

## VYUŽITÍ 3D TISKU PŘI PŘÍPRAVĚ A VÝROBĚ LÉKŮ

JAN ELBL, JAN MUSELÍK a ALEŠ FRANC

*Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého třída 1946/1, 612 42 Brno  
elblj@vfu.cz*

Došlo 21.6.18, přijato 12.10.18.

Klíčová slova: 3D tisk, léková forma, individualizace terapie, preklinický vývoj

### Obsah

1. Úvod
2. Proč a kde právě 3D tisk
  - 2.1. Flexibilita
  - 2.2. Využitelnost 3D tisku ve farmaceutické technologii
3. Typy 3D tiskových technologií využitelných ve farmacii
  - 3.1. Tryskání pojiva
  - 3.2. Selektivní laserové sintrování – SLS
  - 3.3. „Fused deposition modeling – FDM“
  - 3.4. Extruze polotuhých materiálů – SSE
  - 3.5. Stereolitografie – SLA
4. Závěr

### 1. Úvod

Aditivní výroba, a pod ni spadající a obecně známější 3D tisk, je již přes 20 let zavedený pojem, vycházející z jejího hlavního rysu, a to skládání vrstev materiálu do podoby konečného výrobku. Mezi hlavní aspekty patří přímá digitální kontrola tvaru produktu, možnost rychlé úpravy vybraných parametrů za účelem individualizace a rychlá produkce prototypových a finálních výrobků. Tyto vlastnosti umožňují aditivní výrobě prosadit se v mnoha oborech průmyslu a je logické, že ani farmaceutický průmysl nebude výjimkou<sup>1</sup>.

Nutno však dodat, že momentálně dostupné technologie 3D tisku nemohou s ohledem na rychlost a cenu výroby standardizovaných léčivých přípravků konkurovat klasickým technologiím pro hromadnou výrobu<sup>2</sup>. Nicméně možnost rychlé a relativně nízkonákladové modifikace výroby v malých šaržích činí z 3D tisku velice zajímavý nástroj<sup>3</sup>, využitelný v přípravě léků tam, kde je žádoucí

mít rychle k dispozici lékovou formu (LF) o různém obsahu léčivé látky, tvaru, velikosti a typu liberace<sup>4</sup>. Nespornou výhodou 3D tisku je možnost dosažení vlastností LF obtížně realizovatelných při klasické výrobě, např. kompartmentalizace (rozdělení) léčiva nebo více léčiv v jedné LF. Krom zjevné výhody omezení chemické/fyzikální interakce mezi léčivy, je tak možné vyrobit LF, ze které se jednotlivá léčiva nezávisle na sobě a řízeně uvolňují ve vhodném čase a místě. Z farmaceutického pohledu je tato flexibilita výhodná ve vývojové a v preklinické fázi hodnocení nových léčiv, stejně jako v personalizované terapii, kdy je lék formulován „na míru“ konkrétnímu pacientovi. Zde je možné zohlednit např. věk, pohlaví, kognitivní schopnosti pacienta nebo stádium nemoci. Asi největší přínos se očekává v nemocničních lékárnách, při přípravě léčiv k personalizované terapii hospitalizovaných pacientů a v jejich následné ambulantní péči<sup>5</sup>.

Tento článek nabízí přehled jednotlivých typů technologií 3D tisku, využitelných při přípravě léků se zřetelem na jejich výhody, limity a dosavadní výzkum.

