

Application of 3D Printing Technology in Novel Drug Delivery Systems: A Review

Arezou Mashak^{*1}, Azadeh Ghaee², Hamid Mobedi¹

1. Department of Novel Drug Delivery Systems,

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14965/115, Tehran, Iran

2. Department of Life Science Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies,
University of Tehran, P.O. Box: 14395-1561, Tehran, Iran

Received: 16 April 2018, Accepted: 10 August 2018

Abstract

In 3D printing process, objects are made using a digital model data by adding a material, layer by layer, to produce a desired geometry. In recent years, the application of 3D printing technology has been considered for the manufacture of pharmaceutical products with the ability of controlled drug delivery. The advantages of this approach include the ability to prepare personalized dosage forms for each patient with complex geometrical shapes along with simultaneous loading of several different drugs and excipients. Manufacturing of products containing low-solubility drugs, potent drugs and peptides as well as achieving the release of multi-drugs profiles are possible through 3D printing technique. The prepared dosage forms by 3D printing method based on patient's needs in considering his/her age, race, weight and gender could achieve more drug efficacy and less toxicity and side effects. 3D printers are of different types according to the working methods and initial materials. The most suitable techniques for 3D printing of medicines are nozzle-based deposition, printing-based inkjet systems and stereolithography. It is necessary to consider several parameters such as drug stability and drug loading capacity in a 3D printing technology to acquire an optimal drug release profile. This review introduces 3D printing technique and the related hardware commonly used. This article also summarizes the variety of dosage forms obtained using this technology.

Key Words

3D printing technique,
additive manufacturing,
rapid prototyping,
novel drug delivery systems,
drug release profile

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: a.mashak@ippi.ac.ir

مروری بر کاربرد فناوری چاپ سه بعدی در سامانه‌های نوین دارورسانی

آرزو مشاک^{۱*}، آزاده غایی^۲، حمید موبدی^۱

۱- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های دارورسانی نوین، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۶۵

۲- تهران، دانشگاه تهران، دانشکده علوم و فنون نوین، گروه مهندسی علوم زیستی، بخش مهندسی پزشکی،

صندوق پستی ۱۵۶۱-۱۴۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۷/۱/۲۸، پذیرش: ۱۳۹۷/۵/۱۹

در فرایند چاپ سه بعدی، اجسام به کمک مدل دیجیتالی با قرارگیری لایه به لایه مواد روی هم ساخته می‌شوند. در سال‌های اخیر، کاربرد روش چاپ سه بعدی در ساخت فراورده‌های دارویی با قابلیت رهایش کنترل شده دارو مورد توجه قرار گرفته است. از مزایای این روش می‌توان به قابلیت ساخت اشکال دارویی سفارشی برای هر بیمار با شکل هندسی پیچیده همراه با بارگذاری هم‌زمان چند دارو و مواد افزودنی مختلف اشاره کرد. این فن برای ساخت فراورده‌های حاوی داروهای کم‌محلول، پپتیدها، داروهای قوی و دست‌یابی به الگوی رهایش چنددارویی استفاده می‌شود. اشکال دارویی چاپ شده با این روش بر اساس نیاز هر بیمار با در نظر گرفتن سن، نژاد، وزن و جنسیت دارای اثربخشی بیشتر و سمیت و عوارض جانبی کمتر هستند. چاپگرهای سه بعدی از لحاظ روش کار و نوع مواد اولیه، انواع مختلفی دارند. در عرصه پزشکی سه نوع چاپگر شامل چاپگرهای رسوبی نازلی، جوهرافشان و لیتوگرافی سه بعدی رایج‌تر هستند. ضروری است، برای به دست آوردن نیم‌رخ رهایش مطلوب دارو، پارامترهایی مانند پایداری دارو و ظرفیت بارگذاری آن در هر روش چاپ در نظر گرفته شوند. در این مقاله، فن چاپ سه بعدی و سخت‌افزارهای آن معرفی و پژوهش‌های انجام شده در سال‌های اخیر در زمینه رهایش کنترل شده دارو نیز مرور می‌شود.

بسیار ش

فصلنامه علمی- ترویجی

سال هشتم، شماره ۳

صفحه ۵۶-۴۵، ۱۳۹۷

ISSN: 2252-0449

چکیده



آرزو مشاک



آزاده غایی



حمید موبدی

واژگان کلیدی

فن چاپ سه بعدی، تولید افزایشی، نمونه‌سازی سریع، سامانه‌های نوین دارورسانی، الگوی رهایش دارو

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

a.mashak@ippi.ac.ir

مقدمه

بر اساس تعریفی که دیوان محاسبات آمریکا (US Government Accountability Office) ارائه داده است، چاپ سه بعدی به فنی اطلاق می‌شود که اجسام با کمک مدل دیجیتالی تحت فرایند لایه-لایه ساخته می‌شوند [۱]. به عبارتی چاپ سه بعدی روش تولیدی است که قطعات با همجوشی یا رسوب موادی همانند پلاستیک، فلز، سرامیک، پودرها، مایعات یا حتی سلول‌های زنده به طور لایه‌ای ساخته می‌شوند [۲]. این فرایند با نام‌های تولید افزایشی (additive manufacturing) و نمونه‌سازی سریع (rapid prototyping) نیز معروف است [۱].

در این فناوری، قطعات سه بعدی تقریباً با هر شکل قابل تصور با استفاده از دستورکار یک فایل طراحی شده با کمک رایانه (CAD) ساخته می‌شود. اساس این روش مبتنی بر پایه‌گذاری لایه اولی مطابق دستورکار این فایل است. بدین ترتیب که نازل چاپگر در صفحه x-y مطابق برنامه حرکت می‌کند. در مرحله بعد، نازل در طول محور z جابه‌جا شده و لایه بعدی روی لایه تشکیل شده قبلی قرار می‌گیرد. با تکرار این برنامه شیء سه بعدی ساخته می‌شود [۳]. سرعت، دقت، امکان به‌کارگیری دامنه وسیعی از مواد گوناگون و ماشین‌آلات چاپ با قابلیت‌های متفاوت و همچنین صرفه اقتصادی، کاربرد این روش ساخت را در زمینه‌های مختلف صنعتی، پژوهشی و آموزشی مورد توجه قرار داده است. بر اساس گزارش شرکت بین‌المللی داده‌ها (International Data Corporation, IDC)، درآمد جهانی از این راه که شامل فروش دستگاه‌ها، مواد و سرویس‌دهی است از ۱۳/۲ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۶ به ۲۸/۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۰ میلادی می‌رسد. این رشد سریع را می‌توان مرهون اتمام زمان ثبت اختراع ساخت و فرایندهای مرتبط با این فناوری دانست که در انحصار چند شرکت بوده است. پس از آن سایر شرکت‌ها به ساخت چاپگرهای جدید با قیمت کمتر روی آوردند. از طرفی، مواد چاپ‌پذیر بسیاری در این عرصه مطابق کاربرد و نوع چاپگر معرفی شده‌اند [۴-۳].

فناوری چاپ سه بعدی را اولین بار Chuck Hull در دهه ۱۹۸۰ میلادی معرفی کرد. در نمونه‌های اولیه که آن را لیتوگرافی سه بعدی (stereolithography, SLA) نامیده‌اند از فرمت فایل STL (standard template library file) برای تفسیر اطلاعات در فایل CAD استفاده شده است. بدین ترتیب در سال ۱۹۸۸ اولین چاپگر سه بعدی با نام SLA-250 وارد بازار شد. پس از آن شرکت‌های دیگری با نام‌های Z Corporation، DTM Corporation، Object Geometries و Solidscape در زمینه تولید چاپگر سه بعدی

فعال شدند [۵، ۲].

