

Polymerization
Quarterly, 2022
Volume 11, Number 4
Pages 39-50
ISSN: 2252-0449

Personalized Drug Delivery with the Use of Modern 3D Printing Technology

Maryam Kashi

Department of Physics and Chemistry, Alzahra University, Postal Code 1993893973,
Tehran, Iran

Received: 18 January 2021, Accepted: 22 June 2021

Abstract

One of the important goals of the pharmaceutical industry is to increase the therapeutic effectiveness of drugs for patients and reduce their side effects. In order to fulfill these targets, the drugs should be prescribed to each patient individually and in accordance with the patient's genetic information, because in each patient, the amount of drug absorption, the time that drug reaches the target tissue and the effect of drug on the patient's organ are different. This clearly shows the importance of personalized medicine. Medication in personalized medicine leads to patient comfort and adaptation. The production of personalized drugs with 3D printing technology has been possible, which has received a lot of attention in recent years. Using this technology, it is possible to design and make drugs with different shapes and color for children and load some drugs in one dosage (polypill) for elderly people. Also, using this technology, the drug release pattern can be adjusted by changing the thickness or type of polymer layer. The drug release profile can be designed in such a way that each drug in polypill has special release pattern. In this article, after explaining the importance of personalized drug delivery, some encapsulated drugs in polymeric carriers are discussed. Then, some new drug delivery systems, such as wound dressings and microsyringes produced with this technology in recent years, are briefly reviewed.

Key Words

personalized medicine,
wound dressing,
microsyringe,
drug release kinetics,
fused deposition molding

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: maryamk73612@gmail.com

دارورسانی شخصی سازی شده با کاربرد فناوری نوین چاپ سه بعدی

مریم کاشی

تهران، دانشگاه الزهرا، دانشکده فیزیک و شیمی، کدپستی ۱۹۹۳۱۹۳۹۷۳

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۹، پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱

از اهداف مهم صنعت داروسازی، افزایش اثربخشی درمانی داروها در بیماران و کاهش عوارض جانبی آن است. در راستای دستیابی به این اهداف، باید تجویز دارو برای هر بیمار به طور اختصاصی و متناسب با اطلاعات ژنتیکی آن فرد انجام گیرد. زیرا، در هر فرد مقدار جذب دارو، مدت زمان رسیدن دارو به بافت هدف و اثرگذاری دارو بر بیمار متفاوت است. این موضوع به خوبی اهمیت پزشکی شخصی سازی شده را نشان می دهد. دارودرمانی در پزشکی شخصی راحتی و سازگاری بیمار را به دنبال دارد. تهیه داروهای شخصی سازی شده با فناوری چاپ سه بعدی امکان پذیر بوده که در سال های اخیر توجه زیادی به آن معطوف شده است. با استفاده از این فناوری، امکان طراحی و ساخت داروهایی با اشکال مختلف در بستر پلیمری برای پذیرش کودکان و امکان طراحی و بارگذاری چند دارو در یک دژ دارویی با هدف راحتی سالمندان وجود دارد. همچنین با استفاده از این فناوری، الگوی رهایش دارو را می توان با تغییر در ضخامت یا نوع لایه پلیمری تنظیم کرد. نیم رخ رهایش دارو را می توان به گونه ای طراحی کرد که هر دارو سینتیک رهایش ویژه خود را داشته باشد. در این مقاله، پس از توضیح اهمیت دارورسانی شخصی سازی شده، به تعدادی از داروهای کپسول دار شده در حامل های پلیمری پرداخته می شود. سپس، برخی از انواع سامانه های دارورسانی نوین مانند زخم پوش ها و میکروسرنگ های تولید شده با این فناوری در سال های اخیر، بررسی می شوند.

چکیده



مریم کاشی

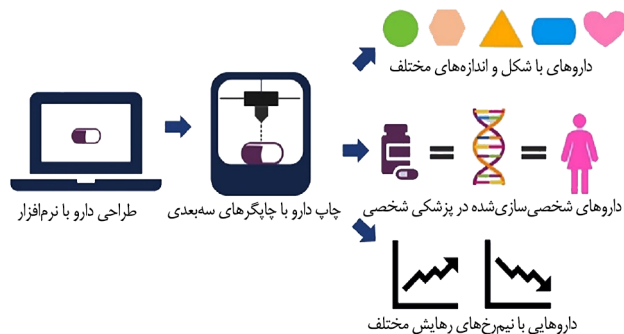
واژگان کلیدی

پزشکی شخصی سازی شده،
زخم پوش،
میکروسرنگ،
سینتیک رهایش دارو،
مدل سازی مذاذ نشانی

مقدمه

از اهداف توسعه صنعت دارویی، افزایش اثربخشی دارو از طریق رهایش هدفمند به منظور کاهش سمیت و عوارض جانبی داروست [۱،۲]. از راه‌های دستیابی به این هدف، تجویز داروها به طور شخصی سازی شده و متناسب با وضعیت هر فرد بیمار است. این موضوع در افزایش مقدار بازدهی دارو و نیز پذیرش و سازگاری بیمار با داروی تجویز شده بسیار مؤثر است [۳]. در سال‌های اخیر، فناوری چاپ سه بعدی یا ساخت افزودنی به دلیل انعطاف پذیری زیاد نسبت به روش‌های مرسوم در داروسازی و قابلیت ساخت سامانه‌هایی با هندسه و ساختار پیچیده، به عنوان راهکاری برای عملی کردن دیدگاه دارورسانی شخصی سازی شده، مورد توجه زیادی قرار گرفته است. با استفاده از این فناوری، ساخت داروهایی با دُزهای مختلف براساس تفاوت‌های سنی، جنسیتی، توان سوخت و ساز و غیره، ساخت چندحبی‌ها (polypills) برای قرارگیری تمام داروهای مصرفی روزانه شخص در یک قرص، طراحی و ساخت کاشتینه‌های حاوی داروی بسیار سازگار با کالبدشناسی بیمار یا حتی ساخت داروهایی با شکل‌های جذاب برای افزایش پذیرش دارو در کودکان امکان پذیر است [۴،۵]. همچنین، ساخت سامانه‌هایی با سینتیک رهایش و زمان عملکرد قابل کنترل در بدن بیمار، از تحولات بزرگ این عرصه به شمار می‌رود. در شکل ۱ کاربرد چاپگرهای سه بعدی برای این اهداف نشان داده شده است.

کاربرد فناوری چاپ سه بعدی در صنعت داروسازی در قرن بیست و یکم می‌تواند زمینه‌ساز تحول بزرگی باشد. این فناوری، واپایش (control) دقیق‌تر بر نحوه رهایش دارو با استفاده از قابلیت ساخت آرایش‌های مختلف دارو در بستر پلیمر را فراهم می‌آورد. طراحی و ساخت سامانه‌هایی با نیم‌رخ رهایش خطی از طریق



شکل ۱- ساخت داروهایی با اشکال مختلف، داروهای شخصی سازی شده برای هر فرد بیمار و نیم‌رخ رهایش متفاوت هر دارو با چاپگرهای سه بعدی [۷].

ثابت نگه داشتن سطح رهایش دارو، سامانه‌های بسیار متخلخل برای هضم و جذب آسان‌تر عنصر درمانی یا سامانه‌های حاوی چند دارو با نیم‌رخ‌های رهایش مختلف برای هر یک از آن‌ها، از جمله این موارد هستند. در سال ۲۰۱۵ نیز سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) اولین داروی چاپ سه بعدی برای رهایش واپاییده داروی Levetiracetam برای درمان صرع را تأیید کرد. هم‌اکنون این دارو توسط شرکت Aprelia به بازار عرضه می‌شود [۶].

