coefficient ( $R^2$ ), the responses can be ranked in an increasing order of predictivity as follows: weight > percentage of drug release at 10 min > disintegration time > height > hardness > yield.



**Figure 4.** Residuals vs. run plots: (a) yield, (b) height, (c) weight, (d) hardness, (e) disintegration time (response transform), (f) percentage of drug release at 10 min (response transform).



**Figure 5.** Plots of predicted vs. actual responses: (a) yield, (b) height, (c) weight, (d) hardness, (e) disintegration time (response transform), (f) percentage of drug release at 10 min (response transform).

### III.2.3. Effect of process parameters on printability

Yield was used to quantify printability and a low value indicated a high number of SOFs printed with defects caused by shrinkage and subsequent curling. In addition to temperature, printability could be influenced by the other process parameters, and therefore yield was included among the DoE responses. Based on the values of the coefficients associated with the individual factors (Table 5), the yield was significantly and positively influenced by laser power (LP) and layer thickness (LT), while scan speed (SS) presented a significant negative effect on the response. Figure 6 represents the 3D response surface plots for the yield. These plots help to evaluate the interaction of two parameters while a third one is set constant. It can be noticed that a decrease in LP affects more the yield at high SS (45000 pps) than at low SS (25000 pps), demonstrating a negative influence of the interaction LP\*SS on the yield. In addition, low LT and high SS show a synergistic negative effect on printability. Figure 6 also shows an important decrease of the yield when low LP and low LT are combined. However, LP\*LT was the only significant interaction as shown in Table 5. The square of LT showed also a significant negative effect on the yield.

Variations of printing yield can be explained by the effect of process parameters on curling. Similarly to these observations, Wang *et al.* [39] reported an increase in shrinkage with increasing scan speed, but a decrease with increasing layer thickness, laser power and powder bed temperature. However, during preliminary tests it was observed that increasing LP and/or decreasing SS excessively can also affect printability and the resulting printed SOFs were curled and yellow, suggesting degradation. These variations cause an increase in energy density and maximize the thermal gradient between the sintered region and the unsintered powder, which induces curling [38].

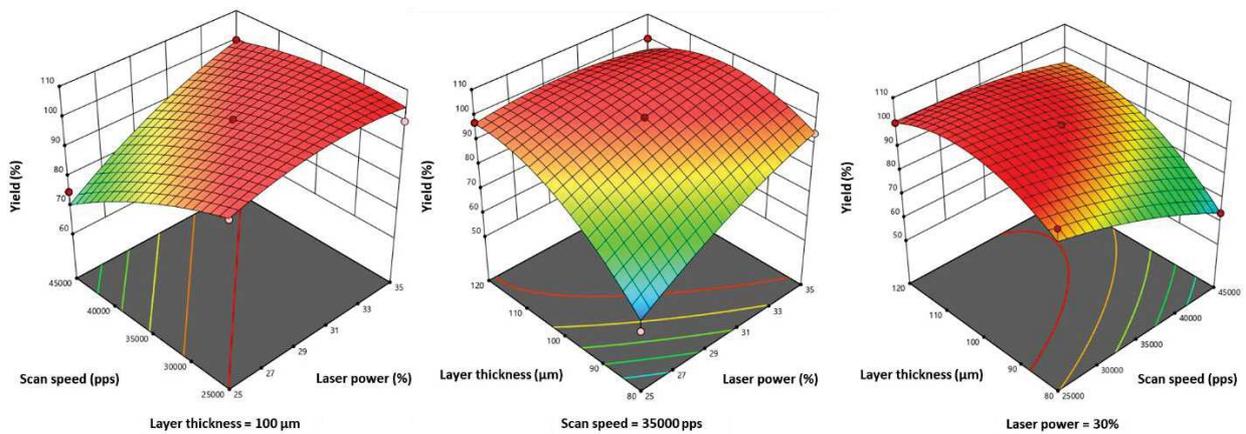
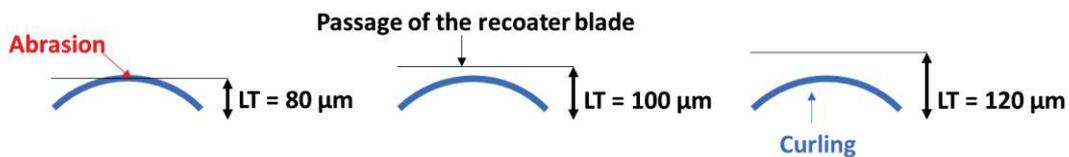


Figure 6. 3D response surface plots for printing yield.

Furthermore, the influence of layer thickness on printability was not only reliant on shrinkage. In order to understand this, it is elementary to define layer thickness. This parameter as input in the software (theoretical value), corresponds to the height of the powder layer deposited on the powder bed and is different from the height of the sintered layer (experimental value), which depends on the material used and the parameters applied. According to the literature, it should be higher than the particle size (D90: diameter where 90 % of the particles distribution has a smaller particle size) [41] and lower than the laser penetration characterized by the optical penetration depth (OPD) [42]. This implies that the powder layer must be thick enough so that the particles are not abraded when the blade comes to deposit a new layer, but also thin enough so that the laser can penetrate and bind two subsequent layers. In this study, a decrease in layer thickness ( $LT = 80 \mu\text{m}$ ) reduced the printing yield not only by curling but also by abrasion of the sintered layers, especially when other favorable factors of curling, such as low LP (Run 9) or high SS (Run 13) (Table 1), were present. Figure 7 schematizes the abrasion and the dragging of curled layers by the recoater blade when a new powder layer is deposited.



**Figure 7.** Schema depicting the abrasion of curled layers at  $LT = 80 \mu\text{m}$ .

On the other hand, unlimitedly increasing the layer thickness value will not improve yield. During preliminary trials, when layer thickness was set to  $160 \mu\text{m}$  ( $\approx D90$ ) [34], the printed SOFs were very fragile and crumbled when handled. This could be due to an OPD lower than the layer thickness and therefore insufficient to bind two successive layers. Thus, a maximum value of  $120 \mu\text{m}$  was selected to evaluate the influence of the layer thickness.

It is interesting to note that the printing yield was not a binary response (0%: failed printing for all the programmed SOFs, 100%: successful printing for all the programmed SOFs). For instance, at non-optimal process conditions (in terms of printability), more than 50% the SOFs were still printed with no defects. This evidences an heterogenous sinterability in the printing bed. An even on commercial machines, there can be a uniform temperature distribution, with the peripheral areas being cooler than the centre of the printing bed [35]. However, the other process parameters may also have a different effect depending on the position of SOF in the printing bed.

Printability is an important aspect in SLS that is often neglected in other studies. It provides information on how raw material and printers can be optimized to improve processing. Esthetical defects that may be present in SOFs (Figure 2), could weaken their acceptability by patients and impact treatment compliance [43], which would go against the paradigm defended by 3D printing “personalized medicine”. Therefore, printability seems to be a necessary condition prior to the modulation of the SOF’s properties.

### III.2.4. Effect of process parameters on height

According to the model equation (Table 5), the laser power had a significant positive effect on the height of the printed SOFs and the layer thickness showed a significant negative effect. On the other hand, scan speed showed a significant but weak positive influence (low value of the coefficient). Furthermore, the LP\*SS and LP\*LT interactions had a negative effect on the height, which was also visible in the 3D response surface plots (Figure 8), as the maximum values were situated in the right corner. The SS\*LT interaction presented a minimal influence (coefficient =  $9 \times 10^{-8}$ ), as the height increased with an increment in layer thickness, independently of the value of scan speed (Figure 8). In terms of significance (Table 5), only the LP\*LT interaction was significant ( $p < 0.05$ ). Also, the quadratic term  $LT^2$  demonstrated a significant positive effect on the height (Table 5).

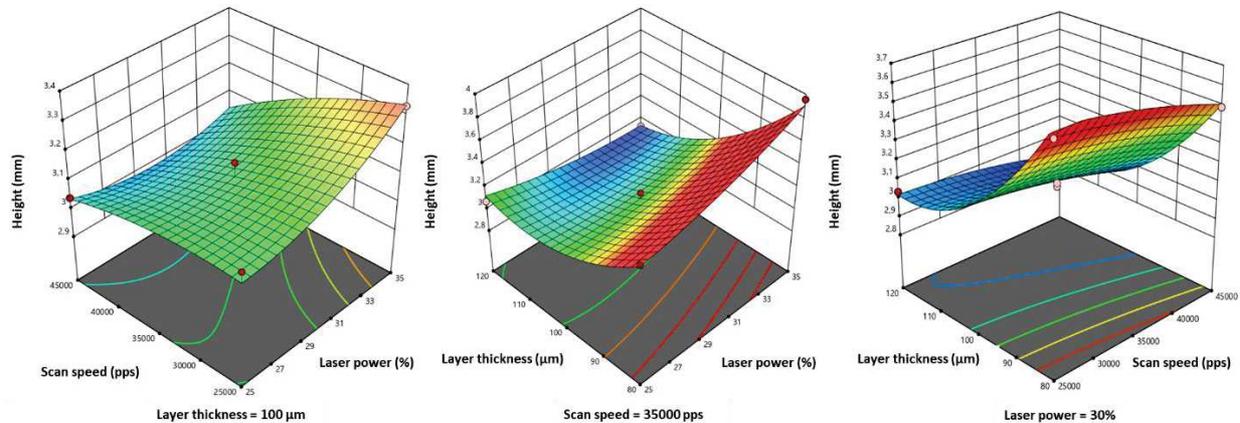


Figure 8 3D response surface plots for height.

Thus, the height seems to be mainly influenced by two physical phenomena, laser penetrance and shrinkage. Laser penetrance is more profound at high energy density [42], resulting in an excessive growth along the z-axis, called *bonus z* [44]. This explains the increase in high of SOFs when the laser power is increased or the scan speed and layer thickness are reduced. On the other hand, shrinkage can occur when the polymer cools down at the end of printing or even during the delay time while a new layer is deposited on top of the previously

sintered layer. The importance of shrinkage at low laser power and fast scan speed [39] could explain the smaller dimensions of the printed SOFs under these conditions. As for the considerable decrease in height when switching the layer thickness from 80 to 120  $\mu\text{m}$  (Figure 8), this can be explained by the reduction of the number of sintered layers and thus of the amount of deposited particles. The number of sintered layers depends on the layer thickness input in the slicer; 30, 24 or 20 layers depending on whether LT is 80, 100 or 120  $\mu\text{m}$ . Some particles are larger than the layer thickness ( $D_{90} > 80 \mu\text{m}$ ) and stacking them in 30 layers compared to 20 layers, could enlarge widely the tablets. Although height values varied from 2.92 to 3.96 mm (Table 1), all of them were superior than the design input value (2.40 mm). The height is directly related to the thickness of the sintered layer, which depends on the material and process parameters. For example, it has previously been demonstrated that powder with low packing density rises the OPD [45] and this can constitute an explanation to the relatively higher SOFs obtained with copovidone [34]. For all printing runs, the average sintered layer thickness (ASLT) was calculated as follows:

$$ASLT = \frac{\text{height of the sintered SOF}}{\text{number of sintered layers}} \quad (4)$$

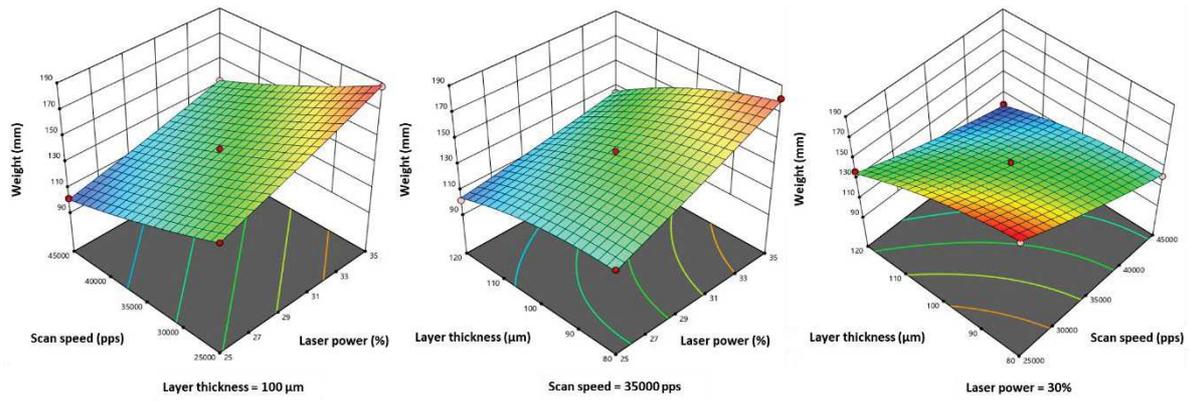
Table 6 shows that for all printing runs, the average thickness of the sintered layer exceeded the corresponding thickness of the input layer. The ASLT increased with the LT value: ASLT = 116.3 – 131.9  $\mu\text{m}$  for LT = 80  $\mu\text{m}$  *versus* ASLT = 146.1 – 153.6  $\mu\text{m}$  for LT = 120  $\mu\text{m}$ . The variation of ASLT between different runs despite a constant LT also proves that other process parameters such as LP and SS have an influence by affecting OPD and shrinkage. A reduction of LT could help to achieve the desired height for the designed SOF, but it would extremely affect printability, as explained above. Therefore, the only remaining option to obtain SOFs with a target height seems to be to reduce the value in the design before printing.

**Table 6.** Average thickness of the sintered layer for each printing run.

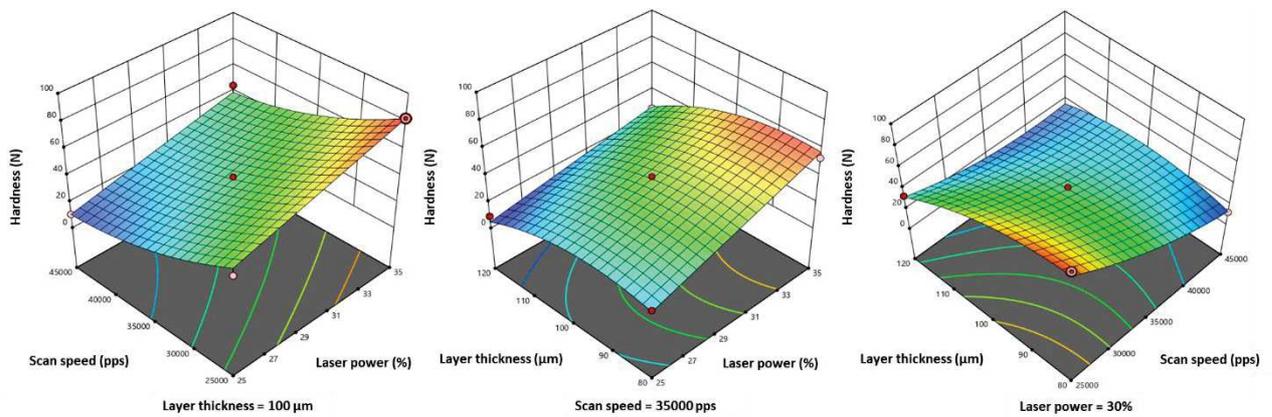
| Run | Height of SOF (mm) | LT ( $\mu\text{m}$ ) | ASLT ( $\mu\text{m}$ ) |
|-----|--------------------|----------------------|------------------------|
| 1   | 3.96               | 80                   | 131.9                  |
| 2   | 3.67               | 80                   | 122.3                  |
| 3   | 2.92               | 120                  | 146.1                  |
| 4   | 3.07               | 120                  | 153.6                  |
| 5   | 3.01               | 100                  | 125.3                  |
| 6   | 2.93               | 120                  | 146.3                  |
| 7   | 3.33               | 100                  | 138.8                  |
| 8   | 3.03               | 120                  | 151.7                  |
| 9   | 3.49               | 80                   | 116.3                  |
| 10  | 3.09               | 100                  | 128.7                  |
| 11  | 3.04               | 100                  | 126.7                  |
| 12  | 3.15               | 100                  | 131.3                  |
| 13  | 3.49               | 80                   | 116.3                  |
| 14  | 3.14               | 100                  | 130.8                  |
| 15  | 3.07               | 100                  | 127.9                  |

### III.2.5. Effect of process parameters on weight, hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 min

The weight and hardness of the printed SOFs presented similar variations based on their quadratic model equations (Table 5) and 3D response surface plots (Figures 9 and 10). Scan speed demonstrated a significant negative effect on both responses, whereas laser power and layer thickness exhibited a significant positive effect (Table 5). Regarding the factors interactions, LP\*SS and LP\*LT showed a negative influence on weight and hardness, as their values (Figures 9 and 10) were the highest at the right corner (high LP and low SS, high LP and low LT). SS\*LT showed a positive influence on both responses and the highest values were situated at the bottom corner (low SS and low LT). Regarding weight, LP\*LT and SS\*LT had significant effect whereas for hardness only the effect of SS\*LT was significant ( $p < 0.05$ ) (Table 5). As for quadratic terms,  $LT^2$  exhibited a significant negative effect on both responses and  $SS^2$  had a significant positive effect only on hardness.

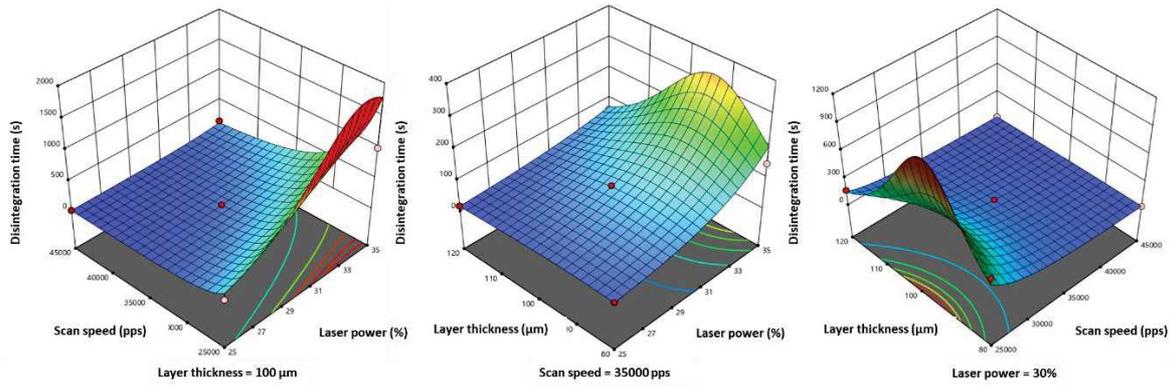


**Figure 9.** 3D response surface plots for weight.



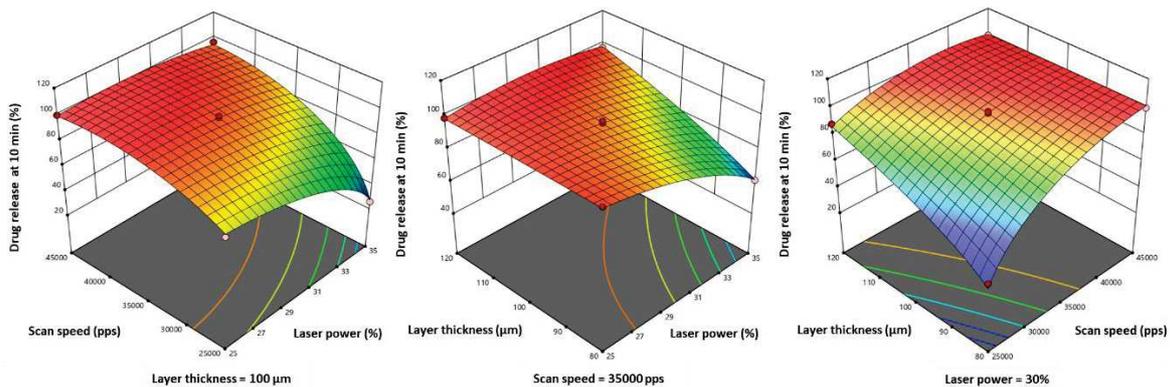
**Figure 10.** 3D response surface plots for hardness.

The variations of disintegration time showed similar tendencies to those of weight and hardness (Figure 11). However, the response transform  $\frac{1}{\sqrt{Y_5-0.5}}$  showed opposite tendencies (Table 5), as it was inversely proportional to the initial  $Y_5$  response. Therefore, laser power and layer thickness exhibited a significant negative effect, and inversely, scan speed presented a significant positive effect. From Figure 11, it can be observed that  $Y_5$  values jumped at high LP (35%) and low SS (25000 pps) and this interaction effect was significant (Table 5). Regarding the other factors interactions, disintegration time was maximal for the following combinations: high LP and  $LT \approx 105 \mu\text{m}$ , low SS and  $LT \approx 100 \mu\text{m}$  (Figure 11). However, the effect of these two interactions was not significant (Table 5). Furthermore,  $LT^2$  showed a significant positive effect on disintegration time.



**Figure 11.** 3D response surface plots for disintegration time.

Concerning the percentage of drug release at 10 min ( $Y_6$ ) and its transform  $Y_6^{2.21}$ , they displayed opposite variations to weight, hardness and disintegration time, but similar variations to the response transform  $\frac{1}{\sqrt{Y_5-0.5}}$  (Table 5 and Figure 12). Indeed, the response transform increased was significantly positively influenced by scan speed, but laser power and layer thickness presented a significant negative effect (Table 5). All three factors interactions exhibited a significant influence on drug release, positive for LP\*SS and LP\*LT, and negative SS\*LT (Table 5). Figure 12 shows that while the percentage of drug release at 10 min was usually around 90 – 100 %, it fell down at these following parameters combinations: high LP and low SS, high LP and low LT, low SS and low LT. Moreover, quadratic terms  $LP^2$  and  $SS^2$  demonstrated a significant negative impact on drug release.



**Figure 12.** 3D response surface plots for percentage of drug release at 10 min.

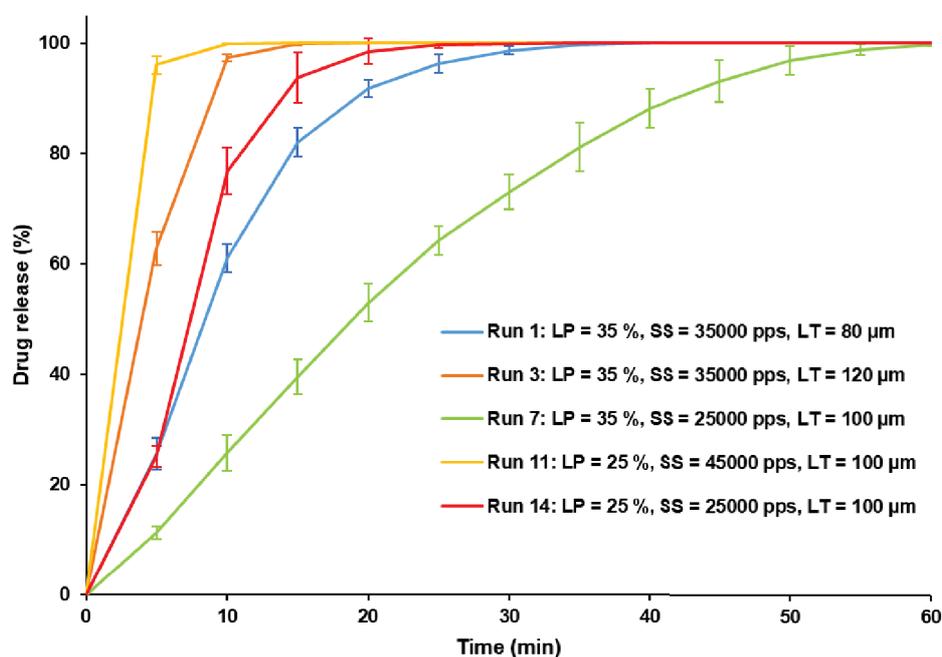
The evolution of weight, hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 min as a function of laser power, scan speed and layer thickness are consequence of variations in energy density (ED). According to the empirical equation; an increase in LP, a slow SS and a low LT contribute to an increase in ED. Unlike previously used printers for SLS

of SOFs, such as Sintratec® Kit [17], the Sharebot® SnowWhite SLS printer offers the possibility to control the power of the CO<sub>2</sub> laser and hence the amount of energy transmitted by unit time. Furthermore, lowering the scan speed increases the contact time between the powder bed and the laser beam, resulting in high ED. As for the layer thickness, a low value will allow the laser beam to penetrate further and strongly fuse the particles of two subsequent layers. A low ED would generate less dense SOFs with low weight values. Porous SOFs would break easily and present low hardness. Porosity is also determinant for disintegration, as pores condition the penetration of the medium. Consequently, porous SOFs would exhibit a low disintegration time. Concerning the drug release, it would be accelerated as rapid disintegration would permit the polymer to erode rapidly and the drug to dissolve faster. Therefore, a high percentage of drug release would be obtained after 10 minutes. This explains the results exposed above. For instance, at the printing conditions of Run 14 (LP = 25%, SS = 25000 pps and LT = 100 μm), the mean values of the dependent variables were: Y<sub>3</sub> = 143.9 mg, Y<sub>4</sub> = 44.4 N, Y<sub>5</sub> = 152 s and Y<sub>6</sub> = 76.8 %. By increasing LP (25% to 35%) while maintaining the other independent variables constant, the weight, hardness and disintegration time increased importantly while the percentage of drug release at 10 min fell down (Run 7: Y<sub>3</sub> = 187.2 mg, Y<sub>4</sub> = 82.6 N, Y<sub>5</sub> = 997.7 s and Y<sub>6</sub> = 25.8 %). However, by switching the value of SS from 25000 to 45000 pps while setting the other parameters constant, inverse tendencies were observed (Run 11: Y<sub>3</sub> = 101.7 mg, Y<sub>4</sub> = 10.6 N, Y<sub>5</sub> = 9.7 s and Y<sub>6</sub> = 99.9 %). This relationship between the four responses was also demonstrated by the work of Mohamed *et al.* [31].

