

3D - PRINTED DRUGS - A BRAVE NEW WORLD IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

Daniel Argilashki

Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg

Anna Mihaylova

Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, anna.mihaylova@mu-plovdiv.bg

Nina Koleva

Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, nina.koleva@mu-plovdiv.bg

Bozhidarka Hadzhieva

Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria, bozhidarka.hadzhieva@mu-plovdiv.bg

Abstract: Nowadays, 3D printing is one of the fastest growing technology industries of art and science and expanding its application more and more. Today, additive manufacturing is used in the automobile, aerospace, food, agriculture, engineering, architecture and construction, geographical information systems (3D printing of physical maps), as well as in medicine, pharmacy and bioengineering. 3D printing enables the development of new dosage forms, the modeling of tissues and organs, and the production of orphan drugs for small groups of patients. The relatively low cost of manufacturing multiple dose medicines is one of the major advantages of having a short batch of medicines.

In recent years, worldwide, the attention of health professionals has been focused on the so-called "Personalized medicine" whose application in pharmacy can be realized using 3D technologies. These technologies allow multiple doses to be combined into one dosage form that meets the specific needs of each individual patient. 3D tablet printing allows the drug to form more tightly at the right dose and higher-dosage drugs to be more easily absorbed and soluble in the body. 3D printing technology can be successfully researched to develop personalized medicines that could play a vital role in treating a variety of diseases and improving people's lives. In pharmacy, inkjet systems (3DP), extrusion printing methods or so-called deposition technology (FDM), stereolithography (SLA), selective laser sintering (SLS) and others are already being used. Although solid oral dosage forms are the most widely studied, 3D printing has also been used to create a transdermal drug delivery system as well as vaginal rings for controlled local delivery of progesterone.

The legal framework, as well as the one for setting the standard for 3D printing of medicines, require collaboration between broad scientific fields and enforce significant changes in the way that many centers and departments cooperate with different cultures, regulations, legal issues and focuses. The use of 3D technologies offers many new opportunities and perspectives in pharmaceutical manufacturing, but a number of legal and ethical standards may limit their application. For these reasons, a more in-depth study of the potential of 3D technologies in pharmacy is needed, an exploration of their benefits and the identification of their disadvantages.

Keywords: 3D - printed medicines, personalized medicine, 3D printing

3D – ПРИНТИРАНИ ЛЕКАРСТВА – ЕДИН СМЕЛ НОВ СВЯТ ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ПРОИЗВОДСТВО

Даниел Аргилашки

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg

Анна Михайлова

Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив, anna.mihaylova@mu-plovdiv.bg

Нина Колева

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, nina.koleva@mu-plovdiv.bg

Божидарка Хаджиева

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, bozhidarka.hadzhieva@mu-plovdiv.bg

Резюме: В наши дни триизмерният печат е един от най-бързо развиващите се отрасли на технологиите, изкуството и науката и все повече и повече разширява своето приложение. Днес адитивното производство се използва в автомобилната, аерокосмическата, хранително-вкусовата промишленост, селското стопанство,

инженерството, архитектурата и строителството, географските информационни системи (3D печат на физически карти), както и в медицината, фармацията и биоинженеринга.

Чрез техниката на триизмерния печат (3DP) се дава възможност за разработване на нови лекарствени форми, моделиране на тъкани и органи, както и за изработване на лекарства сираци, предназначени за малки групи пациенти. Сравнително ниската цена на производство на лекарствени форми с различни дози е едно от основните предимства по отношение на кратки серии лекарствените продукти.

