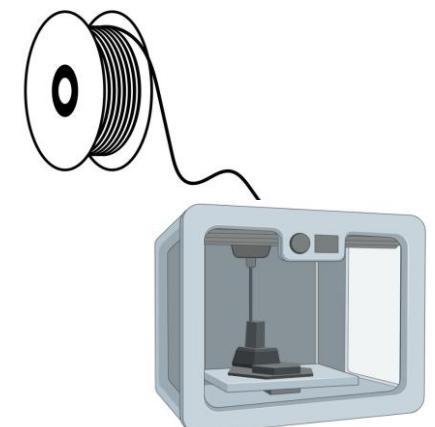
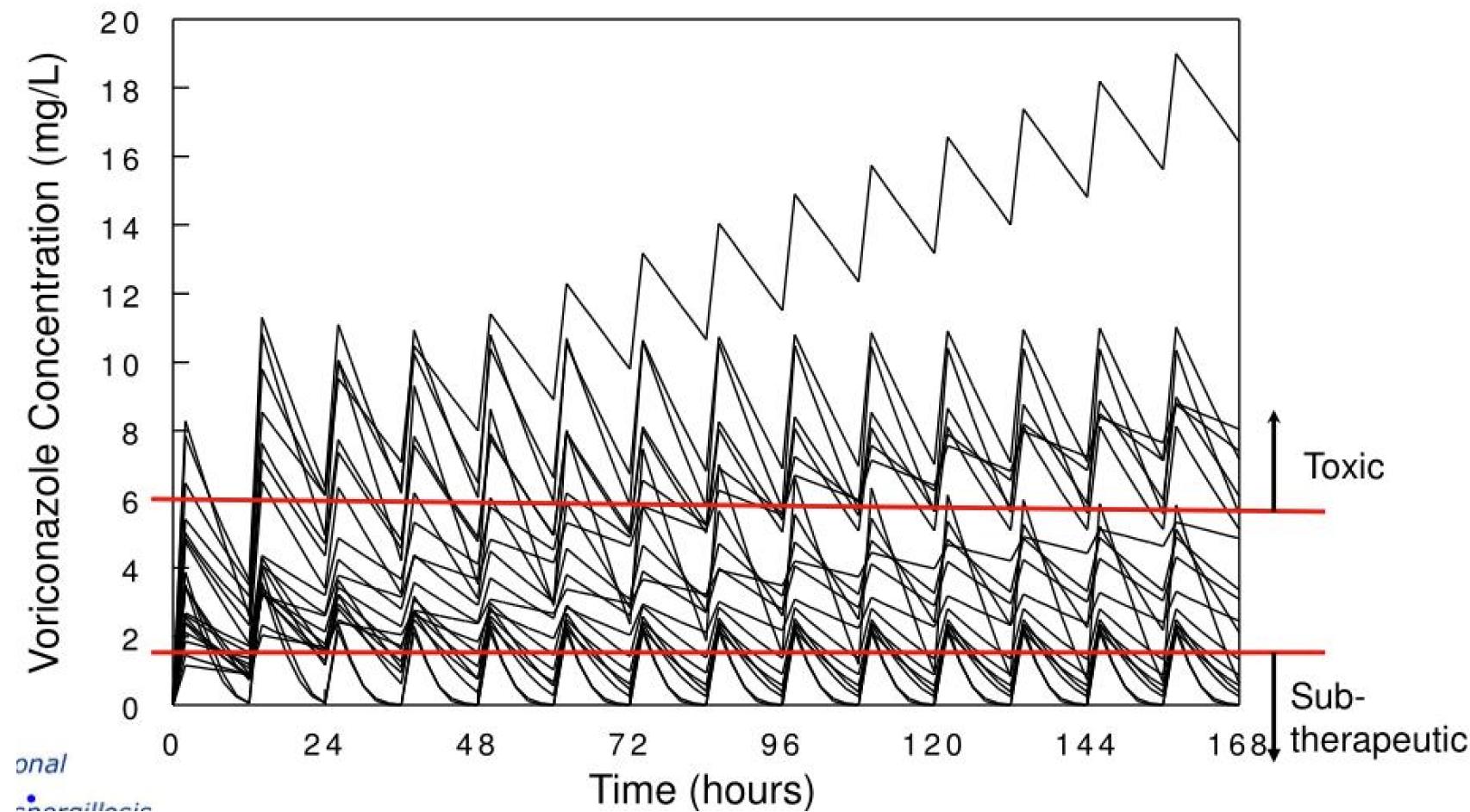


# Quel est le futur de l'impression 3D de type modélisation par dépôt fondu (FDM) dans les pharmacies hospitalières ?

Anna Lechanteur  
Robin Crunenberg

APHL  
Septembre 2025





Purkins, L., Wood, N., Ghahramani, P., Love, E. R., Eve, M. D., Fielding, A., & Greenhalgh, K. (1998). Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(10), 2417–2421. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571304/>