Furthermore, low layer thickness (80 μm) increases the energy density, which would result in better densification and reduced porosity. However, higher disintegration time was observed at LT = 100 μm and not at LT = 80 μm as expected (Figure 11). This could be explained by the abrasion that occurs at low LT (Figure 7) that can affect the internal structure and accelerate the disintegration of the printed SOFs, especially at low LP (Run 9) or high SS (Run 13).

In addition, layer thickness as a term showed a positive effect on weight, hardness, disintegration time and a negative influence on drug release at 10 min. This does not imply that increasing LT augments Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub> and Y<sub>5</sub> responses and decreases Y<sub>6</sub>, as this would contradict the energy density theory. Models cannot be interpreted by the individual factors alone because their variations depend on all the terms, especially the significant ones [40]. This explains the interest of using response surface graphs, as they provide a more visual assessment of the evolution of the responses as a function of the factors.

Figure 13 displays the dissolution profiles of the printed SOFs under different conditions (Runs 1, 3, 7, 11 and 14). By comparing run 1 and run 3, it can be noticed that increasing the layer thickness accelerated the drug release. Comparison of run 14 to run 11 shows that an increase of the scan speed also promoted faster dissolution. Finally, a more prolonged drug release was obtained when the laser power was increased (from run 14 to run 7). These observations confirm the effect of process parameters on drug release by controlling the intensity of sintering. Interesting to note, without modifying the formulation composition and only by changing settings, SLS allows to switch from a flash release (100% of drug release within 10 min for run 11) to a slow release (drug release completed after 1 hour for run 7).



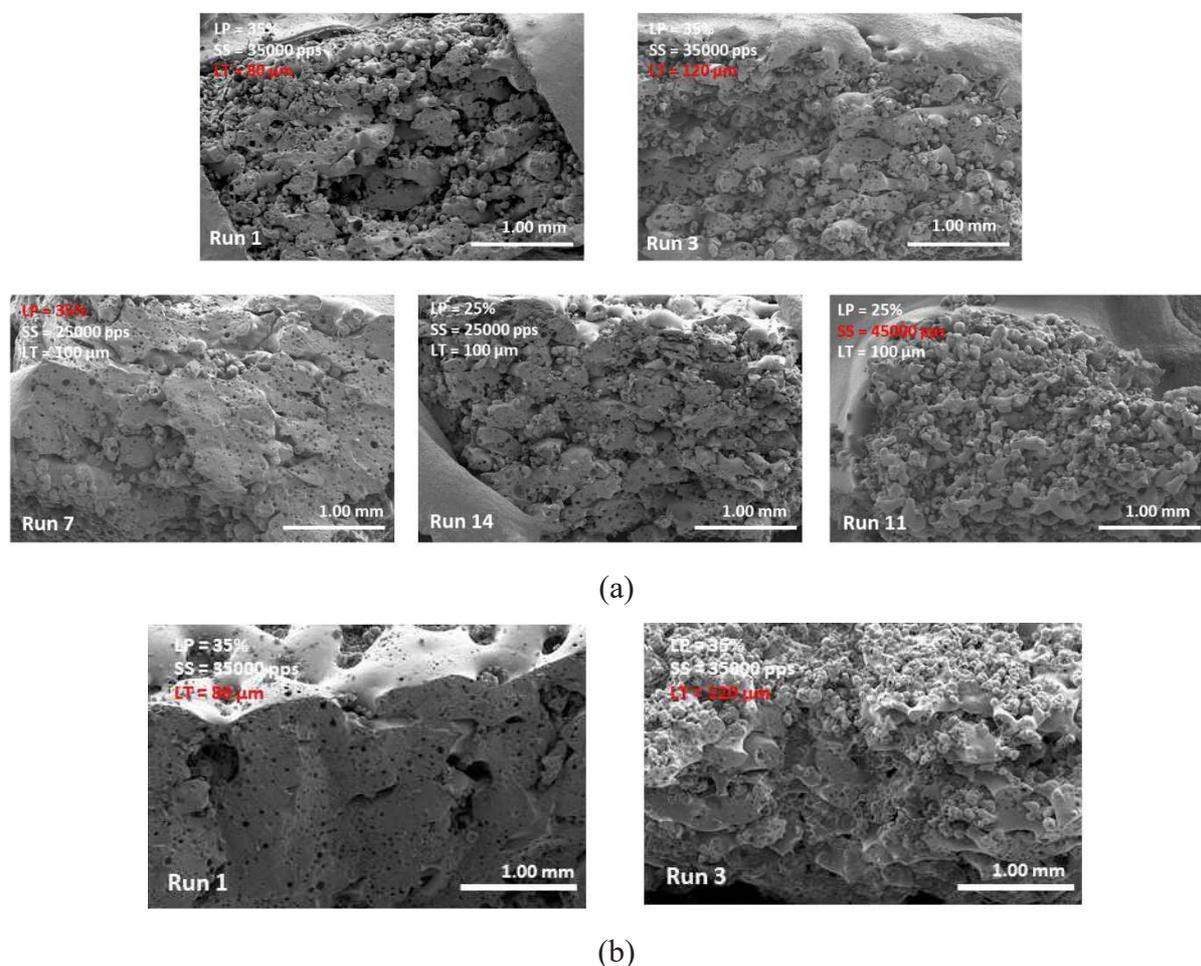
**Figure 13.** Dissolution profiles of SOFs printed at runs 1, 3, 7, 11, 14.

### III.3. Physicochemical characterization of the printed SOFs

#### III.3.1. Porosity of the printed SOFs

Vertical sections of the printed SOFs in runs 1, 3, 7, 11 and 14 were visualized by scanning electron microscopy. SEM images (Figure 14.a) illustrate the porosity disparities as a function of the levels of the three process parameters. Taking run 14 as a reference, it can be observed that SOFs printed with high LP (Run 7) exhibit a more pronounced fusion of the particles and hence a small number of pores. In the SOFs printed at high scan speed (Run 11), many unfused particles and pores can be observed (Figure 14.a). These observations validate the previously discussed results, as both laser power and scan speed influence the ED, thus the porosity and the dependent variables (weight, hardness, disintegration time and drug release).

Concerning the effect of layer thickness on porosity, this was not accurately assessed by the visualization of the vertical sections on SEM (Figure 14.a), as the open pores did not increase considerably from Run 1 (LT = 80  $\mu\text{m}$ ) to Run 3 (LT = 120  $\mu\text{m}$ ). However, the SEM surface images (Figure 14.b) evidenced indistinct and strongly interpenetrated layers for the SOFs printed at Run 1 and oppositely, distinguishable and weakly consolidated layers for the SOFs printed at Run 3. This confirms the effect of LT on bonding two subsequent layers, as previously discussed.



**Figure 14.** SEM images of SOFs printed at different conditions: (a) transversal sections (Runs 1, 3, 7, 11 and 14), (b) surface view (Runs 1 and 3) (Magnification x30).

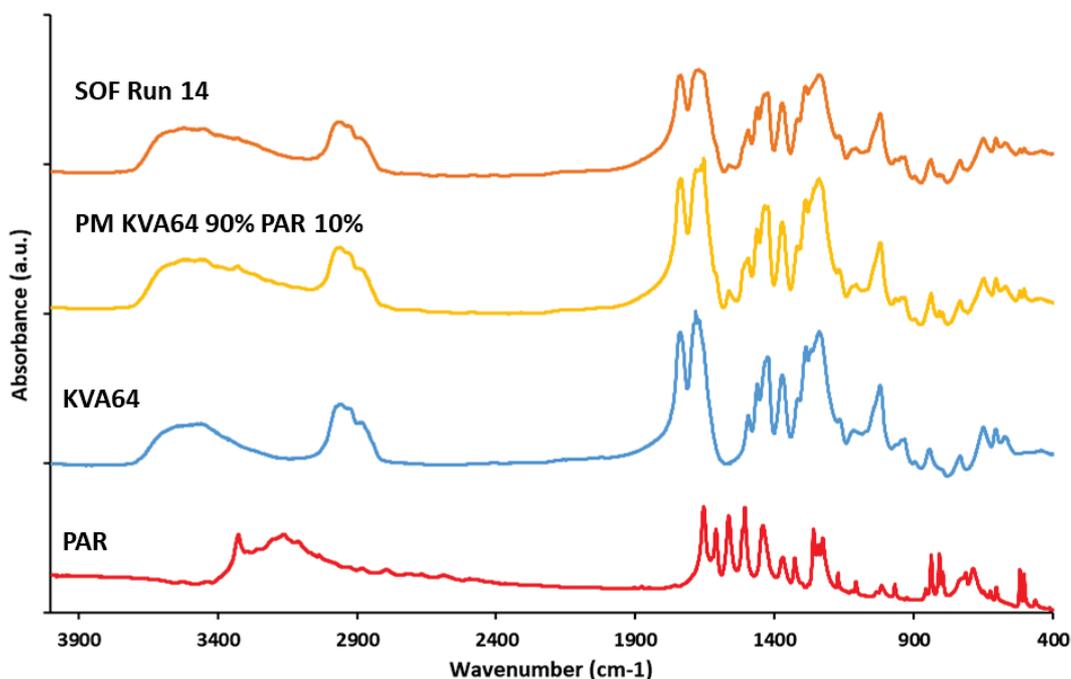
### III.3.2. Drug content in the printed SOFs

Previously, it was demonstrated that sintering with a  $\text{CO}_2$  laser did not denature paracetamol. However, this statement was only evaluated using one printing setting (LP = 25 %, SS = 25000 pps and LT = 100  $\mu\text{m}$ ) [34]. Thus, API degradation was still a concern in this study, as more extreme printing parameters were applied, especially at high LP and low SS (Run 7). Therefore, UHPLC analysis was performed on the SOFs for each printing run. Results

revealed only one chromatographic peak corresponding to paracetamol with a retention time of 1.26 min and the average weight-normalized drug content of the SOFs were ranging from 98.5 % to 102.6 % (Supplementary information: Figure 1). This demonstrates that it is possible to vary the properties of the SOFs by varying the process parameters without affecting the stability of the drug. Nevertheless, this cannot be generalized to other drugs, as they may be more thermolabile than paracetamol.

### III.3.3. FTIR analysis

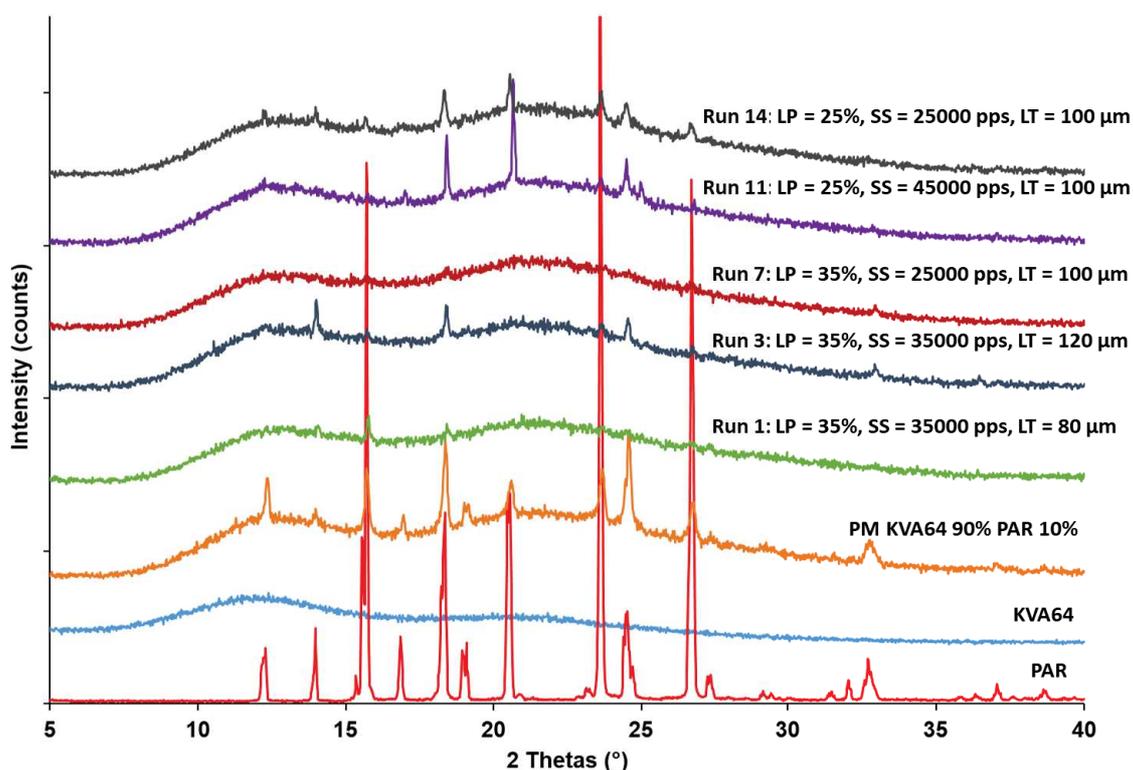
The FTIR spectrum of KVA64 (Figure 15) revealed its characteristic peaks at 2946 and 2874  $\text{cm}^{-1}$  due to asymmetrical and symmetrical C-H stretching, 1740  $\text{cm}^{-1}$  due to C=O stretching of vinyl acetate, and 1683  $\text{cm}^{-1}$  due to C=O stretching of the tertiary amide in the pyrrolidone ring. Paracetamol exhibited characteristic peaks at 3318  $\text{cm}^{-1}$  due to N-H (amide) stretching, 3153  $\text{cm}^{-1}$  due to O-H (phenol) stretching and 1654  $\text{cm}^{-1}$  due to stretching of C=O (amide). In the spectrum of the physical mixture (Figure 15), the respective peaks of the two components were present and encompassed. The FTIR spectrum of the printed SOF (Run 14) presented a similar aspect to the PM spectrum, but the intensity of the characteristic peaks of paracetamol was lower, despite analysing the same weight for both samples. This suggests that the API underwent amorphization in the polymeric matrix. Furthermore, in the printed SOF spectrum, the characteristic peaks of KVA64 at 1740  $\text{cm}^{-1}$  and 1683  $\text{cm}^{-1}$  were broader and less intense. This can indicate that the corresponding chemical groups, C=O of the vinyl acetate and the C=O of the tertiary amide, may be involved in the formation of hydrogen bonds with H-bonds donors [48], such as paracetamol. This can explain both the amorphization of the drug and its plasticizing effect, as observed in previous work [34].



**Figure 15.** FTIR spectrums of KVA64, PAR, physical mixture and sintered SOF (Run 14).

### III.3.4. XRPD analysis

XRPD patterns (Figure 16) exhibit the amorphous state of KVA64 and the crystalline structure of paracetamol. The crystalline peaks of the API were also found in the physical mixture, but with lower intensity, as KVA64 was the major component. Furthermore, a decrease in crystallinity was observed in all the SOFs analysed, suggesting an amorphization of the drug as demonstrated previously [34]. Comparison between the XRPD patterns of the different runs allows studying the effect of each process parameter on the solid state of the drug. It can be noticed that an increase in laser power (Run 14 *vs.* Run 7) induced a decrease in crystallinity. Conversely, the crystallinity was higher when the scan speed was increased (Run 14 *vs.* Run 11). Furthermore, amorphization improved when the layer thickness was reduced (Run 3 *vs.* Run 1). Overall, an increase in energy density following a variation of the process parameters led to a greater amorphization. This can be explained by a higher fusion of the polymer particles which promotes the dissolution of the API in the matrix and its amorphization. The effect of energy density on amorphization was also demonstrated in amorphous solid dispersions of lopinavir prepared by SLS at different scan speeds [49].



**Figure 16.** XRPD patterns of KVA64, PAR, physical mixture and sintered SOFs (Runs 1, 3, 7, 11 and 14).

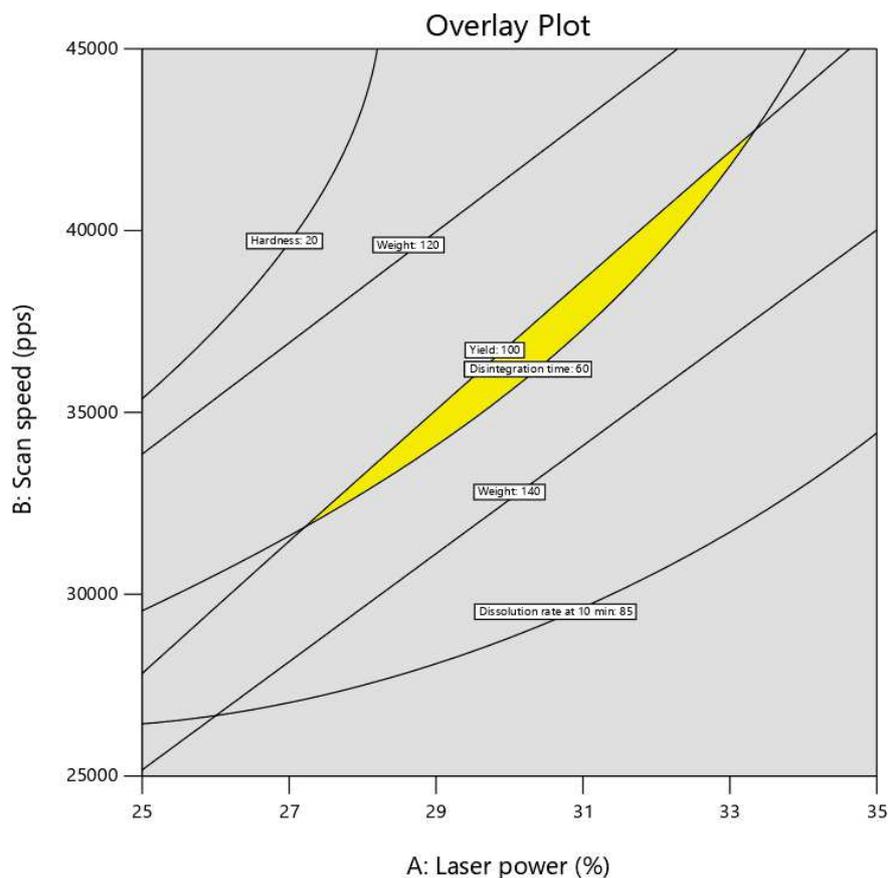
### III.4. Optimization test

Numerical optimization was carried out to determine the optimal values of the critical process parameters (CPPs) to achieve the quality target product profile (QTPP) with the following critical quality attributes (CQAs): maximum printing yield (100%), a target weight of 130 mg, an acceptable hardness ( $> 20$  N), a fast disintegration time ( $< 60$  s) and a high drug release percentage at 10 min (85 – 100 %). Height was not included among the CQAs, as it is not a critical pharmaceutical aspect. Laser power and scan speed were set within the design range. However, the layer thickness was set as a target value of 100  $\mu\text{m}$  because it has to be a divisor of the design height so that the number of deposited layers is a natural number. Only a best-fit solution was generated with the maximum desirability function (Table 7). Then, to confirm the validity of the model, an additional experiment was performed to verify the optimized results. The printing conditions and the measured responses of the additional experiment are presented in Table 7. The values of the optimal process parameters were rounded in the confirmation run, as only natural numbers can be input in the printer. All obtained responses were in agreement with the predicted values (within the 95% confidence interval) and matched the CQAs mentioned above.

**Table 7.** Optimization results and the measured responses for the confirmation test.

| Settings            | LP (%) | SS (pps) | LT ( $\mu\text{m}$ ) | Y <sub>1</sub> (%) | Y <sub>2</sub> (mm) | Y <sub>3</sub> (mg) | Y <sub>4</sub> (N) | Y <sub>5</sub> (s) | Y <sub>6</sub> (%) | Desirability |
|---------------------|--------|----------|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>Solution</b>     | 30,67  | 37447,45 | 104,05               | 100,5              | 3,03                | 130,9               | 33,2               | 56,4               | 98,9               | 0,218        |
| <b>Confirmation</b> | 31     | 37447    | 100                  | 100                | 3.03 $\pm$ 0.03     | 133.1 $\pm$ 1.7     | 34.0 $\pm$ 3.5     | 53.3 $\pm$ 3.2     | 95.3 $\pm$ 0.7     | /            |

In addition to this numerical optimization, a graphical optimization was conducted. This tool can be used to display the design space as recommended by the *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use considerations (ICH) guideline Q8 on pharmaceutical development* [28]. In this region, all combinations of process parameters guarantee optimal responses. The overlay plot (Figure 17) shows the design space (in yellow) to achieve the desired CQAs as a function of laser power and scan speed, at a constant layer thickness (104.05  $\mu\text{m}$ ). It can be noticed that the design space is narrow, which indicates the difficulty of obtaining the target properties with various settings. This also explains the unique optimization solution generated by the maximum desirability function (Table 7). Indeed, high printing yield requires high LP and low SS (Figure 6), while fast disintegration time is obtained at low LP and high SS (Figure 11). This shows that the two CQAs evolve in opposite directions depending on the two process parameters. Thus, improving printability and producing SOFs with personalized properties (fast drug release and accurate dosage) simultaneously could be troublesome. This explains the interest in using the DoE to define the settings that balance the different CQAs. Additionally, the design space has the shape of a diagonal ranging from low levels of LP and SS to high levels of the two parameters. This implies that at constant LT, both LP and SS have to be proportional in order to maintain an optimal ED, hence validating the empirical equation.



**Figure 17.** Design space (overlay plot) in function of laser power and scan speed at constant layer thickness.

#### IV. Conclusion

This study shows that different processing parameters of selective laser sintering: heating temperature, laser power, scan speed and layer thickness influence the printability and properties of solid oral forms printed with copovidone and paracetamol. The first part of this work highlights the importance of an optimal heating temperature to prevent curling of the sintered layers and guarantee printability of the formulation. Furthermore, heating temperature showed restrained influence on the performance of solid oral forms. This may be due to the limited temperature variations imposed by printability.

The second part of this work demonstrates that each of laser power, scan speed and layer thickness are critical process parameters through a design of experiments. The three printing parameters showed a significant effect ( $p < 0.05$ ) on the critical quality attributes of the solid oral forms. Printing yield as an indicator of printability was negatively affected by low laser power, high scan speed and low layer thickness. Height of the solid oral forms increased by increasing laser power, slowing down scan speed and reducing layer thickness. As for weight,

hardness, disintegration time and percentage of drug release at 10 min, their variations were related to the energy density. Considering that the energy density is proportional to laser power and inversely proportional to scan speed and layer thickness; printing at low laser power, increased scan speed and high layer thickness resulted in the manufacturing of highly porous solid oral forms with low hardness, fast disintegration time and high percentage of drug release at 10 min. Scanning electron microscopy confirmed the effect of process parameters, as solid oral forms printed with low energy density presented more pores. Moreover, Fourier Transform Infrared spectroscopy evidenced interactions between the polymer and the API due to sintering, while X-ray powder diffraction showed a proportional relationship between drug amorphization and energy density.

Finally, an optimization was carried out to determine the optimal process parameters for the defined critical quality attributes. A confirmation test was then performed and the responses were in agreement with the predicted values, validating the model. Nevertheless, the narrowness of the design space shows that it is challenging to maximize printability and obtain solid oral forms with target properties. In conclusion, Quality by Design approaches, such as the one presented in this work, provide more insight on how process parameters affect printability, but at the same time can be used to tune the properties of printed solid oral forms. The comprehension of the technology is paramount for its implementation at a clinical scale and the concretization of personalized medicine by 3D printing.

### **Acknowledgments**

This work was supported by the funding program from the Algerian Ministry of High Education and Scientific Research through the funding of the PhD of Yanis Abdelhamid GUECHE.