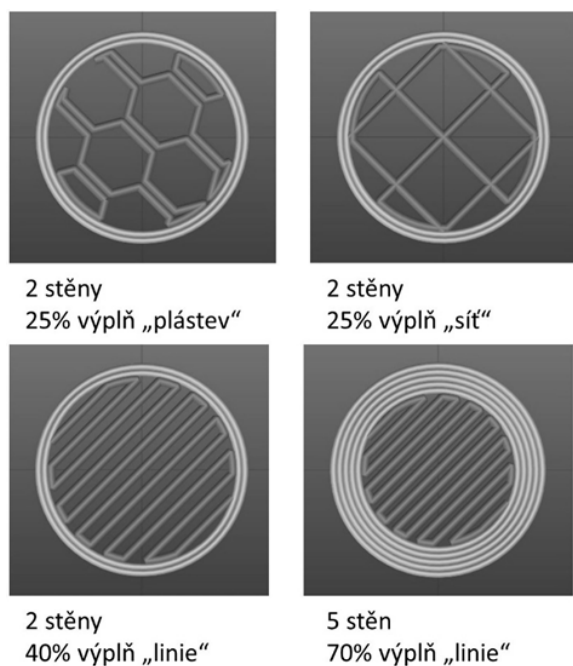
### 2. Proč a kde právě 3D tisk

#### 2.1. Flexibilita

Jednou ze základních výhod této technologie je vysoká flexibilita. Základem procesu 3D tisku je vytvoření modelu pomocí softwaru. Obvyklým formátem je tzv. stereolitografický soubor, vyznačující se koncovkou „.stl“, který popisuje geometrii povrchu výrobku, ale existují i jiné formáty, umožňující odlišení geometrických součástí celku podle vlastností (obalová vrstva vs. střed) u komplikovanějších modelů<sup>6</sup>.

Stereolitografický soubor je následně zpracován softwarem, který výrobek rozloží do jednotlivých vrstev podle volby operátora a určí dráhu pohybu nástroje (např. trysky ukládající roztavený materiál). V tomto kroku je možné definovat řadu parametrů, především výšku jednotlivých vrstev, tloušťku a počet stěn nebo hustotu a geometrii výplně modelu<sup>7</sup>. Příklady různých parametrů ukazuje obr. 1.

Rovněž jsou definovány parametry výroby, jako rychlost ukládání materiálu a jeho množství, teplotní rozmezí jednotlivých úkonů, použití různých materiálů pro komplikovanější modely a další možnosti odpovídající specifikům jednotlivých tiskových metod. Výsledkem je soubor se souhrnem tzv. G kódu. Řídící software 3D tiskárny je následně schopen podle G kódu převést design do podoby konečného výrobku. Všechny tyto kroky vnášejí do 3D tisku míru flexibility, kterou není možné v porovnatelné cenové a časové relaci docílit klasickými výrobními metodami<sup>8</sup>.



Obr. 1. Projekce rozložení materiálu v jedné vrstvě kruhového průřezu

## 2.2. Využitelnost 3D tisku ve farmaceutické technologii

3D tisk se využívá především k přípravě pevných LF k perorální aplikaci, v menší míře i inzertů nebo krytí na rány. Tím je vymezena množina používaných léčiv a formulací.

Hlavní oblasti využití flexibility přípravy LF metodami 3D tisku se nalézají v klinických fázích výzkumu nových léčiv a v personalizované medicíně<sup>9</sup>.

Farmaceutický průmysl je pod neustále rostoucím tlakem na zvýšení počtu léčiv, která se přes výzkumnou a vývojovou fázi dostanou až k pacientovi. Drtivá většina z nových léčivých látek ovšem neprojde fází preklinického výzkumu, ve které je třeba zformulovat léčivo do LF s vhodnými vlastnostmi<sup>10</sup>. Z těch, které se dostanou až do fáze klinického hodnocení, je poté třeba vytvořit LF umožňující snadné podání, dostatečnou biodostupnost a flexibilitu podané dávky. Klasické výrobní postupy v tomto případě vývoj zpomalují, neboť kromě zdoluhavých a pracovně náročných modifikací, přibývají i problémy se stabilitou zejména tekutých a polotuhých přípravků při skladování v průběhu studie. Rovněž se tyto postupy potýkají s nízkou flexibilitou dávek a velkými počátečními investicemi do vybavení<sup>11</sup>. Flexibilita 3D tisku v tomto případě výrazně sníží náklady a urychlí samotný vývoj.

Při přípravě personalizované medicíny lze 3D tisk považovat za metodu „*par excellence*“. Umožňuje totiž ovlivnit a řídit v podstatě všechny důležité parametry ko-

nečné LF, ať už jde o typ uvolňování, dávku léčiva, kompartmentalizaci více léčiv, tvar, velikost nebo barvu<sup>12</sup>.