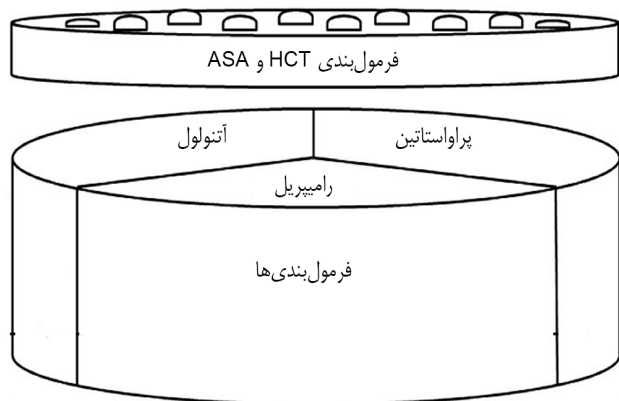
کاربرد چاپگرهای سه بعدی

توسعه در زمینه‌های سخت‌افزار و نرم‌افزار از یک سو و علاقه روزافزون صنعتگران و دانشمندان از سوی دیگر باعث رشد سریع بازار چاپگرهای سه بعدی شده است. با استفاده از این فناوری، مراحل مختلف فرایند تولید یک فرآورده به دلیل حذف برخی مراحل مانند ساخت قالب، قالب‌گیری مواد، پرس و عملیات اختلاط، آسان و کم‌هزینه‌تر می‌شود. از این رو، استفاده از این فن در صنایع پزشکی، جواهرآلات، اتومبیل و پوشاک مورد توجه قرار گرفته است. همچنین، وبگاه‌های مختلف طرح‌های پیش‌ساخته زیادی را به‌طور رایگان در دسترس قرار داده‌اند [۲].

کاربرد چاپگر سه بعدی از دهه ۲۰۰۰ میلادی با ساخت کاشتینه‌های (implants) دندانی و پروتزهای سفارشی، انقلابی در ساخت و توسعه ابزارهای پزشکی ایجاد کرده است. مطالعات اخیر بر ساخت استخوان، گوش، نای، استخوان فک، عینک، کشت سلولی، سلول‌های بنیادی، رگ خونی، شبکه خونی، بافت‌ها و اعضای بدن و همچنین اشکال دارویی جدید و سامانه‌های نوین دارورسانی با این فن متمرکز شده است. کاربرد چاپگر سه بعدی در پزشکی را می‌توان به چند دسته گسترده تقسیم کرد: ساخت بافت و عضو، پروتز و کاشتینه‌ها و همچنین مدل‌های کالبدشناسی (Anatomy) و داروسازی. در زمینه داروسازی پژوهش‌ها به کشف داروهای جدید، رهایش کنترل‌شده دارو و شکل‌های دارویی مطلوب اختصاص یافته‌است [۶، ۲].

ساخت سامانه‌های نوین دارورسانی با چاپگر سه بعدی

از اهداف توسعه صنعت دارویی، افزایش اثربخشی و کاهش خطر عوارض جانبی داروهاست. عقیده بر این است که با به‌کارگیری سامانه‌های رهایش کنترل‌شده دارو، درمان موثرتری نسبت به روش‌های سنتی تجویز دارو به دست می‌آید. سامانه رهایش کنترل‌شده دارو می‌تواند دارو را با سرعت مشخص و از پیش‌معین در محل مشخصی از بدن آزاد کند. در این حالت با کاهش و کنترل دوز مصرفی، آثار جانبی مصرف دارو و سمیت آن کاهش می‌یابد و ضمن اثربخشی بیشتر راحتی و پذیرش بیمار را به همراه دارد [۷]. روش‌های متداول ساخت اشکال دارویی شامل مراحل مختلف از جمله مخلوط‌کردن، آسیاب‌کردن و گرانول‌سازی خشک و تر مواد پودری است که با فشرده‌سازی یا قالب‌گیری به شکل مدنظر درمی‌آیند. هر یک از این مراحل می‌تواند مشکلاتی همچون



شکل ۲- نمایی از قرص حاوی چند داروی هم‌زمان و مجزا [۱۰].

مشکل را حل کنند. روش چاپ سه بعدی از روش‌های ساخت پیشنهادی بوده که در ۱۵ سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است [۱۱].

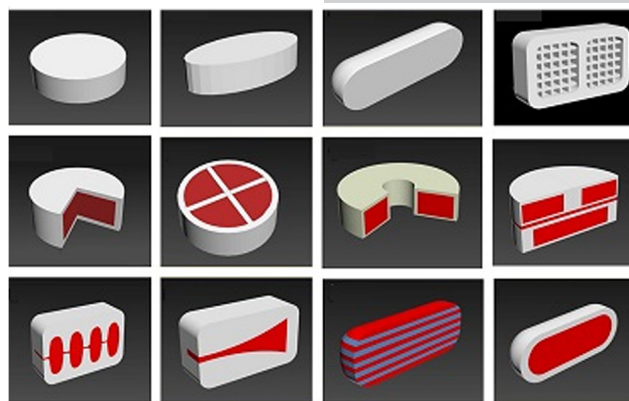
Ferris و Chung در سال ۲۰۱۳ از روش چاپ اکستروژنی برای تهیه ساختارهای هیدروژلی دارای سلول‌های زنده استفاده کردند. پس از آن پژوهش‌ها درباره کاربرد روش چاپ سه بعدی در ساخت ساختارهای مهندسی بافت حاوی دارو و سایر زیست‌عامل‌ها مانند عامل‌های رشد و ترمیم عصب گسترش یافت [۱۲، ۱۳] تا جایی که سازمان غذا و داروی آمریکا FDA در سال ۲۰۱۵ اولین سامانه قرصی شکل با نام اسپریتام را برای رهایش کنترل شده داروی لوتیراستام در درمان صرع تأیید کرد. هم‌اکنون این فرآورده را شرکت آپرشیا با عنوان فناوری Zip Dose Technology ساخته و به بازار عرضه می‌کند [۸].

از مزایای به‌کارگیری این فن در ساخت سامانه‌های دارورسانی کنترل شده می‌توان به نکات زیر اشاره کرد:

- سرعت تولید زیاد به دلیل سامانه عامل‌های سریع آن.
- قابلیت دست‌یابی به بارگذاری زیاد دارو با دقت مطلوب، به‌ویژه برای داروهای قوی که با دوز کم استفاده می‌شوند.
- کاهش ضایعات مواد که به صرفه‌جویی در هزینه تولید منجر می‌شود.

- این روش جوابگوی تولید فرآورده‌های حاوی انواع مختلف دارو از قبیل داروهای کم‌محلول، پپتیدها و پروتئین‌ها و همچنین داروهای با پنجره درمانی باریک است [۸، ۱۱].

هم‌زمان با معرفی و توسعه مواد جدید برای ساخت سامانه‌های رهایش دارو، روش‌ها و ابزارهای ساخت سامانه و پروتکل‌های آن نیز به‌روز شده‌اند. در ساخت سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو با الگوی رهایش مطلوب با استفاده از فن چاپ سه بعدی عوامل



شکل ۱- طرح‌های قرصی شکل مختلف ساخته شده به روش چاپ سه بعدی [۹].