## References

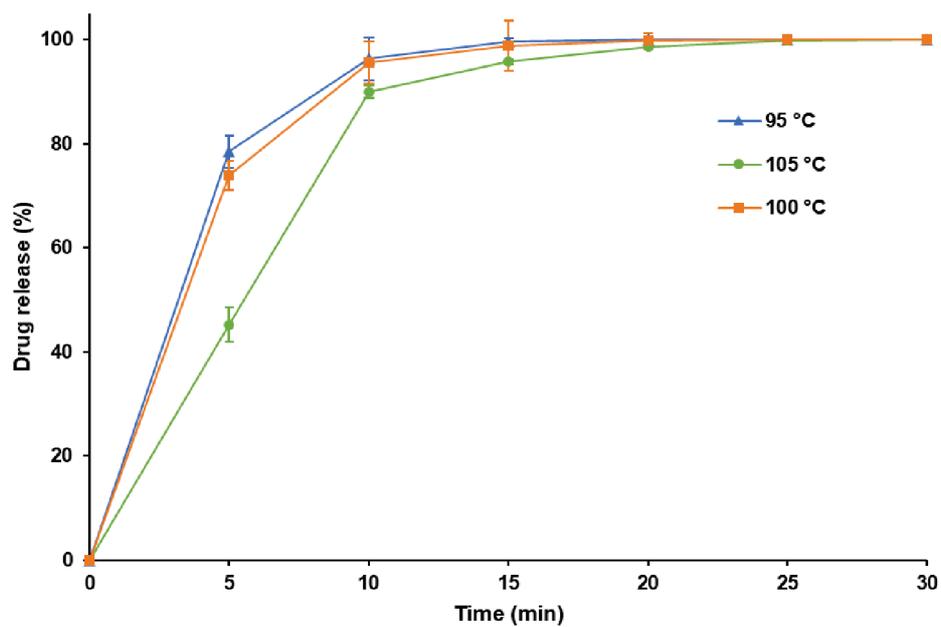
- [1] J. Norman, R.D. Madurawe, C.M.V. Moore, M.A. Khan, A. Khairuzzaman, A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 108 (2017) 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- [2] J. dos Santos, R.S. Oliveira, T.V. Oliveira, M.C. Velho, M.V. Konrad, G.S. da Silva, M. Deon, R.C.R. Beck, 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine, *Adv. Funct. Mater.* 31 (2021) 2009691. <https://doi.org/10.1002/adfm.202009691>.
- [3] D. Nacharaju, W. Menzel, E. Fontaine, D. Child, S.J. El Haddi, S. Nonas, A. Chi, Three-Dimensional Printed Ventilators: A Rapid Solution to Coronavirus Disease 2019–Induced Supply-Chain Shortages, *Critical Care Explorations*. 2 (2020) e0226. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000226>.
- [4] W.-K. Hsiao, B. Lorber, A. Paudel, Can 3D printing of oral drugs help fight the current COVID-19 pandemic (and similar crisis in the future)?, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 17 (2020) 899–902. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1772229>.
- [5] S.J. Trenfield, A. Awad, C.M. Madla, G.B. Hatton, J. Firth, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 16 (2019) 1081–1094. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
- [6] G. Palmara, F. Frascella, I. Roppolo, A. Chiappone, A. Chiadò, Functional 3D printing: Approaches and bioapplications, *Biosensors and Bioelectronics*. 175 (2021) 112849. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112849>.
- [7] S. Cailleaux, N.M. Sanchez-Ballester, Y.A. Gueche, B. Bataille, I. Soulairol, Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines, *Journal of Controlled Release*. (2020) S0168365920306374. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.056>.
- [8] A. Goyanes, C.M. Madla, A. Umerji, G. Duran Piñeiro, J.M. Giraldez Montero, M.J. Lamas Diaz, M. Gonzalez Barcia, F. Taherali, P. Sánchez-Pintos, M.-L. Couce, S. Gaisford, A.W. Basit, 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*. 567 (2019) 118497. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>.
- [9] V.M. Vaz, L. Kumar, 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine, *AAPS PharmSciTech*. 22 (2021) 49. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>.
- [10] M. Fanous, M. Bitar, S. Gold, A. Sobczuk, S. Hirsch, J. Ogorka, G. Imanidis, Development of immediate release 3D-printed dosage forms for a poorly water-soluble drug by fused deposition modeling: Study of morphology, solid state and dissolution, *International Journal of Pharmaceutics*. 599 (2021) 120417. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120417>.
- [11] M. Cui, Y. Li, S. Wang, Y. Chai, J. Lou, F. Chen, Q. Li, W. Pan, P. Ding, Exploration and Preparation of a Dose-Flexible Regulation System for Levetiracetam Tablets via Novel Semi-Solid Extrusion Three-Dimensional Printing, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108 (2019) 977–986. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.001>.

- [12] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Advances in powder bed fusion 3D printing in drug delivery and healthcare, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 174 (2021) 406–424. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.025>.
- [13] M. Schmid, K. Wegener, Additive Manufacturing: Polymers Applicable for Laser Sintering (LS), *Procedia Engineering*. 149 (2016) 457–464. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2016.06.692>.
- [14] K.F. Leong, C.K. Chua, W.S. Gui, Verani, Building Porous Biopolymeric Microstructures for Controlled Drug Delivery Devices Using Selective Laser Sintering, *Int J Adv Manuf Technol*. 31 (2006) 483–489. <https://doi.org/10.1007/s00170-005-0217-4>.
- [15] G.V. Salmoria, P. Klauss, C.R.M. Roesler, L.A. Kanis, Structure and Mechanical Properties of PCL/PG Devices Prepared by Selective Laser Sintering for Drug Delivery Applications, in: *American Society of Mechanical Engineers, Sunriver, Oregon, USA, 2013: p. V01AT20A016*. <https://doi.org/10.1115/SBC2013-14359>.
- [16] G.V. Salmoria, P. Klauss, K. Zepon, L.A. Kanis, C.R.M. Roesler, L.F. Vieira, Development of functionally-graded reservoir of PCL/PG by selective laser sintering for drug delivery devices: This paper presents a selective laser sintering-fabricated drug delivery system that contains graded progesterone content, *Virtual and Physical Prototyping*. 7 (2012) 107–115. <https://doi.org/10.1080/17452759.2012.687911>.
- [17] F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines, *International Journal of Pharmaceutics*. 529 (2017) 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>.
- [18] A. Awad, A. Yao, S.J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D Printed Tablets (Printlets) with Braille and Moon Patterns for Visually Impaired Patients, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 172. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020172>.
- [19] R. Thakkar, Y. Zhang, J. Zhang, M. Maniruzzaman, Synergistic application of twin-screw granulation and selective laser sintering 3D printing for the development of pharmaceutical dosage forms with enhanced dissolution rates and physical properties, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 163 (2021) 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.03.016>.
- [20] G.V. Salmoria, M.R. Cardenuto, C.R.M. Roesler, K.M. Zepon, L.A. Kanis, PCL/Ibuprofen Implants Fabricated by Selective Laser Sintering for Orbital Repair, *Procedia CIRP*. 49 (2016) 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.11.013>.
- [21] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 586 (2020) 119594. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.
- [22] F. Fina, C.M. Madla, A. Goyanes, J. Zhang, S. Gaisford, A.W. Basit, Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 541 (2018) 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>.
- [23] P. Kulinowski, P. Malczewski, E. Pesta, M. Łaszcz, A. Mendyk, S. Polak, P. Dorożyński, Selective laser sintering (SLS) technique for pharmaceutical applications—Development of high dose controlled release printlets, *Additive Manufacturing*. 38 (2021) 101761. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101761>.

- [24] M. Elbadawi, B. Muñiz Castro, F.K.H. Gavins, J.J. Ong, S. Gaisford, G. Pérez, A.W. Basit, P. Cabalar, A. Goyanes, M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines, *International Journal of Pharmaceutics*. 590 (2020) 119837. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119837>.
- [25] C.A. Chatham, T.E. Long, C.B. Williams, A review of the process physics and material screening methods for polymer powder bed fusion additive manufacturing, *Progress in Polymer Science*. 93 (2019) 68–95. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.03.003>.
- [26] K.H. Low, K.F. Leong, C.K. Chua, Z.H. Du, C.M. Cheah, Characterization of SLS parts for drug delivery devices, *Rapid Prototyping Journal*. 7 (2001) 262–268. <https://doi.org/10.1108/13552540110410468>.
- [27] S. N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, D. M. Rekkas, Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43 (2017) 889–901. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>.
- [28] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use., ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development, (2014). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development#current-effective-version-section> (accessed June 24, 2021).
- [29] C. Korte, J. Quodbach, Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines, *Pharmaceutical Development and Technology*. 23 (2018) 1117–1127. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1433208>.
- [30] S.F. Barakh Ali, E.M. Mohamed, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, A. Asadi, Z. Rahman, Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing, *International Journal of Pharmaceutics*. 570 (2019) 118651. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118651>.
- [31] E.M. Mohamed, S.F. Barakh Ali, Z. Rahman, S. Dharani, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech*. 21 (2020) 232. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01775-0>.
- [32] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Disintegration of tablets and capsules (monograph 2.9.1), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 323–5.
- [33] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Dissolution test for solid dosage forms (monograph 2.9.3), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 326–33.
- [34] Y.A. Gueche, N.M. Sanchez-Ballester, B. Bataille, A. Aubert, L. Leclercq, J.-C. Rossi, I. Soulairol, Selective Laser Sintering of Solid Oral Dosage Forms with Copovidone and Paracetamol Using a CO2 Laser, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 160. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020160>.
- [35] R.D. Goodridge, C.J. Tuck, R.J.M. Hague, Laser sintering of polyamides and other polymers, *Progress in Materials Science*. 57 (2012) 229–267. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.04.001>.
- [36] L. Benedetti, B. Brulé, N. Decreamer, K.E. Evans, O. Ghita, Shrinkage behaviour of semi-crystalline polymers in laser sintering: PEKK and PA12, *Materials & Design*. 181 (2019) 107906. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.107906>.
- [37] Mcalea KP, Forderhasse PF, Booth RB., Selective laser sintering of polymer powder of controlled particle size distribution., 5817206, 1998.

- [38] A.E. Tontowi, T.H.C. Childs, Density prediction of crystalline polymer sintered parts at various powder bed temperatures, *Rapid Prototyping Journal*. 7 (2001) 180–184. <https://doi.org/10.1108/13552540110395637>.
- [39] R.-J. Wang, L. Wang, L. Zhao, Z. Liu, Influence of process parameters on part shrinkage in SLS, *Int J Adv Manuf Technol*. 33 (2007) 498–504. <https://doi.org/10.1007/s00170-006-0490-x>.
- [40] D.C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, Tenth edition, Wiley, Hoboken, NJ, 2020.
- [41] A.B. Spierings, N. Herres, G. Levy, Influence of the particle size distribution on surface quality and mechanical properties in AM steel parts, *Rapid Prototyping Journal*. 17 (2011) 195–202. <https://doi.org/10.1108/13552541111124770>.
- [42] H. Chung, S. Das, Processing and properties of glass bead particulate-filled functionally graded Nylon-11 composites produced by selective laser sintering, *Materials Science and Engineering: A*. 437 (2006) 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2006.07.112>.
- [43] P. Januskaite, X. Xu, S.R. Ranmal, S. Gaisford, A.W. Basit, C. Tuleu, A. Goyanes, I Spy with My Little Eye: A Paediatric Visual Preferences Survey of 3D Printed Tablets, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 1100. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111100>.
- [44] R.D. Goodridge, C.J. Tuck, R.J.M. Hague, Laser sintering of polyamides and other polymers, *Progress in Materials Science*. 57 (2012) 229–267. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.04.001>.
- [45] B. Zhang, C. Coddet, Selective Laser Melting of Iron Powder: Observation of Melting Mechanism and Densification Behavior Via Point-Track-Surface-Part Research, *Journal of Manufacturing Science and Engineering*. 138 (2016). <https://doi.org/10.1115/1.4031366>.
- [46] R. Velu, S. Singamneni, Evaluation of the influences of process parameters while selective laser sintering PMMA powders, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 229 (2015) 603–613. <https://doi.org/10.1177/0954406214538012>.
- [47] G.V. Salmoria, F.E. Vieira, E.A. Muenz, I.M. Gindri, M.S. Marques, L.A. Kanis, Additive Manufacturing of PE/fluorouracil/progesterone intrauterine device for endometrial and ovarian cancer treatments, *Polymer Testing*. 71 (2018) 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2018.09.023>.
- [48] D. Hurley, D. Carter, L.Y. Foong Ng, M. Davis, G.M. Walker, J.G. Lyons, C.L. Higginbotham, An investigation of the inter-molecular interaction, solid-state properties and dissolution properties of mixed copovidone hot-melt extruded solid dispersions, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 53 (2019) 101132. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101132>.
- [49] R. Hamed, E.M. Mohamed, Z. Rahman, M.A. Khan, 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models, *International Journal of Pharmaceutics*. (2020) 120059. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120059>.

## Supplementary information



**Figure 1.** Dissolution profiles of SOFs printed at different temperatures (95, 100, 105 °C).

**Table 1.** Drug content of the SOFs printed at each run.

| Run | Weight-normalized drug content (%) |
|-----|------------------------------------|
| 1   | 102.6 ± 5.4                        |
| 2   | 100.8 ± 1.4                        |
| 3   | 99.9 ± 1.3                         |
| 4   | 99.8 ± 2.3                         |
| 5   | 102.6 ± 2.8                        |
| 6   | 98.5 ± 1.0                         |
| 7   | 101.7 ± 1.8                        |
| 8   | 100.6 ± 2.1                        |
| 9   | 99.9 ± 7.6                         |
| 10  | 99.7 ± 1.8                         |
| 11  | 99.5 ± 4.3                         |
| 12  | 100.5 ± 4.3                        |
| 13  | 99.7 ± 0.3                         |
| 14  | 101.6 ± 2.2                        |
| 15  | 99.9 ± 1.8                         |

**PARTIE IV – ÉTUDE DE L'EFFET PLASTIFIANT  
POTENTIEL DES ACIDES DICARBOXYLIQUES  
POUR LA PRODUCTION DE FORMES ORALES  
SECHES CONTENANT DE LA COPOVIDONE ET DE  
L'IBUPROFENE PAR FRITTAGE LASER SELECTIF**



Avec les travaux développés dans la première et la deuxième partie expérimentales, nous avons pu mettre en évidence l'importance de la relation entre les propriétés des matériaux et les paramètres du processus du frittage laser sélectif (SLS). En effet, l'imprimabilité d'une poudre dépend de ses propriétés physicochimiques mais également des paramètres d'impression appliqués. Une température de chauffage optimale est nécessaire pour éviter un gradient thermique élevé entre les particules consolidées par le laser et la poudre environnante, pouvant générer une rétraction thermique et un *curling* (courbure des couches frittées). Cette température de chauffage optimale dépend de la température de transition vitreuse dans le cas de polymères amorphes comme la copovidone. Cependant, ces conditions d'impression peuvent être influencées par l'introduction d'un autre composé tel que le paracétamol qui a permis d'abaisser la température de chauffage grâce à son effet plastifiant (première partie expérimentale).

L'énergie nécessaire pour la consolidation des particules est apportée essentiellement par le chauffage de la poudre et le laser vient ensuite faire passer le polymère de l'état solide à l'état fondu. Par conséquent, réduire la température de chauffage peut être bénéfique pour protéger les principes actifs thermolabiles de la dégradation thermique. Pour cela, des plastifiants peuvent être utilisés comme excipients potentiels pour l'amélioration du processus technologique. Il s'agit de petites molécules pouvant s'insérer entre les chaînes du polymère et en améliorer la mobilité par l'établissement d'interactions chimiques, notamment des liaisons hydrogène. Les acides dicarboxyliques tels que l'acide succinique, l'acide fumarique et l'acide tartrique sont des plastifiants issus de la chimie verte. Leur utilisation est intéressante pour le frittage de la copovidone car leurs groupements carboxyles peuvent établir des liaisons H avec les groupements accepteurs du polymère.

Cette troisième partie expérimentale a pour objectif d'explorer l'effet plastifiant potentiel des acides dicarboxyliques pour abaisser la température de chauffage lors du frittage de formes pharmaceutiques orales sèches avec la copovidone. Afin d'évaluer l'influence de la structure chimique sur la plastification, différents acides ont été incorporés : acide succinique, acide fumarique, acide maléique, acide malique et acide tartrique. De plus, l'ibuprofène a été utilisé comme principe actif modèle car il se présente sous deux formes différentes. La forme acide est thermolabile et présente un groupement carboxylique qui peut former des liaisons H. A l'inverse, le sel sodique est plus stable thermiquement mais ne possède pas de groupement donneur de liaisons H. Afin de comprendre les mécanismes mis en jeu lors de la plastification, la calorimétrie différentielle à balayage a été utilisée pour observer les variations de température

de transition vitreuse alors que la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier a permis d'étudier les interactions chimiques. L'absence de dégradation thermique des principes actifs a été ensuite vérifiée par UHPLC. A la fin, les formes orales sèches imprimées ont été caractérisées afin d'évaluer l'effet des plastifiants sur leurs propriétés (état solide, dureté, désagrégation, dissolution du PA).

Cette dernière partie expérimentale a fait l'objet de la rédaction d'un article scientifique qui sera soumis très prochainement pour publication dans la revue *Polymers* et dont nous reportons ci-après l'intégralité rédactionnelle :

# Investigating the potential plasticizing effect of di-carboxylic acids for the manufacturing of solid oral forms with Copovidone and Ibuprofen by selective laser sintering

## Authors:

Yanis A Gueche<sup>1</sup>, Noelia M Sanchez-Ballester<sup>1</sup>, Bernard Bataille<sup>1</sup>, Adrien Aubert<sup>1</sup>, Jean-Christophe Rossi<sup>2</sup> and Ian Soulairol<sup>1, 3, \*</sup>

<sup>1</sup>ICGM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>2</sup>IBMM, Univ Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France;

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Nîmes University Hospital, Nîmes, France;

\* Corresponding author: [ian.soulairol@umontpellier.fr](mailto:ian.soulairol@umontpellier.fr)

## Abstract:

In selective laser sintering (SLS), heating temperature is a critical parameter for printability but can also be deleterious for the stability of active ingredients. This work aims to explore the plasticizing effect of di-carboxylic acids on reducing the optimal heating temperature (OHT). First, mixtures of copovidone and di-carboxylic acids (succinic, fumaric, maleic, malic and tartaric acids) as well as formulations with two forms of ibuprofen (acid and sodium salt) were prepared to sinter solid oral forms (SOFs), and their respective OHT were determined. Plasticization was further studied by differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). Afterwards, the printed SOFs were characterized (solid state, weight, hardness, disintegration time, drug content and release). It was found that all acids (except tartaric acid) allow a reduction in OHT with succinic acid being the more efficient. Only the acid form of ibuprofen demonstrated a plasticizing effect. DSC and FTIR corroborated these observations showing a decrease in the glass transition temperature and the presence of interactions. Furthermore, the properties of the sintered SOFs were not affected by plasticization and the API was not degraded in all the formulations. In conclusion, this study is a proof-of-concept that processability in SLS could be improved with the use of di-carboxylic acids.

## Keywords:

3D printing; selective laser sintering; di-carboxylic acids; plasticizers; solid oral forms; printability; printing temperature.

## I. Introduction

In the era of patient-centred medicine, 3D printing is gaining increasingly interest in the medical field [1,2]. This flexible technology enables the manufacturing of complex structures that could match the anatomical and physiological needs of each patient [3]. For example, “Invisalign®” is a transparent 3D-printed orthodontic device that tailors the malocclusions of patients [4]. Recently, this innovative technology has been expanded to the production of solid oral forms (SOFs) and the first Food and Drug Administration (FDA)-approved 3D printed pill, “Spritam®”, was commercialized in 2015 [5]. Among the different 3D printing techniques, selective laser sintering (SLS) shows great potential to produce personalized pharmaceutical oral forms [6,7], especially porous forms such as orally disintegrating printlets (ODPs) [8,9].

SLS is a 3D printing process based on the consolidation of powder particles by selectively scanning them with a laser, such as a CO<sub>2</sub> laser [6]. While studies have already demonstrated the benefits of SLS to tune drug release by varying the structure of the printlets [10–12], there is still a lack of insight into the printability of pharmaceutical materials. Thus, before exploring the endless possibilities of pharmaceutical applications with SLS, it seems necessary to master the 3D printing process. Therefore, efforts are being realized by pharmaceutical engineering and formulation specialists to understand the relationship between the feedstock material and the process parameters [13,14]. In SLS, prior the sintering, the powder needs to be heated and this heating temperature depends on the thermal properties of the polymer (glass transition temperature and melting temperature for amorphous and crystalline polymers, respectively) [15]. Optimal heating will avoid phenomena such as curling of the sintered layers due to a high thermal gradient between the high laser energy and the temperature of the powder bed [16]. Furthermore, when the powder contains more than one component, the heating temperature that ensures optimal printing may change, especially if the new component modifies the thermal properties of the mixture. For instance, it has been demonstrated that paracetamol can reduce the heating temperature of the sintering process due to its plasticizing effect [17]. Similar observations were made in Hot-melt extrusion (HME) [18] and Fused deposition modelling (FDM) [19], where the introduction of plasticizers or even active pharmaceutical ingredients (APIs) decreased the extrusion and printing temperatures by reducing the melt viscosity of the formulation.

In SLS, most of the energy required to consolidate the powder is provided by the heating step, and then the laser finalizes the particle coalescence to produce the printlet [20]. Plasticizers could be beneficial in lowering the heating temperature, which would protect the API from

degradation. Besides, studies have demonstrated that recycling unsintered powder that has undergone multiple heating cycles can modify the physicochemical properties of the material, such as particle size and molecular weight [21]. Therefore, plasticizers could be used as stabilizers to conserve the initial properties of the powder by decreasing the processing temperatures.

Plasticizers are widely used in industrial manufacturing of plastics to improve the mechanical performances of the materials [22]. They are small molecules that increase the mobility of the polymer chains they are mixed with, usually by forming hydrogen bonds with the functional groups of the polymer [23]. While phthalates are one of the most frequently consumed plasticizers for the manufacturing of flexible plastics [24], they have recently been the subject of increasing concern because of their ubiquity in the environment [25] and their endocrine disrupting effects [26]. For these reasons, synthetic plasticizers are starting to be replaced by safer and more environmentally friendly plasticizers. Among those renewable and bio-sourced plasticizers are di-carboxylic acids such as succinic acid [27], fumaric acid [28] and tartaric acid [29]. Although those components are usually used as esters to plasticize thermoplastic polymers [30,31], they can also be used in their acid form [32].

There are several theories that explain the mechanisms behinds plasticization [33]. For example, the lubricity theory holds that the plasticizer acts as a molecular lubricant under pressure, allowing the polymer chains to move freely [34]. In the gel theory [35], the plasticizer moves the attraction points (Van der Waals and hydrogen bonds) between the chains of the polymer which is considered as a gel, thereby increasing the mobility. The mechanistic theory is a modified version of the gel theory [36], stipulating that the plasticizers can move freely between the polymer chains by solvation-desolvation and are not fixed attraction points as suggested by the gel theory. Furthermore, the free volume theory considers that the plasticizer contributes to increase the free volume of the polymer and reduce the glass transition temperature ( $T_g$ ) [37], hence giving the chains more space to move.

Although the plasticizing effect is well-known, the use of pharmaceutical excipients such as di-carboxylic acids to reduce the sintering temperature of the SLS process has not yet been explored. Thus, this work aims to investigate, as a proof of concept, the potential plasticizing effect of five structurally different di-carboxylic acids (Figure 1) by formulating them with copovidone (Kollidon VA64), one of the most investigated thermoplastic polymers in SLS for the obtention of solid oral forms (SOFs) [8,9,11]. As this copolymer of polyvinyl pyrrolidone and vinyl acetate only contains H-bond acceptors [38], a possible plasticizing effect

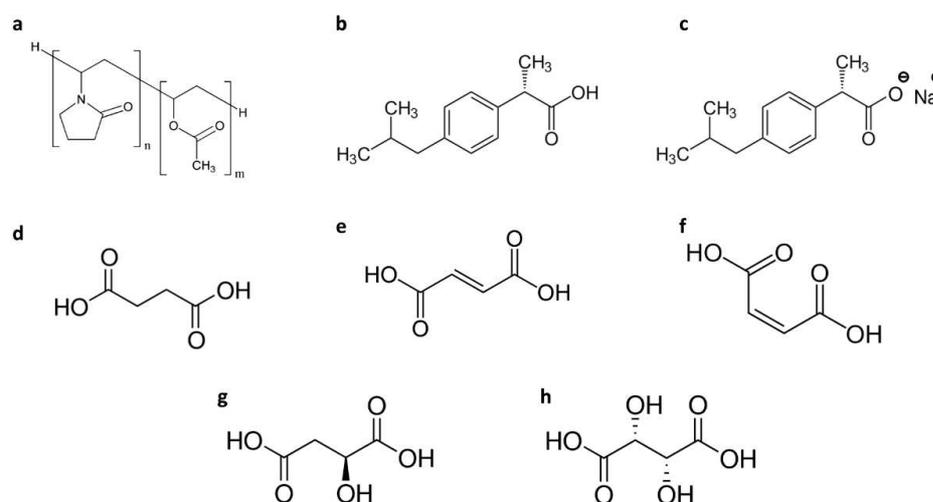
can be envisaged with H-bond donors such as di-carboxylic acids. In addition, the effect of API as a plasticizer was further investigated in the case of ibuprofen. This API was chosen because in its acid form, a carboxylic acid group is available to act as H-bond donor as previously reported [39]. It is also a good example of a thermolabile drug with low melting and degradation temperatures which can undergo degradation when submitted to thermal stress [40]. Finally, differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) were conducted to explore the mechanisms of plasticization and the degradation of the drug was assessed by ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC).