## 3. Typy 3D tiskových technologií využitelných ve farmacii

Koncem roku 2017 bylo definováno sedm skupin 3D tiskových metod, z nichž pět bylo prozatím využito při přípravě LF (cit.<sup>4</sup>). Konkrétní typy, včetně podrobně popsaných příkladů jejich využití, jsou stručně popsány v následném textu. Tab. I pak shrnuje obecnější příklady použití jednotlivých typů 3D tisku.

### 3.1. Tryskání pojiva

Základem technologie je nástřik kapaliny na tenkou vrstvu práškového materiálu. Nejprve je pomocí pohyblivé stěrky na celou pracovní plochu tiskárny rovnoměrně navrstven prášek. Následný nástřik kapaliny na vrstvu prášku je zajištěn principem shodným s běžnými inkoustovými tiskárnami, tedy pomocí termálního nebo piezoelektrického elementu. Částečným rozpuštěním a následným vysušením pevných látek přítomných ve vlhčené práškové směsi nebo vysušením látek rozpuštěných v nastříkované kapalině vzniká spojená a kompaktní vrstva. Ta je následně překryta další práškovou vrstvou a celý proces se cyklicky opakuje až do dosažení požadovaného tvaru a velikosti objektu. Po skončení je nutné výrobek oddělit od okolního nespojeného materiálu, a to mechanicky nebo proudem vzduchu<sup>13</sup>.

Kritickými parametry pro tuto technologii jsou zejména distribuce velikosti částic prášku a jeho měrný povrch, stejně jako typ, množství a distribuce nástřiku použité kapaliny. Vyšším množstvím kapaliny distribuovaným na povrch prášku lze dosáhnout intenzivnějšího propojení pevných částic a připravit tak např. tabletu s tvrdším povrchem a zároveň zachovat vyšší porozitu ve zbylém objemu LF (cit.<sup>14</sup>). V extrémním případě může být kapalina dávkována jen na povrch práškové vrstvy LF, čímž vznikne pevný obal s obsahem volného prášku. Jelikož během nástřiku může docházet k odchýlení proudu kapek od požadovaného směru, mohou při kontaktu s práškovou vrstvou vznikat volné aglomeráty. Pojivo totiž spojí částice prášku mimo vznikající LF, což znemožní následnou recyklaci materiálu. Tyto aglomeráty pak musí být odstraněny sitováním nebo před opětovným použitím volného prášku rozdrobněny<sup>15</sup>.

Tryskání pojiva je první (a zatím jedinou) technologií 3D tisku, která ve farmacii umožnila řádnou výrobu registrovaného léku. Jde o přípravek Spritam<sup>®</sup> (orodispergovatelná tableta s obsahem levetiracetamu) vyráběná technologií ZipDose<sup>®</sup> od firmy Aprecia, který se využívá jako antikonvulzivum s rychlým nástupem účinku. Oproti klasickým výliskům totiž Spritam<sup>®</sup> vyniká vyšší porozitou (vedoucí ke zrychlenému rozpadu a disoluci), ale zároveň vykazuje vyšší oděr a nižší tvrdost<sup>16</sup>.