През последните години в световен мащаб вниманието на здравните специалисти е насочено към т.нар. „персонализирана медицина“, чието приложение във фармацията може да се осъществи чрез използването на 3D-технологиите. Тези технологии позволяват, няколко дози да бъдат комбинирани в една лекарствена форма, която отговаря на специфичните нужди на всеки отделен пациент. 3D принтирането на таблетки позволява лекарственото вещество да се оформи по-плътено в точната доза, а лекарството с по-висока дозировка да бъдат по-лесно усвояеми и разтворими в организма. Технологиите на 3D печат може да бъде успешно изследвана за разработване на персонализирани лекарства, които биха могли да играят жизненоважна роля в лечението на редица заболявания и подобряване на живота на хората. Във фармацията вече се използват методите на мастилено-струйни системи (3DP), методите на екструзионен печат или така наречената технология на отлагане (FDM), стереолитография (SLA), селективнолазерносинтероване (SLS) и други. Въпреки че твърдите перорални лекарствени форми са най-широко проучени, 3D печатът също е използван за създаване на трансдермална система за доставяне на лекарства, както и за вагинални пръстени за контролирана локална доставка на прогестерон.

Правната рамка както и тази за определяне стандарта на триизмерния печат на лекарства изискват сътрудничество между широки научни области и налагат значителни промени в начина, по който сътрудничат множество центрове и отдели с различни култури, регулации, правни проблеми и фокуси. Използването на 3D технологии дава изключително много нови възможности и перспективи във фармацевтичното производство, но прилагането им може да бъде и ограничено от редица правни и етични норми. Поради тези причини е необходимо по-задълбочено проучване на потенциала на 3D технологиите във фармацията, проучване на техните предимства и откриване на недостатъците им.

Ключови думи: 3D – принтирани лекарства, персонализирана медицина, 3D-печат

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Процесът на създаване на твърд обект на слоеве е осъществен за първи път в началото на 80-те год. от американския изобретател Чарлз Хъл, когато той патентова метода на 3D печат и основава компанията 3D Systems Corporation. През 1988г. тя започва масово производство на 3D принтери от модела SLA-250. Въпреки толкова дълъг период от време, 3D технологията стана широко комерсиализирана едва в началото на 2010г., което се дължи на ниската производителност, качеството на печат, високата цена на оборудването, както и несъвършенството на цифровите технологии в началните етапи на развитие на 3D печата. (Jamróz, Szafraniec, Kurek, & Jachowicz, 2018) В наши дни триизмерният печат е един от най-бързо развиващите се отрасли на технологиите, изкуството и науката и все още разширява приложенията. Терминът триизмерен печат е определен от Международната организация по стандартизация (ISO) като: „изработка на предмети чрез отлагане на материал с помощта на печатаща глава, накрайник или друга технология на принтера“. (International Organization for Standardization, 2015) Днес адитивното производство се използва в автомобилната, аерокосмическата (Wong, 2016), хранително-вкусовата промишленост, селското стопанство, инженерството, архитектурата и строителството, географските информационни системи (3D печат на физически карти), както и в медицината (Mitsouras, Liacouras, Imanzadeh, Giannopoulos, Cai, & Kumamaru, 2015), фармацията (Orsi, De Maria, Montemurro, Chauhan, Aylott, & Vozzi, 2015) и биоинженеринга. (Venekamp & Le Fever, 2015).

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

Адитивните технологии все повече се използват в медицината за създаване на протези и ортези, модели на органи и тъкани, както и във фармацията за производство на персонализирани лекарства. Широко приложение намират също така и в денталната медицина. (Бакова, Килова, & Семерджиева, 2019) Триизмерният (3D) печат е добавъчен (базиран на добавяне) метод на производство, при който обектите се получават на слоеве чрез стопяване и синтероване на твърди или втвърдяващи се течни материали (керамика, пластмаса, метал, прахове, течности или дори живи клетки). Известни са около две дузини методи за 3D печат, които използват различни технологии за печат, разделителна способност и скорост. Има стотици материали, от които може да се пресъздаде 3D обект с почти всякаква форма. (UK Intellectual Property Office Patent Informatics Team, 2013) (Цветанова-Минчева, 2016) Най-важните в практическо