## II. Material and Methods

### II.1. Materials

Kollidon® VA64 (KVA64) was donated by BASF (Ludwigshafen, Germany). Ibuprofen acid (IbuAc) and ibuprofen sodium salt anhydrous (IbuNa) were provided by Fagron (Rotterdam, Netherlands) and Sigma-Aldrich (Saint-Louis, USA) respectively. Succinic acid (SA) (anhydrous, free-flowing, Redi-Dri™, ACS reagent  $\geq 99.0\%$ ), fumaric acid (FA) ( $\geq 99.0\%$  (T)), maleic acid (MA) (ReagentPlus®  $\geq 99\%$  (HPLC)), L-(-)-malic acid (MLA) ( $\geq 95\%$  (titration)) and L-(+)-tartaric acid (TA) (ACS reagent  $\geq 99.5\%$ ) were purchased from Sigma-Aldrich (Saint-Louis, USA). Figure 1 illustrates the chemical structure of the different components used in the printing process.

Hydrochloric acid (37%) for the preparation of dissolution medium was purchased from Carlo Erba Reagents (Milano, Italy). Formic acid (reagent grade,  $\geq 95\%$ ) and acetonitrile (HPLC gradient grade,  $\geq 99\%$ ) were obtained from Sigma-Aldrich (Saint-Louis, USA).



**Figure 1.** Structures of (a) copovidone KVA64, (b) ibuprofen acid, (c) ibuprofen sodium salt, (d) succinic acid, (e) fumaric acid, (f) maleic acid, (g) L-malic acid, (h) L-tartaric acid.

## II.2. Methods

### II.2.1. Preparation of mixtures

Binary mixtures of KVA64/di-carboxylic acid and KVA64/drug as well ternary mixtures of copovidone/succinic acid/IbuNa were prepared. Table 1 summarizes the composition of the different mixtures. Prior to mixing, due to their large particle size the di-carboxylic acids were ground with a pestle and a mortar, and all components were sieved through a 250 µm sieve. The mixing was carried out on a 3D shaker mixer Turbula® T2F (WAB, Muttenz, Switzerland) at a speed of 49 rpm for 10 min.

**Table 1.** Composition of the different mixtures.

| Mixtures                | KVA64 | IbuAc | IbuNa | SA   | FA  | MA  | MLA | TA  |
|-------------------------|-------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-----|
| <b>KVA64/IbuAc</b>      | 95 %  | 5 %   |       |      |     |     |     |     |
| <b>KVA64/IbuNa</b>      | 95 %  |       | 5 %   |      |     |     |     |     |
| <b>KVA64/SA</b>         | 95 %  |       |       | 5 %  |     |     |     |     |
| <b>KVA64/FA</b>         | 95 %  |       |       |      | 5 % |     |     |     |
| <b>KVA64/MA</b>         | 95 %  |       |       |      |     | 5 % |     |     |
| <b>KVA64/MLA</b>        | 95 %  |       |       |      |     |     | 5 % |     |
| <b>KVA64/TA</b>         | 95 %  |       |       |      |     |     |     | 5 % |
| <b>KVA64/SA10</b>       | 90 %  |       |       | 10 % |     |     |     |     |
| <b>KVA64/SA15</b>       | 85 %  |       |       | 15 % |     |     |     |     |
| <b>KVA64/SA20</b>       | 80 %  |       |       | 20 % |     |     |     |     |
| <b>KVA64/IbuNa/SA</b>   | 90 %  |       | 5 %   | 5 %  |     |     |     |     |
| <b>KVA64/IbuNa/SA10</b> | 85 %  |       | 5 %   | 10 % |     |     |     |     |
| <b>KVA64/IbuNa/SA15</b> | 80 %  |       | 5 %   | 15 % |     |     |     |     |
| <b>KVA64/IbuNa/SA20</b> | 75 %  |       | 5 %   | 20 % |     |     |     |     |

KVA64 : Kollidon VA64, IbuAc : ibuprofen acid, IbuNa : ibuprofen sodium salt, SA : succinic acid, FA : fumaric acid, MA : maleic acid, MLA : malic acid, TA : tartaric acid.

### II.2.2. Printing of solid oral forms

First, OnShape® (Onshape, Boston, MA, USA), an online computer-aided design (CAD) software and Slic3r® 1.2.9, an open-source software were used for the design and slicing of the cylindrical SOF (10 mm x 3 mm) respectively. Then, 300 g of each powder was loaded into the Sharebot® SnowWhite 3D SLS printer (Sharebot, Nibionno, Italy) and thirty-six SOFs were launched for batch printing. Prior to printing, the powder was heated during 30

minutes and the temperature mode was set to *powder temperature*. While the laser power and scan speed were set constant (25% and 35000 pps, respectively), the powder temperature was modified as this is a key parameter for this study. It was first set to a low value empirically based on the glass transition temperature (T<sub>g</sub>) of the powder mixture and then incremented by 5°C until the optimal heating temperature was attained (Table 2). The optimal heating temperature (OHT) corresponded to the minimum temperature at which all SOFs were completely printed without curling of the sintered layers in a reproducible manner (three times).

**Table 2.** Optimal heating temperatures for the different powders.

| <b>Powders</b>          | <b>Optimal heating temperature (°C)</b> |
|-------------------------|---|
| <b>KVA64</b>            | 110                                     |
| <b>KVA64/IbuAc</b>      | 70                                      |
| <b>KVA64/IbuNa</b>      | 110                                     |
| <b>KVA64/SA</b>         | 95                                      |
| <b>KVA64/FA</b>         | 105                                     |
| <b>KVA64/MA</b>         | 105                                     |
| <b>KVA64/MLA</b>        | 105                                     |
| <b>KVA64/TA</b>         | 110                                     |
| <b>KVA64/SA10</b>       | 85                                      |
| <b>KVA64/SA15</b>       | 80                                      |
| <b>KVA64/SA20</b>       | 80                                      |
| <b>KVA64/IbuNa/SA</b>   | 95                                      |
| <b>KVA64/IbuNa/SA10</b> | 85                                      |
| <b>KVA64/IbuNa/SA15</b> | 80                                      |
| <b>KVA64/IbuNa/SA20</b> | 80                                      |

After sintering with a CO<sub>2</sub> laser ( $\lambda = 10.6 \mu\text{m}$ ), SOFs were removed from the printing bed and brushed to remove their excess of powder.

### **II.2.3. Differential scanning calorimetry (DSC)**

DSC was used to determine the melting point (or glass transition temperature) of the individual components (copovidone, drugs and di-carboxylic acids) and the different physical mixtures prepared. Samples of 5-10 mg were placed in sealed aluminum pans and heated from 25 °C to 200 °C at 10 °C/min with a DSC 4000 (Perkin Elmer, USA). In order to remove the thermal history of copovidone, a heat-cool-heat cycle method was used. Nitrogen was used as

the purge gas with a flow rate of 20 mL/min. Data collection and analysis were carried out with Pyris Manager software (Perkin Elmer, USA). The glass transition temperature measurements were realized in triplicate and the results were expressed as the mean value  $\pm$  standard deviation.

#### **II.2.4. Thermogravimetric analysis (TGA)**

TGA was used to characterize the degradation profile and determine the 2% degradation point ( $T_{d2\%}$ ) of the different components (copovidone, drugs and di-carboxylic acids). The measurements were performed with a TGA Q50 (TA instruments, Waters Corporation, USA) from 30 °C to 700 °C at a heating rate of 15 °C/min under air flow. Platinum pans were used with an average sample weight of 10 mg. Data analysis was conducted using Universal Analysis 2000 (TA instruments, Waters Corporation, USA).

#### **II.2.5. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)**

Infrared spectrophotometer Vector 22 FTIR (Bruker, USA) was employed to investigate potential hydrogen bond interactions formation during SLS. The absorbance of individual components (copovidone, drugs and di-carboxylic acids) and sintered SOFs was recorded from 4000 to 400  $\text{cm}^{-1}$  at room temperature and averaged over 32 scans at 2  $\text{cm}^{-1}$  resolution. Disks of 100 mg were prepared by mixing and then compressing 10 mg of the sample (or 0.5 mg for the drugs and the di-carboxylic acids) with Q.S. (Quantum satis) of anhydrous potassium bromide (previously dried in the oven at 100°C for 30 min). The FTIR spectrums were treated using OPUS 6.5 infrared software (Bruker, USA).

#### **II.2.6. X-ray powder diffraction (XRPD)**

The solid state of the materials used in this study and the sintered SOFs was characterized using a Bruker D8 Advance diffractometer (Bruker, USA) and monochromatic Cu  $K\alpha_1$  radiation ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , 40 kV and 40 mA). The angular range of data recorded was 2-70° 2 $\theta$ , with a stepwise size of 0.02° and a speed of 0.1 s counting time per step, using LINXEYE detector 1D.

#### **II.2.7. Weight, hardness and disintegration time of the sintered SOFs**

For each formulation, the weight and hardness of ten SOFs were determined using an Adventurer® precision electronic balance (OHAUS, USA) and a Sotax Multitest 50FT (Sotax AG, Switzerland), respectively.

Disintegration tests were performed on a Sotax DT50 disintegration apparatus (Sotax AG, Switzerland) with distilled water (800 mL) at 37°C according to the European Pharmacopeia guidelines [41]. For each powder, six SOFs were tested simultaneously. The

disintegration time was reached when no residue was present at the bottom of the test basket. The results were reported as a mean value  $\pm$  standard deviation.

#### **II.2.8. Drug release of the sintered SOFs**

A dissolution test was carried out for SOFs containing IbuNa or IbuAc with a Pharma Test DT70 dissolution tester (Hainburg, Germany) using a paddle-type apparatus (European Pharmacopeia) [42]. For each formulation, three SOFs were individually placed in the dissolution vessels each containing 800 mL of 0.1 M HCl and stirred at 100 rpm and  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Samples were automatically analyzed every 5 min using a continuous flow system connected to an 8 cell Specord 250 UV/Vis spectrophotometer (Analytik Jena, Germany) at a wavelength of 268 nm. The results were expressed as mean values  $\pm$  standard deviation.

#### **II.2.9. Drug content of the sintered SOFs**

For each formulation, three SOFs were dissolved in 100 mL of a mixture (40%/60%) of solvent A (distilled water/formic acid (1%, v/v)) and solvent B (acetonitrile). Samples of the solutions were then diluted and the concentration of the drug was determined by ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) using a UHPLC-DAD system. This consisted of a Thermo Scientific™ Dionex™ UltiMate™ 3000 BioRS equipped with a WPS-3000TBRS autosampler and a TCC-3000RS column compartment set at  $35^\circ\text{C}$  (ThermoFisher Scientific, Waltham MA, USA). The system was operated using Chromeleon 7 software. An Accucore C18 column (2.6  $\mu\text{m}$ , 100  $\times$  2.1 mm) combined with a security guard ultra-cartridge (Phenomenex Inc., Torrance CA, USA) was used. An isocratic binary solvent system was utilized, consisting of solvent A and solvent B (40%A, 60%B). The flow rate of the mobile phase was 1.5 mL/minute, and the injection volume was 50  $\mu\text{L}$ . Quantitative analysis of IbuAc or IbuNa in the SOFs was carried out using an external standard method. The calibration curve for both of the drugs was constructed using 5 different standard levels in the concentration range 1-20 mg/L. The peak of ibuprofen was monitored at 258 nm.

### **III. Results and discussion**

For this study, different di-carboxylic acids were investigated as potential plasticizers. In order to assess how structural changes such as the presence of a double bond, orientation of the carboxylic acid groups in the molecule or the presence of hydroxyl groups can affect the plasticizing effect, succinic acid was compared with fumaric ((2E)-but-2-enedioic), maleic ((2Z)-but-2-enedioic), malic (2-hydroxybutanedioic) and tartaric (2,3-dihydroxybutanedioic) acids. In addition, IbuAc and IbuNa were used to explore the potential effect on plasticization of switching an API from its acid form to its salt form.

### III.1. Thermal analysis

One of the most common ways to demonstrate a plasticizing effect is to analyse the samples by DSC and observe whether a decrease in the glass transition temperature ( $T_g$ ) of the polymer is detected [43]. In this study,  $T_g$  of the different mixtures were measured from the second heating scan after removal of their thermal history [17]. After the first heating scan, the components present in all formulations were dissolved in the polymeric matrix and amorphized, hence no endothermic melting peaks were observed. Therefore, DSC thermograms of the physical mixtures containing copovidone and drugs or acids revealed only the  $T_g$ . Table 3 shows the glass transition temperatures of copovidone and the different prepared mixtures.

Results in Table 3 show a decrease in the glass transition temperature of copovidone from 99.3 °C to 93.2 °C and 80.7 °C in the presence of IbuNa and IbuAc, respectively. The greater decrease in  $T_g$  observed with IbuAc may be due to the formation of hydrogen bonds between the copovidone and the carboxylic group of IbuAc which induces an increase in the mobility of the system [44]. Table 3 shows the effect of the addition of 5% of the different dicarboxylic acids on the  $T_g$  of copovidone. In general, a decrease in the  $T_g$  of copovidone was observed after the addition of these materials to the mixture. The lowest reduction was observed for tartaric acid as the  $T_g$  decreased by 10 °C while with the other acids a reduction of 14-15 °C was achieved. In addition, as the proportion of succinic acid increased, the  $T_g$  decreased proportionally to 57.5 °C for 20% of SA. Furthermore, ternary mixtures containing copovidone, SA and IbuNa showed a lower  $T_g$  compared to their binary counterpart mixtures with the same percentage of SA, which may imply a synergistic effect of SA and IbuNa on plasticization.

**Table 3.** Glass transition temperatures of copovidone and the different mixtures.

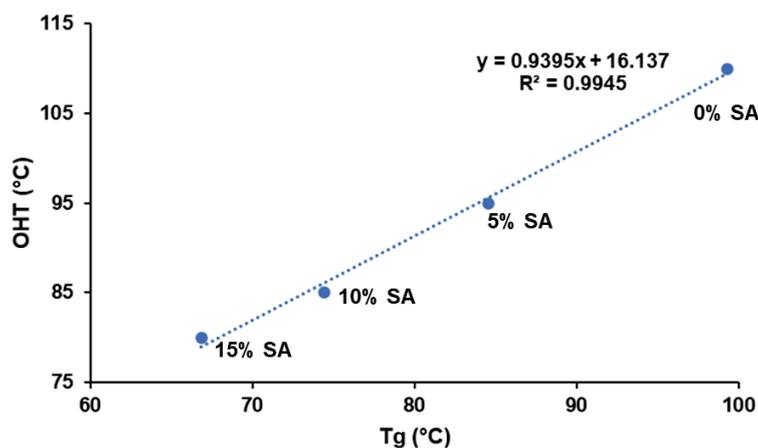
| <b>Powders</b>          | <b>Tg (°C)</b> |
|-------------------------|----------------|
| <b>KVA64</b>            | 99.30 ± 1.27   |
| <b>KVA64/IbuAc</b>      | 80.69 ± 0.47   |
| <b>KVA64/IbuNa</b>      | 93.15 ± 1.41   |
| <b>KVA64/SA</b>         | 84.59 ± 0.86   |
| <b>KVA64/FA</b>         | 84.25 ± 1.54   |
| <b>KVA64/MA</b>         | 85.68 ± 0.24   |
| <b>KVA64/MLA</b>        | 84.26 ± 1.35   |
| <b>KVA64/TA</b>         | 89.55 ± 1.27   |
| <b>KVA64/SA10</b>       | 74.40 ± 1.18   |
| <b>KVA64/SA15</b>       | 66.84 ± 1.88   |
| <b>KVA64/SA20</b>       | 57.51 ± 0.89   |
| <b>KVA64/IbuNa/SA</b>   | 75.39 ± 1.29   |
| <b>KVA64/IbuNa/SA10</b> | 63.90 ± 0.34   |
| <b>KVA64/IbuNa/SA15</b> | 58.56 ± 1.77   |
| <b>KVA64/IbuNa/SA20</b> | 45.07 ± 1.05   |

Tg: glass transition temperature.

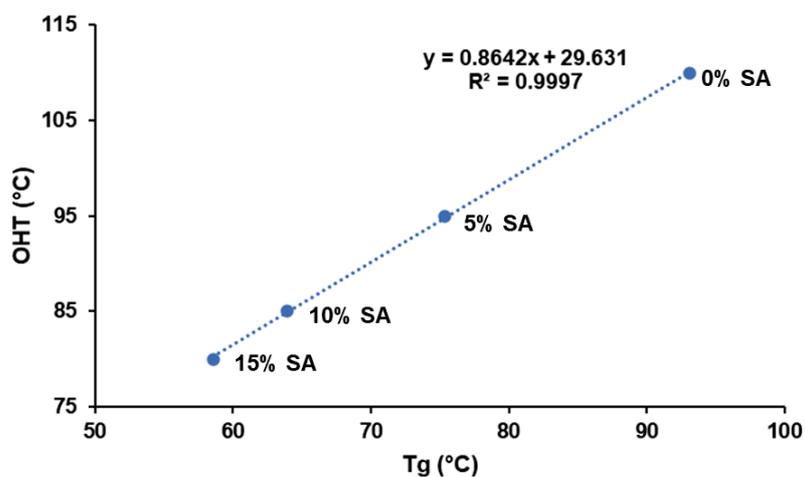
The advantage of using plasticizers is to reduce the optimal heating temperatures (OHT). This effect can be evidenced by a solidification of the powder bed when processing the mixture at the same OHT for the polymer. This implies that the heating temperature is too high for the mixture as it exhibits a high flow and consolidates in a block before even the laser starts sintering. The heating should only approach the powder temperature to the point when the material starts to flow without inducing fluidization [45]. Contrarily, when a powder containing a non-plasticizing component is processed at a temperature inferior to the OHT of the raw polymer, a curling usually occurs. Based on these observations, the OHT for the different powders were identified as the minimum heating temperature at which no curling nor powder solidification is observed (Table 2). It can be pointed out that despite a decrease in the Tg when both IbuNa and TA were mixed with KVA64, the OHT of the mixture powders was not different from the OHT for pure KVA64. For the other acids (SA, FA, MA, MLA), as well as IbuAc, a decrease in OHT was observed (Table 2). While the addition of 5% of IbuAc favoured a

decrease in OHT by 40°C, a reduction of 15 °C was observed when 5% of SA was incorporated. A decrease of only 5°C was observed after the incorporation of 5% of FA, MA or MLA. These differences demonstrate that di-carboxylic acids have a different effect on processability even though each of SA, FA, MA and MLA show a similar decrease in Tg during DSC analysis. Furthermore, as the percentage of SA increased, the OHT decreased further until it reached a minimum of 80 °C for 15% of SA (Table 2). Above this ratio, the OHT was not affected even though Tg continued to decrease at 20% of SA, demonstrating a saturation of plasticization at 15% of SA. This saturation effect has been previously reported with other plasticizers. For example, Aydin *et al.* showed that increasing the ratio of mannitol above 5% does not improve plasticization of starch films [46]. Also, IbuNa did not affect the processability when it was introduced in the mixtures of KVA64 and SA, as the OHT were the same for binary and ternary mixtures at an equivalent ratio of succinic acid (Table 2). Hence, no synergistic effect between IbuNa and succinic acid on processability was demonstrated.

Among the different used excipients, SA exhibited the highest plasticizing efficiency. Therefore, the linearity of the Tg and OHT of the binary and ternary mixtures at four different succinic acid ratios (0, 5, 10 and 15%) was evaluated in the same manner as in previous work with binary mixtures of KVA64 and paracetamol at different ratios [17]. Figure 2 confirms the existence of a linear relationship with high correlation coefficients ( $R^2$ ) 0.9945 and 0.9997 for both the binary and ternary mixtures, respectively. It is important to note that this linearity is not maintained above 15% of succinic acid. As the slope and the ordinate at the origin are not the same for both systems, it could be postulated that the linear regression equation relating Tg and OHT is only constant within a mixture (binary or ternary) of the same composition at different ratios of one component.



(a)



(b)

**Figure 2.** Relationship between glass transition temperatures and optimal heating temperatures at different ratios of succinic acid for: (a) mixtures of KVA64/SA and (b) mixtures of KVA64/IbuNa/SA.

It is important to note that the method applied to measure the glass transition temperatures shows limits, as it requires a first heating up to 200 °C to remove the thermal history of KVA64, which exhibits an important endothermic peak at ~ 170 – 200 °C despite its amorphous state (Supplementary information). In contrast, the heating temperatures used during the SLS process do not exceed 110 °C (Table 2). Therefore, the plasticization that occurs during the first heating of DSC does not perfectly reproduce the interactions that take place during the SLS heating step. The higher temperatures used in DSC favour more contact between the small molecules and the polymer, and the generation of chemical interactions [47]. Hence, the measured glass transition temperatures may be overestimated. This could explain the reduction of Tg even with components that do not exhibit a plasticizing effect in SLS. However,

these results are still interesting and serve as initial comparison of the effect of different plasticizers and ratios on the SLS printing temperature.

Furthermore, Table 4 shows that the melting of the different di-carboxylic acids and both forms of ibuprofen takes place at temperatures superior than the OHT of the respective mixtures. This confirms that powder consolidation during the heating step was not influenced by melting of the added excipients or drugs but only dependant on the glass transition of the polymer as it accounts for most of the powder bed (75 - 95%) and the solidification of an amorphous polymer depends on its glass transition temperature [15,16,48].

**Table 4.** Thermal properties of the different individual components.

| <b>Powders</b> | <b>Tg (°C)</b> | <b>Tm (°C)</b> | <b>Td<sub>2%</sub> (°C)</b> |
|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| <b>KVA64</b>   | 99.30 ± 1.27   | /              | 302.54                      |
| <b>IbuAc</b>   | /              | 79.51          | 137.12                      |
| <b>IbuNa</b>   | /              | 164.61         | 234.09                      |
| <b>SA</b>      | /              | 190.42         | 166.86                      |
| <b>FA</b>      | /              | 299.01         | 193.77                      |
| <b>MA</b>      | /              | 146.65         | 142.15                      |
| <b>MLA</b>     | /              | 106.67         | 165.79                      |
| <b>TA</b>      | /              | 174.99         | 190.74                      |

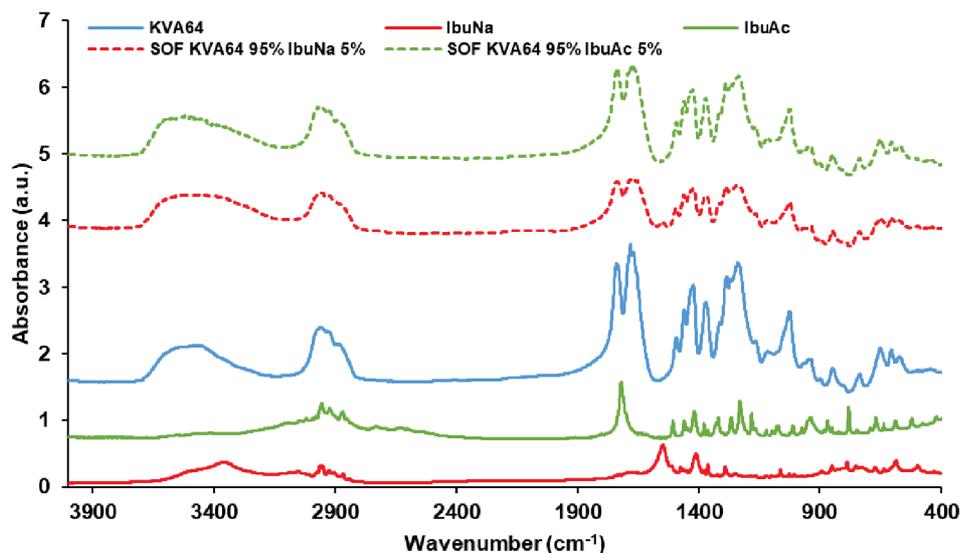
Tg: glass transition temperature, Tm: melting temperature, Td<sub>2%</sub>: temperature at 2% of degradation.