One fits all

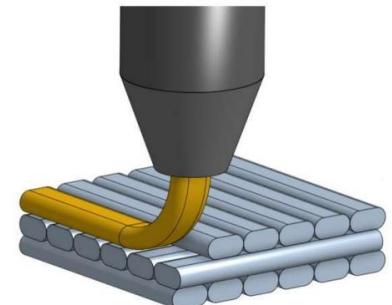
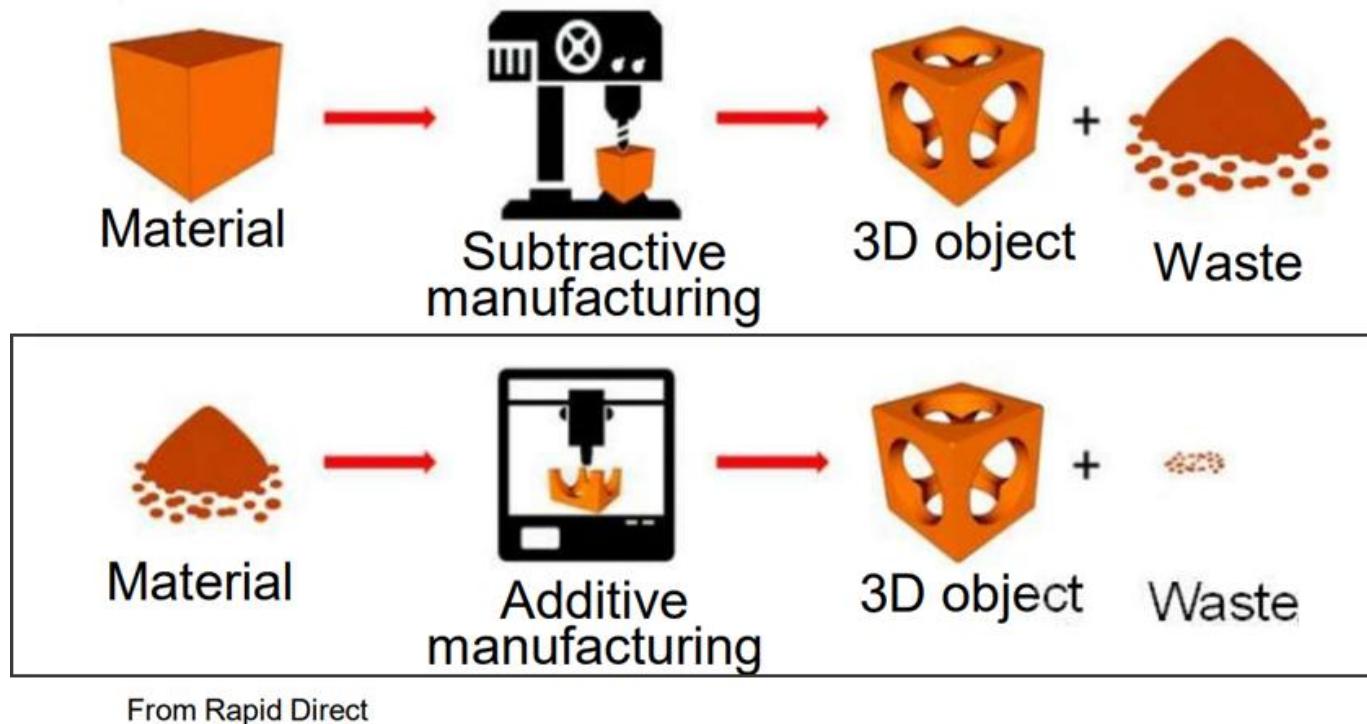
## TABLE DES MATIERES

- 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D
- 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique
  - Exemples concrets de médicaments déjà imprimés
  - Avantages par rapport aux méthodes de production conventionnelles :
- 3) Impression 3D pour préparations magistrales
  - o Dosage précis et ajusté.
  - o Formulation personnalisée.
  - o Libération contrôlée des principes actifs.
  - o Réduction du gaspillage.
  - o Cas cliniques
- 4) Aspects réglementaires et législatifs
- 5) Perspectives

# 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D

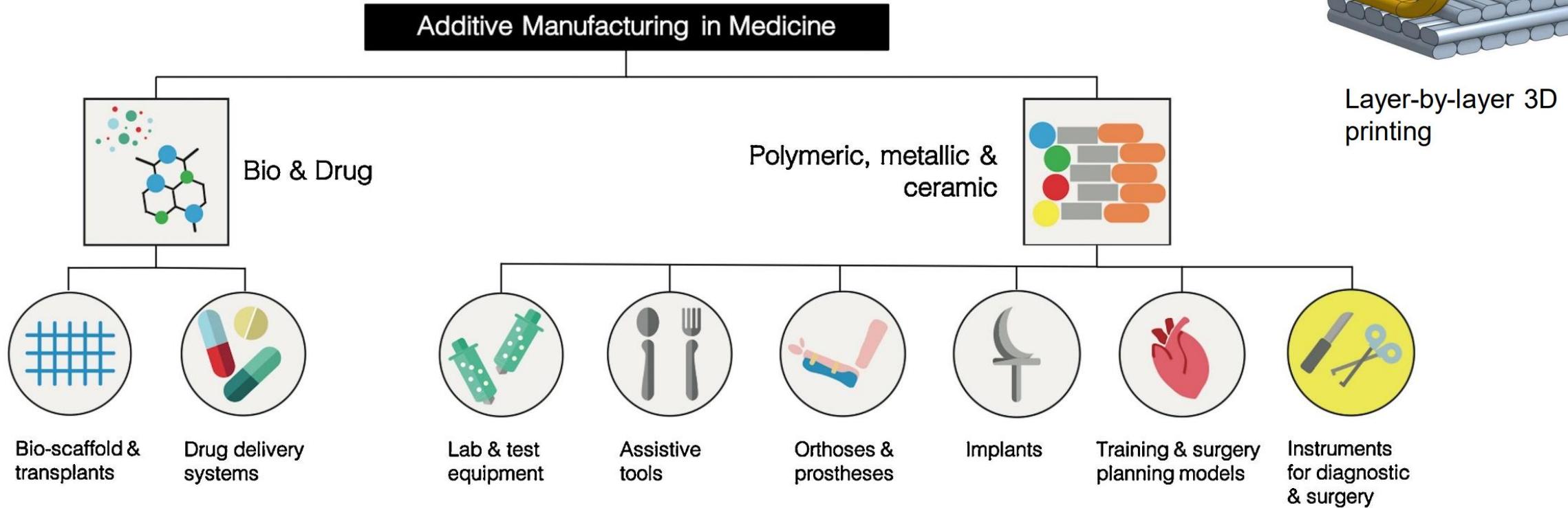
## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D