отношение методи за тримерен печат са екструзия (FDM), стереолитографски (SLA, DLP), прахов (EBM, SLM, SLS, DMLS), както и мастиленоструен (3DP). Разликата между процесите е методът на нанасяне на слоеве и материалите, използвани за печат. Най-често използваните методи за 3D печат във фармацията са FDM и 3DP като екструзия (FDM) и мастиленоструен (3DP). С тяхна помощ получават лекарства под формата на твърди лекарствени форми (таблетки, капсули) за персонализирана употреба. (Малаев & Пивовар, 2019) (Шкуро, 2017)

Метод на мастилено-струйни системи (3DP)

Тримерният мастиленоструен печат (3DP) е метод за адитивно производство на модели, прототипи и готови продукти, при който прахът се прилага последователно с тънък слой върху работната повърхност. С помощта на печатаща глава се нанася свързващ материал, така че частиците да се слепят и да образуват слой от бъдещия 3D модел. Цикълът се повтаря броя пъти, необходими за изграждането на продукта.

При този метод на печат се използват различни прахове като гипс, пластмаса, пясъчни смеси и метали. Предимствата на технологията са високата скорост на печат, възможността за получаване на продукти със сложни геометрични форми при липса на необходимост от изграждане на подпорни конструкции, относително ниската цена на консумативите, възможността за добавяне в процеса на отпечатване на бои, уплътнители и др. Простотата на технологията позволява използването на тези 3D принтери дори на аматьорско ниво у дома.

Недостатъците на технологията включват ниска якост (крехкост) на произведените продукти, както и необходимостта от последваща обработка на отпечатаните предмети. (Mathew, Pitzanti, Larrañeta, & Lamprou, 2020)

Екструзионен печат/Технология на отлагане (FDM)

FDM е разработено като технология от Скот Крамп в края на 80-те и комерсиализирано от Stratasys, компанията, която той самият основава през 1988г. Терминът *моделиране чрез отлагане на разтопен материал* и неговата абревиатура FDM са запазена марка на StratasysInc. Еквивалентното наименование – производство чрез влакново разтапяне или FFF е възприето от общността на RepRap като юридически свободен за използване термин. Някои производители използват термина печатане посредством струя термопластична пластмаса, докато стандартната терминология в индустрията за моделиране чрез разтопено отлагане е *екструдиране на материал*.

Процесите на отлагане екструдират втечен материал през накрайника на печатащата глава, която полага материала линейно, слой по слой, върху снижаваща се платформа.

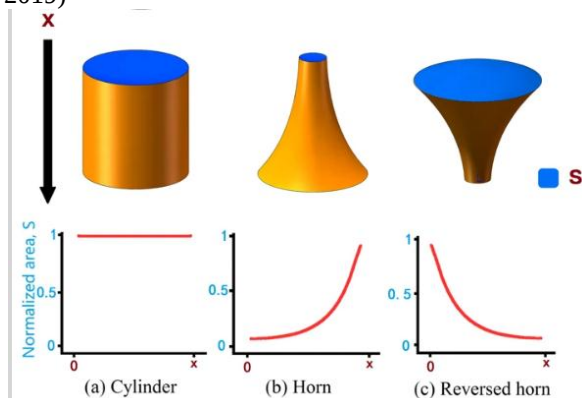
От предимствата на тази технология, използването на относително евтини термопласти и композити. Разнообразието от печатни материали осигурява богат избор между специфичните характеристики на якост и температура на създадения обект.

Всичко по-горе направи метода FDM един от най-лесните и достъпни за търговска и битова употреба.