Temperatures for which 2% of the component was degraded were evaluated with TGA (Table 4). Copovidone degraded by 2% at 302 °C whereas Td<sub>2%</sub> of the di-carboxylic acids were between 142 and 194 °C. Furthermore, IbuNa exhibited a higher thermal stability (Td<sub>2%</sub> = 234 °C) compared to IbuAc (Td<sub>2%</sub> = 137 °C). The heating temperatures in SLS were largely superior to the degradation points of the different components, but the CO<sub>2</sub> laser can also degrade them, particularly IbuAc. Thus, UHPLC assays were conducted to further investigate this. It is also important to note that water content (WC%) of the different acids and IbuAc was inferior to 0.5 %. Meanwhile, KVA64 and IbuNa showed high WC%: 2.35 % and 14.66 %, respectively. The anhydrous form of racemic (R,S)-(±)-ibuprofen sodium salt is highly unstable and converts rapidly to the dihydrate form when exposed to the humid environment [49], which explains the high water content corresponding to the water of crystallization. A dehydration endothermic peak was also observed in the DSC thermogram of IbuNa at 102.6 °C. Despite the well-known

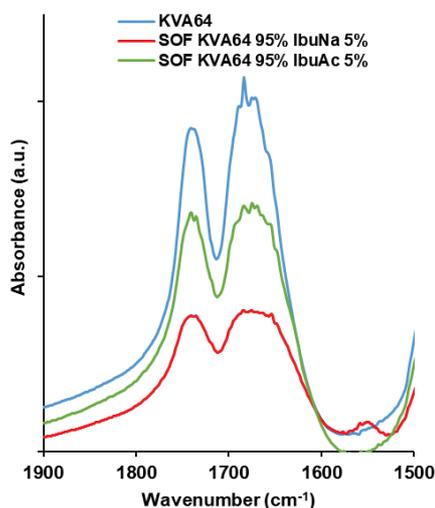
plasticizing properties of water [50,51], it did not play a role in lowering the optimal heating temperature when it was bound to sodium salt ibuprofen.

### III.2. FTIR analysis

FTIR was used to explore the potential formation of H-bonds between the different materials used in the formulations studied and to provide insight into the plasticization mechanisms that occur during the heating step in SLS. These bonds could form between the C=O groups of the copovidone and the OH groups of carboxylic acids, as previously demonstrated by Hurley *et al.* [53]. KVA64 has two strong main peaks at  $1740\text{ cm}^{-1}$  (C=O stretch of the vinyl acetate) and  $1683\text{ cm}^{-1}$  (C=O stretch of the tertiary amide) as shown in Figure 3a. The variation of these two peaks was studied as copovidone is the major component in the formulations used in this work. FTIR spectrum of APIs (Figure 3a) showed a peak at  $1549\text{ cm}^{-1}$  for IbuNa due to the C=O stretch of the carboxylate group and a sharp peak at  $1721\text{ cm}^{-1}$  for IbuAc corresponding to the C=O stretch of the carboxylic acid group. Furthermore, both C=O peaks of KVA64 did not shift to lower or higher frequencies when the polymer was sintered with both drugs, but they broadened and decreased in intensity. The broadening was more pronounced with the tertiary amide C=O peak ( $1683\text{ cm}^{-1}$ ) and when IbuNa was introduced. This indicates the presence of interaction between the polymer and both drugs.



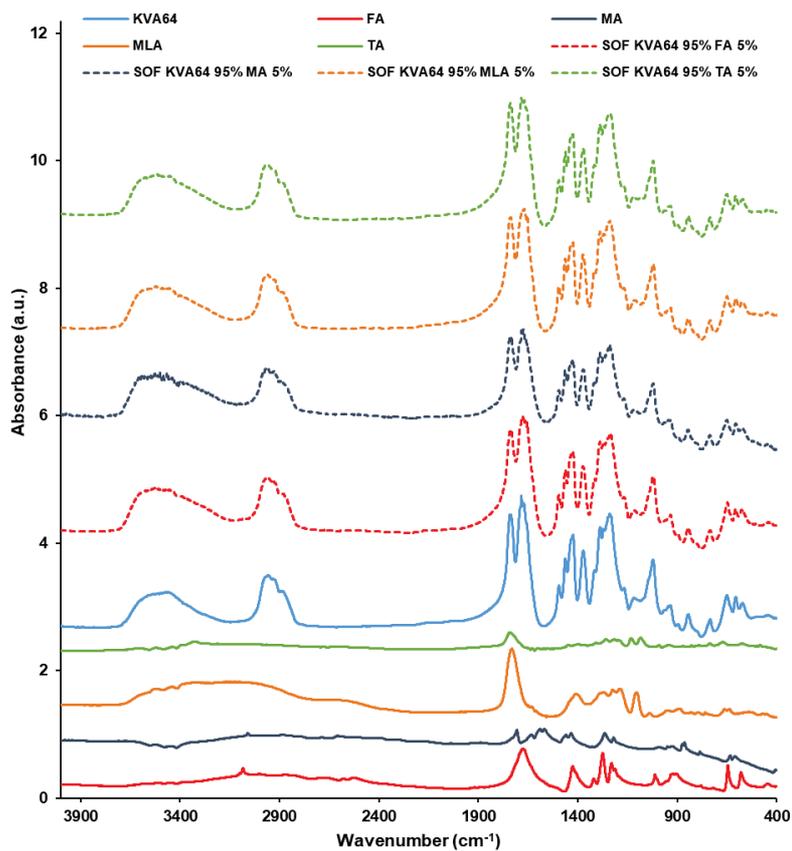
(a)



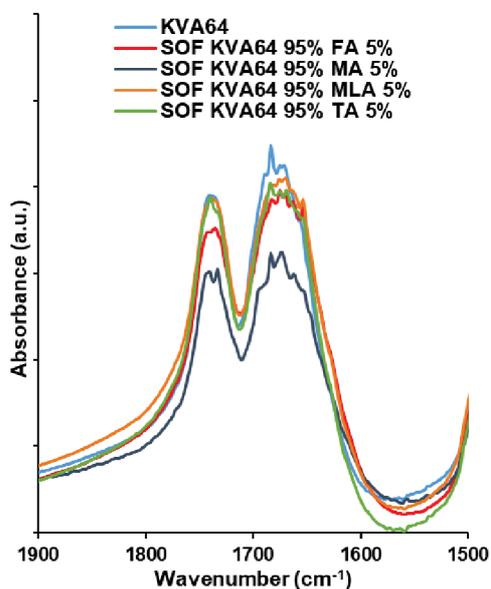
(b)

**Figure 3.** FTIR spectrums of KVA64, IbuNa, IbuAc and printed SOFs: (a) from 400 to 4000  $\text{cm}^{-1}$ , (b) from 1500 to 1900  $\text{cm}^{-1}$ .

Fumaric acid and maleic acid were characterized by their C=O carboxylic stretch peaks at 1674 and 1706  $\text{cm}^{-1}$  respectively (Figure 4a). Malic acid presents a strong peak at 1731  $\text{cm}^{-1}$  due to its COOH group and a large band from 2700 to 3700  $\text{cm}^{-1}$  due to its hydroxyl group (Figure 4a). Furthermore, tartaric acid shows a small C=O stretch peak at 1738  $\text{cm}^{-1}$  and a large band from 2700 to 3700  $\text{cm}^{-1}$  due to its two hydroxyl groups (Figure 4a). In the spectrums of SOFs, the peak of KVA64 at 1683  $\text{cm}^{-1}$  broadened (Figure 4b), which could be due to the formation of H-bonds. These variations could also be explained by the overlapping of the C=O peaks of di-carboxylic acids with the characteristic peaks of KVA64.



(a)

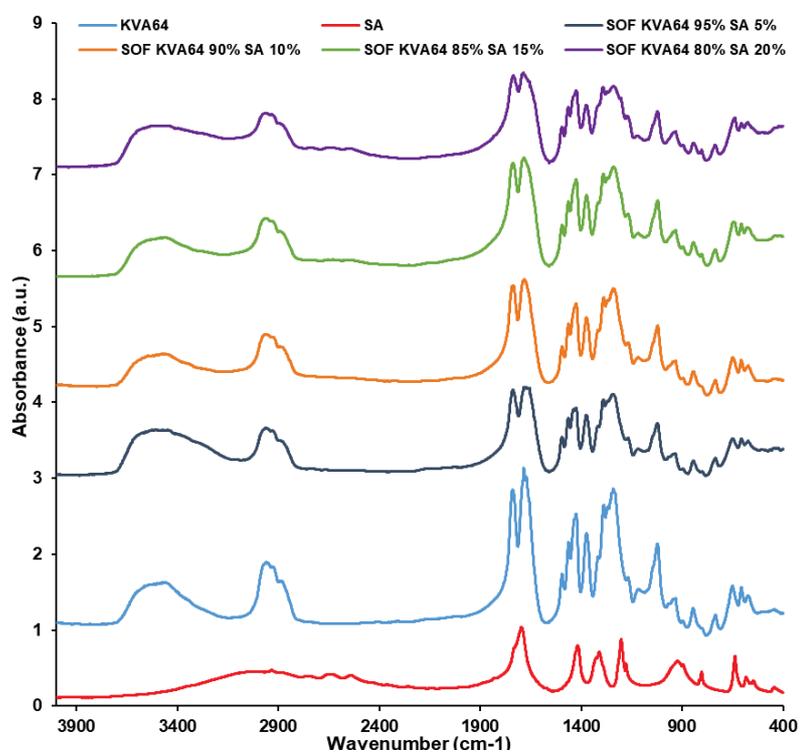


(b)

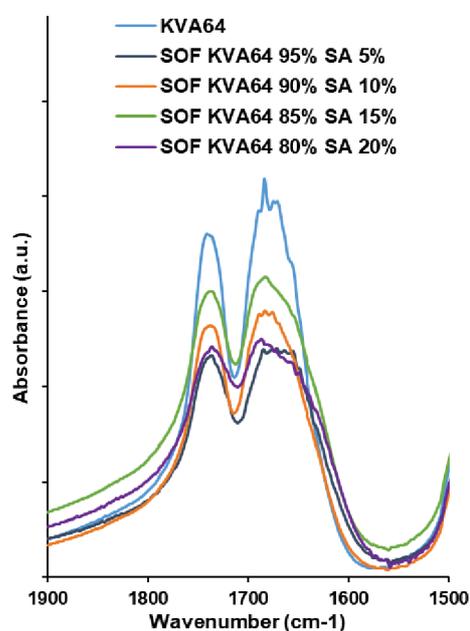
**Figure 4.** FTIR spectrums of KVA64, FA, MA, MLA, TA and printed SOFs: (a) from 400 to 4000  $\text{cm}^{-1}$ , (b) from 1500 to 1900  $\text{cm}^{-1}$ .

Succinic acid exhibited in FTIR a characteristic peak at 1681  $\text{cm}^{-1}$  due to C=O stretch of its carboxylic group, which overlaps with the characteristic peaks of KVA64 (Figure 5a).

FTIR spectra of SOFs prepared with different ratios of SA showed a broadening of the C=O amide peak of KVA64. This could be a consequence of H-bond formation or overlapping of the bands of the two components.



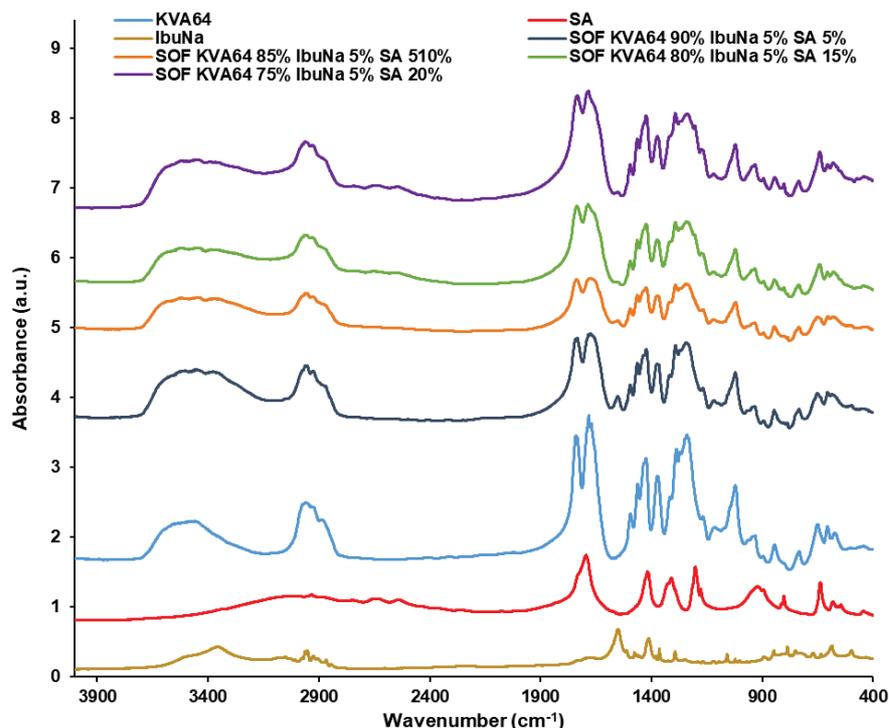
(a)



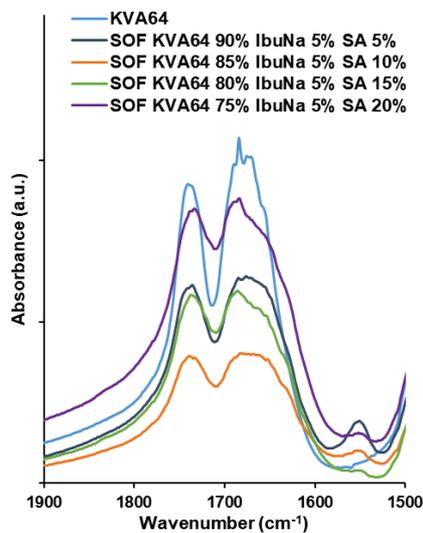
(b)

**Figure 5.** FTIR spectrums of KVA64, SA and printed SOFs: (a) from 400 to 4000 cm<sup>-1</sup>, (b) from 1500 to 1900 cm<sup>-1</sup>.

The FTIR spectra of the SOFs prepared with KVA64, IbuNa and SA also showed a broadening of the C=O amide peak of copovidone (Figure 6b). To note that although the C=O stretch peak of IbuNa at 1549  $\text{cm}^{-1}$  was found in all the SOFs, its intensity decreased with the proportion of succinic acid (Figure 6a), suggesting that a high content of SA promotes the amorphization of IbuNa.



(a)



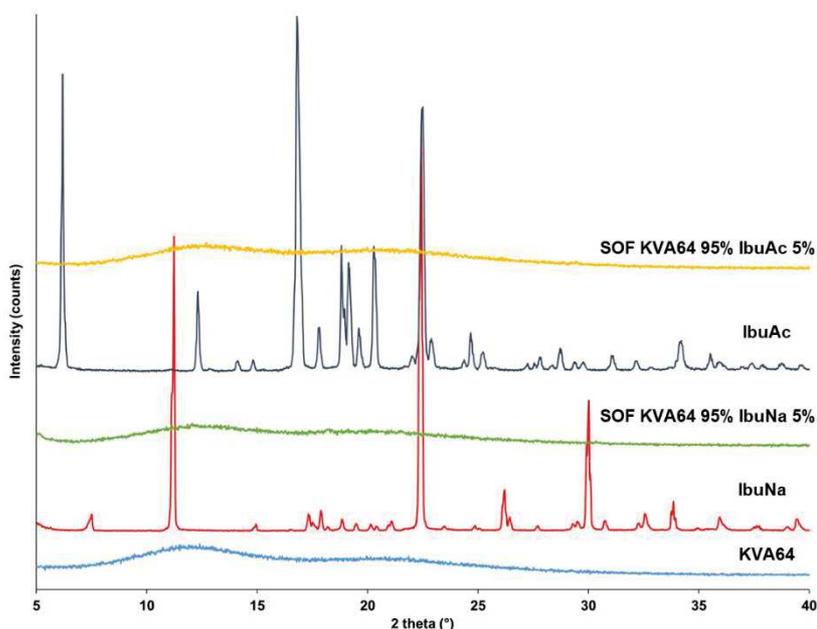
(b)

**Figure 6.** FTIR spectrums of KVA64, SA, IbuNa and printed SOFs: (a) from 400 to 4000  $\text{cm}^{-1}$ , (b) from 1500 to 1900  $\text{cm}^{-1}$ .

Overall, all the SOFs prepared with mixtures of KVA64, di-carboxylic acids and/or drugs display interactions especially at the wavenumber  $1683\text{ cm}^{-1}$ , which corresponds to the C=O amide peak of copovidone. This group is more reactive and more susceptible to form H-bonds than the C=O vinyl acetate function, as previously reported by Yuan *et al.* [54]. Although no change in frequency has been observed, variations in the width and intensity could also be interpreted as the formation of intermolecular hydrogen bonds [46]. The decrease in both intensity and width of the C=O amide peak may indicate that interactions between the copovidone molecules are being replaced by interactions between the polymer and the other components in SOFs. Nevertheless, the FTIR data did not allow differentiation between the distinct components in terms of plasticization. For instance, all of the di-carboxylic acids and drugs exhibited interactions despite having a different effect on the optimal heating temperature. Despite the absence of H-bond donors in its structure, IbuNa shows interactions with the C=O group of KVA64. This may be due to the important moisture content present in the ibuprofen salt that could participate in H-bond formation [55]. Moreover, as the proportion of succinic acid increased, there was no proportional broadening of the peak (Figure 5b and Figure 6b). As noted by Matet *et al.* [56], FTIR is not a discriminatory technique and could not reveal differences between the different polymer/plasticizers mixtures. Besides, the high hygroscopicity of copovidone [57] and the overlapping of the peaks are limits for the interpretation of FTIR results. Further work would involve to conduct FTIR at the temperatures of the heating process to mimic the interactions between the components under real sintering conditions as H-bonds are temporary bonds that could evolve as function of the applied temperatures [58].

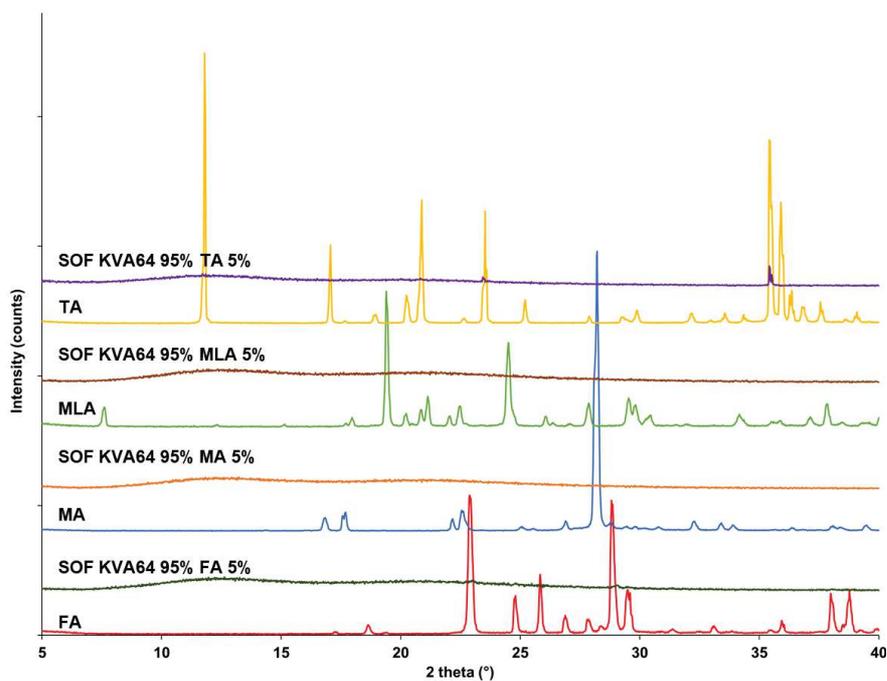
### III.3. Solid state analysis

XRPD analysis was carried out to study the solid state of the different components and the potential solid-state transitions due to the sintering process. All the used materials are crystalline except copovidone which is amorphous and did not expose any crystalline peaks on XRPD. X-ray diffractograms of drugs (Figure 7a) display the characteristic crystalline peaks of the racemic form for both ibuprofen acid and ibuprofen sodium salt dihydrate, in agreement with the literature data [49,59]. However, these crystalline peaks were absent in the diffractograms of the sintered SOFs (Figure 7a), indicating an amorphization of the drugs. Previous studies have already demonstrated that SLS could produce amorphous solid dispersions, due its two thermal steps (heating and laser scanning) [60,61].



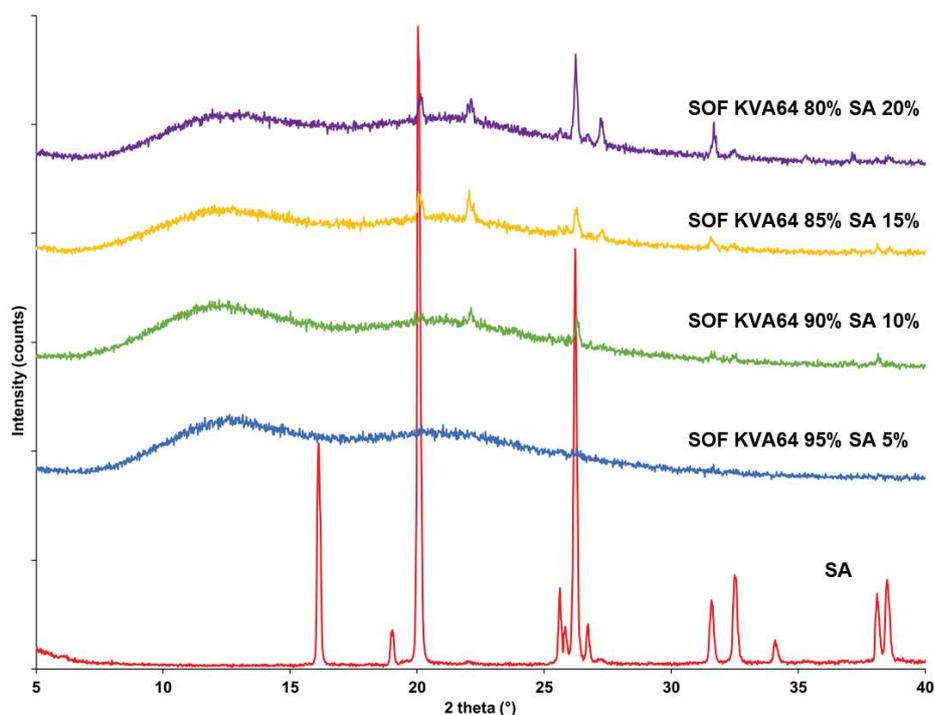
**Figure 7a.** XRPD patterns of KVA64, IbuNa, IbuAc and their sintered SOFs.

Figure 7b exhibits the effect of sintering on the initially crystalline di-carboxylic acids. While MA and MLA underwent amorphization as demonstrated by the absence of peaks in the X-ray diffractograms of the SOFs prepared with these acids. For the case of SOFs prepared with FA and TA, some peaks were still distinguishable but with reduced intensity, suggesting a partial amorphization of the fumaric and tartaric acids. The differences observed in the rate of amorphization could be correlated with the melting points of the di-carboxylic acids. As FA and TA present the higher melting points, higher temperatures will be needed to dissolve completely in the polymeric matrix.



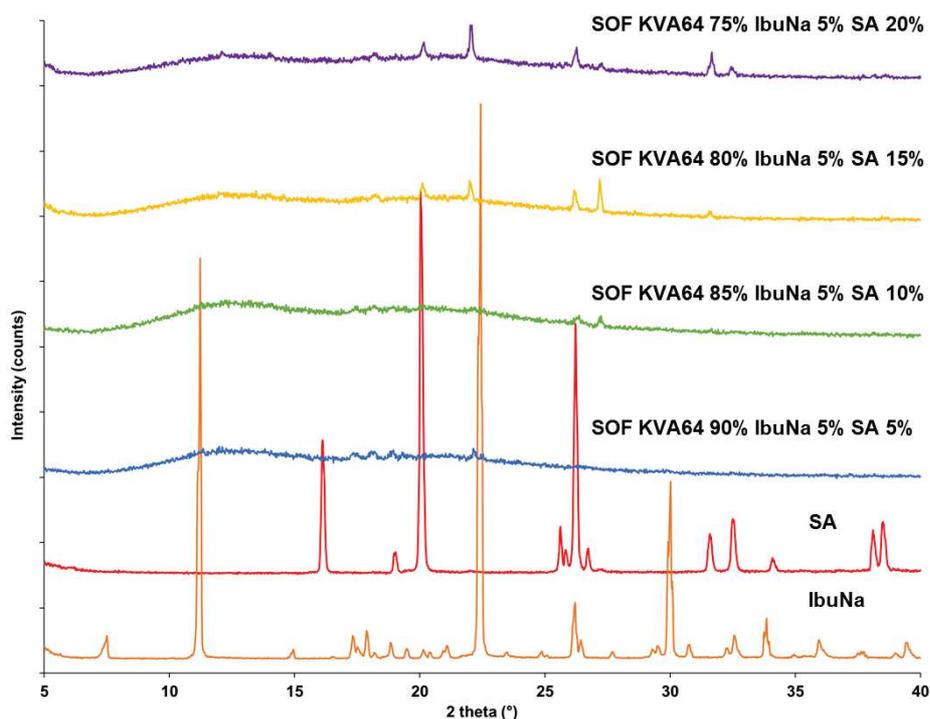
**Figure 7b.** XRPD patterns of FA, MA, MLA, TA and their sintered SOFs.