- Impression 3D = Additive manufacturing



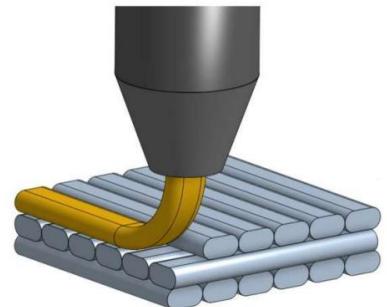
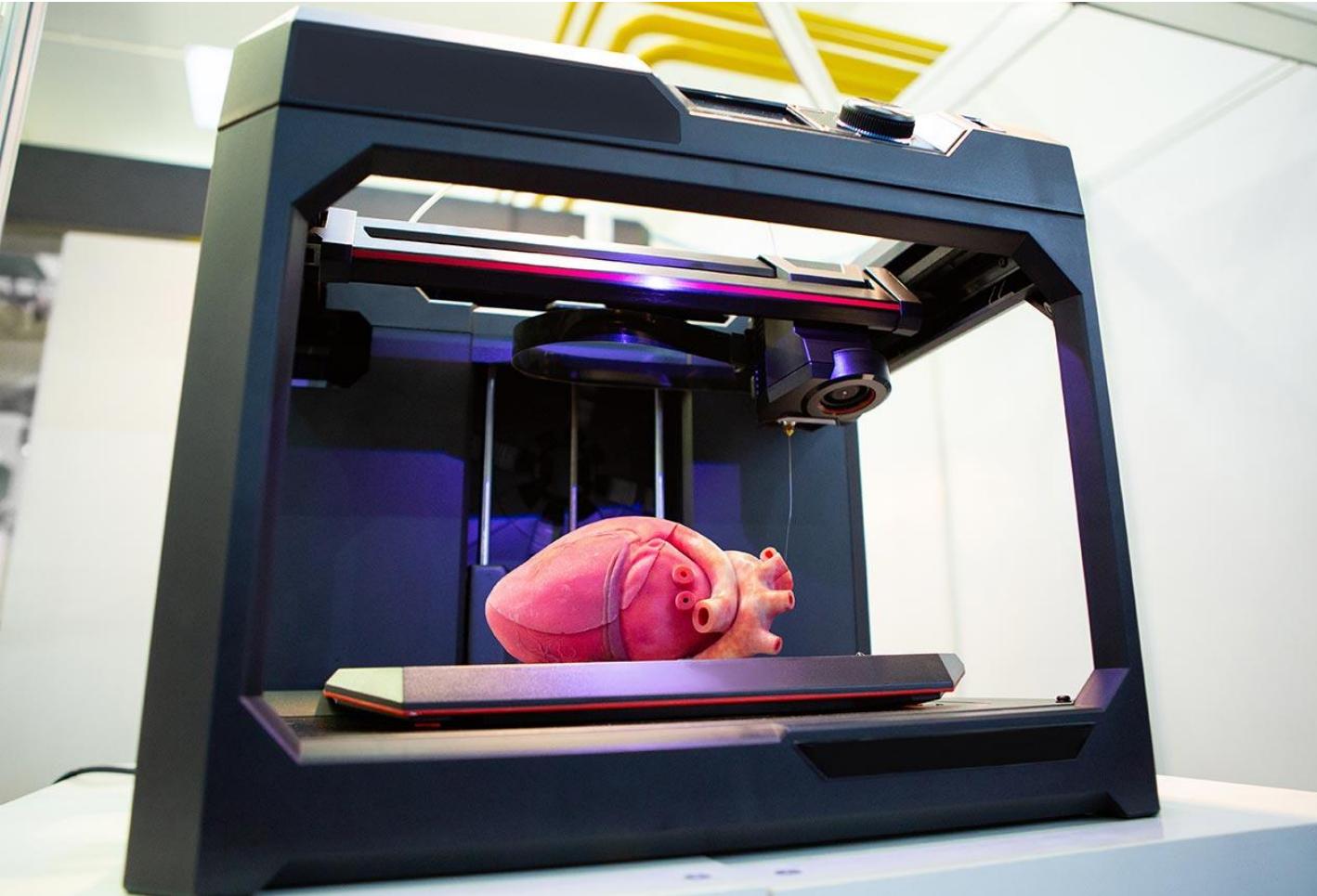
Layer-by-layer 3D printing

## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



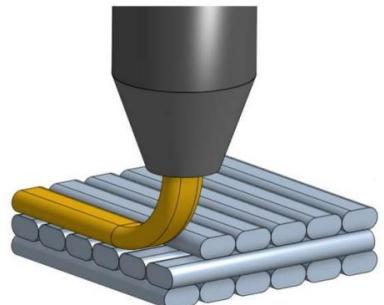
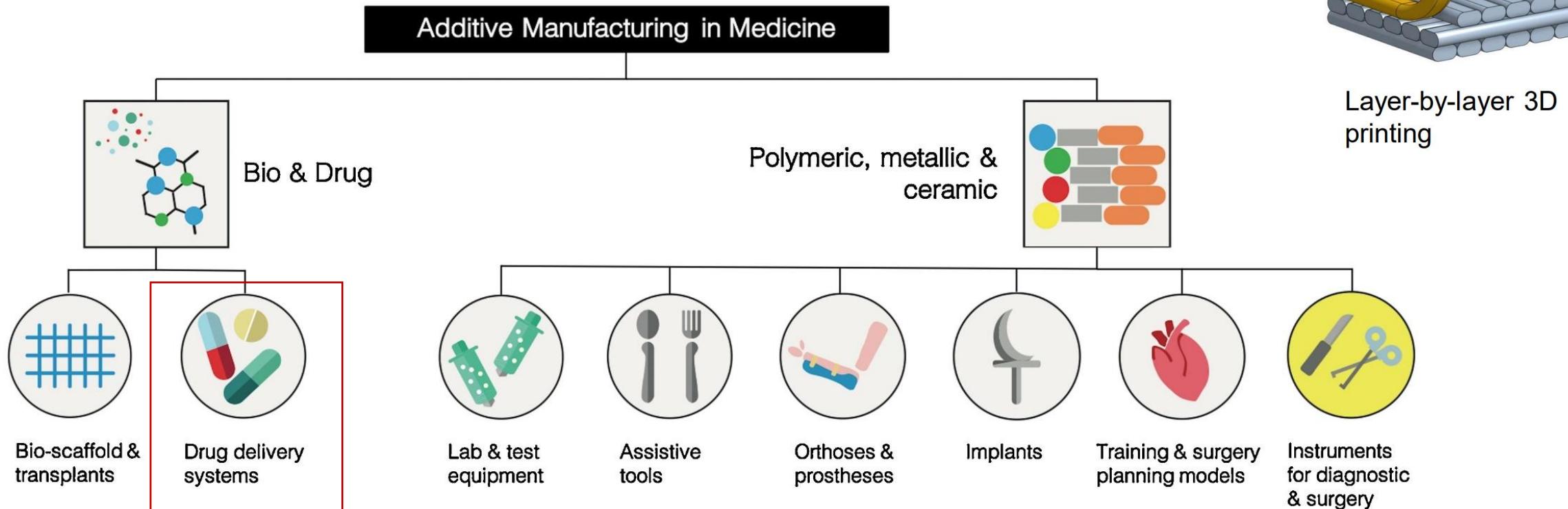
Culmone, C. Additive manufacturing of medical instruments: A state-of-the-art review. *Additive manufacturing*. 2019

## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



Layer-by-layer 3D  
printing

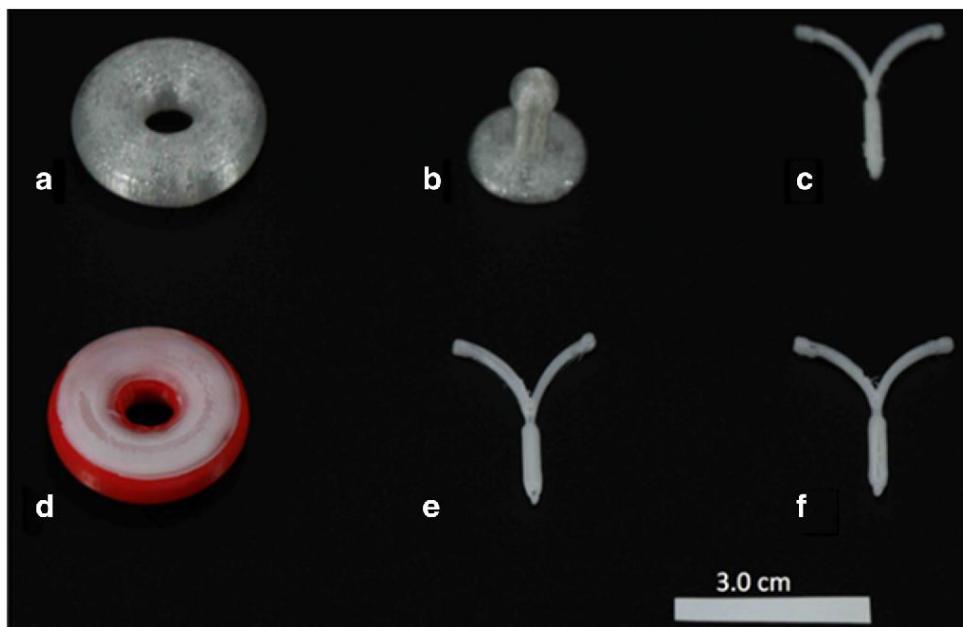
## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



Layer-by-layer 3D printing

Culmone, C. Additive manufacturing of medical instruments: A state-of-the-art review. *Additive manufacturing*. 2019

## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



**Fig. 4.** 3D printed constructs: **a** Control donut-shaped pessary; **b** Control Gellhorn-shaped pessary;



## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



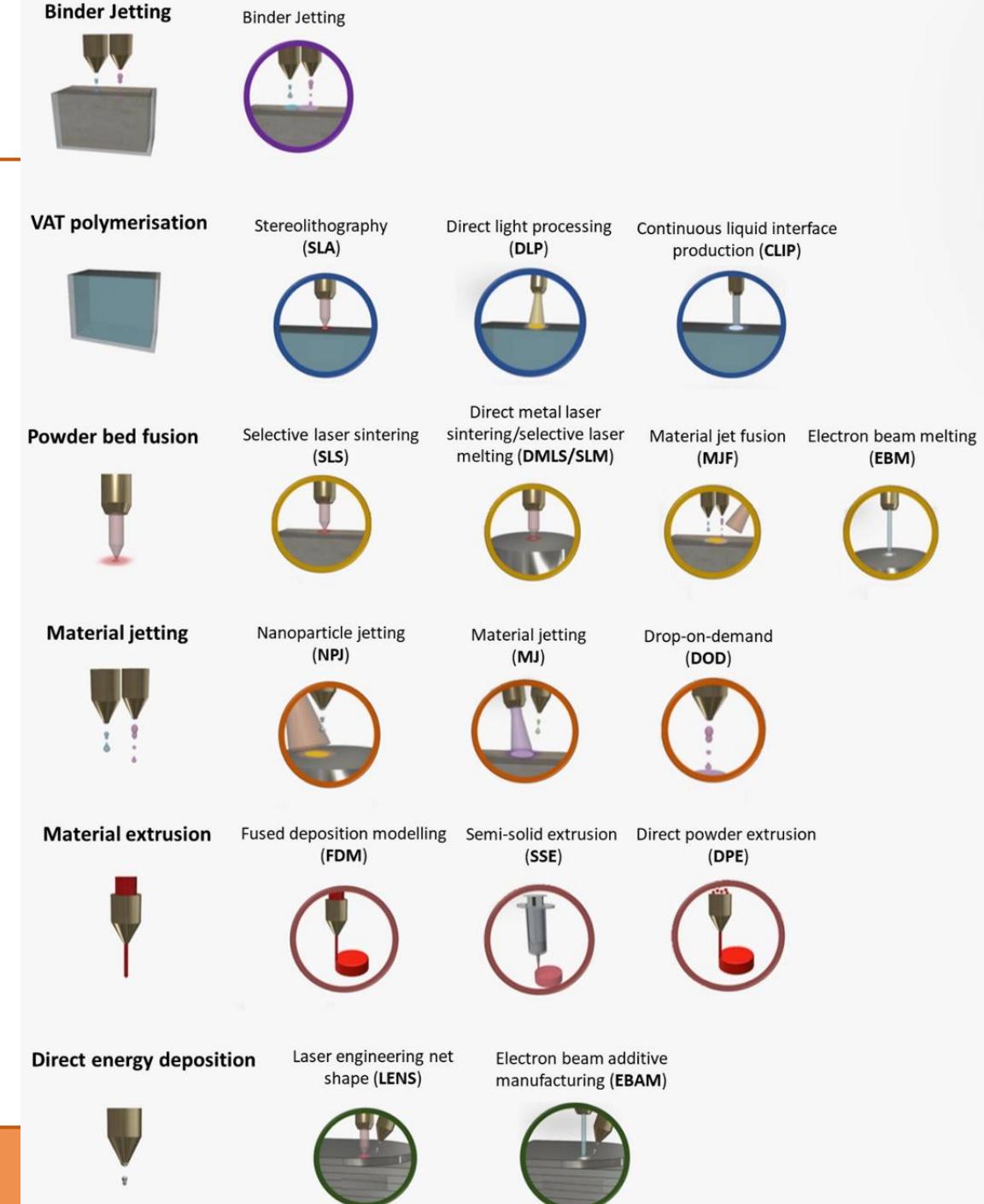
*Formes produites au LTPB par impression de type FDM*

## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D

- Binder jetting
- Polymerisation (SLA)
- Powder bed fusion (SLS)
- Material extrusion (FDM - SSE - DPE)

Goyanes, A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. ADDR. 2021

→ Certaines technologies utilisées au niveau industriel, d'autres *Point of care (POC) manufacturing*



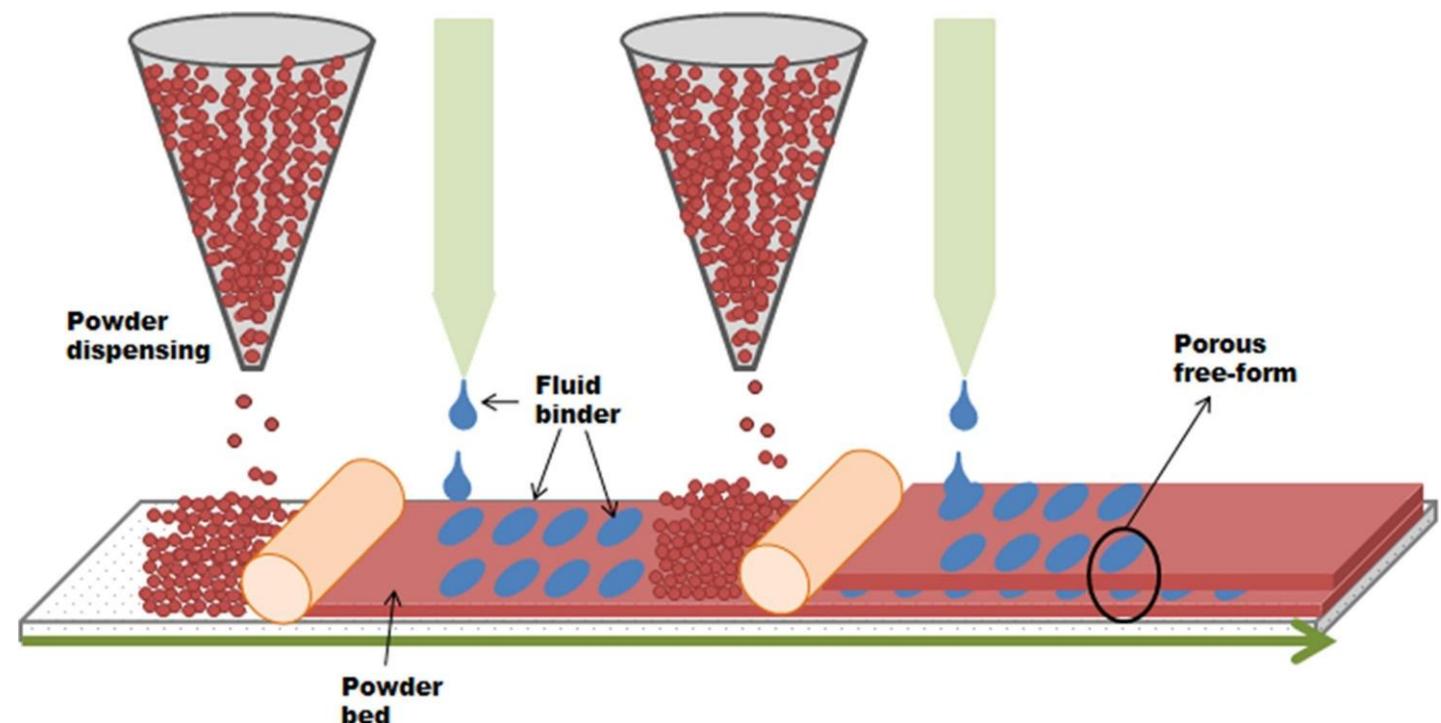
## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

- Binder jetting = impression sur lit de poudre

→ Utilisation industrielle

### SOLIDIFICATION de POUDRE



Jennotte, O. Koch, N. Lechanteur, A. Evrard, B. International Journal of Pharmaceutics. 2020

## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

- Binder jetting = impression sur lit de poudre (2015)