Tabulka I  
Příklady LF připravených 3D tiskem

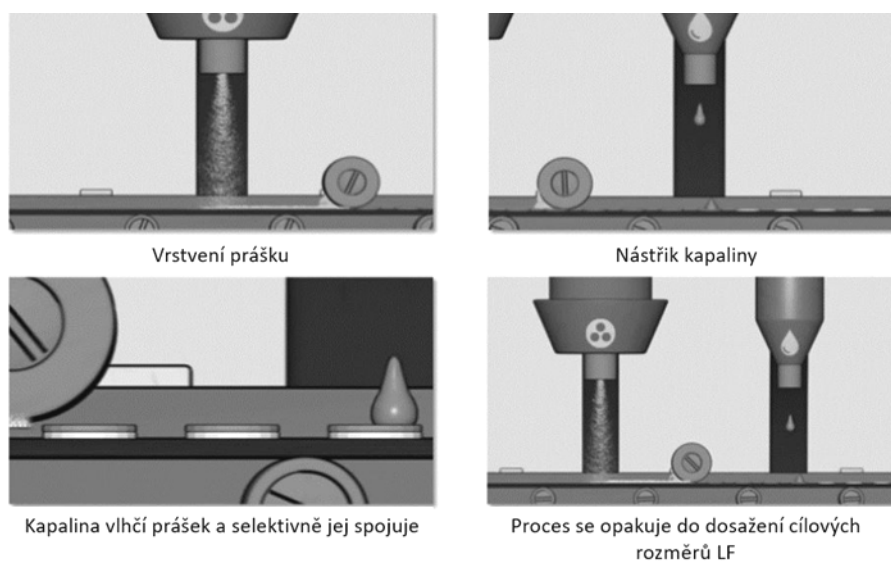
Typ 3D tisku	Léková forma	Cíle studie	Účinné látky	Pomocné látky
Tryskání pojiva	tableta <sup>20</sup>	LF s kompartmenty	Methylenová modř, alizarinová žlut'	polyethylenoxid, polykaprolakton
	tableta <sup>20</sup>	LF s okamžitým uvolňováním	Paracetamol	oxid křemičitý, manitol, povidon, laktosa
	tableta <sup>20</sup>	LF s uvolňováním nultého řádu	Pseudoefedrin	PVP, HPMC
	orodispergovatelná tableta <sup>20</sup>	Tablety rozpustné v ústech	Levetiracetam	MCC, glycerin, polysorbát, povidon, sukralosa
FDM	tobolka <sup>20</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Budesonid	PVA
	tableta <sup>20</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Hydrochlorothiazid	PVA, manitol, PLA
	zubní chránič <sup>32</sup>	LF pro orální terapii lichen planus	Klobetasol propionát	PLA, PVA
	orodispergovatelný film <sup>16</sup>	Filmy rozpustné v ústech	Aripiprazol	PVA
	vaginální inzert <sup>31</sup>	Vliv tvaru inzertu na uvolňování	Progesteron	PLA, polykaprolakton, polysorbát
SSE	dvouvrstvá tableta <sup>15</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Guafenesin	PAA, MCC, Na glykolát škrobu
	kompartimentová tableta <sup>15</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Nifedipin, glipizid, kaptopril	HPMC
	kompartimentová tableta <sup>20</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Hydrochlorthiazid, kyselina acetylsalicylová, pravastatin, atenolol, ramipril	PEG 600, D-manitol, acetat celulosy
SLS	tableta <sup>21</sup>	LF s řízeným uvolňováním	Paracetamol	Kollicoat <sup>®</sup> IR, Eudragit <sup>®</sup> L, Candurin <sup>®</sup>
SLA	tableta <sup>30</sup>	LF s prodlouženým uvolňováním	Paracetamol	PEGDA, PEG 300, DDPO
	hydrogel <sup>15</sup>	Příprava hydrogelu s léčivem	Ibuprofen	PEGDA, PEG 300, DDPO, riboflavin, triethanolamin
	obličejová maska <sup>20</sup>	Příprava obličejové masky proti akné	Kyselina salicylová	PEGDA, PEG 300, DDPO

Samotná technologie ZipDose<sup>®</sup> (graficky znázorněna na obr. 2) umožňuje použít léčivo i pojivo jako součást nastříkované kapaliny nebo práškové vrstvy. Vzhledem k tomu, že jako kapalina se používá směs vody, glycerolu a některého z nižších alkoholů (methanol, ethanol, propanol), jsou vhodnými pojivy ve vodě rozpustné látky, jako např. sorbitol, manitol nebo povidon. Pro úpravu smáčivosti je do kapaliny přidáván i surfaktant (nejčastěji polysorbát nebo poloxamer). Součástí práškové směsi jsou obvykle i rozvolňovačla jako mikrokrytalická celuloza, krosopovidon, kroskarmelosa apod., a dále kluziva, jako je koloidní oxid křemičitý, případně ochucovačla a sladidla<sup>18</sup>.