X-ray diffractogram of the succinic acid (Figure 7c) shows characteristic peaks of the form  $\beta$  [62]. As previously seen for MA and MLA, no peaks were observed in the diffractogram of the SOF sintered with 5% of SA, implying an amorphization of the acid. However, the SOFs prepared with higher ratio of SA exhibited peaks at 20.1, 22.1, 26.2, 27.3, 31.6, 32.6° and their intensity increased proportionally with the percentage of succinic acid incorporated. It is interesting to note that two peaks (22.1 and 27.3 °) were not present in the diffractogram of pure SA. These two peaks are specific to the form  $\alpha$ , which is favoured by high temperatures, as suggested by Yu *et al.* [62]. This implies that in addition to a partial amorphization of the succinic acid, sintering promoted the recrystallisation into the form  $\alpha$ .



**Figure 7c.** XRPD patterns of SA and its sintered SOFs.

Regarding the SOFs prepared with the ternary mixture of copovidone, IbuNa and SA (Figure 7d), partial amorphization of the  $\beta$ -succinic acid and recrystallisation into the form  $\alpha$  was also observed at the SA ratios of 10, 15 and 20 %. As for the IbuNa, three small peaks of characteristic of the API (17.5, 18.3, 19.0 °) and two other peaks that were absent in the diffractogram of the pure drug (22.3 and 22.6 °) were present in the diffractogram of SOFs sintered with 5% of SA. That could be explained by the dehydration of the ibuprofen sodium salt dihydrate during the SLS process that could induce the rearrangement of the crystal structure as previously demonstrated by Censi *et al.* [49]. However, only the peak at 18.3 ° remained at high ratios of SA (15 and 20 %). The results are in agreement with the FTIR observations, as the amorphization is stimulated at higher percentage of succinic acid.



**Figure 7d.** XRPD patterns of IbuNa, SA and their sintered SOFs.

### III.4. Characterisation of the sintered SOFs

The weight of the SOFs printed with the different powders varied between 129 and 170 mg (Table 5). The average weight of the SOFs decreased with the introduction of IbuAc and increased with the incorporation of IbuNa. The SOFs printed in the presence of di-carboxylic acids could be ranked in an increasing order of weight as follows: KVA64/SA, KVA64/MA < KVA64/MLA, KVA64/FA < KVA64/TA. Increasing the succinic acid ratio did not show an impact on the weight variation. Moreover, SOFs prepared with formulations of copovidone, SA and IbuNa had an average weight of 130 mg, suggesting that introduction of sodium ibuprofen reduced the weight. The weight values could be correlated to powder compactness values, as demonstrated by previous work [17]. The more compact is the powder, the denser is the resulting sintered SOF. However, the powder bulk densities were not characterized to confirm this, as it was not the aim of the present study.

Table 5 shows that all printed SOFs presented a low hardness (< 40 N), which was expected because they were printed at a high scanning speed (35000 pps) [8]. Forms printed only with KVA64 exhibited the higher hardness values (38.6 N). The addition of IbuNa moderately decreased the hardness, while the introduction of IbuAc drastically reduced the mechanical properties of the SOFs. In an increasing order of hardness, SOFs printed with di-carboxylic acids could be classified as follows: KVA64/SA, KVA64/MA < KVA64/MLA,

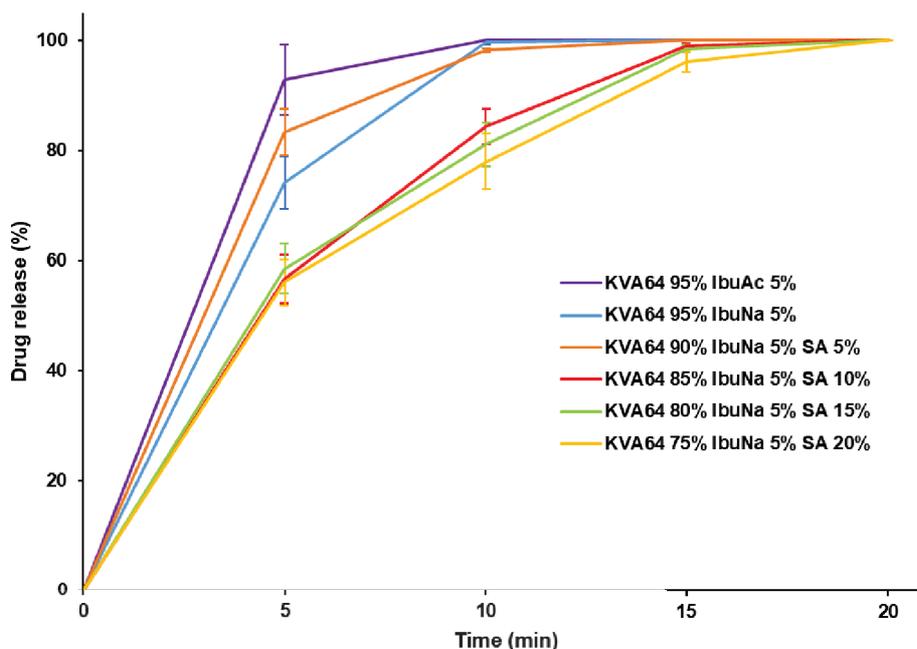
KVA64/FA, KVA64/TA. The hardness was not affected by increasing the ratio of succinic acid, however introduction of IbuNa in the KVA64 and SA mixtures had an unfavourable influence on the hardness. It is noticeable that the hardness of the printed SOFs was weight dependent. In contrast to others studies conducted on plasticization of polymers with di-carboxylic acids and their esters [31,32,63], this work does not show a clear evidence of plasticization on the reduction of the mechanical properties. For example, both succinic and maleic acid decreased the hardness by the same value (13 -14 N) despite having different plasticizing properties. Also, increasing the proportion of SA improved plasticization but did not deteriorate the hardness. Based on these observations, it can be concluded that the mechanical properties were mainly influenced by the proportion of copovidone in the powder mixtures. Indeed, a lower amount of Kollidon VA64 produces less sintered zones and more porosity [9,11], which could reduce the hardness of the SOFs.

Table 5 shows that the longer disintegration time was observed for the SOFs sintered only with KVA64 (73 s). The introduction of other elements in the formulation reduced the disintegration time to below 60 seconds with the lowest values observed for KVA64/IbuAc, KVA64/MA, binary KVA64/SA mixtures and ternary KVA64/IbuNa/SA mixtures. The reduction in disintegration time could be correlated to the lower proportion of copovidone, which decreases the viscosity of the medium and slows down polymer erosion [17]. Overall, the SOFs disintegrated within the 3 minutes, which makes them suitable as orally disintegrating printlets according to the European Pharmacopeia [41].

**Table 5.** Weight, hardness and disintegration time of the sintered SOFs

| <b>Powders</b>          | <b>Weight (mg)</b> | <b>Hardness (N)</b> | <b>Disintegration time (s)</b> |
|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| <b>KVA64</b>            | 153.0 ± 2.5        | 38.6 ± 4.5          | 73 ± 14                        |
| <b>KVA64/IbuAc</b>      | 132.2 ± 4.6        | 15.8 ± 3.8          | 24 ± 7                         |
| <b>KVA64/IbuNa</b>      | 170.8 ± 7.6        | 29.8 ± 2.5          | 58 ± 8                         |
| <b>KVA64/SA</b>         | 140.1 ± 2.1        | 25.6 ± 1.5          | 39 ± 4                         |
| <b>KVA64/FA</b>         | 149.1 ± 4.8        | 33.0 ± 1.7          | 43 ± 8                         |
| <b>KVA64/MA</b>         | 142.2 ± 1.8        | 24.2 ± 4.0          | 30 ± 8                         |
| <b>KVA64/MLA</b>        | 147.4 ± 1.1        | 31.9 ± 1.7          | 57 ± 9                         |
| <b>KVA64/TA</b>         | 166.0 ± 7.6        | 33.8 ± 4.2          | 43 ± 5                         |
| <b>KVA64/SA10</b>       | 138.4 ± 1.8        | 24.1 ± 2.3          | 25 ± 3                         |
| <b>KVA64/SA15</b>       | 139.2 ± 2.3        | 23.5 ± 3.0          | 21 ± 4                         |
| <b>KVA64/SA20</b>       | 138.9 ± 1.6        | 25.2 ± 2.4          | 23 ± 3                         |
| <b>KVA64/IbuNa/SA</b>   | 133.9 ± 1.7        | 16.6 ± 1.8          | 24 ± 3                         |
| <b>KVA64/IbuNa/SA10</b> | 129.9 ± 1.4        | 16.5 ± 1.2          | 25 ± 3                         |
| <b>KVA64/IbuNa/SA15</b> | 131.3 ± 2.5        | 18.8 ± 1.8          | 34 ± 5                         |
| <b>KVA64/IbuNa/SA20</b> | 128.9 ± 1.7        | 18.0 ± 1.0          | 30 ± 6                         |

Figure 8 shows the dissolution profiles of the different SOFs containing IbuNa and IbuAc. All formulations achieved more than 85% dissolution at 15 min, making them suitable for immediate release [64]. The formulation KVA64 95% / IbuNa 5% as well as KVA64 95% / IbuNa 5%, exhibited 100% drug release at 10 min. The introduction of succinic acid at a high percentage (10, 15, 20%) in the formulation of KVA64 and IbuNa, slowed down drug release. This could be due to the acidification of the SOF's microenvironment by the organic acid as previously mentioned by Sateesha *et al.* [65], which decreases the ionization of ibuprofen and hence its solubility.



**Figure 8** Dissolutions profiles of the SOFs prepared with drugs.

In general, the influence of di-carboxylic acids and ibuprofen acid on the SOF's properties could not be attributed to their plasticizing efficiency in SLS, as even non-plasticizing IbuNa and tartaric acid showed similar effects. Other factors were determinant for the properties of SOFs, such as the laser energy density, the compactness of the powder and the nature of the polymeric carrier. Amorphous copovidone already presents a low T<sub>g</sub> compared to other polymers, which explains the low mechanical properties of the sintered SOFs [45]. Its low compactness is also involved in the reduction of the hardness [17]. Most importantly, its high solubility in water explains the rapid disintegration of the SOFs and the fast release of the drug [66].

### III.5. Drug degradation evaluation

UHPLC analysis of the different SOFs printed with API revealed only one chromatographic peak corresponding to ibuprofen at the retention time ( $t_r = 1.50$  min). In addition, the drug concentration in the different SOFs was analysed and it was found that the drug content was in agreement with the initial loading of the formulation (Table 6). This proves that no degradation has occurred during the sintering process, neither for the acid form nor for the sodium salt form. Therefore, no conclusion was possible regarding the presumed protective effect of SA as no degradation has been detected whether in absence or presence of the acid. As for IbuAc, it did not degrade despite its thermolability, suggesting a potential

“autoprotective” effect due to its ability to decrease the optimal heating temperature. Further work will be needed using more thermolabile drugs without plasticizing properties in order to evidence the protective effect of succinic acid.

**Table 6.** Drug content of the different SOFs printed with drugs.

| <b>Formulation</b>      | <b>Drug content (%)</b> |
|-------------------------|-------------------------|
| <b>KVA64/IbuAc</b>      | 102.2 ± 2               |
| <b>KVA64/IbuNa</b>      | 96.5 ± 2.7              |
| <b>KVA64/IbuNa/SA</b>   | 103.0 ± 4.1             |
| <b>KVA64/IbuNa/SA10</b> | 102.8 ± 3.6             |
| <b>KVA64/IbuNa/SA15</b> | 104.1 ± 4.5             |
| <b>KVA64/IbuNa/SA20</b> | 103.0 ± 2.2             |

### **III.6. Mechanisms of plasticization in SLS**

Although DSC and FTIR techniques have evidenced a decrease in the T<sub>g</sub> and the presence of interactions between the components used in this study to sinter SOFs, they did not clearly discriminate between the different di-carboxylic acids as well as the two forms of ibuprofen. Nevertheless, hypotheses on the plasticization mechanisms can be formulated based on the chemical structure of the different excipients and drugs.

Among the used di-carboxylic acids, succinic acid exhibited the higher plasticizing effect and allowed the heating temperature to be lowered by 15 °C. This shows that the carboxylic groups played a role in plasticization, presumably by establishing H-bonds with the C=O functions of the copovidone [53,67,68]. The plasticizing efficiency of succinic acid increased with its percentage in the formulation. However, above 15% the optimal heating temperature remained the same. These results can be explained by either a potential phase separation occurring at high content of plasticizer which prevents the creation of interactions with the polymer [69]. Or, another cause could be that above 15%, an excess of H-bonds is formed between the acid and the polymer which would reduce the mobility of the polymer chains instead of increasing it [44]. Furthermore, renewable materials already produced on an industrial scale such as succinic acid seem good candidates to replace current synthetic plasticizers [70].

When more rigidity was introduced into the structure of the di-carboxylic acid (fumaric and maleic acids), less effect was observed in lowering the optimal heating temperature compared to succinic acid (5 °C instead of 15 °C). It seems that the introduction of a double

bond in the structure provides less flexibility for the plasticizers to interact with the copovidone [71]. Interesting to note that switching from the conformation *trans* (fumaric acid) to the conformation *cis* (maleic acid) did not have an impact in processability.

The effect of adding more hydroxyls into the structure while maintaining similar flexibility was studied by comparing succinic acid to malic acid and tartaric acid. In this case, the introduction of hydroxyl groups did not promote plasticization, but reduced it, as previously observed with polyvinyl alcohol/ starch films plasticized with polyols [46]. In this example, mannitol demonstrated inferior plasticizing properties than hexanetriol due to the presence of three additional hydroxyl groups in the structure, which increased its molecular weight and prevented its diffusion in the molecular matrix. Furthermore, the increased number of potential hydrogen bonds could also make the polymer structure more rigid and reduce the mobility of the chains [44]. This phenomenon is described as antiplasticization and is caused by a reduction of the free volume of the polymer by “filling the holes” with small molecules [72].

A noticeable effect on the processability was also observed when ibuprofen sodium salt was replaced by ibuprofen acid (a difference of 40 °C in OHT between KVA64 95% / IbuNa 5% and KVA64 95% / IbuAc 5%). A potential explanation for this difference in temperature is the formation of interactions in the extrudates prepared with copovidone and ibuprofen acid, as opposed to the salt form which do not exhibit interactions with the polymer [73]. Ibuprofen acid is known as a “non-traditional” plasticizer [39]. These non-traditional plasticizers are drugs that, in addition to improving the mechanical properties of films, could also provide a technical advantage by lowering the temperature during the hot-melt extrusion process [74]. As mentioned before, IbuAc is poorly soluble in water and unstable at high temperature. However, during SLS its plasticizing effect may protect it from degradation and its potential amorphization during the sintering process can be an asset to enhance its solubility. As for IbuNa, replacing the hydrogen in the carboxylic function by sodium atoms blocks the plasticizing effect but enhances both solubility and thermal stability. It is also important to note that ibuprofen acid exhibited a higher plasticizing effect compared to succinic acid, despite its higher molecular weight and the presence of only one carboxylic group. This could be explained by the ability of IbuAc to establish aromatic bonds in addition to H-bonds with poly(vinylpyrrolidone) as previously reported by Bogdanova *et al.* [75]. This was also observed in our previous work [17] with paracetamol, which also has an aromatic ring and acts as a plasticizer.

#### **IV. Conclusion**

This study represents a proof of concept that di-carboxylic acids could be used as potential plasticizers to decrease the optimal heating temperature for the selective laser sintering of pharmaceutical solid oral forms prepared with copovidone. Depending on the chemical structure of the acid, a different effect on processability was demonstrated. Succinic acid was identified as the most performant plasticizer, as it allows a higher decrease in the optimal heating temperature when incorporated. Furthermore, the model drug used in this work, ibuprofen, in its acid form acts as a non-traditional plasticizer by lowering the heating temperature considerably, oppositely to the sodium salt ibuprofen which exhibited no influence on the process.

DSC analysis confirmed the plasticizing effect of the different excipients and drugs by evidencing a decrease in a glass transition temperature and FTIR analysis showed the presence of interactions between the polymer and the di-carboxylic acids or the drugs in the sintered solid oral forms. Both techniques showed limits to discriminate between the different plasticizers. However, based on the chemical structure of the components, it was concluded that interactions such as hydrogen bonds promote plasticization but an excess could inversely reduce the mobility of polymer chains. In the future, others techniques could be employed to provide more insight on the mechanisms of plasticization such as FTIR at variable temperature [76] and molecular dynamic simulations [44,77].

Moreover, introduction of excipients and/or drugs in the formulation modified the properties (weight, hardness, disintegration time) of the solid oral forms but this effect was more correlated to the decrease in the proportion of the polymer than the plasticization. Their beneficial effect on protecting the drug from degradation was not demonstrated since both forms of ibuprofen remained stable at the printing parameters. This suggests that these plasticizers aim more to facilitate the process than improving the properties of the printed solid oral forms.

Overall, this work highlights the importance of understanding the relationship between the material properties and the process parameters, especially with innovative technologies such as selective laser sintering. Further work is encouraged on this research path with different polymers and more thermosensitive drugs, in order to explore more profoundly the advantages of using di-carboxylic acids in SLS.

## **Acknowledgments**

This work was supported by the funding program from the Algerian Ministry of High Education and Scientific Research through the funding of the PhD of Yanis Abdelhamid GUECHE.

## References

- [1] N.A. Elkasabgy, A.A. Mahmoud, A. Maged, 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*. 588 (2020) 119732. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>.
- [2] V.M. Vaz, L. Kumar, 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine, *AAPS PharmSciTech*. 22 (2021) 49. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>.
- [3] S. Beg, W.H. Almalki, A. Malik, M. Farhan, M. Aatif, Z. Rahman, N.K. Alruwaili, M. Alrobaian, M. Tarique, M. Rahman, 3D printing for drug delivery and biomedical applications, *Drug Discovery Today*. 25 (2020) 1668–1681. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.007>.
- [4] S.J. Trenfield, A. Awad, C.M. Madla, G.B. Hatton, J. Firth, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare, *Expert Opinion on Drug Delivery*. 16 (2019) 1081–1094. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
- [5] *Apprecia Pharmaceuticals, What is SPRITAM?*, (2016). <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/what-is-spritam> (accessed October 7, 2019).
- [6] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 586 (2020) 119594. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.
- [7] N.A. Charoo, S.F. Barakh Ali, E.M. Mohamed, M.A. Kuttolamadom, T. Ozkan, M.A. Khan, Z. Rahman, Selective laser sintering 3D printing – an overview of the technology and pharmaceutical applications, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 46 (2020) 869–877. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1764027>.
- [8] F. Fina, C.M. Madla, A. Goyanes, J. Zhang, S. Gaisford, A.W. Basit, Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 541 (2018) 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.015>.
- [9] N. Allahham, F. Fina, C. Marcuta, L. Kraschew, W. Mohr, S. Gaisford, A.W. Basit, A. Goyanes, Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 110. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020110>.
- [10] F. Fina, A. Goyanes, C.M. Madla, A. Awad, S.J. Trenfield, J.M. Kuek, P. Patel, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering, *International Journal of Pharmaceutics*. 547 (2018) 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.044>.
- [11] S.F. Barakh Ali, E.M. Mohamed, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, A. Asadi, Z. Rahman, Understanding the effects of formulation and process variables on the printlets quality manufactured by selective laser sintering 3D printing, *International Journal of Pharmaceutics*. 570 (2019) 118651. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118651>.
- [12] E.M. Mohamed, S.F. Barakh Ali, Z. Rahman, S. Dharani, T. Ozkan, M.A. Kuttolamadom, M.A. Khan, Formulation Optimization of Selective Laser Sintering 3D-Printed Tablets of Clindamycin Palmitate Hydrochloride by Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech*. 21 (2020) 232. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01775-0>.
- [13] J. Aho, J.P. Bøtker, N. Genina, M. Edinger, L. Arnfast, J. Rantanen, Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition

- Modeling, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108 (2019) 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.012>.
- [14] Y. Yang, Y. Xu, S. Wei, W. Shan, Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique, *International Journal of Pharmaceutics*. (2020) 120127. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120127>.
- [15] R.D. Goodridge, C.J. Tuck, R.J.M. Hague, Laser sintering of polyamides and other polymers, *Progress in Materials Science*. 57 (2012) 229–267. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.04.001>.
- [16] C.A. Chatham, T.E. Long, C.B. Williams, A review of the process physics and material screening methods for polymer powder bed fusion additive manufacturing, *Progress in Polymer Science*. 93 (2019) 68–95. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.03.003>.
- [17] Y.A. Gueche, N.M. Sanchez-Ballester, B. Bataille, A. Aubert, L. Leclercq, J.-C. Rossi, I. Soulairol, Selective Laser Sintering of Solid Oral Dosage Forms with Copovidone and Paracetamol Using a CO<sub>2</sub> Laser, *Pharmaceutics*. 13 (2021) 160. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020160>.
- [18] Y. Zhao, X. Xie, Y. Zhao, Y. Gao, C. Cai, Q. Zhang, Z. Ding, Z. Fan, H. Zhang, M. Liu, J. Han, Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and pharmacokinetics in rats, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 127 (2019) 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.10.020>.
- [19] S. Cailleaux, N.M. Sanchez-Ballester, Y.A. Gueche, B. Bataille, I. Soulairol, Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines, *Journal of Controlled Release*. (2020) S0168365920306374. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.056>.
- [20] M.M. Lexow, M. Drexler, D. Drummer, Fundamental investigation of part properties at accelerated beam speeds in the selective laser sintering process, *RPJ*. 23 (2017) 1099–1106. <https://doi.org/10.1108/RPJ-04-2016-0060>.
- [21] M. Schmid, A. Amado, K. Wegener, Materials perspective of polymers for additive manufacturing with selective laser sintering, *J. Mater. Res*. 29 (2014) 1824–1832. <https://doi.org/10.1557/jmr.2014.138>.
- [22] D. Braun, *Polymer synthesis: theory and practice: fundamentals, methods, experiments*, Fifth edition, Springer, Heidelberg ; New York, 2013.
- [23] M. Mohsin, A. Hossin, Y. Haik, Thermomechanical properties of poly(vinyl alcohol) plasticized with varying ratios of sorbitol, *Materials Science and Engineering: A*. 528 (2011) 925–930. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2010.09.100>.
- [24] R. Jamarani, H. Erythropel, J. Nicell, R. Leask, M. Marić, How Green is Your Plasticizer?, *Polymers*. 10 (2018) 834. <https://doi.org/10.3390/polym10080834>.
- [25] F.L. Mayer, D.L. Stalling, J.L. Johnson, Phthalate Esters as Environmental Contaminants, *Nature*. 238 (1972) 411–413. <https://doi.org/10.1038/238411a0>.
- [26] J. Fan, K. Traore, W. Li, H. Amri, H. Huang, C. Wu, H. Chen, B. Zirkin, V. Papadopoulos, Molecular Mechanisms Mediating the Effect of Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate on Hormone-Stimulated Steroidogenesis in MA-10 Mouse Tumor Leydig Cells, *Endocrinology*. 151 (2010) 3348–3362. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0010>.
- [27] V.G. Debatov, Prospects for biosuccinic acid production, *Appl Biochem Microbiol*. 51 (2015) 787–791. <https://doi.org/10.1134/S0003683815080013>.