طی جست‌وجو در Pub med، مقالات منتشر شده با کلیدواژه چاپگر سه بعدی و دارورسانی، از ۲ مقاله در سال ۲۰۰۴ به ۱۶۲ مقاله در سال ۲۰۲۰، با کلیدواژه ساخت افزودنی و دارورسانی از ۱ مقاله در سال ۱۹۹۷ به ۶۲ مقاله در سال ۲۰۲۰ و با کلیدواژه ساخت افزودنی و دارورسانی شخصی سازی شده از ۳ مقاله در سال ۲۰۱۵ به ۲۳ مقاله در سال ۲۰۲۰ رسیده است. این آمارها نشان می‌دهند، بحث دارورسانی شخصی سازی شده با کاربرد چاپگرهای سه بعدی به عنوان موضوع نوظهوری در علم پزشکی و داروسازی مطرح است و آینده‌ای روشن در پیش دارد. این موضوع به خوبی نشانگر مسیر رو به رشد پژوهش‌ها در این زمینه است.

در مقاله حاضر، کاربرد فناوری نوین چاپ سه بعدی در تولید داروها، زخم‌پوش‌ها و میکروسرنگ‌های شخصی سازی شده متناسب با هر فرد بیمار به منظور افزایش اثربخشی داروها، بررسی شده است. توسعه این فناوری می‌تواند به زودی انقلابی را در صنعت داروسازی و پزشکی شخصی سازی شده پدید آورد.

دارورسانی شخصی سازی شده با چاپ سه بعدی

دارورسانی در پزشکی شخصی سازی شده

پزشکی شخصی سازی شده، نوعی رویکرد منحصر به فرد است که در آن درمان بیماران براساس ژنتیک آن‌ها انجام می‌شود. در این شیوه درمانی نوین، پزشک با آگاهی از اطلاعات نهفته در ژنوم فرد می‌تواند داروی مؤثر با حداقل عوارض جانبی و دُز مناسب را تجویز کند. بر مبنای تفاوت در ژنوم افراد، مقدار جذب دارو، رسیدن دارو به بافت هدف و تأثیری که دارو بر بافت هدف می‌گذارد، با هم متفاوت‌اند [۸]. در حال حاضر، بیشتر درمان بیماران براساس دُزهای دارویی انجام می‌شود که در بازار موجود هستند. بنابراین برخی از بیماران، دُزهای دارویی مناسب نداشته و مجبورند، دارو را نصف کنند. این موضوع به آلودگی یا تخریب ماده دارویی منجر شده و کارایی دارو از دست می‌رود. مصرف دُزهای کمتر از بهینه نیز ممکن است موجب عوارض جانبی شدید شود. بنابراین، بیمار دارو را بدون اثر درمانی مصرف می‌کند. اما

به طور کلی، سامانه‌های چاپ سه‌بعدی به سه دسته تقسیم می‌شوند:

- سامانه‌های مبتنی بر افشانک، مانند مدل‌سازی مذاب‌نشانی (FDM) و میکروسرنگ تحت فشار (PAM)،
 - سامانه‌های مبتنی بر لیزر مانند لیتوگرافی (SLA) و
 - سامانه‌های تزریق که به دو دسته جوهری پیوسته و قطره
- برحسب تقاضا طبقه‌بندی می‌شوند [۳].

در روش چاپ مدل‌سازی مذاب‌نشانی، به دلیل کار در دمای زیاد باید از پلیمرهای پایدار در برابر گرما مانند پلی‌لاکتیک اسید و پلی‌وینیل الکل استفاده شود، بنابراین برای داروهای حساس به دما مناسب نیست. در میان سایر روش‌ها، چاپ سه‌بعدی به دلیل ارزان‌تر بودن، آسانی کار با آن و امکان ساخت داروهای با اشکال توخالی و هندسه پیچیده مهم‌تر و کاربردی است. از مهم‌ترین معایب آن این است که مقدار کمی دارو را می‌توان در آن، بارگذاری کرد. در این روش، دارو و پلیمر ذوب می‌شوند و مواد مذاب با یک افشانک لایه به لایه روی هم قرار می‌گیرند. سپس با سرمایش ناگهانی، جسم جامد می‌شود.

میکروسرنگ‌های تحت فشار مبتنی بر استفاده از یک سرنگ بوده که برای رسوب‌دهی مواد نیمه‌جامد و گرانبه مناسب است. مواد با استفاده از یک پیستون تحت فشار لایه به لایه رسوب می‌کنند. این روش به طور پیوسته در دمای محیط انجام می‌شود. مصرف زیاد حلال‌های آلی سمی و خطرناک از معایب این روش است. در روش چاپ لیتوگرافی نیز رزین‌های مایع با پرتو نور فرابنفش جامد می‌شوند. اساس این روش نورپلیمرشدن است. این روش در داروسازی کمتر استفاده می‌شود، زیرا از قابلیت کمتری برای بارگذاری دارو برخوردار است. ضخامت لایه به انرژی نور فرابنفش و نوع پلیمر بستگی دارد که برای کاربرد انسانی ایمنی کمی دارند [۱۱].

انواع بسترهای پلیمری به کاررفته در چاپ داروهای شخصی‌سازی شده

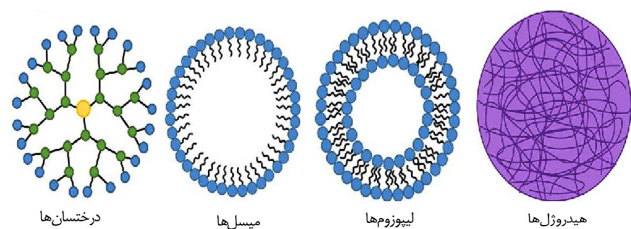
موادی که بیشتر برای چاپ دارو در چاپگرهای سه‌بعدی به کار می‌روند، پلیمرهای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر مانند پلی‌اتیلن‌گلیکول، نایلون ۶ (پلی‌آمید)، پلی‌وینیل الکل، پلی‌(استیرن-کو-آکریلونیتریل)، سلولوز، پلی‌کاپرولاکتون، لیگنین، آلژینات و کیتوسان هستند [۱۲]. شایان ذکر است، برای اصلاح خواص پلیمرها یا افزودن یک خاصیت به آن‌ها از انواع مختلف افزودنی‌ها استفاده می‌شود که عمده‌ترین آن‌ها پرکننده‌ها [۱۳] و نرم‌کننده‌ها [۱۴] هستند. به عنوان مثال، دو داروی کارودیلول و هالوپریدول در

با استفاده از پزشکی شخصی‌سازی شده، دُز مورد نیاز هر بیمار طراحی و تولید می‌شود. دُز داروها متناسب با وزن، جنس، سن و سوخت‌وساز افراد تعیین می‌شود. به عنوان مثال، دُز درمانی لازم برای داروی پاراستامول در کودکان به طور عمده با وزن کودک تعیین می‌شود. بدین ترتیب، ساخت دارو متناسب با هر بیمار به نوعی فناوری انعطاف‌پذیر نیاز دارد. زیرا تولید دارو با روش‌های متداول، مانند گرانول‌سازی و فشردن پودر سخت، برای تولید داروی شخصی‌سازی شده محدودیت دارد. چاپگرهای سه‌بعدی می‌توانند راه حلی برای این چالش باشند. زیرا به کمک ساخت سریع و دقیق موارد ویژه را امکان‌پذیر می‌کند و با دست‌کاری ساده در ابعاد فیزیکی در نرم‌افزار و بدون نیاز به تغییر فرمول‌بندی، دُزهای متفاوت با اشکال مختلف در یک مرحله با چاپگر سه‌بعدی به آسانی ساخته می‌شوند [۶].