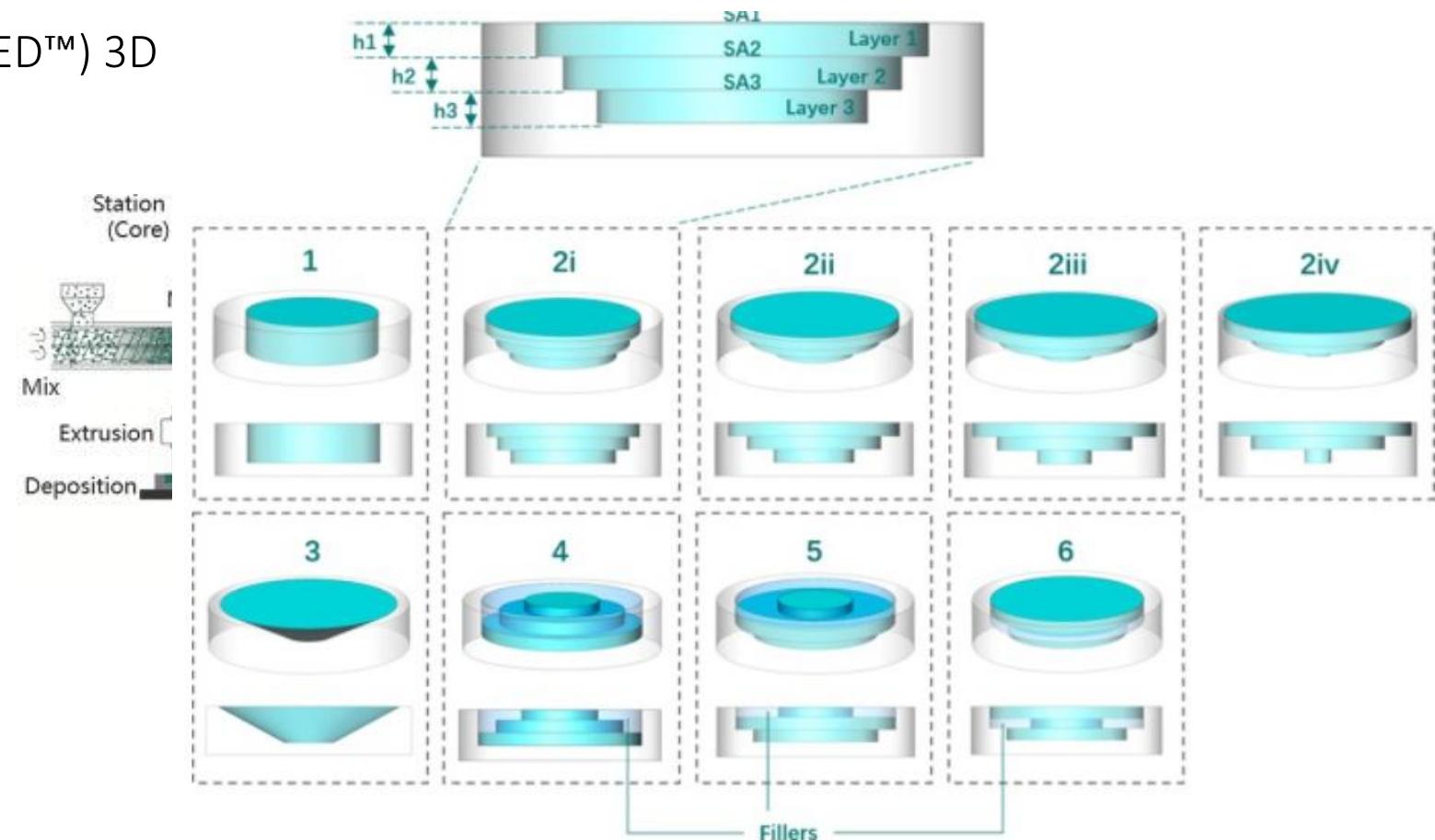
- *Traitements de l'épilepsie*





## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

- Melt extrusion deposition (MED™) 3D



## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

- Rapide
  - Production à grande échelle
  - Formes innovantes / inédites
  - Production industrielle
- Déchets à recycler
  - Equipement très coûteux
  - Pas/peu adaptées pour les préparations magistrales



### 3) Impression 3D pour préparations magistrales

### 3) Personnalisation des traitements

Des exceptions de devoir disposer d'une AMM existent:

→ La préparation magistrale : médicament préparé pour un patient spécifique. Lot n=1

- Production locale, uniquement par les pharmaciens (d'officine ouverte au public ou hospitaliers)
- Selon un système de qualité (Guide BPPO ou PIC/S)
- Seuil minimal de Contrôle et d'Assurance Qualité. Certaine liberté de mise en oeuvre.
- Sur prescription ou pas
- Remboursé ou pas

**Toutes les pharmacies (d'officine et hospitalière) font des préparations magistrales quotidiennement !**

En Belgique, en remboursé, plus que 80 millions d'euro en 2024 en pharmacie ouverte au public



### 3) Personnalisation des traitements

En pharmacie, la production de forme solide orale : *manual capsule filling is the golden standard*



- Matières premières (principes actifs et excipients) réglementées
- Processus chronophage

### 3) Personnalisation des traitements

Brevet de gélulier date de 1906 – sans innovation profonde

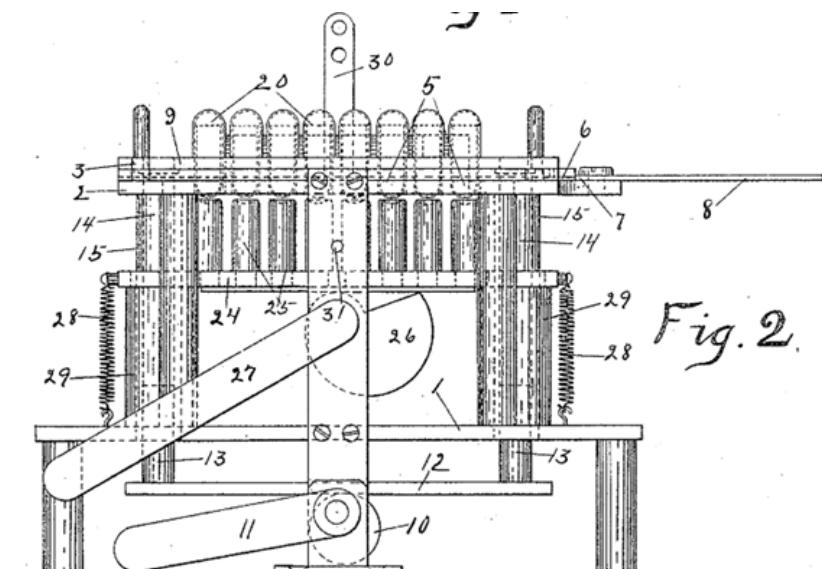
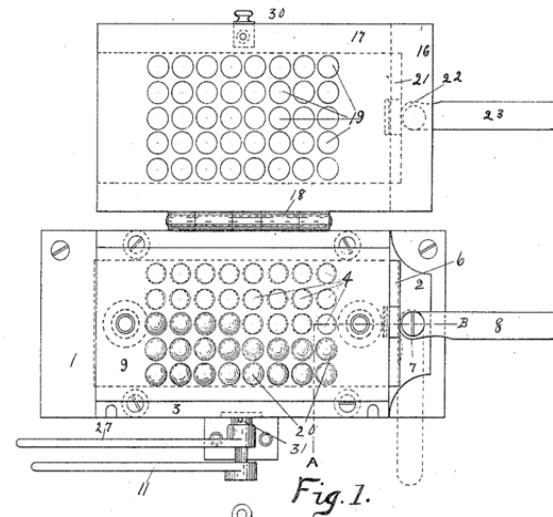