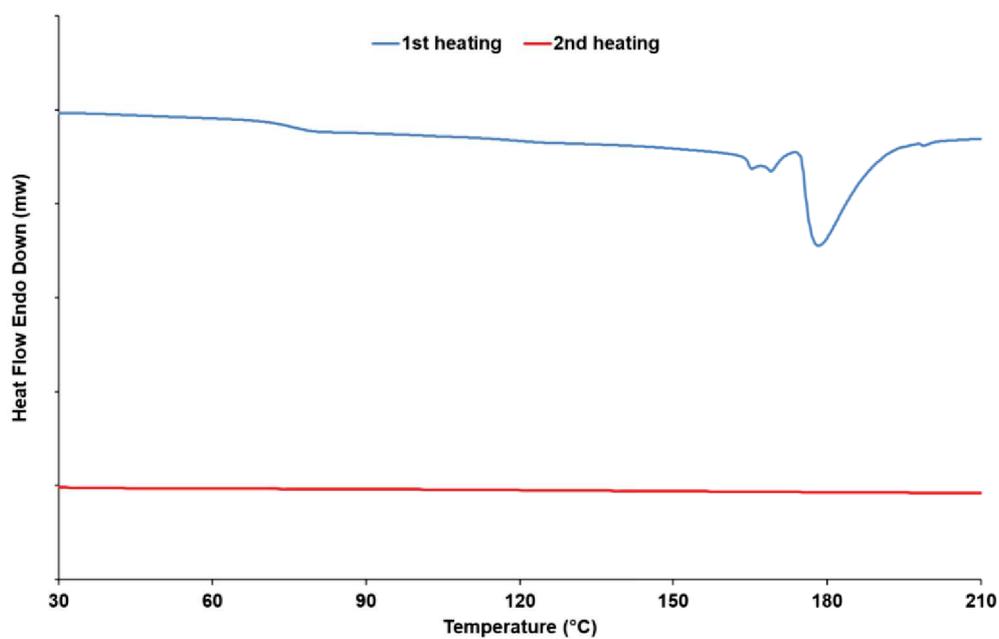
- [28] J. Sebastian, K. Hegde, P. Kumar, T. Rouissi, S.K. Brar, Bioproduction of fumaric acid: an insight into microbial strain improvement strategies, *Critical Reviews in Biotechnology*. 39 (2019) 817–834. <https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1620677>.
- [29] B.A. Howell, W. Sun, Biobased Plasticizers from Tartaric Acid, an Abundantly Available, Renewable Material, *Ind. Eng. Chem. Res.* (2018) acs.iecr.8b03486. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b03486>.
- [30] L.C. Llanes, Mechanical and thermal properties of poly(lactic acid) plasticized with dibutyl maleate and fumarate isomers: Promising alternatives as biodegradable plasticizers, *European Polymer Journal*. (2021) 11.
- [31] A. Stuart, M.M. McCallum, D. Fan, D.J. LeCaptain, C.Y. Lee, D.K. Mohanty, Poly(vinyl chloride) plasticized with succinate esters: synthesis and characterization, *Polym. Bull.* 65 (2010) 589–598. <https://doi.org/10.1007/s00289-010-0271-4>.
- [32] I. Ahmed, M.B.K. Niazi, A. Hussain, Z. Jahan, Influence of Amphiphilic Plasticizer on Properties of Thermoplastic Starch Films, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 57 (2018) 17–27. <https://doi.org/10.1080/03602559.2017.1298803>.
- [33] P.H. Daniels, A brief overview of theories of PVC plasticization and methods used to evaluate PVC-plasticizer interaction, *J Vinyl Addit Technol.* 15 (2009) 219–223. <https://doi.org/10.1002/vnl.20211>.
- [34] A. Kirkpatrick, Some Relations Between Molecular Structure and Plasticizing Effect, *Journal of Applied Physics*. 11 (1940) 255–261. <https://doi.org/10.1063/1.1712768>.
- [35] W. Aiken, T. Alfrey, A. Janssen, H. Mark, Creep behavior of plasticized vinylite VYNW, *J. Polym. Sci.* 2 (1947) 178–198. <https://doi.org/10.1002/pol.1947.120020206>.
- [36] H.M. Spurlin, The technology of solvents and plasticizers, *J. Polym. Sci.* 18 (1955) 444–445. <https://doi.org/10.1002/pol.1955.120188921>.
- [37] M.L. Williams, R.F. Landel, J.D. Ferry, The Temperature Dependence of Relaxation Mechanisms in Amorphous Polymers and Other Glass-forming Liquids, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 3701–3707. <https://doi.org/10.1021/ja01619a008>.
- [38] L. Kolter, M. Karl, A. Gryczke, Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Extrusion Compendium 2nd Revised and Enlarged Edition, 2012.
- [39] C. Wu, J.W. McGinity, Non-traditional plasticization of polymeric films, *International Journal of Pharmaceutics*. 177 (1999) 15–27. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00312-3).
- [40] G. Caviglioli, P. Valeria, P. Brunella, C. Sergio, A. Attilia, B. Gaetano, Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 30 (2002) 499–509. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00400-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00400-4).
- [41] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Disintegration of tablets and capsules (monograph 2.9.1), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 323–5.
- [42] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Dissolution test for solid dosage forms (monograph 2.9.3), in: *European Pharmacopeia*, 10th ed., 2019: pp. 326–33.
- [43] R. Surana, L. Randall, A. Pyne, N.M. Vemuri, R. Suryanarayanan, Determination of Glass Transition Temperature and in Situ Study of the Plasticizing Effect of Water by Inverse Gas Chromatography., *Pharmaceutical Research*. 20 (2003) 1647–1654. <https://doi.org/10.1023/A:1026199604374>.

- [44] H.D. Özeren, M. Guivier, R.T. Olsson, F. Nilsson, M.S. Hedenqvist, Ranking Plasticizers for Polymers with Atomistic Simulations: PVT, Mechanical Properties, and the Role of Hydrogen Bonding in Thermoplastic Starch, *ACS Appl. Polym. Mater.* 2 (2020) 2016–2026. <https://doi.org/10.1021/acsapm.0c00191>.
- [45] Dickens ED, Lee BL, Taylor GA, Magistro AJ, Ng H, McAlea KP, et al., Sinterable semi-crystalline powder and near fully dense article formed therewith, 6136948, 2000.
- [46] A.A. Aydın, V. Ilberg, Effect of different polyol-based plasticizers on thermal properties of polyvinyl alcohol:starch blends, *Carbohydrate Polymers.* 136 (2016) 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.093>.
- [47] S. Sun, Y. Song, Q. Zheng, Thermo-molded wheat gluten plastics plasticized with glycerol: Effect of molding temperature, *Food Hydrocolloids.* 22 (2008) 1006–1013. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2007.05.012>.
- [48] S.C. Ligon, R. Liska, J. Stampfl, M. Gurr, R. Mülhaupt, Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing, *Chem. Rev.* 117 (2017) 10212–10290. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>.
- [49] R. Censi, V. Martena, E. Hoti, L. Malaj, P. Di Martino, Sodium ibuprofen dihydrate and anhydrous: Study of the dehydration and hydration mechanisms, *J Therm Anal Calorim.* 111 (2013) 2009–2018. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2194-9>.
- [50] X. Ma, C. Qiao, X. Wang, J. Yao, J. Xu, Structural characterization and properties of polyols plasticized chitosan films, *International Journal of Biological Macromolecules.* 135 (2019) 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.158>.
- [51] B.C. Pereira, A. Isreb, R.T. Forbes, F. Dores, R. Habashy, J.-B. Petit, M.A. Alhnan, E.F. Oga, ‘Temporary Plasticiser’: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular ‘Polypill’ architectures, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 135 (2019) 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.009>.
- [52] S.M. Dron, M. Paulis, Tracking Hydroplasticization by DSC: Movement of Water Domains Bound to Poly(Meth)Acrylates during Latex Film Formation, *Polymers.* 12 (2020) 2500. <https://doi.org/10.3390/polym12112500>.
- [53] D. Hurley, D. Carter, L.Y. Foong Ng, M. Davis, G.M. Walker, J.G. Lyons, C.L. Higginbotham, An investigation of the inter-molecular interaction, solid-state properties and dissolution properties of mixed copovidone hot-melt extruded solid dispersions, *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 53 (2019) 101132. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101132>.
- [54] X. Yuan, T.-X. Xiang, B.D. Anderson, E.J. Munson, Hydrogen Bonding Interactions in Amorphous Indomethacin and Its Amorphous Solid Dispersions with Poly(vinylpyrrolidone) and Poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) Studied Using <sup>13</sup>C Solid-State NMR, *Mol. Pharmaceutics.* 12 (2015) 4518–4528. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00705>.
- [55] Y. Zhang, D.J.W. Grant, Similarity in structures of racemic and enantiomeric ibuprofen sodium dihydrates, *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun.* 61 (2005) m435–m438. <https://doi.org/10.1107/S0108270105024807>.

- [56] M. Matet, M.-C. Heuzey, E. Pollet, A. Ajji, L. Avérous, Innovative thermoplastic chitosan obtained by thermo-mechanical mixing with polyol plasticizers, *Carbohydrate Polymers*. 95 (2013) 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.02.052>.
- [57] S. Maddineni, S.K. Battu, J. Morott, S. Majumdar, S.N. Murthy, M.A. Repka, Influence of Process and Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon® VA 64 Hot-Melt Extrudates, *AAPS PharmSciTech*. 16 (2015) 444–454. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0226-4>.
- [58] C. Schramm, High temperature ATR-FTIR characterization of the interaction of polycarboxylic acids and organotrialkoxysilanes with cellulosic material, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 243 (2020) 118815. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118815>.
- [59] T. Lee, Y.W. Wang, Initial Salt Screening Procedures for Manufacturing Ibuprofen, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 35 (2009) 555–567. <https://doi.org/10.1080/03639040802459452>.
- [60] S.S. Davis, J.G. Hardy, M.J. Taylor, D.R. Whalley, C.G. Wilson, A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation, *International Journal of Pharmaceutics*. 21 (1984) 167–177. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(84\)90091-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(84)90091-7).
- [61] R. Hamed, E.M. Mohamed, Z. Rahman, M.A. Khan, 3D-printing of lopinavir printlets by selective laser sintering and quantification of crystalline fraction by XRPD-chemometric models, *International Journal of Pharmaceutics*. (2020) 120059. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120059>.
- [62] Q. Yu, L. Dang, S. Black, H. Wei, Crystallization of the polymorphs of succinic acid via sublimation at different temperatures in the presence or absence of water and isopropanol vapor, *Journal of Crystal Growth*. 340 (2012) 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.12.050>.
- [63] A. Enumo, I.P. Gross, R.H. Saatkamp, A.T.N. Pires, A.L. Parize, Evaluation of mechanical, thermal and morphological properties of PLA films plasticized with maleic acid and its propyl ester derivatives, *Polymer Testing*. 88 (2020) 106552. <https://doi.org/10.1016/j.polymeresting.2020.106552>.
- [64] European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use., Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\*, (2010).
- [65] S.B. Sateesha, M.K. Narode, B.D. Vyas, A.J. Rajamma, Influence of Organic Acids on Diltiazem HCl Release Kinetics from Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix Tablets, *Journal of Young Pharmacists*. 2 (2010) 229–233. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66793>.
- [66] G. Kollamaram, D.M. Croker, G.M. Walker, A. Goyanes, A.W. Basit, S. Gaisford, Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs, *International Journal of Pharmaceutics*. 545 (2018) 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.055>.
- [67] M. Bellelli, F. Licciardello, A. Pulvirenti, P. Fava, Properties of poly(vinyl alcohol) films as determined by thermal curing and addition of polyfunctional organic acids, *Food Packaging and Shelf Life*. 18 (2018) 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2018.10.004>.
- [68] H.-R. Park, S.-H. Chough, Y.-H. Yun, S.-D. Yoon, Properties of Starch/PVA Blend Films Containing Citric Acid as Additive, *J Polym Environ*. 13 (2005) 375–382. <https://doi.org/10.1007/s10924-005-5532-1>.
- [69] R.A. Talja, H. Helén, Y.H. Roos, K. Jouppila, Effect of various polyols and polyol contents on physical and mechanical properties of potato starch-based films, *Carbohydrate Polymers*. 67 (2007) 288–295. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.05.019>.

- [70] A. Mazière, P. Prinsen, A. García, R. Luque, C. Len, A review of progress in (bio)catalytic routes from/to renewable succinic acid, *Biofuels*, *Bioprod. Bioref.* 11 (2017) 908–931. <https://doi.org/10.1002/bbb.1785>.
- [71] A. Streitwieser, C.H. Heathcock, E.M. Kosower, *Introduction to organic chemistry*, 4th ed, Macmillan ; Maxwell Macmillan Canada ; Maxwell Macmillan International, New York : Toronto : New York, 1992.
- [72] J.S. Vrentas, J.L. Duda, H.C. Ling, Antiplasticization and volumetric behavior in glassy polymers, *Macromolecules*. 21 (1988) 1470–1475. <https://doi.org/10.1021/ma00183a042>.
- [73] M. Pudlas, S.O. Kyeremateng, L.A.M. Williams, J.A. Kimber, H. van Lishaut, S.G. Kazarian, G.H. Woehrle, Analyzing the impact of different excipients on drug release behavior in hot-melt extrusion formulations using FTIR spectroscopic imaging, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 67 (2015) 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.10.012>.
- [74] M.A. Repka, J.W. McGinity, Influence of Vitamin E TPGS on the properties of hydrophilic films produced by hot-melt extrusion, *International Journal of Pharmaceutics*. 202 (2000) 63–70. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00418-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00418-X).
- [75] S. Bogdanova, I. Pajeva, P. Nikolova, I. Tsakovska, B. Müller, Interactions of Poly(vinylpyrrolidone) with Ibuprofen and Naproxen: Experimental and Modeling Studies, *Pharm Res.* 22 (2005) 806–815. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-2598-3>.
- [76] A. Choperena, P. Painter, Hydrogen Bonding in Polymers: Effect of Temperature on the OH Stretching Bands of Poly(vinylphenol), *Macromolecules*. 42 (2009) 6159–6165. <https://doi.org/10.1021/ma900928z>.
- [77] H.D. Özeren, R.T. Olsson, F. Nilsson, M.S. Hedenqvist, Prediction of plasticization in a real biopolymer system (starch) using molecular dynamics simulations, *Materials & Design*. 187 (2020) 108387. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108387>.

## Supplementary information



**Figure 1.** DSC thermograms of KVA64 during the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> heatings.



## **CONCLUSION GENERALE**



Du fait de sa flexibilité, l'impression 3D peut présenter un intérêt certain en pharmacie et plus particulièrement en médecine personnalisée. Si le dépôt de filament fondu (FDM) est actuellement la technique d'impression 3D la plus investiguée pour le développement de formes orales sèches (FOS), l'impression par frittage laser sélectif (SLS) montre des avantages spécifiques la rendant toute aussi intéressante. Contrairement à la FDM, la matière première en SLS est de la poudre ce qui exclut une étape de prétraitement fastidieuse. De plus, les pièces obtenues par SLS présentent une certaine porosité dépendant des propriétés des matériaux et des paramètres d'impression. Pour une application pharmaceutique, cette porosité permet notamment de moduler la cinétique de dissolution du principe actif médicamenteux et de l'adapter au profil de chaque patient, un des objectifs clés de la médecine personnalisée. Ceci explique en grande partie le choix de cette technique d'impression 3D pour cette thèse.

Les études antérieures ont établi la faisabilité de la fabrication de FOS par SLS. Différents designs, compositions d'excipients et de principes actifs ont été testés. Les effets des paramètres d'impression et plus spécifiquement la vitesse de balayage et l'espacement de balayage sur les propriétés des FOS ont été étudiés. Ces études avaient essentiellement pour objectif de démontrer la possibilité d'obtenir des imprimés pharmaceutiques personnalisés en termes de forme et de libération de PA. Cependant, l'étude de l'imprimabilité en fonction des propriétés des poudres et des paramètres appliquées n'a pas été amplement explorée. En général, les études préalablement conduites détaillent ce qui est faisable et occultent ce qui n'est pas faisable en SLS or l'amélioration du processus et son ouverture au champ pharmaceutique nécessite une connaissance des possibilités mais également des limites.

Le présent projet de recherche s'inscrit dans cette dynamique de compréhension, de développement voire d'optimisation du processus de frittage laser sélectif pour la production de formes orales sèches, en se focalisant sur les aspects techniques et en mettant l'accent sur la tétrade de propriétés des matériaux – paramètres d'impression – imprimabilité – caractéristiques des formes orales sèches imprimées. Ainsi, ce travail s'est fixé comme objectif principal d'explorer les possibilités et les limites de la technologie du frittage laser sélectif dans le cadre de la conception et du développement de formes pharmaceutiques orales sèches.

Dans la partie de l'état de l'art, nous avons tout d'abord rappelé ce qu'est l'impression 3D. Dans ce premier chapitre, nous avons notamment exposé les différentes techniques explorées en recherche pharmaceutique, leurs principes de fonctionnement, les matières premières et leurs différents avantages et inconvénients. Les applications pharmaceutiques et médicales des différentes techniques y ont été également présentées avec un focus sur les FOS

et leurs bénéfices pour la médecine personnalisée : adaptation de la dose, modulation de la libération du PA, associations de PA, amélioration de l'observance en gériatrie et pédiatrie. A la fin, ce chapitre a permis d'identifier les challenges s'opposant au déploiement de l'impression 3D dans le paysage pharmaceutique au niveau réglementaire (accord des autorités compétentes, BPF, contrôle qualité et sécurité des utilisateurs), technique (robustesse, reproductibilité, défaut d'impression et matériaux imprimables) et clinique (avis des professionnels de santé, essais cliniques, préparations médicamenteuses imprimées en 3D).

Le second chapitre de l'état de l'art a eu pour but d'expliciter le procédé du frittage laser sélectif. Les principaux paramètres critiques pour l'imprimabilité des poudres et les caractéristiques des pièces frittées y ont été définis. Ces paramètres ont fait l'objet d'une attention particulière tout au long de ce travail, spécialement la température de chauffage et la densité d'énergie. Une grande partie de ce chapitre a été dédiée aux propriétés critiques des poudres pour SLS, leur impact sur l'imprimabilité et les propriétés des objets imprimés ainsi leurs méthodes de caractérisation. Nous les avons classées en propriétés extrinsèques dépendant des particules de poudre (forme, granulométrie, écoulement et densité de compactage) et propriétés intrinsèques au polymère (optiques, thermiques, rhéologiques). Ces données ont permis l'interprétation du comportement des poudres testées en impression par comparaison avec des matériaux commerciaux de référence.

Le dernier chapitre de cette étude bibliographique s'est attaché au sujet propre de cette thèse, soit la SLS pour la fabrication de FOS. Les imprimantes et différents matériaux (polymères, amplificateurs d'absorbance, principes actifs et autres excipients) ont été présentés. L'évolution de la porosité des imprimés en fonction des différents paramètres SLS et attributs des matériaux, et son influence sur les propriétés mécaniques et la dissolution ont été décrites. Les dispersions solides amorphes et les FOS personnalisées préparées lors des études antérieures ont été discutées. Les limites techniques de la SLS y ont été présentées comme l'imprimabilité des poudres pharmaceutiques et la stabilité thermique des PA qui ont été deux préoccupations majeures des travaux de cette thèse. Ce chapitre s'est conclu par une section traitant de l'apport du *Quality by Design* (QbD) pour le frittage laser pharmaceutique. Cette revue des travaux antérieurs a permis d'identifier les zones d'ombres du frittage laser sélectif pour le développement de FOS et les besoins en termes de recherche expérimentale.

L'ensemble de cette revue bibliographique a permis de fixer, d'une part l'objectif principal de cette thèse, à savoir l'étude du frittage laser sélectif pour le développement de formes orales sèches, et d'autre part, de poser les objectifs secondaires :

- Démontrer la possibilité de produire des imprimés pharmaceutiques à l'aide d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub>.
- Déterminer les propriétés physicochimiques critiques des matériaux pharmaceutiques (polymères et principes actifs) pour leur imprimabilité en SLS et les caractéristiques des FOS imprimées.
- Définir les paramètres critiques de la SLS pouvant influencer l'imprimabilité des poudres et les propriétés des FOS imprimées.
- Etudier les interactions possibles entre le processus de fabrication SLS et les matériaux pharmaceutiques (polymères et principes actifs).
- Rechercher des excipients permettant d'optimiser le processus SLS, notamment des plastifiants permettant d'abaisser les températures de chauffage.

La première partie expérimentale de cette thèse, intitulée « Frittage laser sélectif de formes orales sèches contenant de la copovidone et du paracétamol à l'aide d'un laser CO<sub>2</sub> » a eu pour objectif, premièrement, d'évaluer l'aptitude d'un laser CO<sub>2</sub> ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ) pour le frittage laser sélectif de formes orales sèches en utilisant la copovidone comme polymère et le paracétamol comme PA et deuxièmement de comprendre la relation approfondie entre les propriétés physicochimiques des poudres pharmaceutiques et leur imprimabilité. Pour répondre à ces objectifs, 2 grades du polymère ont été utilisés : Kollidon® VA64 (KVA64) et Kollidon® VA64 Fine (KVA64F) ainsi que deux grades de paracétamol différents par leur granulométrie : PAR et PAR F. Des mélanges des deux grades de copovidone (KVA64 / KVA64F) ainsi que des formulations de Kollidon® VA64 et des deux grades du principe actif (KVA64 / PAR, KVA64 / PAR F) ont été préparés à différentes proportions (90% / 10%, 80% / 20%, 70% / 30%) afin de faire varier les propriétés physicochimiques. Une poudre commerciale "polyamide 12" (PA12) a été choisie comme matériau de référence afin d'interpréter les résultats pour les poudres pharmaceutiques. Avant le frittage, les poudres simples ainsi que les mélanges ont été caractérisés (forme des particules par MEB, granulométrie au granulomètre laser, écoulement par calcul de l'indice d'Hausner (HR) et la mesure de l'angle de repos (AOR), compacité par la mesure des densités vrac et enfin l'absorbance à la longueur d'onde du laser par FTIR). Ensuite, afin d'étudier le comportement des différentes poudres en SLS, l'impression de FOS cylindriques a été conduite sur une imprimante Sharebot® SnowWhite. Enfin, les FOS imprimées ont été caractérisées (état solide du PA, masse, dureté, temps de désagrégation, dissolution du PA) et la stabilité du paracétamol a été étudiée par UHPLC.

L'essentiel des résultats de caractérisation physicochimique est présenté ci-dessous :

- L'étude de l'écoulement de la poudre et de sa compacité a mis en évidence la faible densité vrac (0,38 g/cm<sup>3</sup>) et le bon écoulement (HR = 1,25 et AOR = 37,7°) du KVA64. Le KVA64F est trois fois plus léger (0,12 g/cm<sup>3</sup>) et présente un écoulement très médiocre (HR = 1,57). En revanche, le PA12 est plus dense (0,48 g/cm<sup>3</sup>) et s'écoule plus facilement (HR = 1,19 et AOR = 34,0°). Des mélanges à base des deux grades de Kollidon® VA64 ont été préparés pour obtenir un matériau plus compact par effet de percolation des petites particules entre les plus grosses. Cependant, c'est l'effet contraire qui a été observé et les densités vrac des mélanges se sont avérées plus faibles. Les mélanges de KVA64 et de PAR à différentes proportions présentent une densité vrac similaire (0,34 g/cm<sup>3</sup>) et sont moins compacts que le KVA64 seul. L'AOR mesuré augmente avec le pourcentage de PAR mais l'aptitude à l'écoulement demeure bonne pour les trois formulations. De plus, l'incorporation de quantités croissantes de PAR F dans le KVA64 réduit drastiquement la densité vrac et l'écoulement.
- L'analyse des spectres FTIR dans la région de la longueur d'onde du laser a mis en évidence un large halo d'absorbance allant de 10,2 à 11,0 µm pour le KVA64, et un pic plus distinct à 10,6 µm pour le PA12. Concernant le paracétamol, aucun pic n'a été observé à 10,6 µm.

Bien que la caractérisation physico-chimique ait démontré des propriétés moins favorables de la copovidone pour le frittage que le polyamide 12 (écoulement plus faible, compacité réduite et absorbance moindre à la longueur d'onde du laser), la seule façon d'évaluer l'imprimabilité du polymère pharmaceutique est de charger les différentes poudres directement dans l'imprimante. L'imprimabilité est liée à la capacité des poudres à former une couche lisse au premier passage de la lame et à la maintenir tout au long du processus d'impression. Les poudres satisfaisant cette condition sont : PA12, KVA64, le mélange KVA64 90% / PAR 10% et les mélanges de KVA64 et de PAR. Ces résultats permettent de conclure qu'un HR inférieur à 1,25 et/ou un AOR inférieur à 40° semblent être nécessaires pour obtenir un dépôt de poudre efficace et assurer une impression en SLS.

En ce qui concerne l'absorbance du KVA64, elle est suffisante pour assurer le processus de frittage. De plus, en observant les vitesses de balayages optimales pour chaque poudre, il a été constaté que l'énergie nécessaire au frittage est plus élevée pour le polymère pharmaceutique que pour le matériau de référence. Cela démontre une compensation potentielle d'une faible absorbance par une énergie de frittage plus élevée.

La température de chauffage optimale est fortement corrélée aux propriétés thermiques du polymère. Elle est de 110 °C pour le KVA64 et se situe donc légèrement au-dessus de sa température de transition vitreuse (Tg). Ce paramètre d'impression s'est avéré critique pour le bon déroulement du processus car il minimise le gradient thermique et prévient la courbure des couches frittées. L'incorporation de paracétamol a montré un effet bénéfique en abaissant la température de chauffage optimale jusqu'à 90 °C pour un taux de 30 %, ce qui est principalement attribué à l'effet plastifiant du paracétamol observé en DSC. Une relation linéaire a été démontrée entre la Tg des mélanges KVA64 / PAR à différentes proportions et leur température de chauffage optimale ( $R^2 = 0,9976$ ).