طراحی و ساخت حامل‌های دارو

لیپوزوم‌ها، پرولیپوزوم‌ها، میکروگولی‌ها، ژل‌ها، نانوذرات، پلیمرها، میسل‌ها، درخت‌سان‌ها، هیدروژل‌ها و غیره از جمله حامل‌های دارورسانی متداولی هستند که برای رسانش هدفمند و مؤثر دارو به کار برده شده‌اند. این سامانه‌های دارورسانی می‌توانند سمیت دارویی را، به ویژه برای داروهای شیمی‌درمانی کاهش دهند [۹]. ماده مؤثر داروها در این حامل‌های مختلف بارگذاری می‌شوند و پس از رسیدن به بافت هدف در اثر محرک‌های خارجی یا داخلی مانند pH، میدان‌های الکتریکی یا مغناطیسی، دما، نور و سایر عوامل از حامل آزاد می‌شود. در شکل ۲ برخی سامانه‌های دارورسانی متداول مانند هیدروژل‌ها، لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و درخت‌سان‌ها نشان داده شده است.

امکان ساخت دقیق حامل‌های دارویی و بارگذاری داروها در آن‌ها با اهداف پزشکی شخصی‌سازی شده چاپگرهای سه‌بعدی به آسانی امکان‌پذیر است. در چاپگرهای سه‌بعدی ابتدا شکل دارو و ضخامت لایه آن در نرم‌افزار اتوکد طراحی می‌شود و سپس مواد لایه به لایه روی هم قرار می‌گیرند.



شکل ۲- برخی از انواع حامل‌های دارویی در دارورسانی هدفمند [۱۰].

ماتریسی از جنس پلی‌وینیل الکل با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی با سیتیک رهایش سریع ساخته شدند. این روش نیاز به تولید مواد مذاب با استفاده از اکستروژن مذاب دارد و دما در مرحله مدل‌سازی مذاب‌نشانی به 210°C می‌رسد. هر دو دارو در این دما پایدار هستند. امتزاج‌پذیری این داروها در پلی‌وینیل الکل با نرم‌کننده سوربیتول و بدون آن بررسی شد. به دلیل دمای ذوب و گرانیوی زیاد پلی‌وینیل الکل، رشته حاوی ۱۰٪ و ۲۰٪ دارو به ترتیب در دماهای 180°C تا 190°C به دست آمدند. اما با افزودن ۱۰٪ سوربیتول به عنوان نرم‌کننده، این دما تا 150°C کاهش یافت. ۶۰٪ دارو در کمتر از ۴۵ min و ۱۰۰٪ آن نیز در مدت زمان ۹۰ min تا ۱۲۰ min آزاد شد [۱۵].

در یک کار پژوهشی دیگر نیز پلی‌وینیل الکل به عنوان ماتریس و داروی کالکین به عنوان داروی مدل با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی ساخته شد. پلی‌وینیل الکل در آب محلول است و به‌طور متداول به عنوان ماده کمکی مانند پایدارکننده، روان‌کننده، چسب، عامل پوشش‌دهنده و غلظت‌دهنده استفاده می‌شود. پلی‌لاکتیک اسید نیز در ساخت بخیه، استنت‌ها، سامانه‌های دارورسانی و مهندسی بافت به کار می‌رود. در این مطالعه، پلی‌وینیل الکل محلول در آب و پلی‌لاکتیک اسید نامحلول در آب به عنوان پلیمرهای پرکننده با نسبت ۲:۳ حجمی-حجمی با دارو به کار رفته‌اند. رهایش دارو در این ماتریس از سیتیک مرتبه صفر پیروی می‌کند. در ادامه برخی از عمده‌ترین انواع پلیمرهای استفاده‌شده در چاپ سه‌بعدی داروها معرفی می‌شوند.

پلی‌اتیلن اکسید

پلی‌اتیلن اکسید از پلیمرهای مورد توجه در دارورسانی است و بیشتر برای تولید داروهایی با رهایش طولانی مدت به روش اکستروژن مذاب استفاده می‌شود. در یک مطالعه، نوعی قرص خوراکی از داروی تتوفیلین با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی ساخته شده که در آن، پلی‌اتیلن اکسید به عنوان ماده اصلی و پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان نرم‌کننده استفاده شده است [۱۶].

پلی‌وینیل الکل

پلی‌وینیل الکل پلیمری زیست‌سازگار است که در آب انحلال‌پذیری خوب و در اتانول کمی محلول بوده و در بیشتر حلال‌های آلی نامحلول است. این پلیمر از آبکافت جزئی یا کامل پلی‌وینیل استات تولید می‌شود، بی‌بو بوده و ماهیت گرم‌انرم دارد. پلی‌وینیل الکل برای تولید چند لایه پلیمر در چاپ سه‌بعدی مبتنی

بر سامانه‌های تزریق بسیار کاربرد دارد. برای جلوگیری از انسداد افشانک جوهرافشان، جوهر با محلول آبی پلی‌وینیل الکل و ترکیب گلیسرین یا مونوپروپیلن گلیکول فرمول‌بندی می‌شود که به دلیل گرانبودن قابل چاپ است. برای به دست آوردن دامنه گرانیوی دقیق و مدل سه‌بعدی، از پلی‌وینیل الکل‌هایی با وزن مولکولی کم و زیاد استفاده می‌شود. جوهرهایی با پلی‌وینیل الکل‌های با وزن مولکولی زیاد، می‌توانند به مدت ۶ ماه بدون تغییر رنگ پایدار بمانند [۱۷].

پلی‌لاکتیک اسید

پلی‌لاکتیک اسید پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر بوده که ایمنی آن توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده است. این پلیمر، به‌طور گسترده در تولید داروها، دارورسانی و پایبده، ترمیم زخم و مهندسی بافت استفاده می‌شود. پلی‌لاکتیک اسید مزایایی چون نداشتن سمیت و سرطان‌زایی و عدم تولید مواد سمی در اثر تخریب دارد. این پلیمر به‌طور تجاری برای کاربرد در لیتوگرافی و مدل‌سازی مذاب‌نشانی موجود است. این ترکیب از جمله پلیمرهایی است که برای چاپ داروها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۸]. به عنوان مثال، در یک کار پژوهشی داروی پردنیزولون یا دگزامتازون در قالب‌هایی از پلی‌لاکتیک اسید به کمک چاپگرهای سه‌بعدی با سیتیک رهایش متفاوت و شخصی‌سازی‌شده تهیه شد. در این کار، دو راهبرد برای بارگذاری دارو استفاده شدند. در یک روش، ابتدا قالب پلی‌لاکتیک اسید با چاپ سه‌بعدی تولید و سپس دارو در آن بارگذاری شد. در تولید دارو با این روش نیم‌رخ رهایش پایدار مشاهده شد. از سوی دیگر، این دارو برای رهایش سریع، پیش از چاپ در قالب بارگذاری می‌شود. بدین ترتیب که رشته‌های پلی‌لاکتیک اسید در محلول دارویی خیس‌انده شده که دارو در آن جذب می‌شود. سپس، حلال تبخیر و سامانه با چاپگر سه‌بعدی چاپ می‌شود.