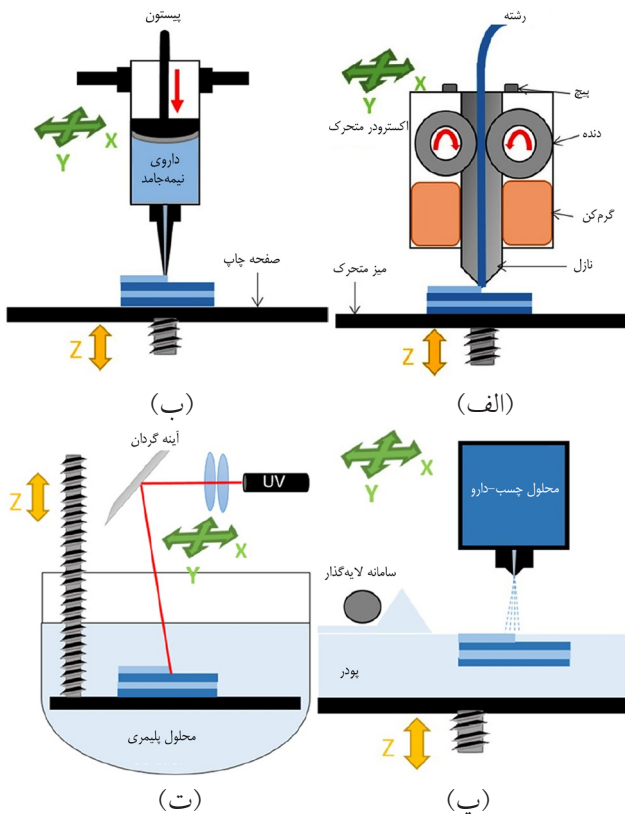
تخریب دارو و تغییر شکل آن و احتمالاً اشکال‌هایی در فرمول‌بندی را به همراه داشته باشد. افزون بر این، فرایندهای ساخت سنتی برای تولید ابزارهای پزشکی سفارشی و اشکال دارویی با الگوی رهایش شخصی شده مناسب نیستند، زیرا در کارخانه‌های داروسازی کاهش قیمت به دنبال افزایش تولید میسر است [۲، ۸].

چاپگر سه بعدی قابلیت تأمین این هدف را با طراحی اولیه و ساخت دقیق اشکال دارویی شخصی شده و سفارشی برای هر بیمار دارد [۲]. اشکال دارویی در این روش بر اساس سن، نژاد یا جنسیت با دوز درمانی مناسب تجویز شده و با فن چاپ سه بعدی ساخته می‌شوند [۸]. روش چاپ سه بعدی در تهیه اشکال دارویی سفارشی برای داروهای مفید است که پنجره درمانی باریک دارند. شکل‌های ۱ و ۲ قرص‌های پیچیده طراحی شده حاوی چند دارو را به‌طور مجزا در یک فرآورده نشان می‌دهند [۹-۱۰].

سامانه‌های دارورسانی کنترل شده با روش‌های مختلف مانند میکرو و نانوذرات، داربست‌های پلیمری و مت‌های متخلخل تجویز می‌شوند. البته پیشرفت در علم مواد پلیمری، طراحی و مهندسی داربست‌ها، تولید و علم نانوفناوری به ارائه فرآورده‌های تجاری رهایش کنترل شده دارو و توسعه پیش‌بالینی (preclinical) و بالینی آن منجر شده است. با این حال، مسئله رهایش انفجاری دارو کاربرد این سامانه‌ها را محدود کرده است. رهایش انفجاری دارو زمانی اتفاق می‌افتد که داروی بارگذاری شده درون سامانه پلیمری در تماس با مایع یا بافت به سرعت رها شده و غلظت آن از سطح موثر درمانی بیشتر شود. عوامل مختلف از قبیل خواص آب‌دوستی-آب‌گریزی دارو یا پلیمر و همچنین وزن مولکولی پلیمر می‌توانند بر رهایش انفجاری دارو از این نوع سامانه‌ها اثرگذار باشند. تاکنون پژوهشگران سعی کرده‌اند، با به‌کارگیری روش‌های جدید ساخت برای به‌حداقل رساندن رهایش انفجاری،

مدل سازی رسوب ذوب شده

در این روش، رشته ها در دستگاه چاپگر طوری قرار می گیرند که از میان نازل اکسترودر بگذرند. یک سامانه دنده ای رشته ها را با دمایی بیش از دمای ذوب مواد، به سر نازل می راند. سپس نازل مواد مذاب را در جهت محورهای X و Y هدایت می کند تا جسم بر بستر چاپگر لایه لایه روی هم در جهت محور Z ساخته شود. در نهایت، با سرد کردن ناگهانی جسم جامد می شود (شکل ۳-الف). برای ساخت اجسامی که دارای قسمت های معلق هستند، ساختارهای پشتیبان در نظر گرفته می شود. در پایان ساخت، قسمت های اضافی با شست و شو با حلال جدا می شوند. موادی مثل پلیمرهای مذاب، خمیرها و تعلیق های کلوئیدی و مواد نیمه جامد را می توان با این روش چاپ کرد. همچنین در سال های اخیر، پژوهش و مطالعه برای معرفی مواد جدید، به ویژه مواد پلیمری چاپ پذیر در حال گسترش است. کلمه چاپ پذیری، نه تنها به امکان و آسانی چاپ مواد باز می گردد، بلکه میزان برخورداری مواد چاپ شده از خواص مکانیکی را نشان می دهد. از مهم ترین پارامترها در تعیین چاپ پذیری مواد خواص رئولوژی آن هاست.



شکل ۳- سازوکار فناوری چاپ سه بعدی: (الف) مدل سازی رسوب ذوب شده، (ب) میکروسرنگ یا اکستروژن نیمه جامد، (پ) جوهرافشان و (ت) لیتوگرافی سه بعدی [۹].

مختلفی همانند فرایند ساخت و نوع دستگاه چاپ موثر است. از این رو، با توجه به تنوع عوامل موثر بر الگوی رهایش دارو، در مراجع به روش های مختلف ساخت با کمک چاپگرهای سه بعدی موجود در بازار اشاره شده است که هر کدام دارای قابلیت های ویژه ای هستند. در این بخش به دستگاه های کاربردی تر اشاره شده است.

انواع چاپگرهای سه بعدی استفاده شده در سامانه های دارورسانی

روش های چاپ سه بعدی گوناگونی بر اساس نوع مواد اولیه و اصول عملیاتی مختلف معرفی شده اند. با این حال، بیشتر فرایندهای چاپ سه بعدی دارای دستورکار پایه یکسانی هستند:

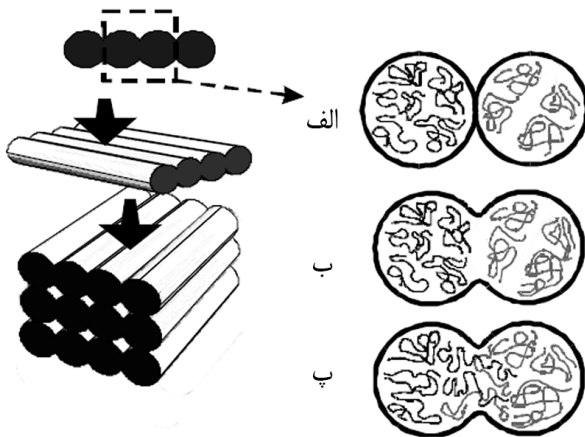
- طرح اولیه: طرح محصول به طور دیجیتالی می تواند ابتدا در سه بعد با کمک نرم افزار اتوکلد یا در دوبعد به طور گروهی از تصاویر مطابق با لایه های چاپ پذیر ارائه شود،
- تبدیل طرح به قالب خواندنی با کمک ماشین،
- فرایند مواد اولیه: به منظور آسانی فرایند چاپ، مواد اولیه ممکن است به شکل گرانول، رشته یا محلول های چسبی استفاده شوند،
- چاپ: برای تولید محصول، مواد خام به حالت مذاب یا محلول در چسب به روش لایه لایه به طور خودکار جامد می شوند و
- حذف و پست فرایند: پس از چاپ، ممکن است لازم باشد محصولات خشک، تفجوشی (sintering) یا صیقل داده شوند یا مواد اضافی از محصول جدا شوند [۱].