La dégradation du PA en raison de l'énergie considérablement élevée du laser CO<sub>2</sub> a été une préoccupation majeure pour cette étude. L'analyse UHPLC des FOS imprimées avec KVA64 et PAR à différents taux, a révélé un seul pic chromatographique correspondant au paracétamol et les teneurs en PA sont en accord avec les pourcentages théoriques (10 %, 20 % et 30 %). Cela prouve que le laser CO<sub>2</sub> ne dénature pas le paracétamol aux paramètres d'impression appliqués.

L'effet des propriétés des matériaux sur les propriétés des FOS imprimées a également été étudié :

- L'observation des coupes longitudinales des FOS au MEB a permis d'apprécier leur porosité. Les FOS imprimées avec du KVA64 offrent une porosité plus élevée par rapport à celles produites avec le PA12. Cette porosité est encore plus accrue pour le mélange KVA64 90% / KVA64F 10% et les mélanges de KVA64 et de PAR. Cela a été corrélé à la réduction de la compacité après l'ajout de particules de KVA64F ou PAR. Par conséquent, la masse, la dureté et le temps de désagrégation diminuent avec cette augmentation de porosité.
- Les essais de dissolution menés sur les formulations de KVA64 et PAR ont montré que la vitesse de libération du paracétamol augmente avec la charge de PA et évolue dans le sens de la vitesse de désagrégation. En outre, en réduisant la proportion du polymère, la viscosité du milieu diminue, ce qui peut accélérer l'érosion et la dissolution.

A partir des résultats de cette étude, nous avons donc pu établir qu'il était possible de produire des FOS à l'aide d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub> dû à l'absorbance du KVA64 à la longueur d'onde de 10,6 µm ne requérant pas l'ajout d'un amplificateur d'absorbance et compte tenu que le paracétamol n'a pas été dégradé. De même, l'écoulement qui dépend principalement de la taille des particules, représente la première ligne de contrôle de l'imprimabilité. Une faible

compacité de la copovidone et des mélanges réduit les propriétés mécaniques des FOS mais augmente également la porosité qui permet de moduler la libération du PA. Néanmoins, les conditions d'impression étant fixes pour chaque poudre, l'effet des variations des paramètres d'impression n'a pas été évalué.

Ainsi, la deuxième partie expérimentale, intitulée « Une approche QbD pour évaluer l'effet des paramètres du frittage laser sélectif sur l'imprimabilité et les propriétés des formes orales sèches » s'est fixé comme objectif d'étudier l'influence des paramètres du processus sur l'imprimabilité et les propriétés des formes orales sèches, en appliquant une approche *Quality by Design* (QbD). Dans un premier temps, l'impression de FOS cylindriques a été conduite à différentes températures (90, 95, 100, 105, 110 °C), afin de déterminer une température de chauffage (HT) optimale pour une formulation contenant 90% de copovidone et 10% de paracétamol. Dans un second temps, les effets de la puissance du laser (LP), de la vitesse de balayage (SS) et de l'épaisseur de couche (LT) ont été évalués en employant un plan d'expérience à trois facteurs et trois niveaux « Box-Behnken » grâce au logiciel Design® Expert: LP = 25, 30, 35 % ; SS = 25000, 35000, 45000 pps ; LT = 80, 100, 120 µm. Au total, 15 séries expérimentales ont été produites par le logiciel, dont trois points centraux pour mesurer la reproductibilité du processus. Les réponses évaluées ont été le rendement d'impression  $Y_1$  (% de FOS imprimées sans défaut) et les différentes caractéristiques des FOS : hauteur  $Y_2$ , masse  $Y_3$ , dureté  $Y_4$ , temps de désagrégation  $Y_5$  et pourcentage de libération du PA à 10 min  $Y_6$ . Des modèles quadratiques ont été construits pour mettre en relation l'imprimabilité et les propriétés des FOS avec les paramètres du processus et leur significativité a été étudiée par ANOVA. De plus, une caractérisation physicochimique a été conduite en faisant appel à trois techniques : microscopie électronique à balayage pour apprécier la porosité des imprimés, UHPLC pour l'évaluation de la dégradation thermique, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier pour la mise en évidence d'interactions chimiques et diffraction de poudre aux rayons X pour l'étude de l'état solide. Enfin, afin de valider le modèle du plan d'expérience, un essai aux conditions optimales a été effectué.

La HT optimale pour laquelle tous les FOS sont imprimées sans défauts est de 100 °C. Lorsque la HT est abaissée, l'imprimabilité est affectée et les FOS produites présentent de nombreux défauts d'impression qui sont tous liés au phénomène de rétraction thermique et à la courbure des couches de poudre frittées. De plus, lorsque la HT est augmentée, le rendement d'impression diminue à cause de la consolidation excessive des particules de poudre, y compris celles qui n'ont pas été exposées au laser entraînant le phénomène de « gâteau de poudre »

(*powder cake*). Cependant, les propriétés des FOS imprimées ne sont pas influencées de manière importante par ces faibles variations de température.

Les modèles quadratiques générés pour les six réponses évaluées sont tous significatifs ( $p$ -value < 0,05) ainsi que les trois variables indépendantes (LP, SS et LT). Cependant, la significativité des autres termes (interaction de deux facteurs et quadratiques) varie en fonction de la réponse modélisée. Afin d'obtenir des modèles plus adéquats, les réponses temps de désagrégation et % de PA libéré à 10 min ont été transformées :  $\frac{1}{\sqrt{Y_5-0.5}}$  et  $Y_6^{2.21}$ , respectivement. Les valeurs des coefficients de corrélation ( $R^2$ ) montrent que les valeurs expérimentales sont en accord avec les valeurs prédites pour chacune des réponses.

Le modèle quadratique du rendement d'impression a montré que ce dernier est positivement affecté par LP et LT, tandis que SS présente un effet négatif sur la réponse. Ces variations peuvent être expliquées par l'effet des paramètres du processus sur la rétraction thermique : ce phénomène est favorisé par une augmentation de la vitesse de balayage, mais diminue avec l'augmentation de l'épaisseur de couche et la puissance du laser. La réduction de l'imprimabilité à  $LT = 80 \mu\text{m}$  est aussi due à l'abrasion des couches frittées, surtout lorsque d'autres facteurs favorables à la courbure sont présents.

Selon l'équation du modèle, LP présente un effet positif sur la hauteur des FOS imprimées et LT a un effet négatif. D'autre part, SS montre une influence positive, mais minime. Ainsi, la hauteur semble être principalement influencée par deux phénomènes physiques, la pénétration du laser et la rétraction thermique. La pénétration du laser est plus profonde à forte densité d'énergie, ce qui explique l'augmentation de  $Y_2$  lorsque LP est augmentée ou que SS et LT sont réduites. D'autre part, l'importance de la rétraction à faible LP et à SS rapide peut expliquer les dimensions plus petites des FOS imprimées dans ces conditions. Quant à la diminution considérable de la hauteur lorsque LT passe de 80 à 120  $\mu\text{m}$ , elle est due à la réduction du nombre de couches frittées et donc à la quantité de particules déposées.

La masse, la dureté et le temps de désagrégation montrent des variations similaires en fonction des paramètres d'impression et leurs valeurs maximales sont atteintes pour les combinaisons de paramètres suivantes : LP haute et SS basse, LP haute et LT bas, SS basse et LT bas. En ce qui concerne le pourcentage de PA libéré à 10 min, il présente une évolution contraire aux 3 réponses préalablement citées. L'évolution des 4 réponses :  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$  et  $Y_6$  sont la conséquence des variations de la densité d'énergie (ED). Selon l'équation empirique, une augmentation de LP, une SS lente et une LT faible contribuent à une augmentation de l'ED, générant des FOS plus denses et moins poreuses avec une forte dureté. La porosité étant

déterminante pour la déségrégation, les FOS denses présentent donc un temps de déségrégation long et une libération du PA plus lente. Il est intéressant de noter que, sans modifier la composition de la formulation et seulement en changeant les paramètres, le SLS permet de passer d'une libération flash (100% du PA libéré en 10 min à LP = 25% et SS = 45000 pps) à une libération lente (libération du PA achevée après 1 heure pour LP = 35% et SS = 25000 pps).

Par la suite, une caractérisation physicochimique a été conduite sur les FOS imprimées dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous :

- L'observation des coupes longitudinales des FOS montre que la porosité est inversement proportionnelle à la valeur de ED et une faible ED se traduit donc par un nombre élevé de particules non fusionnées générant des pores interparticulaires, ce qui confirme les variations de  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$  et  $Y_6$  discutées plus haut.
- L'analyse UHPLC montre l'absence de dégradation du PA pour tous les paramétrages appliqués même les plus extrêmes (LP élevée et SS lente).
- Au niveau spectre FTIR des FOS imprimées, nous avons pu observer un élargissement des pics caractéristiques des groupements C=O du KVA64, suggérant que le polymère forme des liaisons H avec le paracétamol. Cela peut expliquer à la fois l'amorphisation du PA et son effet plastifiant, observés dans les travaux précédents.
- La XRPD a mis en évidence une diminution de la cristallinité du PA au niveau de toutes les FOS analysées, suggérant une amorphisation du paracétamol. Nous avons constaté que cette amorphisation était plus prononcée à forte LP, SS lente et LT réduite, soit pour des valeurs d'ED plus élevées.

Une optimisation numérique a été réalisée pour déterminer les conditions optimales d'impression afin d'obtenir les réponses désirées suivantes : rendement d'impression maximal, une masse cible de 130 mg, une dureté supérieure à 20 N, une désagrégation rapide (< 60 s) et une libération importante du PA à 10 min (> 85%). Ensuite, le paramétrage optimal (LP = 30,67%, SS = 37447,45 pps, LT = 104,05  $\mu$ m) a été testé ; les réponses obtenues se rapprochent des valeurs prédites, prouvant ainsi la pertinence du modèle.

En conclusion, cette deuxième partie expérimentale a démontré que les différents paramètres de la SLS évalués sont critiques pour l'imprimabilité et les attributs critiques des FOS imprimées. Le rendement d'impression est conditionné par le phénomène de curling (*courbure*) quant aux propriétés des FOS, elles dépendent de la porosité elle-même influencée par la valeur de la densité d'énergie. Cette approche QbD nous a donc permis d'optimiser l'imprimabilité tout en personnalisant les propriétés des FOS.

La troisième et dernière partie expérimentale intitulée « Etude de l'effet plastifiant potentiel des acides dicarboxyliques pour la production de formes orales sèches contenant de la copovidone et de l'ibuprofène par frittage laser sélectif » nous a aidé à faire le lien entre les propriétés critiques des matériaux (première partie expérimentale) et les paramètres critiques du processus SLS (deuxième partie expérimentale). Elle s'est donc fixée comme objectif d'explorer l'effet plastifiant potentiel des acides dicarboxyliques afin d'abaisser les températures de chauffage et ainsi optimiser le procédé et l'adapter à des PA plus thermosensibles. Les excipients suivants : acide succinique (SA), acide fumarique (FA), acide maléique (MA), acide malique (MLA) et acide tartrique (TA) ont été mélangés à un pourcentage de 5% (10, 15 et 20 % également pour SA) avec de la copovidone (KVA64). Nous avons par ailleurs préparé des mélanges de copovidone et d'ibuprofène (5%) sous ses deux formes (acide IbuAc et sel sodique IbuNa) et des mélanges ternaires (KVA64/IbuNA/SA) à différentes proportions de l'acide, sachant que l'IbuAc est reconnu comme un PA très sensible aux fortes températures. Pour chacun de ces mélanges, la température de chauffage optimale (OHT) a été déterminée et correspond à la température pour laquelle toutes les FOS cylindriques sont imprimées sans *curling*. Afin de déterminer les mécanismes de la plastification, la DSC a été utilisée pour observer les variations de Tg alors que la FTIR a permis d'étudier les interactions chimiques. La dégradation thermique des principes actifs a été analysée par UHPLC et les FOS imprimées ont été caractérisées afin d'évaluer l'effet des plastifiants sur leurs propriétés (état solide, dureté, désagrégation, dissolution du PA).

L'analyse DSC a montré une diminution de la Tg du polymère de 99,3 °C à 93,2 °C et 80,7 °C en présence d'IbuNa et d'IbuAc, respectivement. Par ailleurs, une diminution de la Tg de la copovidone a été observée après l'ajout des acides dicarboxyliques à un taux de 5%. La plus faible réduction a été observée pour l'acide tartrique, la Tg diminuant de 10 °C, tandis qu'avec les autres acides, une réduction de 14-15 °C a été obtenue. En outre, lorsque la proportion d'acide succinique augmente, la Tg diminue proportionnellement jusqu'à 57,5 °C pour 20 % de SA. Les mélanges ternaires contenant de la copovidone, du SA et de l'IbuNa ont montré une Tg plus faible par rapport à leurs homologues binaires avec le même pourcentage de SA.

En comparant les Tg aux OHT pour les différents mélanges, nous pouvons souligner que malgré l'observation d'une diminution de la Tg en DSC pour l'IbuNa et le TA, l'OHT de leurs mélanges n'est pas différente de l'OHT du KVA64 pur (110 °C). Pour les autres acides (SA, FA, MA, MLA), ainsi que pour l'IbuAc, une diminution de l'OHT a été observée. Alors

que l'ajout de 5% d'IbuAc entraîne une diminution de l'OHT de 40°C, une réduction de 15°C a été observée lorsque 5% de SA a été incorporé. Une diminution de seulement 5°C a été constatée après l'incorporation de 5% de FA, MA ou MLA. Ces différences démontrent que les acides dicarboxyliques ont un effet différent sur le chauffage, même si chacun d'eux présente une diminution similaire de la Tg. En outre, lorsque le pourcentage de SA augmente, l'OHT diminue davantage jusqu'à atteindre un minimum de 80 °C pour 15 % de SA. Au-dessus de ce ratio, l'OHT n'est pas affectée même si la Tg continue à diminuer à 20 % de SA, démontrant une saturation de la plastification à 15 % de SA. De même, les OHT ont présenté les mêmes valeurs pour les mélanges binaires et ternaires à un ratio équivalent d'acide succinique. Par conséquent, aucun effet synergique entre IbuNa et SA en SLS n'a été mis en évidence.

La FTIR a été utilisée pour explorer la formation potentielle de liaisons H entre le polymère et les différents plastifiants et principes actifs. Ces liaisons sont susceptibles de se former entre les groupes C=O de la copovidone (pic à 1740 cm<sup>-1</sup> spécifique de l'acétate de vinyle et pic à 1683 cm<sup>-1</sup> dû à l'amide tertiaire) et les groupes OH des acides carboxyliques. Pour l'ensemble des spectres FTIR des FOS préparées, nous avons pu observer des variations de largeur et d'intensité notamment au niveau du pic situé à 1683 cm<sup>-1</sup>, signe de formation de liaisons H intermoléculaires, indiquant que les interactions entre les chaînes de copovidone sont remplacées par des interactions entre le polymère et les autres composants des FOS.

L'analyse XRPD a montré une amorphisation totale des deux formes d'ibuprofène et des acides FA, MLA et SA et seulement une amorphisation partielle de MA et TA. A des pourcentages plus élevés de SA, le degré d'amorphisation s'est révélé moins important, une portion de la forme β étant convertie en forme α favorisée par les fortes températures. Par ailleurs, dans les mélanges ternaires l'amorphisation de l'IbuNa s'est révélée être inhibée par les faibles taux de SA et favorisée à des taux plus élevés.

En ce qui concerne la masse, la dureté et le temps de désagrégation des FOS, ils ont été corrélés et leurs variations sont apparues comme étant dues à des facteurs autres que la plastification puisque certains composés non plastifiants démontrent des effets similaires aux plastifiants. De plus, toutes les formulations ont présenté une libération immédiate (plus de 85 % de dissolution après 15 minutes).

L'analyse UHPLC n'a pas révélé de dégradation ni pour la forme acide ni pour la forme sel sodique dans les différentes FOS imprimées (en présence ou en absence de SA). Par conséquent, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant l'effet protecteur présumé du SA

Quant à l'IbuAc, il ne s'est pas dégradé malgré sa thermolabilité, suggérant un potentiel effet "autoprotecteur" dû à sa capacité à diminuer l'OHT.

Les données DSC et FTIR n'ont pas permis de discriminer entre les différents acides et les deux formes d'ibuprofène en termes de plastification malgré leurs différents effets sur l'OHT. Alors, des hypothèses sur les mécanismes de plastification ont été formulées sur la base de la structure chimique des différents excipients et principes actifs :

- Parmi les différents acides dicarboxyliques, SA a présenté l'effet plastifiant le plus important. Cela montre que les groupes carboxyliques jouent un rôle dans la plastification, vraisemblablement en établissant des liaisons H avec les fonctions C=O de la copovidone. La saturation de son effet à 15% d'incorporation peut s'expliquer soit par une séparation de phase ou bien un excès de liaisons H, ce qui réduirait la mobilité des chaînes de polymère au lieu de l'augmenter.
- Lorsque plus de rigidité a été introduite dans la structure de l'acide dicarboxylique (acides fumarique et maléique), un effet moindre a été observé sur l'OHT, suggérant que l'introduction d'une double liaison dans la structure offre moins de flexibilité aux plastifiants pour interagir avec la copovidone.
- L'effet de l'ajout d'un plus grand nombre de groupes hydroxyles dans la structure (acides malique et tartrique) n'a pas favorisé la plastification, mais l'a réduite en raison de l'augmentation du poids moléculaire de l'acide, empêchant sa diffusion dans la matrice polymérique. L'augmentation du nombre de liaisons H potentielles pourrait également rendre la structure du polymère plus rigide et réduire la mobilité des chaînes.
- Le passage de la forme carboxylique (IbuAc) à la forme carboxylate (IbuNa) empêche la formation de liaisons H, ce qui peut expliquer la différence d'OHT entre les deux formes.

A partir de ces résultats, nous avons pu conclure que les acides dicarboxyliques et en particulier l'acide succinique sont de potentiels candidats pour abaisser les températures de chauffage en SLS. Aussi, les principes actifs comme l'ibuprofène acide ou le paracétamol (vu dans la première partie expérimentale) peuvent présenter des propriétés plastifiantes en SLS.

Tout au long de ce travail nous avons démontré l'intérêt du frittage laser sélectif comme procédé de production pharmaceutique mais nous avons surtout souligné l'importance d'étudier la SLS sous un angle technique dans le but de l'optimiser pour des applications en médecine personnalisée nécessitant des matériaux pharmaceutiques imprimables et non dénaturés. Néanmoins, de nombreux points restent encore à élucider. Ainsi, plusieurs perspectives de

recherche pourraient être envisagées afin d'accroître nos connaissances sur ce procédé et de l'optimiser dans le domaine de la pharmacie :

- Tout notre travail s'est concentré sur le frittage de la copovidone. Il serait donc intéressant de transposer cette étude à d'autres polymères afin de mieux comprendre la relation reliant les propriétés physicochimiques à l'imprimabilité et de développer des matériaux mieux imprimables par modification physique ou chimique.
- Notre travail a permis d'élaborer un modèle d'optimisation du rendement d'impression et des propriétés des imprimés grâce aux paramètres d'impression pour une formulation donnée. Il serait pertinent de reprendre cette approche d'optimisation par plan d'expériences avec des formulations plus complexes et des proportions plus importantes en principes actifs.
- Les analyses et conclusions issues de cette étude ont été réalisées dans le cadre de l'élaboration de formes orales sèches cylindriques ; il pourrait être intéressant de reproduire cette démarche scientifique avec des formes au design plus complexe pouvant offrir une meilleure personnalisation de la libération du PA que les paramètres d'impression.
- Tester des principes actifs plus thermolabiles, avec des propriétés physicochimiques différentes et en association aux plastifiants évalués au cours de cette étude pourrait également s'avérer pertinent.
- Affiner la compréhension des mécanismes de plastification mis en jeu entre les acides dicarboxyliques et le polymère au cours du chauffage en SLS en ayant recours à des méthodes de caractérisations plus poussées telle que la modélisation moléculaire dynamique et rechercher leur potentiel effet sur l'abaissement de l'énergie du laser pourraient également s'avérer intéressants.

L'ensemble des travaux développés dans cette thèse et les conclusions que nous avons pu apporter démontrent bien l'intérêt majeur de l'utilisation de l'impression 3D dans la conception des formes galéniques solides de demain, notamment au service de la médecine personnalisée.

Les quelques perspectives mentionnées sont autant d'éléments qui ne doivent pas nous faire oublier que la recherche à conduire dans ce domaine est loin d'être aboutie et que de nombreux travaux à venir seront indispensables pour en assurer la maîtrise et permettre la future élaboration de médicaments de qualité, d'efficacité et de sécurité irréprochables.

## Résumé

Le frittage laser sélectif (SLS) est une technique d'impression 3D basée sur la consolidation de particules de poudre grâce à l'énergie du laser. Ce procédé a montré un grand intérêt en médecine personnalisée.

A ce titre, ce projet de thèse a pour objectif d'explorer les possibilités et les limites de la technologie SLS dans le cadre de la conception et du développement de formes pharmaceutiques orales sèches en utilisant la copovidone comme matière première.

Ce travail s'est articulé autour de quatre axes :

- Démontrer la possibilité de produire des imprimés pharmaceutiques à l'aide d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub>.
- Déterminer les propriétés physicochimiques des matériaux pharmaceutiques déterminantes pour leur imprimabilité et les caractéristiques des formes orales sèches.
- Définir les paramètres critiques de la SLS pouvant influencer l'imprimabilité des poudres et les propriétés des formes orales sèches imprimées.
- Rechercher des excipients permettant d'optimiser le procédé SLS.

Les différents résultats obtenus au cours de cette étude montrent l'aptitude d'une imprimante SLS à laser CO<sub>2</sub> pour fabriquer des formes orales sèches sans recours à un amplificateur d'absorbance tout en garantissant la stabilité thermique des principes actifs. Les propriétés des poudres qui influent sur l'imprimabilité sont notamment l'écoulement et l'absorbance, mais d'autres, comme la compacité, peuvent également affecter les propriétés des imprimés (leur porosité). Pour une poudre donnée, il est possible d'optimiser les paramètres d'impression (puissance du laser, vitesse de balayage et épaisseur de couche) afin de maximiser le rendement d'impression et personnaliser les propriétés des imprimés (dose et vitesse de dissolution) en appliquant un plan d'expériences dans une dynamique de *Quality by Design*. La température de chauffage est un paramètre déterminant pour l'imprimabilité et doit être optimale afin de prévenir le phénomène de *curling* (courbure). Cette température optimale dépend des propriétés thermiques du polymère et peut être réduite suite à l'introduction de principes actifs ou d'excipients aux propriétés plastifiantes. Dans cette étude, cela a été démontré avec les acides dicarboxyliques, en particulier l'acide succinique. La maîtrise de ces aspects techniques est nécessaire afin d'optimiser le processus de frittage laser sélectif et accélérer son déploiement dans le paysage pharmaceutique.

**Mots-clés :** impression 3D, frittage laser sélectif, copovidone, imprimabilité, formes orales sèches, plastifiants.

## Abstract

Selective laser sintering (SLS) is a 3D printing technique based on the consolidation of powder particles using laser energy. This process has shown great interest in personalized medicine.

As such, this thesis project aims to explore the possibilities and limitations of the SLS technology in the design and development of pharmaceutical solid oral forms using copovidone as raw material.

This work focused on four areas:

- Demonstrate the feasibility of producing pharmaceutical forms using a CO<sub>2</sub> laser SLS printer.
- Determine the physicochemical properties of pharmaceutical materials crucial for their printability and the characteristics of solid oral forms.
- Define the critical SLS parameters that can influence the printability of powders and the properties of printed solid oral forms.
- Screen excipients allowing the optimization of the SLS process.

The results obtained during this study show the ability of a CO<sub>2</sub> laser SLS printer to manufacture solid oral forms without the use of an absorbance enhancer while guaranteeing the thermal stability of the active ingredients. Powder properties that affect printability include flowability and absorbance, but others, such as compactness, can also affect the properties of the printed forms (their porosity). For a given powder, it is possible to optimize the printing parameters (laser power, scan speed and layer thickness) to maximize the printing yield and personalize the properties of the printed forms (dose and dissolution rate) by applying a design of experiments in a Quality by Design dynamic. The heating temperature is an important parameter for printability and must be optimal in order to prevent curling. This optimal temperature depends on the thermal properties of the polymer and can be reduced following the introduction of active ingredients or excipients with plasticizing properties. In this study, this was demonstrated with dicarboxylic acids, and in particular with succinic acid. The understanding of these technical aspects is necessary to optimize the selective laser sintering process and accelerate its deployment in the pharmaceutical landscape.

**Keywords:** 3D printing, selective laser sintering, copovidone, printability, solid oral forms, plasticizers.