### 3.2. Selektivní laserové sintrování – SLS

Selektivní laserové sintrování (slinování) se ve své podstatě podobá technologii tryskání pojiva. Oproti ní jsou však vrstvy práškového materiálu spojeny nikoliv pojivem, ale slinuty pomocí laserového paprsku. Stejně jako je u technologie tryskání pojiva možné množstvím dávkované tekutiny docílit různého stupně slinutí materiálů, zde se stejného efektu dosahuje změnou energie dodávané cíleně směřovaným laserovým paprskem a rychlostí jeho pohybu<sup>19</sup>.

Limitujícím faktorem je omezená schopnost materiálů absorbovat potřebné množství energie nutné pro slinutí v použitém teplotním intervalu. Z farmaceuticky akcepto-



Obr. 2. Technologie tryskání pojiva ZipDose<sup>®</sup> od firmy Aprecia; převzato a upraveno dle cit.<sup>17</sup>

vatečných látek tuto schopnost mají například vosky, polymery nebo kopolymery jako polyvinylalkohol, polyethylenglykol, methakryláty apod. Slinutí lze zajistit i přidávkou vysoce absorbujiící látky nebo snížením množství potřebné energie zahřátím celého objemu materiálu. Mezi nevýhody SLS patří nemožnost použití světlocitlivých a termolabilních látek<sup>20</sup>.

Příkladem využití SLS technologie pro přípravu LF je experiment týmu firmy FabRx Ltd. (založena v rámci University College London) dokumentující přípravu tablet s obsahem paracetamolu. Jako pomocné látky byly použity roubovaný kopolymer polyvinylalkoholu a polyethylenglykolu, a kopolymer methakrylové kyseliny a ethylakrylátu, který se rozpouští v neutrálním prostředí střeva. Pro zlepšení energetické absorpce byl použit Candurin<sup>®</sup>. Jedná se o anorganický pigment složený ze slidy pokryté oxidem železitým a oxidem titaničitým, absorbující energii při vlnové délce použitého laseru (445 nm). Celý objem prášku byl nejprve zahříván na teplotu 90 °C a rychlost pohybu paprsku laseru byla nastavena konstantně na 90 mm s<sup>-1</sup>.

Bylo zjištěno, že se vzrůstající koncentrací paracetamolu ve směsi (5, 20 a 35 %) přechází slinování materiálu v téměř plné tavení, čímž byly ovlivněny mechanické vlastnosti tablet (porozita, tvrdost a oděr) i rychlost disoluce paracetamolu. Rovněž bylo potvrzeno, že si kopolymer methakrylové kyseliny a ethylakrylátu zachovává své enterosolventní vlastnosti<sup>21</sup>.

### 3.3. „Fused deposition modeling“ – FDM

Technologie FDM (česky přeložitelná jako depozice termoplastického materiálu tavením) je založena na ex-

truzní depozici termoplastických materiálů. Výchozí materiál ve formě vlákna je protlačen tavnou tryskou o definovaném průměru a je ukládán v určených drahách. Po zchlazení je na ztuhlý materiál možné nanášet další vrstvy<sup>20</sup>.

Výhodou FDM v porovnání s ostatními metodami 3D tisku je rychlost, široká flexibilita a nízké pořizovací i provozní náklady<sup>4</sup>. V jednom procesu lze zapojit i více trysek s různými materiály a vytvářet tak např. LF s obalovou vrstvou, různým obsahem léčiva ve vrstvách, a tedy koncentračním gradientem léčiva, nebo kombinací více vzájemně oddělených léčiv. Oproti výliskům vykazují takto připravené tablety nízký oděr a vysokou tvrdost, ale naopak delší rozpadavost, která je u tablet s okamžitým uvolňováním limitujícím faktorem. Toto omezení je možno řešit např. úpravou geometrie (tablety s kanálky) nebo využitím nově zaváděných pomocných látek speciálně pro FDM (cit.<sup>22</sup>).

Nevýhodami FDM je nutnost přípravy výchozího vlákna s parametry vhodnými pro extruzi (flexibilita, nízká lomivost a dostatečná pevnost) a normalizovanými rozměry (typický průměr vlákna je 1,75 mm s odchylkou ± 0,05 mm). Metoda je vzhledem k vyšším extruzním a tiskovým teplotám nevhodná pro termolabilní látky, nicméně již byly testovány pomocné látky umožňující tisk do 100 °C (cit.<sup>23</sup>). Vysoká teplota extruze je naopak výhodou u těžce rozpustných látek, které za zvýšené teploty mohou s pomocnými látkami vytvářet dobře rozpustné pevné amorfní disperze.