No. 803,145.

PATENTED OCT. 31, 1905.

B. T. WINCHESTER.  
MACHINE FOR REMOVING AND PUTTING ON THE TOPS OF CAPSULES.  
APPLICATION FILED DEC. 1, 1903.

2 SHEETS—SHEET 1.



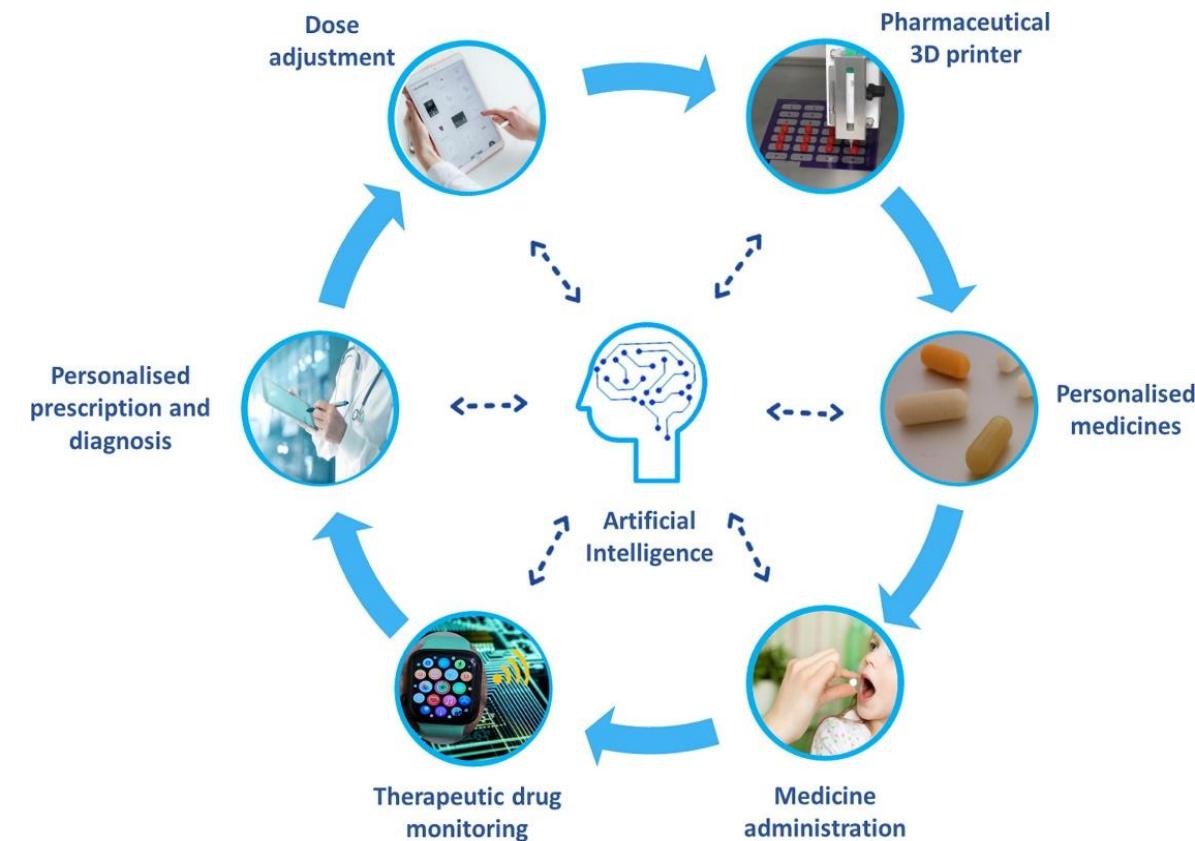
Witnesses:  
S. Gordon Hopkins  
James G. Lewis