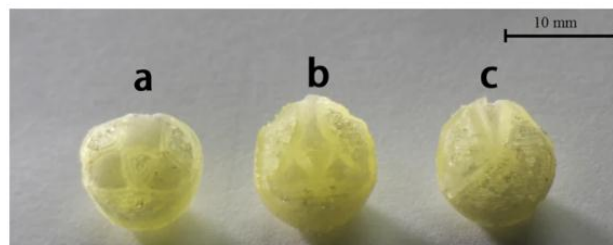
Недостатъкът на този метод е, че за разлика от групата технологии, които са на основата на спояването, моделът тук не е вграден в материала, а стои свободно на изградената платформа. Това изисква създаването на допълнителни опорни структури за висящите геометрични конструкции. Трябва също да се отбележи, че повърхността на продукта след печат е структурирана по специален начин и не е лишена от вълнообразност, наслояване и грапавост, поради което има задължителна последваща обработка на продукта. (Goyanes, Scarpa, Kamlow, Gaisford, Basit, & Orlu, 2017) (Kyobula, et al., 2017) В момента FDM технологията е широко използвана в стоматологията. С този метод се моделират и произвеждат коронки и мостове, диагностични модели, хирургически проводници и шаблони, монитране на фасети, предпазители за уста и много други. (Norman, Madurawe, Moore, Khan, & Khairuzzaman, 2016) (Alhnan, Okwuosa, Sadia, Wan, Ahmed, & Arafat, 2016) Използва се за конструиране на модели на носа и ухото и отпечатва персонализирана превръзка за рани, използвайки антимикробни метали, включени в поликапролактон, за да се изработят нишки за 3D печат. Тези метали с широкоспектърни антимикробни свойства могат да подобрят процеса на зарастване на рани. (Muwaffak, Goyanes, Clark, Basit, Hilton, & Gaisford, 2017) FDM технологията намери приложение в 3D отпечатването на таблетки и капсули с цел получаване на персонализирани лекарства с контролирано освобождаване на активни вещества. Доказана е възможността за промяна на отделянето на активното вещество в процеса на производство поотделно за всяка таблетка. (Pietrzak, Isreb, & Alhnan, 2015) (Masood, 2007)

Фигура 1 показва три вида модели ядки на таблетки с различни форми, *т.е.* цилиндър (Cylinder), рог (Horn) и обърнат рог (R-Horn). Фигура 2 показва таблетите с модел Cylinder, Horn модел и R-Horn модел, отпечатан чрез FDM 3D печат. Бледожълтата част е PVA обвивка, а млечнобялата част е парацетамол-съдържащ гел (APAP) след изсушаване. Фигура 2 показва структурата на порите и вътрешната архитектура на таблетката

с Cylinder модел преди и след инжектиране на лекарствената молекула. (Xu, Zhao, Wang, Wang, & Yang, 2019)