Příkladem využití možností FDM je tisk tablet s kanálky, jejichž tvorba je lisováním prakticky nedosažitelná. Jako modelová látka byl zvolen hydrochlorothiazid – zástupce IV. třídy biofarmaceutického klasifikačního systému (těžce rozpustná a málo permeabilní látka). Směsí

byly složeny z polymeru s rozpustností závislou na pH (kopolymer dimethylaminoethylmethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové), plastifikátoru (triethylcitrát), fosforečnanu vápenatého, rozvolňovačla (kroskarmelosa, krosповidon, karboxymethyl škrob sodný) a hydrochlorothiazidu v poměru 46,75:3,25:37,5:12,5 %. Směs byla extrudována při teplotě 100 °C do formy vlákna o průměru 1,75 mm. Z vlákna byly následně při teplotě trysky 135 °C natištěny podlouhlé tablety s různým počtem a geometrií prostupujících kanálků. Disoluční profily potvrdily pozitivní vliv zvýšení poměru objem/povrch jednotlivých tablet a zároveň i vliv orientace a rozměrů samotných kanálků na rychlost uvolňování hydrochlorothiazidu<sup>24</sup>.

### 3.4. Extruze polotuhých materiálů – SSE

Technologie SSE (semi-solid extrusion), je založena na extruzi polotuhých materiálů. Extrudovaný materiál je za pomoci stlačeného vzduchu nebo pístu protlačován jehlou nebo obecněji extruzním nástavcem a ukládán do vrstev podobně jako v případě FDM (cit.<sup>20</sup>).

Oproti FDM zde odpadá nutnost přípravy vlákna a použití vysokých extruzních teplot. Je ovšem třeba věnovat vyšší pozornost optimalizaci reologických vlastností materiálu, především viskozity a viskoelastických vlastností, které určují reprodukovatelnost výroby LF. Pokud se extrudát dále suší, je třeba kontrolovat obsah zbytkových rozpouštědel<sup>25</sup>.

Příkladem využití SSE je příprava tablet s obsahem guaifenesinu ve dvou oddělených částech, z nichž jedna zajišťuje okamžité a druhá prodloužené uvolňování. Vrstva s okamžitým uvolňováním byla vytvořena extruzí gelu hypromelosa s obsahem guaifenesinu, na kterou byla následně deponována vrstva gelu připraveného z methylcelulosa a kyseliny polyakrylové, rovněž s obsahem guaifenesinu. Extruze probíhala za pokojové teploty pneumatickým protlačováním gelu jehlou o průměru 0,8 mm. Tablety vykazaly disoluční profil podobný komerčnímu přípravku, který zajišťuje rychlý nástup účinku a poté udržení účinku v delším časovém intervalu díky prodlouženému uvolňování<sup>26</sup>.

### 3.5. Stereolitografie – SLA

Tato metoda využívá tekuté fotopolymerizační materiály, schopné po ozáření laserem o příslušné vlnové délce tuhnout. V obvyklém uspořádání je do lázně fotopolymeru ponořena základní platforma osvětlována ze spodní části laserovým paprskem, pohybujícím se v drahách definovaných tvarem výrobku. Poté, co je příslušná vrstva osvětlena a fotopolymerizace je dokončena, se platforma zvedne o příslušnou výšku vrstvy a laser osvětluje další vrstvu tekutého materiálu. V některých případech je výrobek po vyjmutí z lázně ještě dotvrzen UV zářením<sup>27</sup>.

Mezi výhody SLA patří možnost zakomponování vysoké koncentrace léčiva do matrice (za předpokladu jeho vzájemné mísitelnosti s fotopolymerem). Nevýhodou

metody je omezené využití světlocitlivých látek a malé spektrum fotopolymerizujících pomocných látek, vyhovujících požadavkům regulačních agentur. Z dosud zkoumaných a vhodných polymerů je možné uvést polyethylen-glykoldiakrylát (PEGDA), poly(2-hydroxyethylmethakrylát) (PHEMA), polyethylen-glykoldimethakrylát (PEGDMA) a poly(propylenfumarát)/diethyl-fumarát (PPF/DEF)<sup>28,29</sup>.