در این بخش به سه نوع چاپگر که کاربرد بیشتری در عرصه پزشکی دارند شامل چاپگرهای رسوبی نازلی، جوهرافشان و لیتوگرافی سه بعدی اشاره می شود.

چاپگرهای رسوبی نازلی

در سامانه های رسوبی نازلی پلیمر، دارو و سایر مواد افزودنی پیش از چاپ مخلوط شده و پس از گذشتن از نازل، جسم سه بعدی به طور لایه لایه مطابق شکل هندسی تعریف شده، ساخته می شود. این روش بر اساس نوع مواد استفاده شده به دو دسته تقسیم می شود [۱۴]:

- مدل سازی رسوب ذوب شده (FDM) و
 - فناوری میکروسرنگ های تحت فشار (PAM)
- این دو روش به ترتیب برای مواد مذاب و در مواردی استفاده می شوند که نیاز به ذوب نباشد.



شکل ۴- فرایند تشکیل پیوند بین دو رشته مجاور: (الف) اتصال سطح، (ب) رشد باریکه و (پ) نفوذ مولکولی و درهم‌تنیدگی زنجیرهای پلیمری در سطح مشترک [۱۷].

چاپگرهاست. با این حال معایی همچون محدودیت در انتخاب پلیمرهای مختلف و عدم پایداری برخی داروها در دمای زیاد فرایند، نیاز به حلال یا عوامل شبکه‌ساز، سرعت چاپ کم و همچنین تکرارپذیری دارد [۱۴، ۹، ۴، ۱].

فناوری میکروسرنگ‌های زیر فشار

در این روش، مواد گرانو و نیمه‌جامد از راه اکسترودر سرنگی تحت فشار بیستون هوا بر بستر چاپگر به شکل لایه‌لایه قرار می‌گیرند (شکل ۳-ب). از این رو، چاپ اکستروژنی نیمه‌جامد هم نامیده می‌شود. در فناوری میکروسرنگ‌های زیر فشار، چاپ مواد با جریان پیوسته در دمای معمولی امکان‌پذیر است. این روش بیشتر برای ساخت داربست بافت‌های نرم و سامانه‌های پیچیده رهایش دارو استفاده می‌شود [۱۴].

در سال ۲۰۱۴ میلادی، Khaled و همکاران قرص‌های دولایه از جنس هیدروکسی‌پروپیل متیل سلولوز و پلی‌آکرلیک اسید حاوی گایفنسین را با این روش ساختند. در پژوهش مزبور، رهایش کنترل‌شده گایفنسین از نمونه‌های آزمایشگاهی و نمونه تجاری آن با نام موسینکس بررسی و مقایسه شد. نتایج نشان داد، قرص‌های چاپ‌شده از نظر رفتار رهایش دارو در مدت زمان ۴ h تا ۱۲ h و همچنین خواص فیزیکی با نمونه تجاری قابل مقایسه است [۱۸].

چاپگرهای جوهرافشان

دو فن در چاپگرهای جوهرافشان به کار می‌رود:

- چاپ جوهری پیوسته (continuous inkjet printing, CIJ)
- قطره برحسب تقاضا (drop-on-demand, DOD)

همان‌طور که بیان شد، در روش مدل‌سازی رسوب ذوب‌شده مشابه روش اکستروژن مذاب داغ، مواد مذاب از میان نازل رانده می‌شوند. از این رو، خواص رئولوژی مناسب برای آسانی فرایندپذیری از اهمیت برخوردار است. در فرایند چاپ اکستروژنی، دمای مذاب و سرعت چرخش ماریچ بر اساس خواص رئولوژی آن‌ها تعیین می‌شود. برقراری تعادل در شرایط فرایند به ساخت محصول باکیفیت منجر می‌شود. از آنجا که گرانروی پلیمر به تغییرات دمایی حساس است، بنابراین راه حل سریعی برای کاهش فشار، افزایش دماست. همچنین، افزایش سرعت ماریچ می‌تواند باعث کاهش فشار شود. این دو روش به دلیل افزایش احتمال تخریب مواد پلیمری یا دارویی کمتر مورد تایید هستند. از سوی دیگر، مواد مذاب با گرانروی کم می‌توانند بدون حفظ شکل خود از سر دای خارج شوند.

به طور کلی، به منظور باقی ماندن در محدوده گشتاور دستگاه اکستروژن و اطمینان از ذوب و یکنواختی مواد و همچنین اجتناب از تخریب دارو، رابطه بین گرانروی، سرعت برش و دما باید شناخته شود. گزارش‌های منتشر شده نشان می‌دهند، برای پلیمرهای به کار رفته در زمینه دارویی بسته به نوع و مقدار مواد افزودنی گرانروی ۸۰۰ Pa.s تا ۱۰۰۰۰ Pa.s مناسب است [۱۶-۱۵، ۵].

برای دستیابی به قطعاتی با خواص مکانیکی مطلوب، شناخت سازوکار فرایند ساخت می‌تواند مفید باشد. در مقاله‌ای که Sun و همکاران منتشر کرده‌اند، سازوکار ایجاد پیوند بین رشته‌های چاپ‌شده در حین فرایند چاپ مطالعه شده است. تشکیل پیوند بین دو رشته مجاور می‌تواند از طریق سه پدیده انجام گیرد:

- ۱- از طریق اتصال سطح،
- ۲- رشد باریکه و
- ۳- نفوذ مولکولی و درهم‌تنیدگی زنجیرهای پلیمری در سطح مشترک (شکل ۴).

این پژوهشگران نشان دادند، سرعت خنک‌سازی مواد رسوبی بر تشکیل و استحکام پیوند موثر است. سرعت سرد کردن تابعی از رسانش گرمایی مواد اکستروژده است. هرچند که تحت تاثیر محیط اطراف از جمله دمای پوشش و شرایط همرفت نیز قرار دارد. با تنظیم شرایط محیطی می‌توان مواد را به مدت طولانی‌تر در دمایی بیشتر از دمای انتقال شیشه‌ای قرارداد. بدین ترتیب می‌توان با تشکیل پیوند بیشتر و کاهش حفره‌ها به استحکام درون ساختاری افزوده‌تر دست یافت [۱۷].

چاپگر سه‌بعدی FDM به دلیل داشتن مزایایی چون قابلیت تولید اشکال دارویی با شکل هندسی پیچیده از پرکاربردترین

به هم پیوستن ذرات از طریق انحلال و تبلور مجدد اتفاق می‌افتد (شکل ۳-پ) [۹،۱۴].