Фиг. 1



Фиг. 2

Таблетките с модели Cylinder, Horn и R-Horn са произведени чрез отпечатване на PVA обвивка с FDM 3D принтер и инжектиране на АРАР-съдържащи гелове в кухнята при стайна температура. Таблетките с модели Cylinder, Horn и R-Horn са произведени чрез отпечатване на PVA обвивка с FDM 3D принтер и инжектиране на АРАР-съдържащи гелове в кухнята при стайна температура. Трите вида кухни са вградени в сферата за постигане на различни профили на освобождаване. (Xu, Zhao, Wang, Wang, & Yang, 2019) Доказана е възможността за получаване на твърди дозирани форми със сложна форма (куб, пирамида, цилиндър, сфера) с помощта на хибридна технология, комбинираща FDM и 3DP печат. Zhang *et al.* изследва връзката между освобождаването на лекарството и геометричната форма на 3D таблетки с различни структури, отпечатани чрез FDM. (Zhang, et al., 2017) Настолният 3D принтер е използван за производството на двуслойни таблетки с дефиниращ профил на освобождаване чрез хидратиран HPMC гел слой. Khaled *et al* докладват за 3D екструдирани сложна многокомпонентна таблетка. Екипът използва HPMC и diltiazem за приготвяне както на лекарства, така и на импрегнирани с лекарства нишки и напечатани таблетки с различна плътност и модели. На този етап проблемът е че геловия модел се свива, което повлиява формата на отпечатаните таблетки. (Khaled, Burley, Alexander, Yang, & Roberts, 2015) Основната причина за ограничаване на FDM 3D печат във фармацевтични приложения е, че при 3D печат трябва да се смесва лекарството с полимерната нишка и нагревателната нажежаема жичка до висока температура, за да се екструдира през дюзата и отлагането слой по слой. Този основен недостатък на FDM 3D печат го прави неподходящ за производство на термолабилни лекарства. (Kollamaram, Croker, Walker, Goyanes, Basit, & Gaisford, 2018) Първото одобрено за приложение 3D принтирано лекарство е лекарственият продукт “Spritam” на фирма Aprecia. Лекарственият продукт, съдържащ леветирацетам, е одобрен от FDA през 2016 г. SPRITAM® е произведен чрез използване на специално патентованата технология за 3D принтиране на лекарството, наречена „ZipDose”. Технологията се основава на комбинирането на прахообразни и течни смеси, за да се създаде пореста таблетка, която се разтваря бързо при контакт с течност. 3D принтираните таблетки SPRITAM® се различават от стандартните. Те имат различен състав и свойства. Технологията на 3DP позволява да се произвеждат таблетки, съдържащи до 1000 mg активно вещество. Това е от съществено значение, тъй като нормалната доза е само 50 mg. (Jamróz, Kurek, Lyszcza, Brniak, & Jachowicz, 2017) Друг пример за приносът на 3D технологията във фармацията е разработената техника в университета в Мичиган, която позволява отпечатването на няколко лекарства в една точна доза. Техниката позволява да се опрости значително живота на пациентите, защото необходимите лекарства могат да бъдат издадени незабавно, при поискване, а отпечатването може да се направи на място - в болници или аптеки. (Shalev, Raghavan, Mazzara, Senabulya, Sinko, & Shtein, 2017) Въпреки че твърдите перорални лекарствени форми са най-широко проучени, 3D печатът също е използван за създаване на трансдермална система за доставяне на лекарства, какъвто е примерът с печатните микроигли с флуоресцеин. (Luzuriaga, Berry, Reagan, Saldone, & Gassensmith, 2018) Друг такъв пример са вагиналните пръстени за контролирана локална доставка на прогестерон успешно са произведени от J.Fu et al. чрез моделиране на пластово отлагане. Авторите подчертават, че специално устройство за доставяне на лекарства е силно необходимо за персонализиране поради различните нужди на пациентите и липсата на пазара на такива персонализирани системи за вагинално доставяне. (Fu, Yu, & Jin, 2018)

През последните години в световен мащаб вниманието на здравните специалисти е насочено към т.нар. „персонализирана медицина”. При необходимост да се дефинира понятието „персонализирана медицина”, в резюме може да се обобщи следното определение – „*комбинация от методи за профилактика (предотвратяване) на заболяване, диагноза и лечение, въз основа на индивидуалните характеристики на пациента*”. Такива индивидуални характеристики включват цял комплекс от различни генетични маркери в комбинация с различни фенотипични характери, присъщи на този организъм. По този начин, персонализираната медицина е на първо място интегрирана медицина, която включва разработването на персонализирано лечение, тестване за предразположение към заболявания, профилактика, както и комбиниране на диагностика с лечение и мониторинг на лечението. (National Cancer Institute) Приложението на персонализираната медицина във фармацията може да се осъществи чрез използването на 3D-технологиите. Тези технологии позволяват, няколко дози да бъдат комбинирани в една лекарствена форма, която отговаря на специфичните нужди на всеки отделен пациент. 3D принтирането на таблетки позволява медикаментът да се оформи по-плътнo в точната доза, а медикаменти с по-висока дозировка да бъдат лесно усвояеми и разтворими в организма. Технологиите на 3D печат може да бъде успешно изследвана за разработване на персонализирани лекарства, които биха могли да играят жизненоважна роля в лечението на редица заболявания и подобряване на живота на хората. (Afsana, Jain, Haider, & Jain, 2019) (Cerde, et al., 2020) Този метод е полезен особено при производството на лекарства сираци, предназначени за малки групи пациенти. Сравнително ниската цена на производство на лекарствени форми с различни дози е едно от основните предимства по отношение на кратки серии лекарствени продукти. (Matias & Rao, 2015) Използването на 3D технологиите във фармацевтичното производство обаче повдига и редица правни и етични въпроси. От една страна стоят въпросите с авторското право при производството на 3D принтирани лекарства. От друга страна все още няма изяснен механизъм на регулация на тези процеси, като това се очертава като огромно предизвикателство. (Бакова, Килова, & Семерджиева, 2019) Приложението на 3D технологиите като средство за персонализирана медицина поставят на картата и значително количество етични въпроси, като например „Трябва ли тези технологии да се използват за повишаване на капацитета на хората извън това, което е „нормално“ за хората.” „Съгласен ли е пациентът да споделя генетична информация”, „До каква степен се осъществява тестването за безопасност и ефикасност” и др. (Dodds, 2015) Много пациенти и организации например може да смятат 3D принтирани органи, произведени от линии на клетъчно мастило, получени от човешки ембрионални тъкани (Gilbert, O'Connell, Mladenovska, & Dodds, 2017)