Využitelnost metody byla ověřena studií s použitím směsi PEGDA a polyethylen-glykolu v různých poměrech s obsahem 5,9 % paracetamolu. Jako fotoiniciátor byl přidán difenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)fosfinoxid (DPPO) v 1% koncentraci. Polymerace byla iniciována laserem o vlnové délce 405 nm ve vrstvě o tloušťce 0,1 mm. Výchozím modelem byl torus (anuloid) o vnějším průměru 11 mm a výšce 4 mm. Oproti cylindrické tabletě je toroidní tvar velmi těžké připravit lisováním prášku. Torus nabízí vyšší počáteční poměr povrchu a objemu LF, přičemž tento poměr zůstává relativně konstantní i v průběhu disoluce.

U směsi s obsahem 35 % PEGDA byl všechen paracetamol uvolněn již po 10 hodinách disoluce, zatímco u tablet obsahujících 65 a 90 % PEGDA bylo uvolněno 84 % resp. 76 % paracetamolu. Lze tedy konstatovat, že s vyšším obsahem fotopolymerující složky dochází k pomalejšímu uvolnění léčiva z celé matrice, a rovněž poměrem jednotlivých složek je tuto rychlost možné dále modifikovat<sup>30</sup>.

## 4. Závěr

V současné době je 3D tisk intenzivně studován z hlediska možnosti přípravy a výroby léků, přičemž v oblasti výzkumu farmaceutické technologie se využívá celkem pět základních technologií. Ačkoliv je registrován pouze jediný komerční léčivý přípravek, očekává se širšího využití 3D tisku zejména v klinické fázi výzkumu léčivých látek. Slibné využití se nabízí i v individualizované nemocniční přípravě léků, připravených na míru jednotlivým pacientům, a to jak hospitalizovaným, tak později ambulantním. 3D tisk rovněž přináší možnost přípravy nebo výroby LF se specifickými vlastnostmi, kterých není možné dosáhnout za použití klasických výrobních postupů.

### Seznam zkratk

LF	léková forma
SLS	selective laser sintering
FDM	fused deposition modeling
SSE	semi-solid extrusion
SLA	stereolitografie
PEGDA	polyethylen-glykoldiakrylát
PHEMA	poly(2-hydroxyethylmethakrylát)
PEGDMA	polyethylen-glykoldimethakrylát
PPF/DEF	poly(propylenfumarát)/diethyl-fumarát
DPPO	difenyl-(2,4,6-trimethylbenzoyl)fosfinoxid

PEG	polyethylenglykol
HPMC	hydroxypropylmethylcelulosa
MCC	mikrokrytalická celulóza
PLA	kyselina polymléčná
PVA	polyvinyl alkohol
PVP	polyvinylpyrrolidon
PAA	kyselina polyakrylová