چاپگر لیتوگرافی سه‌بعدی (SLA)

این نوع سامانه‌ها از اولین اختراعات در ساخت محصولات سه‌بعدی محسوب می‌شوند. چاپگرهای SLA از پرتو نور UV به شکل لیزر برای نورپلیمرشدن رزین‌های مایع استفاده می‌کنند. در حقیقت، رادیکال‌های آزاد از برهم‌کنش آغازگر نوری و نور UV تولید می‌شوند. پرتو نور UV در محورهای x و y در سطح رزین مایع حرکت کرده و براساس مدل تعریف شده، جسم را تولید می‌کند (شکل ۳-ت). وقتی لایه جامد شد، پایه بالابر موقعیت خود را به ارتفاع لایه جدیدی از رزین مایع می‌رساند و دوباره شروع می‌کند تا ساخت محصول سه‌بعدی به‌روش لایه‌لایه به‌اتمام برسد. از پارامترهای مهم در فن SLA ضخامت لایه پخت‌شده است که به انرژی نور UV و همچنین رزین انتخاب‌شده وابسته است. این مواد باید به‌سرعت در برابر نور جامد شده و برای استفاده در بدن انسان تأیید سازمان FDA را داشته باشند.

روش SLA در داروسازی کمتر استفاده شده است. با این حال، سازوکار ساخت اشکال دارویی بدین ترتیب است که دارو و پلیمر پیش از چاپ با هم مخلوط شده و پس از ساخت محصول با استفاده از پرتوی با طول موج مناسب، دارو در ماتریس جامدشده به‌دام می‌افتد. مزیت این روش وضوح زیاد و نیز قابلیت استفاده از داروهای حساس به گرما بوده که با فن FDM چاپ‌پذیر نیستند. از معایب این روش می‌توان به محدودیت در انتخاب پلیمر مناسب از درجه پزشکی برای پخت با پرتو اشاره کرد. بدین معنی که پلیمرهای معمولی از ایمنی اندکی برای بدن انسان برخوردار بوده و قابلیت کمتری برای بارگذاری دارو دارند. از این روش برای ساخت سامانه‌های هیدروژلی ره‌ایش کنترل‌شده دارو استفاده شده است [۹،۱۴].

در این بخش مقالات منتشرشده در سال‌های اخیر بررسی می‌شوند که در طراحی اشکال دارویی جامد مهندسی‌شده با ساختار داخلی، شکل هندسی و بافت سطح پیچیده روش چاپ سه‌بعدی نقش داشته است. در این مقالات، اشکال دارویی به‌صورت سامانه‌های ره‌ایش کنترل‌شده خوراکی، ریزتراشه‌ها، دانه‌ها، کاشتینه‌ها، قرص‌های سریع‌حل‌شونده و اشکال دارویی با ره‌ایش چندفازی ساخته شده‌اند [۳].

Goyanes و همکاران در سال ۲۰۱۶ از چاپگر سه‌بعدی FDM برای ساخت ماتریس‌های کپسولی پلی‌وینیل الکل (PVA) دارای

در این فناوری، قطره‌های جوهر بر سینی ساخت چاپگر به‌شکل لایه‌لایه مطابق برنامه رایانه‌ای ریخته‌شده و جسم سه‌بعدی را شبیه به استلاک‌میت تشکیل می‌دهد. در چاپ جوهری پیوسته، پمپ پرفشاری جوهر مایع را از میان سوراخی با قطر ۵۰ و ۸۰ μm به‌شکل جریان جوهری پیوسته هدایت می‌کند.

مایع با کمک بلور پیزوالکتریکی به‌منظور شکسته‌شدن به قطره‌هایی با سرعت و اندازه مشخص، در فواصل زمانی منظم جریان می‌یابد. میدان الکتروستاتیکی برای کنترل این پارامترها ایجاد می‌شود. بدین ترتیب قطره‌های باردار شده به‌طرف بستر چاپگر هدایت می‌شوند. در حالت پیوسته، قطره‌ها به‌طور مستمر مطابق سازوکار شمارنده تزیق براساس تقاضا رانده می‌شوند یا در صورت لزوم به خارج هدایت می‌شوند.

فن DOD شامل دسته چندتایی (حدود ۱۰۰-۱۰۰۰) است. در این روش، می‌توان از کَلگی گرمایی و بلور پیزوالکتریک استفاده کرد. کَلگی گرمایی فقط برای مایعات فرار است، در حالی که بلور پیزوالکتریک دامنه وسیعی از مایعات را دربرمی‌گیرد. افزایش احتمال تخریب گرمایی ترکیبات زیست‌فعال و داروها در دمای زیاد، استفاده از کَلگی گرمایی را محدود کرده است. برای ساخت سامانه‌های ره‌ایش دارو، فن چاپ پیزوالکتریک به‌دلیل قابلیت کارکرد در دمای معمولی با مایعات کمترفرار و زیست‌سازگار مناسب‌تر است.

فن DOD به دو دسته رسوب قطره بر قطره (drop-on-drop deposition) و رسوب بر جامد (drop-on-solid deposition) تقسیم می‌شود. هر دو سامانه قابلیت چاپ مواد و رنگ‌های مختلف را به‌طور هم‌زمان به‌شکل لایه‌لایه دارند و بدین دلیل زمان چاپ کاهش می‌یابد.

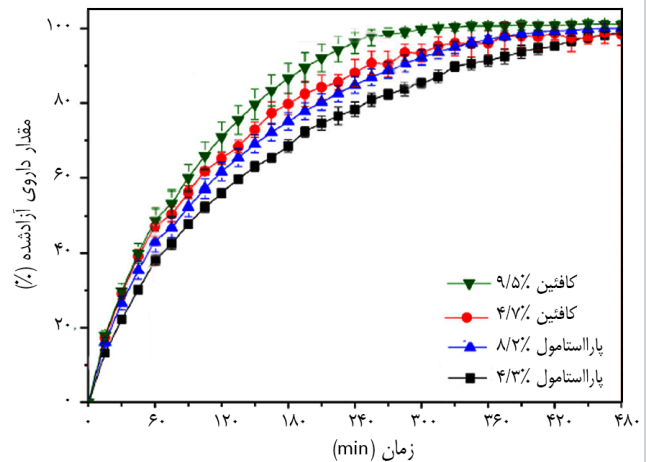
اساس کار سامانه رسوب قطره بر جامد، که ذوب بستر پودر (powder bed fusion) یا رسوب‌دهی چسب (binder deposition) نیز خوانده می‌شود، پرتاب مستقیم قطره‌ها بر مواد جامد است. در این روش، مواد پودری نقش بستر را دارند و چسب به‌عنوان جوهر عمل می‌کند. این فناوری از جمله روش‌های استفاده‌شده در صنایع دارویی است که فرمول‌بندی دارویی درون چسب به‌شکل قطره‌های کوچک با سرعت و اندازه دقیق بر بستر پودری افشانه می‌شود. پودر برای ساختار متخلخل یا مستقل به‌عنوان ماده نگه‌دارنده عمل می‌کند.