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Използването на 3D технологии дава изключително много нови възможности и перспективи във фармацевтичното производство, но прилагането им може да бъде и ограничено от редица правни и етични норми. Поради тези причини е необходимо по-задълбочено проучване на потенциала на 3D технологиите във фармацията, проучване на техните предимства, откриване и отстраняване на недостатъците им.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Бакова, Д., Килова, К., & Семерджиева, М. (2019). Приложение на биопринтирането в съвременната медицина . KNOWLEDGE – International Journal , 31.4, 1099-1102.
- Малаев, И. А., & Пивовар, М. (2019). Аддитивные технологии: применение в медицине и фармации . Вестник фармации , 2 (84), 98-105.
- Цветанова-Минчева, А. (2016). Някои въпроси относно използването на триизмерен печат според патентното право в България. Свалено от https://www.academia.edu/33142517/%D0%9D%D1%8F%D0%BA%D0%BE%D0%B8_%D0%B2%D1%8A%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%B8_%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE_%D0%B8%D0%B7%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%B7%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B5_%D0%BD%D0%B0_%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B8%D0%B7
- Шкуро, А. Е. (2017). Технологии и материалы 3D-печати. (учеб. пособие / А. Е. Шкуро, П. С. Кривоногов.). Екатеринбург, Урал.
- Afsana, Jain, V., Haider, N., & Jain, K. (2019). 3D Printing in Personalized Drug Delivery. Current Pharmaceutical Design , 24 (42), 5062-5071.
- Alhnan, M. A., Okwuosa, T. C., Sadia, M., Wan, K. W., Ahmed, W., & Arafat, B. (2016). Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. Pharm Res. , 33 (8), 1817-1832.