*Tato práce vznikla za podpory grantu IGA VFU Brno 318/2018/FaF.*

#### LITERATURA

- Alhnan M. A., Okwuosa T. C., Sadia M., Wan K., Ahmed W., Arafat B.: *Pharm. Res.* **33**, 1817 (2016).
- Markarian J.: *Pharm. Technol.* **40**, 34 (2016).
- Lim S., Buswell R. A., Le T. T., Austin S. A., Gibb A. G. F., Thorpe T.: *Autom. Constr.* **21**, 262 (2012).
- Prasad L. R., Smyth H.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42**, 1019 (2015).
- Norman J., Madurawe R. D., Moore C. M. V., Khan M. A., Khairuzzaman A.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **108**, 39 (2017).
- Rengier F., Mehndiratta A., Tengg-Kobligk H., Zechmann C. M., Unterhinninghofen R., Kauczor H. U., Giesel F. L.: *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* **5**, 335 (2010).
- Goyanes A., Asma B. M., Gaisford S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* **476**, 88 (2014).
- Choonara Y. E., Toit L. C., Kumar P., Kondiah P. P. D., Pillay V.: *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **16**, 23 (2016).
- Ventola C. L.: *Pharm. Ther.* **39**, 704 (2014).
- Sacks L. V., Shamsuddin H. H., Yasinskaya Y. I., Bourri K., Lanthier M. L., Sherman R. E.: *JAMA* **311**, 378 (2014).
- Byrn S. R., Xu W., Newman A. N.: *Adv. Drug Delivery Rev.* **48**, 115 (2001).
- Tack P., Victor J., Gemmel P., Annemans L.: *Biomed. Eng. Online* **15**, 115 (2016).
- Ligon S. C., Liska R., Stampfl J., Gurr M., Mülhaupt G.: *Chem. Rev.* **117**, 10212 (2017).
- Bai Y., Wagner G., Williams C. B.: *J. Manuf. Sci. Eng.* **139**, 249 (2017).
- Goole J., Amighi K.: *Int. J. Pharm.* **499**, 376 (2016).
- Jamróz W., Kurek M., Lyszczarz E., Brniak W., Jachowicz R.: *Acta Pol. Pharm.* **74**, 753 (2017).
- <https://www.drugdevelopment-technology.com/projects/spritam-levetiracetam-epilepsy/attachment/spritam-levetiracetam-epilepsy2/>, staženo 1. 6. 2018.
- Jacob J., Coyle N., West T. G., Monkhouse D. C., Surprenant H. L., Jain N. B. (Aprecia Pharmaceuticals Co.): US 9,339,489 B2.
- Fina F., Goyanes A., Madla C. M., Awad, A., Trenfield S. J., Kuek J. M., Patel P., Gaisford S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* **547**, 44 (2018).
- Trenfield S. J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W.: *Trends Pharmacol. Sci.* **39**, 440 (2018).
- Fina F., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* **529**, 285 (2017).
- Lepowsky E., Tasoglu S.: *Int. J. Bioprint.* **4**, 119 (2017).
- Kollamaram G., Croker C. M., Walker G. M., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* **545**, 144 (2018).
- Sadia M., Arafat B., Ahmed W., Forbes R. T., Alhnan M. A.: *J. Controlled Release* **269**, 355 (2018).
- Konta A. A., García-Piña M., Serrano D. R.: *Bioengineering* **4**, 4 (2017).
- Khaled S. H., Burley J. C., Alexander M. R., Roberts C. J.: *Int. J. Pharm.* **461**, 105 (2014).
- Galetá T., Raos P., Stojšić J., Pakšić I.: *International Conference on Manufacturing Engineering and Materials (ICMEM), Nový Smokovec, SLOVAKIA. 6-10.6.2016*, *Procedia Engineering* **149**, 100 (2016).
- Chan V., Zorlutuna P., Jeong J. H., Kong H., Bashir R.: *Lab Chip* **10**, 2062 (2010).
- Lan P. X., Lee J. W., Seol Y. J., Cho D. W.: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **20**, 271 (2009).
- Wang J., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W.: *Int. J. Pharm.* **503**, 207 (2016).
- Fu J., Yu X., Jin Y.: *Int. J. Pharm.* **539**, 75 (2018).
- Liang K., Carmone S., Brambilla D., Leroux J. C.: *Sci. Adv.* **4**, eaat2544 (2018).

**J. Elbl, J. Muselik, and A. Franc** (*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **3D Print Technology in Manufacturing of Dosage Forms**

3D printing is a rapidly growing technology. Besides its general industrial application, it is also applicable in manufacturing of dosage forms. Due to its inherent flexibility, it is predetermined to be used as an advantageous manufacturing tool in the clinical phases of the drug development and in the individualized pharmacotherapy. Properties of drug dosage forms, such as the size of the dose, the type of the release mechanism, the shape and colour, can easily be modified and the final form can be produced quickly in small batches. It is also possible to prepare dosage forms with properties unattainable by classic manufacturing.

**Keywords:** 3D print, drug dosage form, individualised therapy, preclinical development

#### Acknowledgements

*This work was supported by grant from the Internal Grant Agency of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno (grant number 318/2018/FaF).*