فرمول‌بندی مایع ممکن است فقط حاوی چسب بوده و در عوض بستر پودری می‌تواند دارای مواد فعال همراه با مواد افزودنی باشد. سازوکار جامدشدن با تشکیل پل‌های چسبی بین ذرات یا

Gbureck و همکاران با روش چاپ سه‌بعدی ماتریس‌های متخلخل از هیدروکسی آپاتیت، بروشیت و مونیتیت را ساختند و سیستیک جذب و واجذب داروهای آنتی‌بیوتیکی تتراسایکلین، ونکومایسین و اوفلوکساسین را بررسی کردند. نتایج ره‌ایش برون‌تنی دارو نشان داد، ونکومایسین و اوفلوکساسین در مدت زمان کوتاه ۲۴ h تا ۴۸ h در محیط ره‌ایش باف‌ری آزاد می‌شوند. در حالی که تتراسایکلین در مدت ۵ day ره‌ایش پیوسته‌ای دارد. افزون بر این، با بارگذاری پلیمرهایی مانند پلی(لاکتید-کو-گلیکولید) یا PLGA و پلی(لاکتید) یا PLA در ماتریس‌های حاوی دارو سیستیک ره‌ایش بهبود یافته‌است [۲۰].

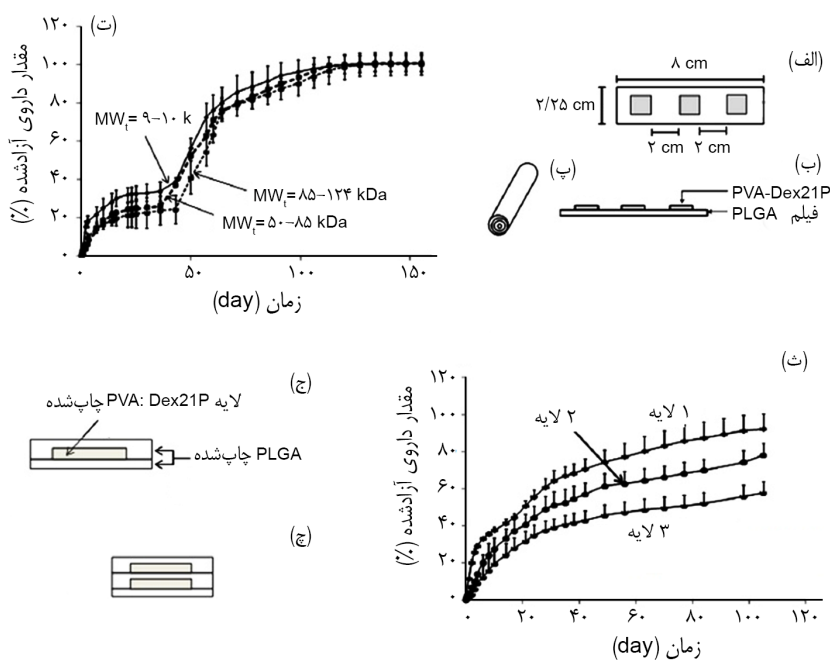
به‌طور کلی از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر PLGA و PLA با شکل‌های متفاوت مانند سامانه‌های ماتریسی کاشتنی، میکروکپسول‌ها، سامانه‌های تشکیل‌شونده در موضع و فیلم‌ها به‌عنوان حامل دارو استفاده می‌شود. این پلی‌استرها به‌دلیل قابلیت‌های ویژه‌ای همچون سهولت به‌کارگیری آن‌ها به‌شکل رشته‌ای یا رزینی و در دسترس بودن با رنگ‌های مختلف در فرایند چاپ سه‌بعدی نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۱].

در پژوهشی که Rattanakit و همکاران انجام دادند، از پلیمرهای PLGA و PVA برای ره‌ایش داروی ضدالتهاب دگزامتازون ۲۱-فسفات سدیم (Dex21D) استفاده شد. دو ساختار با طرح‌های لوله‌ای و لایه-لایه برای کپسول‌دار کردن دارو با استفاده از روش



شکل ۵- منحنی آزادسازی پاراستامول و کافئین [۱۹].

پاراستامول و کافئین استفاده کردند. رشته‌های پلیمری حاوی مقادیر مختلف دارو با چاپگر سه‌بعدی مدل MakerBot Replicator 2x به‌شکل قرص‌های پوشش‌دار ساخته شدند. نتایج حاصل از مطالعات ره‌ایش دارو نشان داد، قرص‌های دارای مقادیر داروی کافئین بیشتر و انحلال‌پذیری زیادتر در محیط آبی، درصد آزادسازی بیشتری دارند و تخلخل نمونه‌های ساخته‌شده، نمی‌تواند در الگوی ره‌ایش نقش ایفا کند. بنابر عقیده نویسندگان، این پدیده به‌دلیل لایه متورم PVA است که از نفوذ آب به درون حفره‌ها ممانعت می‌کند (شکل ۵) [۱۹].



شکل ۶- نمایی از فیلم‌های تهیه‌شده از PVA-Dex21P: (الف) نمای فوقانی، (ب) نیم‌رخ و (پ) ساختار لوله‌ای؛ منحنی آزادسازی دارو: (ت) اثر وزن مولکولی PVA و (ث) اثر تعداد لایه‌ها؛ نیم‌رخ ساختار: (ج) تک لایه‌ای و (چ) دولایه‌ای [۱۱].

لوفلوکسازین را به شکل استوانه با میکروساختارهای تعریف شده با استفاده از چاپگر جوهری ساختند. آن‌ها نشان دادند، منحنی آزادسازی دارو به شکل دوقله ای بوده که دارای سیستیک پالسی و حالت پایاست [۲۳].

Lee و همکاران از روش چاپ سه بعدی جوهرافشان پیزوالکتریک برای ساخت میکروذرات PLGA دارای پاکلیتاکسول استفاده کردند. نمونه های حاوی دارو به شکل های هندسی حلقوی، دایره ای، توری و لانه زنبوری ساخته شدند. منحنی آزادسازی دارو سازوکار نفوذ و پس از آن تخریب را نشان داد. همچنین دیده شد، سرعت رهایش دارو به شکل هندسی میکروذرات وابسته است [۲۴].

چاپ اکستروژنی تهیه شدند. در نمونه های لایه-لایه، دارو به شکل ساندویچی میان لایه های پلیمری چاپ شد. آزمون رهایش برون تنی نشان داد، این نمونه ها رهایش طولانی تری نسبت به نمونه های لوله ای دارند. همچنین، رهایش انفجاری برای نمونه های دارای لایه و مقادیر PLGA بیشتر، کمتر بود (شکل ۶) [۱۱].

Yi و همکاران پچ های حاوی داروی ضد سرطان ۵-فلوروراسیل را با کمک روش چاپ سه بعدی اکستروژنی ساختند. در این پژوهش، پلیمرهای PLGA و پلی کاپرولاکتون (PCL) استفاده شدند. نتایج نشان داد، رهایش دارو در محل تومور سرطانی به مدت ۴ هفته ادامه داشت [۲۲].

Huang و همکاران، داروهای کاشتنی از جنس PLA حاوی

جدول ۱- نمونه هایی از سامانه های کنترل رهایش دارو ساخته شده با روش های مختلف چاپ سه بعدی.