این روش ترکیبی از دو روش پیشنهادی، امکان ایجاد نیم‌رخ غلظتی داروهای مختلف در قالب یکسان را فراهم می‌کند. هسته قالب حاوی ماده فعال دارویی است که به آرامی آزاد می‌شود. سطح قالب با ماده دارویی دیگری پوشانده می‌شود که می‌تواند به سرعت آزاد شود. قالب پلی‌لاکتیک اسید به شکل استوانه با ابعاد قطر ۱۰ mm، ارتفاع ۵ mm، اندازه حفره‌ها ۰/۶ mm و ارتفاع لایه‌ها ۰/۳۵ mm تهیه شد. تعداد کل لایه‌ها نیز ۱۴ عدد بود [۱۹]. در یک کار پژوهشی دیگر، داروی ضدروان‌پریشی آریپرازول در بستری از پلی‌لاکتیک اسید به‌منظور رهایش طولانی دارو با روش

هیدروژل‌های برپایه هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز بارگذاری شده و با چاپگرهای سه‌بعدی اکستروژن نیمه جامد برای رهائش واپاییده دارو استفاده شده است. این روش چاپ، این مزیت را دارد که نسبت به روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی خیلی به دمای زیاد نیاز ندارد و قرص در مدت ۶ min و در دمای ۲۵ °C با ضخامت لایه ۰/۸۳ mm و وزن ۱/۴ g چاپ شد. خواص رئولوژیکی و نیم‌رخ رهائش دارو نیز به‌طور درخور توجهی به نوع و غلظت مواد افزودنی، بدون توجه به دُز تفویلین استفاده شده بستگی دارد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی پویشی نشان می‌دهد، ماتریس هیدروژل بسیار متخلخل است و می‌تواند خوشه‌هایی از تفویلین را در ریزساختار خود کپسول‌دار کند. نتایج آزمایش‌ها نشان داد، رهائش تمام دارو از قرص ۱۲ h طول می‌کشد. همچنین، مدل‌های سینتیک رهائش نشان دادند، ماتریس هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز چاپ شده، تفویلین را با سازوکار انتشار آزاد می‌کند [۲۵].

انواع داروهای فرمول‌بندی شده در بسترهای پلیمری

همان‌طور که در بخش‌های قبل گفته شد طراحی دارو در دُزهای مختلف برای هر فرد بیمار، طراحی داروهایی با اشکال و رنگ‌های مختلف و قرص‌های جویدنی برای راحتی پذیرش کودکان، طراحی و تولید یک واحد دارویی حاوی چند دارو به‌عنوان مثال داروهای قلبی، طراحی داروها با الگو و نیم‌رخ رهائش واپاییده همگی از عواملی هستند که موجب توسعه و پیشرفت روش‌های درمانی شده‌اند. در سال‌های اخیر برای دست‌یابی به این اهداف، از روش چاپ سه‌بعدی داروها استفاده می‌شود. در جدول ۱ تعدادی از داروهای کپسول‌دار شده در حامل‌های پلیمری ساخته شده با چاپگرهای سه‌بعدی و نوع پلیمر به‌کاررفته در آن‌ها درج شده است.

تهیه زخم‌پوش‌های شخصی‌سازی شده

پوست وسیع‌ترین و بزرگ‌ترین اندام بدن بوده که سامانه حسی بدن است، دما و رطوبت را تنظیم و به‌عنوان مانعی در برابر محیط خارجی عمل می‌کند. هنگام بروز زخم در پوست، این سد دفاعی به خطر می‌افتد و می‌تواند حساسیت محل زخم را در برابر عفونت‌های میکروبی ناشی از آن افزایش دهد. ریزاندامگان ممکن است به بافت‌های عمیق‌تر نفوذ کنند که موجب آسیب بیشتر و عفونت شدیدتر می‌شود، در نتیجه ترمیم زخم به تأخیر می‌افتد. بنابراین، برای بهبود زخم به پانسمان‌های خارجی نیاز است. زخم‌پوش‌های سنتی از زخم در برابر آلودگی محافظت می‌کنند. همچنین، آن‌ها می‌توانند به‌عنوان سکوی برای انتقال مواد فعال و داروها به بدن

چاپ سه‌بعدی اکستروژن تهیه شده است. داروی چاپ شده به شکل استوانه با ۹ mm قطر و ۱/۸ mm تا ۲/۴ mm ارتفاع و ارتفاع لایه‌ها در این طراحی ۰/۲ mm بود. فرایند چاپ اکستروژن در دمای ۲۰۸ °C تا ۲۱۰ °C انجام شد [۲۰].

پلی‌کاپرولاکتون

پلی‌کاپرولاکتون پلیمری آب‌گریز و نیمه‌بلوری است که با کاهش وزن مولکولی، بلورینگی آن افزایش می‌یابد. همچنین، به‌عنوان پلیمری زیست‌سازگار در چاپ سه‌بعدی استفاده می‌شود [۲۱، ۲۲]. در یک پژوهش، برای رهائش واپاییده و پایدار داروی شخصی‌سازی شده، با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی داروی تفویلین و ایندومتاسین به‌عنوان ماده دارویی مدل در بستری از مخلوط پلی‌کاپرولاکتون و صمغ عربی تهیه شد. ترکیب پلی‌کاپرولاکتون و صمغ عربی یک سامانه حامل پلیمری جدید برای تهیه دارو با چاپگرهای سه‌بعدی به‌شمار می‌رود. در این کار، پودرهای پلی‌کاپرولاکتون، نرم‌کننده صمغ عربی و ماده مؤثر داروی تفویلین یا ایندومتاسین با نسبت ۲:۱:۷ به‌ترتیب با هم مخلوط و با استفاده از یک افشانک با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی چاپ شدند. مقدار ۲۰٪ ایندومتاسین در این ترکیب به‌عنوان مقدار بهینه انتخاب شد، چرا که افزایش درصد ایندومتاسین موجب گرفتگی افشانک می‌شود. نتایج این پژوهش نشان داد، هر دو داروی مدل در بستر یادشده در محیط درون‌تنی رهائش پایدار نشان می‌دهند. با توجه به نتایج، رهائش قرص ایندومتاسین چاپ شده به شکل استوانه بسیار ناچیز بود. به‌طوری که در مدت ۲۴ h دارو آزاد نشده بود، اما رهائش داروی تفویلین به شکل استوانه در مدت مشابه حدود ۲٪ بود. با تغییر شکل هندسی به مشبک و شانه‌عسل، رهائش دارو افزایش درخور توجهی یافت و در مدت ۲۴ h مقدار ۱۲٪ به‌دست آمد. مقدار داروی بارگذاری شده در هر دو دارو مشابه و حدود ۴۸/۹ mg بود [۲۳].