- Cerda, J. R., Arifi, T., Ayyuobi, S., Knief, P., Ballesteros, M., Keeble, W., и др. (2020). Personalised 3D Printed Medicines: Optimising Material Properties for Successful Passive Diffusion Loading of Filaments for Fused Deposition Modelling of Solid Dosage Forms. . *Pharmaceutics* , 12 (4), 345.
- Dodds, S. (2015). 3D printing raises ethical issues in medicine. Свалено от ABC Science: <https://www.abc.net.au/science/articles/2015/02/11/4161675.htm>
- Fu, J., Yu, X., & Jin, Y. (2018). 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics* , 539 (1-2), 75-82.
- Gilbert, F., O'Connell, C. D., Mladenovska, T., & Dodds, S. (2017). Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine. *Science and Engineering Ethics* , 24 (1), 73-91.
- Goyanes, A., Scarpa, M., Kamlow, M., Gaisford, S., Basit, A. W., & Orlu, M. (2017). Patient acceptability of 3D printed medicines . *Int. J. Pharm* , 530 (1), 71-78.
- International Organization for Standardization. (2015). Добавъчно производство. Общи принципи. Терминология (ISO/ASTM 52900:2015). Свалено от https://www.bds-bg.org/bg/standard/?natstandard_document_id=82600
- Jamróz, W., Kurek, M., Lyszcza, E., Brniak, W., & Jachowicz, R. (2017). Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* , 74 (3), 753-763.
- Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., & Jachowicz, R. (2018). 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research* , 35 (9).
- Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., & Roberts, C. J. (2015). 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics* , 494 (2), 643-650.
- Kollamaram, G., Croker, D. M., Walker, G. M., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics* , 545 (1-2), 144-152.
- Kyobula, M., Adediji, A., Alexander, M. R., Saleh, E., Wildman, R., Ashcroft, I., и др. (2017). 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *Journal of Controlled Release* , 6, 1-29.
- Luzuriaga, M. A., Berry, D. R., Reagan, J. C., Smaldone, R. A., & Gassensmith, J. J. (2018). Biodegradable 3D Printed Polymer Microneedles for Transdermal Drug Delivery. *Lab on a chip* , 18 (8), 1223-1230.
- Masood, S. H. (2007). Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices . *Assem Autom.* , 27 (3), 215-221.
- Mathew, E., Pitzanti, G., Larrañeta, E., & Lamprou, D. A. (2020). 3D Printing of Pharmaceuticals and Drug Delivery Devices. *Pharmaceutics* , 12 (3), 266.
- Matias, E., & Rao, B. (2015). 3D printing: On its historical evolution and the implications for business. Portland International Conference on Management of Engineering and Technology (PICMET).
- Mitsouras, D., Liacouras, P., Imanzadeh, A., Giannopoulos, A. A., Cai, T., & Kumamaru, K. K. (2015). Medical 3D printing for the radiologist. . *Radiographics* , 35 (7), 1965-1988.
- Muwaffak, Z., Goyanes, A., Clark, V., Basit, A. W., Hilton, S. T., & Gaisford, S. (2017). Patient-specific 3D scanned and 3D printed antimicrobial polycaprolactone wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics* , 527 (1-2), 161-170.
- National Cancer Institute. (н.д.). Свалено от <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/personalized-medicine>
- Norman, J., Madurawe, R. W., Moore, C. M., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2016). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews* , 3, 1-51.
- Orsi, G., De Maria, C., Montemurro, F., Chauhan, V. M., Aylott, J., & Vozzi, G. (2015). Combining inkjet printing and sol-gel chemistry for making pH-sensitive surfaces. *Curr. Top. Med. Chem.* , 15 (3), 271-278.
- Pietrzak, K., Isreb, A., & Alhnan, M. A. (2015). A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* , 96, 380-387.
- Shalev, O., Raghavan, S., Mazzara, J. M., Senabulya, N., Sinko, P. D., & Shtein, M. (2017). Printing of small molecular medicines from the vapor phase. *Nature Communications* , 8 (1).
- UK Intellectual Property Office Patent Informatics Team. (2013). 3D printing a patent overview. Свалено от https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/445232/3D_Printing_Report.pdf
- Venekamp, N. J., & Le Fever, H. T. (2015). Application Areas of Additive Manufacturing : From Curiosity to Application. *IEEE Technology and Society Magazine* , 34 (3), 81-87.
- Wong, J. (2016). 3D printing applications for space missions. . *Aerosp Med. Hum. Perform* , 87 (6), 580-582.

- Xu, X., Zhao, J., Wang, M., Wang, L., & Yang, J. (2019). 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles. *Scientific Reports* , 9 (1).
- Zhang, J., Yang, W., Vo, A. Q., Feng, X., Ye, X., Kim, D. W., и др. (2017). Hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release dosage by melt extrusion and 3D printing: Structure and drug release correlation. *Carbohydrate Polymers* , 177, 49-57.