مرجع	مواد استفاده شده	شکل دارویی و هدف	روش چاپ سه بعدی
۲۸	PVA بودزوناید	تهیه قرص های کپسولی شکل	مدل سازی رسوب ذوب شده
۲۹	۵-آمینوسالیسیلیک اسید، کاپتوپریل، تئوفیلین، پردنیزولون-اودراژیت E، کلسیم فسفات TCP	قرص های رهایش سریع دارو	
۳۰	ایندومتاسین-اتیلن وینیل استات	سامانه های T شکل و میله های زیرپوستی	
۱۰	آسپرین، هیدروکلروتیازید، آنتولول، پراواستاتین سدیم و رامیپریل-هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	ساخت سامانه دارای ۵ دارو برای درمان بیماری های قلبی عروقی	میکروسرنگ
۳۱	ماتریس کاپتوپریل، نیفدیپین و گلیبیزید-هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	قرص های چندمحفظه ای پیچیده	
۳۲	سالبوتامول، نشاسته	ساخت فیلم های خوراکی با چاپگر جوهرافشان گرمایی	جوهرافشان
۳۳	فلودیپین-PVP	استفاده از چاپگر جوهرافشان پیزوالکتریک	
۳۴	کلرفنیرآمین مالئات و نمک فلورزین دی سدیم-اودراژیت E و اودراژیت RL، PVP، توپین ۲۰ در آب	ساخت قرص های خوراکی	
۳۵	استامینوفن-هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، اتیل سلولوز، اودراژیت RS، استتاریک اسید و سدیم لوریل سولفات	ساخت سامانه های قرصی شکل	
۳۶	پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات PEGDA، ۴-آمینوسالیسیلیک اسید و پاراستامول	ساخت قرص های خوراکی	لیتوگرافی سه بعدی
۳۷	پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات، پلی اتیلن گلیکول-سالیسیلیک اسید	ساخت پچ ضد آکنه	

چاپگر DOD مربوط است. این اتفاق می تواند زمانی رخ دهد که چسب به خاطر استفاده نشدن مکرر یا شست و شوی ناکافی، خشک شود. همچنین کلوخه شدن پودرهای بسیار ریز در خروج پرتابی در دسرساز می شود [۳].

به منظور دستیابی به محصولات چاپ شده با کیفیت زیاد، شیمی چسب و فرمول بندی از اهمیت زیادی برخوردار است. چسب باید با اجزای سر چاپگر سازگار باشد. همچنین لازم است، خواصی چون کشش سطحی و گرانیروی محلول چسب برای تشکیل قطره ها بهینه شوند. در فرایند چاپ نمونه هایی که در آن ها از پلیمر با وزن مولکولی زیاد استفاده می شود، مطالعه خواص رئولوژیکی محلول چسبی الزامی است [۳].

نتیجه گیری

پژوهش های انجام شده در سال های اخیر که در این مقاله مروری بررسی شده اند، نشان می دهد، فن چاپ سه بعدی قابلیت کاربرد در ساخت سامانه های دارورسانی کنترل شده را دارد. هر چند که هم اکنون این علم در زمینه دارورسانی در مراحل اولیه قرار دارد، اما توسعه این فناوری در آینده می تواند در ساخت و مهندسی اشکال دارویی جدید برای بهبود الگوی رهایش دارو، طراحی اشکال دارویی با رهایش چند منظوره و ساخت اشکال دارویی شخصی شده و سفارشی با هدف جلوگیری از تداخل دارویی کمک کند. از مزایای دیگر به کارگیری این فن در ساخت سامانه های نوین دارورسانی، کنترل مطلوب رهایش دارو، رهایش داروهای انحلال پذیری کم، پایداری دارو و جلوگیری از تخریب مولکول های زیستی و نیز امکان کاهش دوز دارو بدون تاثیر بر اثربخشی آن است. هنوز برای بهینه سازی عواملی مانند سرعت و دقت چاپ، انتخاب مواد و مشخصه یابی به مطالعات بیشتری نیاز است. ولی دانشمندان امیدوارند، در آینده صنعت داروسازی نوین با بهره گیری از این فن شاهد انقلابی در ساخت سامانه های دارورسانی باشد.

مراجع

1. Norman J., Madurawe R., Moore C., Khan M., and Khairuz-zaman A., A New Chapter in Pharmaceutical Manufacturing: 3D-printed Drug Products, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **108**, 39-

در پژوهش دیگری، Yu و همکاران از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز HPMC برای ساخت سامانه های حاوی دارو با روش چاپ سه بعدی استفاده کردند. ماتریس های حاوی استامینوفن به شکل دونات های چند لایه ای چاپ شدند. در این سامانه، اتیل سلولوز به عنوان تأخیر انداز فرایند رهایش دارو به کار برده شد [۲۵].

Wang و همکاران از kollidon SR و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز برای ساخت سامانه حاوی پزودوافدرین هیدروکلرید با کمک روش چاپ سه بعدی استفاده کردند. سرعت رهایش دارو با تغییر نسبت مقادیر kollidon به HPMC تنظیم شد [۲۶].

Goyanes و همکاران امکان استفاده از چاپگر FDM را در ساخت قرص های حاوی فلورزین مطالعه کردند. آن ها اثر تغییر پارامترهای چاپ بر منحنی رهایش دارو را بررسی کردند. در پژوهش دیگری، رهایش دارو هایی مثل ۵-آمینوسالسیلیک اسید و ۴-آمینو سالسیلیک اسید را از ماتریس های قرصی شکل با غلظت های مختلف دارو مطالعه کردند. همچنین، امکان پذیری بارگذاری و رهایش کنترل شده پاراستامول با شکل های مختلف مکعبی، هرمی، استوانه ای، کروی و حلقه ای بررسی شد که ساخت آن ها با روش های سنتی با مشکل همراه است. سامانه پلی وینیل الکل دارای پاراستامول با ترکیب دو روش ذوب گرم اکستروژنی و چاپ سه بعدی با موفقیت ساخته شده است. نتایج این پژوهش نشان داد، رهایش دارو مستقل از مساحت سطح نمونه است، ولی نسبت مساحت سطح به حجم بر الگوی رهایش اثر می گذارد [۲۷].

نمونه های بیشتری از مطالعات انجام شده مربوط به ساخت سامانه های رهایش کنترل شده دارو با روش های مختلف چاپ سه بعدی در جدول ۱ آورده شده است.

چالش های فناوری چاپ سه بعدی

از چالش های کاربرد فرایند چاپ سه بعدی می توان به بهینه سازی فرایند، بهبود عملکرد هر دستگاه برای استفاده چند منظوره، انتخاب مواد افزودنی مناسب و غیره اشاره کرد. برای دستگاه های چاپگر محدودیت هایی وجود دارد که مهم ترین آن ها به مسدود شدن سر

50, 2017.