نانوسلولوز

نانوسلولوز شامل نانوالیاف سلولوزی و نانوبلور سلولوزی است. نانوسلولوزها خواص ویژه‌ای دارند، از قبیل مقاومت زیاد به دُز مناسب، مساحت سطح زیاد و شیمی سطح متغیر که به تولید محصولات پایدار کمک می‌کند. نانوالیاف سلولوزی ماده‌ای زیست‌تخریب‌پذیر است که می‌تواند هیدروژل‌های بسیار انعطاف‌پذیر تولید کند. هیدروژل‌های تولیدشده با نانوالیاف سلولوزی، جوهرهای مناسب چاپ سه‌بعدی به‌شمار می‌روند [۲۴]. به‌عنوان مثال، در پژوهشی ماده مؤثر داروی تفویلین در

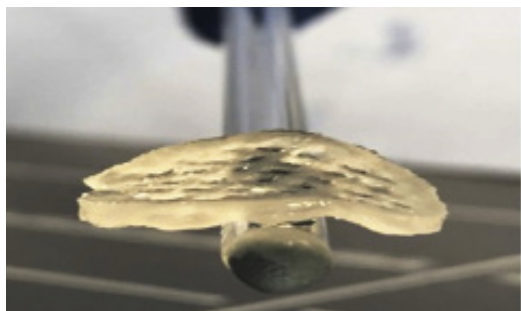
جدول ۱- تعدادی از داروهای کپسول دارشده در حامل های پلیمری ساخته شده با چاپگرهای سه بعدی در سال های اخیر.

ردیف	نام دارو	کاربرد	پلیمر	نوع چاپگر	مرجع
۱	دفلازاکورت	شخصی سازی شده	پلی کاپرولاکتون	FDM	۲۶
۲	لاموتریزین	شخصی سازی شده برای مصرف کودکان	هیدروژل هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و ژلاتین	FDM	۲۷
۳	گلی پیزید	رهايش واپاييده	پلی وینیل الکل	FDM	۲۸
۴	دی پیریدامول و توفیلین	رهايش سريع	پلی وینیل الکل	FDM	۲۹
۵	پارااستامول	رهايش واپاييده	هیپروملوز استات سوکسینات و منیزیم استئرات	FDM	۳۰
۶	پرگابالین	رهايش واپاييده شخصی سازی شده	هیپروملوز استات سوکسینات و پلی اتیلن گلیکول	FDM	۳۱
۷	سولفات مس و روی اکسید	پوشش ضد میکروب زخم شخصی سازی شده	پلی کاپرولاکتون	FDM	۳۲
۸	سالیسیلیک اسید	ماسک ضد آکنه	پلی کاپرولاکتون	FDM	۲۱
۹	فلوئورو اوراسیل	شیمی درمانی سرطان سینه	پلی اتیلن گلیکول و پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات	SLA	۳۳
۱۰	ایترکونازول	رهايش پايدار با سينتيك مرتبه صفر	هیدروکسی پروپیل سلولوز و پلی وینیل پیرولیدون	FDM	۳۴
۱۱	متفورمین و گلی میرید	قرص دو گانه برای رهايش سريع	پلی وینیل الکل و اودراژیت	FDM	۳۵
۱۲	ایندومتاسین	رهايش واپاييده	اتیلن وینیل استات	FDM	۳۶
۱۳	دبلیتازم	رهايش واپاييده	سلولوز استات و پلی وینیل الکل	FDM	۳۷
۱۴	پارااستامول	رهايش سريع	پلی وینیل پیرولیدون و کولیدون	PAM	۳۸
۱۵	آسپرین، هیدروکلروتیازید، پراواستاتین، اتنول و رامیپریل	چندحیی ها	سلولوز استات، پلی اتیلن گلیکول، سدیم گلیکولات و پلی وینیل پیرولیدون	PAM	۳۹

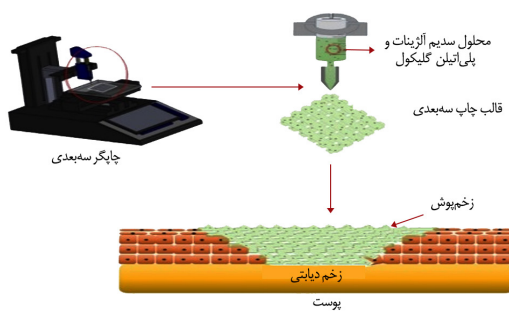
به کار روند. عملکرد این زخم پوش های جامد نسبت به انواع پماد و کرم ها بهتر است. ساخت و تهیه این زخم پوش ها به همراه انتقال دارو هایی برای بهبود زخم، به طور اختصاصی برای هر فرد بیمار با توجه به عمق آسیب، با استفاده از چاپگرهای سه بعدی امکان پذیر است [۳۲]. در ادامه به برخی از زخم پوش های شخصی سازی شده پرداخته می شود که با چاپگرهای سه بعدی تهیه شده اند.

در پژوهشی با استفاده از گونه *Satureja Cunefolia*، که متعلق به خانواده نعناعیان است و ماتریس سدیم آلژینات و پلی اتیلن گلیکول به عنوان قالب با استفاده از چاپگر سه بعدی، پوشش زخم دیابتی برای جلوگیری از اثرهای عفونت ساخته شده است. درصدهای مختلفی از پلی اتیلن گلیکول (۳۱، ۵٪ و ۹٪ وزنی) با ۹٪ وزنی سدیم آلژینات برای تهیه قالب با چاپگرهای سه بعدی به کار برده شدند و شکل شناسی و ترکیب درصد شیمیایی به ترتیب با استفاده از میکروسکوپ الکترونی پویشی و طیف سنجی زیرقرمز تبدیل فوری به دست آمد. همچنین، خواص مکانیکی، گرمایی و ضدباکتری بررسی شدند. قالب تهیه شده با چاپگرهای سه بعدی اثر ضدباکتری

بسیار خوبی را به ویژه در برابر باکتری های گرم مثبت نشان دادند. قالب زخم پوش دیابتی ساخته شده با چاپگرهای سه بعدی این مزیت را دارد که سطح وسیعی را می تواند پوشش دهد و دارای ضخامت بسیار کم و حفره های بسیار ریز و متخلخل است که نفوذ اکسیژن را امکان پذیر می سازد. همچنین، دارو به راحتی در آن بارگذاری می شود. از سوی دیگر، سدیم آلژینات پلیمری طبیعی بوده که سمیت آن کم است و به طور گسترده به عنوان حامل در رهايش واپاييده داروها کاربرد داشته و ۲۰۰ تا ۳۰۰ برابر وزن خود قابلیت جذب آب دارد و داروی کپسول دارشده در آن می تواند به راحتی در برابر رطوبت آزاد شود. این ماده، به دلیل قابلیت جذب آب زیاد، آلودگی های باکتریایی را کاهش می دهد. پلی اتیلن گلیکول پلیمری سنتزی است که برای تهیه زخم پوش های انعطاف پذیر به کار برده می شود. اندازه حفره ها در ساختاری که از نسبت ۹:۳ پلی اتیلن گلیکول و سدیم آلژینات به دست آمد، $106/59 \mu m$ بود که مناسب ترین حالت برای زخم پوش هاست. قالب حاوی ۱٪ وزنی دارو، اندازه حفره های $136/12 \mu m$ را دارد که برای کاربرد



(ب)



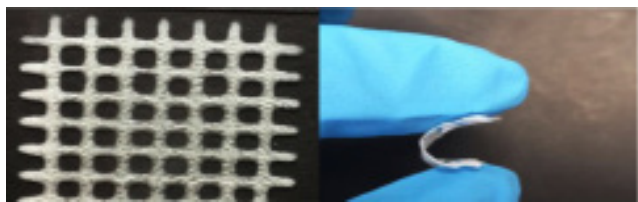
(الف)

شکل ۳- (الف) تهیه زخم پوش دیابتی در قالب سدیم آلژینات و پلی اتیلن گلیکول [۴۰] و (ب) زخم پوش مبتنی بر نانولیفچه های سلولوز و آلژینات [۴۱].

است، کپسول دارکردن این دارو در هیدروژل مزبور اندازه حفره ها را کاهش می دهد. سیستیک رهایش دارو از مدل Korsmeyer پیروی می کند و از نوع رهایش سریع است، به طوری که دارو در مدت ۶ h از این قالب آزاد شد. همان طور که در شکل ۴ مشاهده می شود، این زخم پوش به شکل مشبک ساخته شده و بسیار انعطاف پذیر است [۴۲].

ساخت میکروسرنگ های شخصی سازی شده

در سال های اخیر، رسانش دارو از طریق پوست مسیر درمانی بهتری نسبت به روش های متداول دارورسانی پیدا کرده است. میکروسرنگ ها ابزارهای کوچکی هستند که روی پوست قرار می گیرند و دارو را از طریق پوست به بدن وارد می کنند. ریبونوکلیک اسید، دیوکسی ریبونوکلیک اسید و واکسن ها مثال هایی هستند که با میکروسرنگ و از طریق پوست وارد بدن بیمار می شوند [۴۳]. استفاده از سوزن های معمولی برای تزریق یا گرفتن خون از رگ، موجب درد و ناراحتی بیمار می شود. استفاده از میکروسرنگ ها این مشکل را برطرف و درد کمتری حین تزریق ایجاد می شود. در شکل ۵ تصویر میکروسکوپ الکترونی پویشی این میکروسرنگ ها نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود، اندازه آن ها بسیار کوچک است و به راحتی می توانند با تجهیزات پزشکی در



شکل ۴- زخم پوش ساخته شده مبتنی بر کیتوسان و هیدروژل پکتین [۴۲].

زخم پوش ها گزینه مناسبی است. در شکل ۳-الف این زخم پوش نشان داده شده است [۴۰].

در پژوهش دیگری با استفاده از جوهر نانو سلولوز حاصل از بقایای کشت و صنعت نیشکر و چاپگرهای سه بعدی برای ساخت زخم پوش شخصی سازی شده استفاده شده است. در شکل ۳-ب این نوع زخم پوش نشان داده شده است. این ماده خام بسیار ارزان قیمت بوده و صرفه اقتصادی دارد. در این کار، مخلوط نانولیفچه سلولوز و آلژینات به عنوان جوهر در چاپگر سه بعدی به کار رفته است که می تواند اتصال عرضی با یون های کلسیم تشکیل دهد. آلژینات برای بهبود برهم کنش یونی یا یون کلسیم استفاده شده است و وجود آن سطح شبکه زخم پوش را افزایش می دهد. شایان ذکر است، یون های کلسیم سنتز کلاژن نوع ۱ و تکثیر فیروبلست را شتاب می دهد و موجب بهبود زخم می شود. افزون بر این، می تواند مانع از خونریزی شود و پوشش مفیدی برای خونریزی زخم به شمار می رود. این ترکیب باعث پایداری بهتر زخم پوش نیز می شود [۴۱].

در مطالعه دیگری، زخم پوشی براساس هیدروژل پکتین و کیتوسان برای رهایش داروی لیدوکائین هیدروکلرید با استفاده از چاپگرهای سه بعدی اکستروژن ساخته شد. وجود پیوندهای هیدروژنی در ساختار هیدروژل با استفاده از طیف سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه مشخص شد. اتصال عرضی پکتین و کیتوسان در محیط اسیدی انجام و سپس دارو در آن کپسولی شد. تهیه قالب هیدروژل با استفاده از چاپگرهای سه بعدی این مزیت را دارد که می توان مقادیر دارویی مختلف متناسب با نیاز هر فرد بیمار را در آن بارگذاری و ویژگی های سه بعدی زخم پوش مانند اندازه حفره ها، سطح و ضخامت را می توان به طور سفارشی طراحی کرد. افزون بر این، فرایند بارگذاری دارو نیز به آسانی انجام می شود. لازم به ذکر

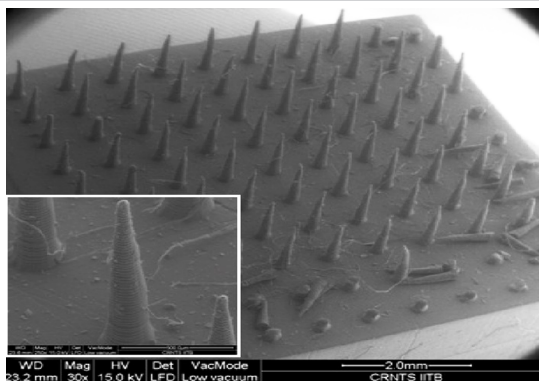
کنند [۴۶]. در پژوهشی دیگر نیز ساخت میکروسرنگ حامل انسولین با مانیتول، ترهالوز و زایلیتول با استفاده از چاپگر سه بعدی مبتنی بر لیتوگرافی گزارش شده است که انسولین در مدت ۳۰ s از آن آزاد می‌شود [۴۷].

محدودیت‌های کنونی و چشم‌انداز آینده

در سال‌های اخیر، ساخت دارو و سامانه‌های دارورسانی نوین با استفاده از چاپگرهای سه بعدی مورد توجه بسیار قرار گرفته است. اما با این حال، هنوز محدودیت‌هایی وجود دارد. به عنوان مثال، کاربردی‌ترین روش چاپ سه بعدی یعنی مدل‌سازی مذاب‌نشانی، فقط به آن دسته از پلیمرها و داروهایی محدود می‌شود که گرماپایدار باشند. در شرایط دمایی زیاد، ممکن است پلیمر یا ماده مؤثر دارو تا حدی تخریب شود که باعث می‌شود، دارو در دُز مناسب تولید نشود. محدودیت بعدی دسترسی به پلیمرهایی با ماهیت گرمانرم است. پیش از چاپ دارو با روش مدل‌سازی مذاب‌نشانی باید پلیمر مناسب سنتز شود که بسیار زمانبر و پیچیده است. در مقابل، روش میکروسرنگ تحت فشار می‌تواند حتی برای تولید داروهای با پایداری گرمایی کم استفاده شود. در این روش، تنظیم گرانیوی بسیار ضروری است. در روش میکروسرنگ تحت فشار زمان طولانی برای خشک شدن دارو نیاز بوده که موجب کاربرد محدود آن در داروسازی شده است. البته اکنون در برخی از مقالات منتشر شده، خشک شدن داروی چاپ شده با روش خشک کردن انجمادی مطرح شده که تأیید این روش نیازمند پژوهش‌های گسترده است. بنابراین، برای توسعه این روش‌ها در آینده شناخت دقیق خواص رئولوژیکی و کوتاه کردن زمان خشک شدن دارو ضروری است. همچنین، در تولید داروهای شخصی‌سازی شده مقیاس تولید کوچک و سرعت تولید کم است که می‌تواند موجب افزایش هزینه‌ها شود. بنابراین، در پژوهش‌های آینده افزایش سرعت برای تولید داروها، زخم‌پوش‌ها و میکروسرنگ‌های شخصی‌سازی شده با بهترین کیفیت چاپ در مقیاس‌های کوچک باید مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

امروزه درمان بیماران براساس علم نوین پزشکی شخصی‌سازی شده، که در آن هر فرد بیمار مطابق با وضعیت فیزیولوژیکی و ژنتیکی تحت درمان قرار می‌گیرد، اثر درمانی بسیار بهتری نسبت به روش‌های درمانی حاضر دارد. برای توسعه پزشکی



شکل ۵- تصویر میکروسکوپی الکترونی پوششی از میکروسرنگ‌ها [۴۴].