2. Ventola C.L., Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses, *Pharm. Ther.*, **39**, 704-711, 2014.

3. Maulvi F.A., Shah M.J., Solanki B.S., Patel A.S., Soni T.G., and Shah D.O., Application of 3D Printing Technology in the Development of Novel Drug Delivery Systems, *Int. J. Drug Dev. Res.*, **9**, 44-49, 2017.
4. IDC Press Release, Worldwide Spending on 3D Printing Forecast to Grow at a Compound Annual Rate of 22.3% to Nearly \$29 Billion in 2020, According to IDC's 3D Printing Spending Guide, <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS42211417>, available in 9 Jan 2017.
5. Prasad L.K. and Smyth H., 3D Printing Technologies for Drug Delivery: A Review, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **42**, 1019-1031, 2016.
6. Klein G.T., Lu Y., and Wang M.Y., 3D Printing and Neurosurgery-Ready for Prime Time?, *World Neurosurg.*, **80**, 233-235, 2013.
7. Mashak A. and Rahimi A., Silicone Polymers in Controlled Drug Delivery Systems: A Review, *Iran. Polym. J.*, **18**, 279-295, 2009.
8. Jassim-Jaboori A.H. and Oyewumi M.O., 3D Printing Technology in Pharmaceutical Drug Delivery: Prospects and Challenges, *J. Biomol. Res. Ther.*, **4**, e141, 2015, doi:10.4172/2167-7956.1000e141
9. Alhnan M.A., Okwuosa T.C., Sadia M., Wan K.W., Ahmed W., and Arafat B., Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges, *Pharm. Res.*, **33**, 1817-1832, 2016.
10. Khaled S.A., Burley J.C., Alexander M.R., Yang J., and Roberts C.J., 3D Printing of Five-in-One Dose Combination Polypill with Defined Immediate and Sustained Release Profiles, *J. Controlled Release*, **217**, 308-314, 2015.
11. Rattanakit P., Moulton S.E., Santiago K.S., Liawruangrath S., and Wallace G.G., Extrusion Printed Polymer Structures: A Facile and Versatile Approach to Tailored Drug Delivery Platforms, *Int. J. Pharm.*, **422**, 254-263, 2012.
12. Ferris C.J., Gilmore K.J., Wallace G.G., and Panhuis M., Modified Gellan Gum Hydrogels for Tissue Engineering Applications, *Soft Matter*, **9**, 3705-3711, 2013.
13. Chung J.H.Y., Naficy S., Yue Z., Kapsa R.M.I., Quigley A., Moulton S.E., and Wallace G.G., Bio-ink Properties and Printability for Extrusion Printing Living Cells, *Biomater. Sci.*, **1**, 763-773, 2013.
14. Konta A.A., García-Piña M., and Serrano D.R., Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering*, **4**, 1-16, 2017.
15. Aho J., Boetker J.P., Baldursdottir S., and Rantanen J., Rheology as a Tool for Evaluation of Melt Processability of Innovative Dosage Forms, *Int. J. Pharm.*, **494**, 623-642, 2015.
16. Murphy S.V. and Atala A., 3D Bioprinting of Tissues and Organs, *Nat. Biotechnol.*, **32**, 773-785, 2014.
17. Sun Q., Rizvi G.M., Bellehumeur C.T., and Gu P., Effect of Processing Conditions on the Bonding Quality of FDM Polymer Filaments, *Rapid Prototyp. J.*, **14**, 72-80, 2008.
18. Khaled S.A., Burley J.C., Alexander M.R., and Roberts C.J., Desktop 3D Printing of Controlled Release Pharmaceutical Bilayer Tablets, *Int. J. Pharm.*, **461**, 105-111, 2014.
19. Goyanes A., Kobayashi M., Martinez-Pacheco M., Gaisford S., and Basita A.W., Fused-filament 3D Printing of Drug Products: Microstructure Analysis and Drug Release Characteristics of PVA-based Caplets, *Int. J. Pharm.*, **514**, 290-295, 2016.
20. Gbureck U., Vorndran E., Müller F.A., and Barralet J.E., Low Temperature Direct 3D Printed Bioceramics and Biocomposites as Drug Release Matrices, *J. Controlled Release*, **122**, 173-180, 2007.
21. Solutions P., 3 Types of Plastic Used in 3D Printing, <https://www.polymersolutions.com/blog/plastic-in-3d-printing/> available in 31 May, 2016.
22. Yi H.G., Choi Y.J., Kang K.S., Hong J.M., Pati R.G., Park M.N., Shim I.K., Lee C.M., Kim S.C., and Cho D.W., A 3D-printed Local Drug Delivery Patch for Pancreatic Cancer Growth Suppression, *J. Controlled Release*, **238**, 231-241, 2016.
23. Huang W., Zheng Q., Sun W., Xu H., and Yang X., Levofloxacin Implants with Predefined Microstructure Fabricated by Three-Dimensional Printing Technique, *Int. J. Pharm.*, **339**, 33-38, 2007.
24. Lee B.K., Yun Y.H., Choi J.S., Choi Y.C., Kim J.D., and Cho Y.W., Fabrication of Drug-Loaded Polymer Microparticles with Arbitrary Geometries Using a Piezoelectric Inkjet Printing System, *Int. J. Pharm.*, **427**, 305-310, 2012.
25. Yu D.G., Branford-White C., Ma Z.H., Zhu L.M., Li X.Y., and Yang X.L., Novel Drug Delivery Devices for Providing Linear Release Profiles Fabricated by 3DP, *Int. J. Pharm.*, **370**, 160-166, 2009.
26. Wang C.C., Tejwani M.R., Roach W.J., Kay J.L., Yoo J., Surprenant H.L., Monkhouse D.C., and Pryor T.J., Development of Near Zero-Order Release Dosage Forms Using Three-

- Dimensional Printing (3-DP™) Technology, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **32**, 367-376, 2006.
27. Goyanes A., Martinez P.R., Buanz A., Basit A.W., and Gaisford S., Effect of Geometry on Drug Release From 3D Printed Tablets, *Int. J. Pharm.*, **494**, 657-663, 2015.
 28. Goyanes A., Chang H., Sedough D., Hatton G.B., Wang J., Buanz A., Gaisford S., and Basit A.W., Fabrication of Controlled-Release Budesonide Tablets Via Desktop (FDM) 3D Printing, *Int. J. Pharm.*, **496**, 414-420, 2015.
 29. Sadia M., Sosnicka A., Arafat B., Isreb A., Ahmed W., Kellarakis A., and Alhnan M., Adaptation of Pharmaceutical Excipients to FDM 3D Printing for the Fabrication of Patient-Tailored Immediate Release Tablets, *Int. J. Pharm.*, **513**, 659-668, 2016.
 30. Genina N., Holländer J., Jukarainen H., Makila E., Salonen J., and Sandler N., Ethylene Vinyl Acetate (EVA) as a New Drug Carrier for 3D Printed Medical Drug Delivery Devices, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **90**, 53-63, 2016.
 31. Khaled, S., Extrusion Based 3D Printing as a Novel Technique for Fabrication of Oral Solid Dosage Forms, PhD Thesis, University of Nottingham, 2016.
 32. Buanz A.B., Saunders M.H., Basit A.W., and Gaisford S., Preparation of Personalized-dose Salbutamol Sulphate Oral Films with Thermal Ink-Jet Printing, *Pharm. Res.*, **28**, 2386-2392, 2011.
 33. Scoutaris N., Alexander M.R., Gellert P.R., and Roberts C.J., Inkjet Printing as a Novel Medicine Formulation Technique, *J. Controlled Release*, **156**, 179-185, 2011.
 34. Katstra W.E., Palazzolo R.D., Rowe C.W., Giritlioglu B., Teung P., and Cima M.J., Oral Dosage Forms Fabricated by Three Dimensional Printing, *J. Controlled Release*, **66**, 1-9, 2001.
 35. Yu D.G., Yang X.L., Huang W.D., Liu J., Wang Y.G., and Xu H., Tablets with Material Gradients Fabricated by Three-dimensional Printing, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 2446-2456, 2007.
 36. Wang J., Goyanes A., Gaisford S., and Basit A.W., Stereolithographic (SLA) 3D Printing of Oral Modified-Release Dosage Forms, *Int. J. Pharm.*, **503**, 207-212, 2016.
 37. Goyanes A., Det-Amornrat U., Wang J., Basit A.W., and Gaisford S., 3D Scanning and 3D Printing as Innovative Technologies for Fabricating Personalized Topical Drug Delivery Systems, *J. Controlled Release*, **234**, 41-48, 2016.