مقیاس کوچک به کار روند. اغلب برای ساخت این میکروسرنگ‌ها، از روش چاپ سه بعدی مبتنی بر لیزر، مانند لیتوگرافی استفاده می‌شود. به طور کلی در سال‌های اخیر، کاربرد فناوری چاپ سه بعدی در طراحی این میکروسرنگ‌ها مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در این بخش، برخی از مقالات در این زمینه بررسی می‌شوند.

در پژوهشی با استفاده از نوعی نورپلیمر و چاپگر سه بعدی مبتنی بر فرایند نوری، میکروسرنگ‌های شخصی‌سازی شده برای رهایش پپتیدهای کوچک ضدچروک (استیل هگزاپپتید-۳ یا آرگرلین) ساخته شد. نفوذ استیل هگزاپپتید-۳ در پوست، به دلیل وزن مولکولی زیاد و آب دوستی بسیار ضعیف آن است. چاپ میکروسرنگ‌ها با چاپگرهای سه بعدی گزینه مناسبی برای تحویل این دارو به شمار می‌رود. اما رزین‌های نورپخت، برای بارگذاری و رهایش این دارو مناسب نیستند. در این مطالعه، دو مونومر زیست‌سازگار اتیلن گلیکول دی‌آکریلات و وینیل پیرولیدون به نسبت ۷:۳ به ترتیب استفاده شدند. در واقع، با استفاده از نور فرابنفش در طول موج ۴۰۵ nm میان این دو مونومر اتصال عرضی برقرار شد. در مدت ۴۸ h، در حالتی که ۰/۵٪ وزنی از استیل هگزاپپتید در پلیمر بارگذاری شده بود، حدود ۷۰٪ آن و در حالت بارگذاری ۰/۱٪ دارو، ۶۰٪ آن از میکروسرنگ آزاد شد [۴۵].

در دیابت نوع یک و دو، میکروسرنگ‌ها می‌توانند جایگزین مناسبی برای سرنگ‌های متداول امروزی انسولین باشند. زیرا، می‌توانند درد حین تزریق بیمار را کاهش دهند و مانع از ضخیم شدن پوست شوند که راحتی بیمار را به همراه دارد. در سال‌های اخیر، استفاده از میکروسرنگ‌هایی که در آن داروی انسولین بارگذاری شده، بسیار مورد استقبال قرار گرفته است. به عنوان مثال، میکروسرنگ‌های ساخته شده با پلی‌وینیل‌الکل که اتصال عرضی با کاتالاز و گلوکوز اکسیداز دارند، می‌توانند به طور مؤثر میزان گلوکوز خون را تنظیم

قرار دارد و هنوز مسائل مهمی از کاربرد آن‌ها در حاله‌ای از ابهام است. بهینه‌سازی این روش‌ها نیازمند پژوهش‌های گسترده است و توسعه این فناوری موجب پیشرفت در پزشکی شخصی سازی شده نیز خواهد شد.

شخصی سازی شده به طراحی و تولید داروها به طور شخصی شده نیاز است که کاربرد فناوری نوین چاپ سه بعدی این امکان را فراهم می‌کند. در این موارد از روش چاپ مدل سازی مذاب نشانی بیشتر استفاده شده، زیرا ساده‌تر و کم هزینه‌تر است. کاربرد این فناوری چاپ سه بعدی در طراحی و تولید داروها در ابتدای راه

مراجع

- Mashak A., Ghaee A., and Mobedi H., Application of 3D Printing Technology in Novel Drug Delivery Systems: A Review, *Polymerization (Persian)*, **8**, 45-56, 2018.
- Pere C.P.P., Economidou S.N., Lall G., Ziraud C., Boateng J.S., Alexander B.D., Lamprou D.A. et al., 3D Printed Microneedles for Insulin Skin Delivery, *Int. J. Pharmaceut.*, **544**, 425-432, 2018.
- Afsana J., Vineet J., Nafis H., and Keerti J., 3D Printing in Personalized Drug Delivery, *Curr. Pharm. Design*, **24**, 5062-5071, 2019.
- Korte C. and Quodbach J., 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **19**, 3333-3342, 2018.
- Preis M. and Öblom H., 3D-Printed Drugs for Children—Are We Ready Yet?, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **18**, 303-308, 2017.
- Genina N., Boetker J.P., and Rantanen J., 3D Printing in Oral Drug Delivery, in *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, Elsevier, USA, 359-386, 2020.
- Lamichhane S., Bashyal S., Keum T., Noh G., Seo J.E., Bastola R., Choi J. et al., Complex Formulations, Simple Techniques: Can 3D Printing Technology be the Midas Touch in Pharmaceutical Industry?, *Asian J. Pharm. Sci.*, **14**, 465-479, 2019.
- Mishra V., Chanda P., Tambuwala M.M., and Suttee A., Personalized Medicine: An Overview, *Int. J. Pharm. Quality Assur.*, **10**, 290-294, 2019.
- Tiwari G., Tiwari R., Bannerjee S., Bhati L., Pandey S., Pandey P., and Sriwastawa B., Drug Delivery Systems: An Updated Review, *Int. J. Pharm. Invest.*, **2**, 2-11, 2012.
- Falagan-Lotsch P., Grzincic E.M., and Murphy C.J., New Advances in Nanotechnology-Based Diagnosis and Therapeutics for Breast Cancer: An Assessment of Active-Targeting Inorganic Nanoplatfoms, *Bioconjugate. Chem.*, **28**, 135-152, 2017.
- Konta A., García-Piña M., and Serrano D., Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers are More Successful?, *Bioengineering*, **4**, 79-95, 2017.
- Biopolymers: Opportunities and Challenges for 3D Printing*, *Biopolymers and their Industrial Applications*, Pradhan R., Rahman S., Qureshi A., and Ullah A. (Eds.), Elsevier, USA, 281-303, 2021.
- Mazzanti V., Malagutti L., and Mollica F., FDM 3D Printing of Polymers Containing Natural Fillers: A Review of their Mechanical Properties, *Polymers-Basel*, **11**, 1094-1116, 2019.
- Wasti S., Triggs E., Farag R., Auad M., Adhikari S., Bajwa D., Li M. et al., Influence of Plasticizers on Thermal and Mechanical Properties of Biocomposite Filaments Made from Lignin and Polylactic Acid for 3D Printing, *Compos. Part B: Eng.*, **205**, 108483-108509, 2021.
- Wei C., Solanki N.G., Vasoya J.M., Shah A.V., and Serajuddin A.T., Development of 3D Printed Tablets by Fused Deposition Modeling Using Polyvinyl Alcohol as Polymeric Matrix for Rapid Drug Release, *J. Pharm. Sci.*, **109**, 1558-1572, 2020.
- Isreb A., Baj K., Wojsz M., Isreb M., Peak M., and Alhnan M.A., 3D Printed Oral Theophylline Doses with Innovative 'Radiator-Like' Design: Impact of Polyethylene Oxide (PEO) Molecular Weight, *Int. J. Pharm.*, **564**, 98-105, 2019.
- Salaoru I., Zhou Z., Morris P., and Gibbons G.J., Inkjet Printing of Polyvinyl Alcohol Multilayers for Additive Manufacturing Applications, *J. Appl. Polym. Sci.*, **133**, 43572-43581, 2016.
- Serra T., Mateos-Timoneda M.A., Planell J.A., and Navarro M., 3D Printed PLA-Based Scaffolds: A Versatile Tool in Regenerative Medicine, *Organogenesis*, **9**, 239-244, 2013.
- Farto-Vaamonde X., Auriemma G., Aquino R.P., Concheiro A., and Alvarez-Lorenzo C., Post-Manufacture Loading of Filaments and 3D Printed PLA Scaffolds with Prednisolone and Dexamethasone for Tissue Regeneration Applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **141**, 100-110, 2019.
- Jamróz W., Kurek M., Czech A., Szafraniec J., Gawlak K., and Jachowicz R., 3D Printing of Tablets Containing Amorphous Aripiprazole by Filaments Co-extrusion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **131**, 44-47, 2018.
- 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. Control. Release.*, **234**, 41-48, 2016.
- Elomaa L., Teixeira S., Hakala R., Korhonen H., Grijpma

- D.W., and Seppälä J.V., Preparation of Poly(ϵ -caprolactone)-Based Tissue Engineering Scaffolds by Stereolithography, *Acta. Biomater.*, **7**, 3850-3856, 2011.
23. Viidik L., Vesala J., Laitinen R., Korhonen O., Ketolainen J., Aruväli J., Kirsimäe K. et al., Preparation and Characterization of Hot-Melt Extruded Polycaprolactone-Based Filaments Intended for 3D-Printing of Tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **158**, 105619-105649, 2021.
24. Ruiz-Palmero C., Soriano M.L., and Valcárcel M., Nanocellulose as Analyte and Analytical Tool: Opportunities and Challenges, *Trac-Trend Anal. Chem.*, **87**, 1-18, 2017.
25. Cheng Y., Qin H., Acevedo N.C., Jiang X., and Shi X., 3D Printing of Extended-Release Tablets of Theophylline Using Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Hydrogels, *Int. J. Pharm.*, **591**, 119983-119994, 2020.
26. Beck R.C.R., Chaves P.S., Goyanes A., Vukosavljevic B., Buanz A., Windbergs M., Basit A.W. et al., 3D Printed Tablets Loaded with Polymeric Nanocapsules: An Innovative Approach to Produce Customized Drug Delivery Systems, *Int. J. Pharm.*, **528**, 268-279, 2017.
27. Tagami T., Ito E., Kida R., Hirose K., Noda T., and Ozeki T., 3D Printing of Gummy Drug Formulations Composed of Gelatin and an HPMC-Based Hydrogel for Pediatric Use, *Int. J. Pharm.*, **594**, 120118-120155, 2021.
28. Pištone S., Goycoolea F.M., Young A., Smišad G., and Hiorth M., Formulation of Polysaccharide-Based Nanoparticles for Local Administration into the Oral Cavity, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **96**, 381-389, 2017.
29. Okwuosa T.C., Stefaniak D., Arafat B., Isreb A., Wan K.-W., and Alhnan M.A., A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets, *Pharm. Res.*, **33**, 2704-2712, 2016.
30. Goyanes A., Fina F., Martorana A., Sedough D., Gaisford S., and Basit A.W., Development of Modified Release 3D Printed Tablets (Printlets) with Pharmaceutical Excipients Using Additive Manufacturing, *Int. J. Pharm.*, **527**, 21-30, 2017.
31. Shrawani L., Jun-Bom P., Dong Hwan S., and Sangkil L., Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling, *Pharmaceutics*, **11**, 564-578, 2019.
32. Muwaffak Z., Goyanes A., Clark V., Basit A.W., Hilton S.T., and Gaisford S., Patient-Specific 3D Scanned and 3D Printed Antimicrobial Polycaprolactone Wound Dressings, *Int. J. Pharm.*, **527**, 161-170, 2017.
33. Zhu W., Holmes B., Glazer R.I., and Zhang L.G., 3D Printed Nanocomposite Matrix for the Study of Breast Cancer Bone Metastasis, *Nanomed-Nanotechnol.*, **12**, 69-79, 2016.
34. Shin-ichiro K., Taichi I., Yasunori I., Shigeru I., and Hiromu K., Fabrication of Zero-Order Sustained-Release Floating Tablets via Fused Depositing Modeling 3D Printer, *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 992-999, 2019.
35. Gioumouxouzis C.I., Baklavaridis A., Katsamenis O.L., Markopoulou C.K., Bouropoulos N., Tzetzis D., and Fatouros D.G., A 3D Printed Bilayer Oral Solid Dosage form Combining Metformin for Prolonged and Glimepiride for Immediate Drug Delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **120**, 40-52, 2018.
36. Genina N., Holländer J., Jukarainen H., Mäkilä 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.
37. Gioumouxouzis C.I., Tzintzimis E., Katsamenis O.L., Dourou A., Markopoulou C., Bouropoulos N., Tzetzis D. et al., Fabrication of an Osmotic 3D Printed Solid Dosage form for Controlled Release of Active Pharmaceutical Ingredients, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **143**, 105176-105327, 2020.
38. Khaled S.A., Alexander M.R., Wildman R.D., Wallace M.J., Sharpe S., Yoo J., and Roberts C.J., 3D Extrusion Printing of High Drug Loading Immediate Release Paracetamol Tablets, *Int. J. Pharm.*, **538**, 223-230, 2018.
39. 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. Control Release*, **217**, 308-314, 2015.
40. Ilhan E., Cesur S., Guler E., Topal F., Albayrak D., Guncu M.M., Cam M. et al., Development of Satureja Cuneifolia-Loaded Sodium Alginate/Polyethylene Glycol Scaffolds Produced by 3D-Printing Technology as a Diabetic Wound Dressing Material, *Int. J. Biol. Macromol.*, **161**, 1040-1054, 2020.
41. Chinga-Carrasco G., Ehman N.V., Filgueira D., Johansson J., Vallejos M.E., Felissia F.E., Håkansson J. et al., Bagasse—A Major Agro-Industrial Residue as Potential Resource for Nanocellulose Inks for 3D Printing of Wound Dressing Devices, *Addit. Manuf.*, **28**, 267-274, 2019.
42. Long J., Etxeberria A.E., Nand A.V., Bunt C.R., Ray S., and Seyfoddin A., A 3D Printed Chitosan-Pectin Hydrogel Wound Dressing for Lidocaine Hydrochloride Delivery, *Mater. Sci. Eng.*, **104**, 109873-109882, 2019.
43. Goodchild L., Could Dissolvable Microneedles Replace Injected Vaccines?, *Mater Today*, **18**, 419-420, 2015.
44. Shewale J.J. and Bhole K.S., 3D Polymer Microneedle Array: Fabrication and Analysis, *International Conference on Nascent Technologies in the Engineering Field (ICNTE)*, India, 1-6, 2015.
45. Lim S.H., Kathuria H., Amir M.H.B., Zhang X., Duong H.T.T., Ho PC-L., and Kang L., High Resolution Photopolymer for 3D Printing of Personalised Microneedle for Transdermal Delivery of Anti-Wrinkle Small Peptide, *J. Control Release*,

- 329, 907-918, 2021.
46. Wang J., Ye Y., Yu J., Kahkoska A.R., Zhang X., Wang C., Sun W. et al., Core-Shell Microneedle Gel for Self-Regulated Insulin Delivery, *ACS Nano*, **12**, 2466-2473, 2018.
47. Economidou S.N., Pere C.P.P., Reid A., Uddin M.J., Windmill J.F., Lamprou D.A., and Douroumis D., 3D Printed Microneedle Patches Using Stereolithography (SLA) for Intradermal Insulin Delivery, *Mater. Sci. Eng.*, **102**, 743-755, 2019.