Benjamin Franklin Winchester Inventor  
Per  
William Wesley Farney Attorney

## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

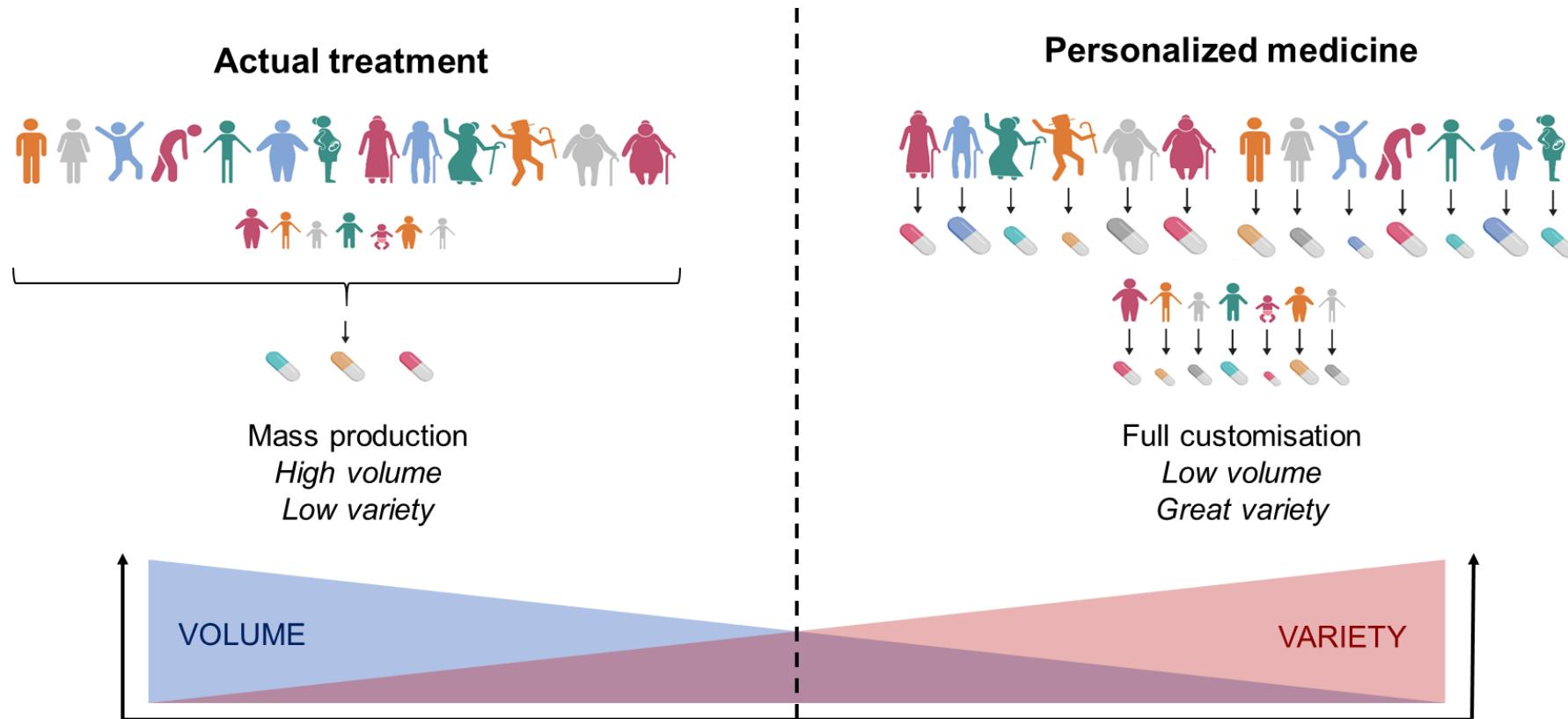
### - MEDECINE PERSONNALISEE

- La personnalisation d'un traitement est un élément prédicteur de :
- L'adhérence au traitement
  - La réduction d'effet secondaire des traitements
  - L'efficacité du traitement



## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

- MEDECINE PERSONNALISEE:



Patients vulnérables: populations pédiatriques et gériatriques

## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

- Mais pas seulement:
  - o De plus en plus d'indisponibilités et arrêts de commercialisation (*medecine shortages*)
  - o Minimiser l'impact environnemental de nos interventions (éviter **gaspillage**)



**Community pharmacy**



**Hospital pharmacy**

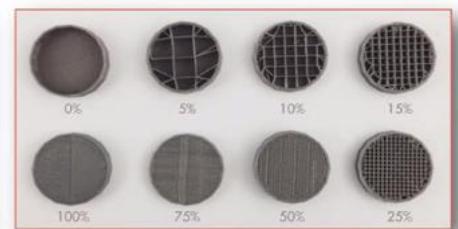
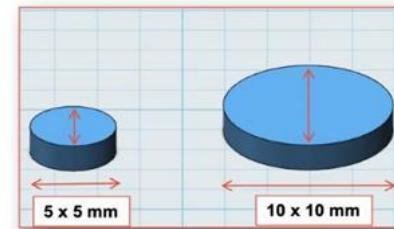


## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

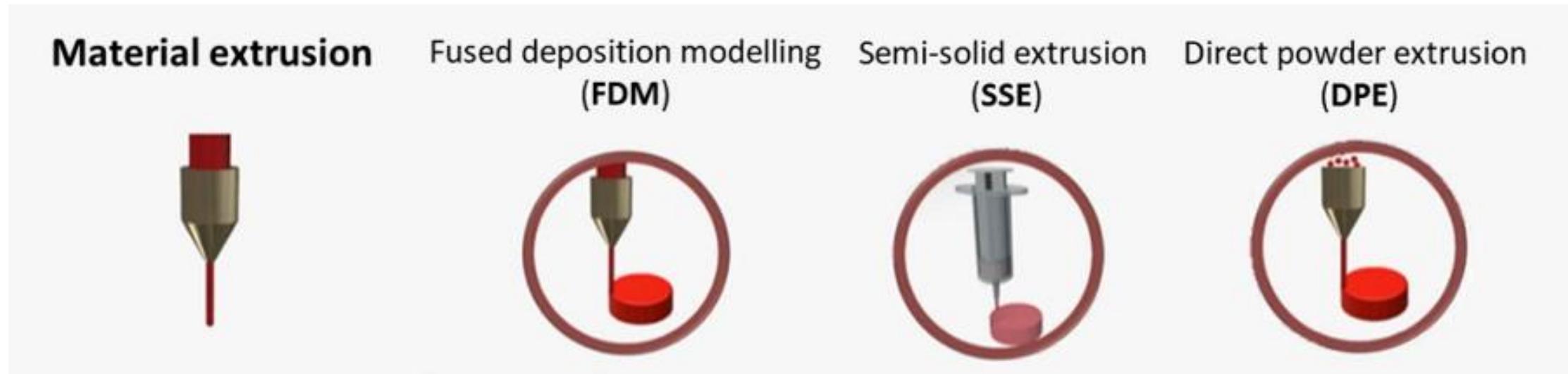
- Nouvelles possibilités de caractériser le patient
  - o Pharmacogenomics
  - o Préférences du patient
  - o Connected devices (suivi thérapeutique)
- Assurance Qualité du processus de fabrication
- Manque de personnel !!

## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

- **Formulations polyvalentes:**
  - Libération immédiate/prolongée
- **Flexibilité des doses** (adaptées par la taille)
- **Impression relativement rapide**
- **Qualité élevée**
- **Impression du nombre exact de formes** (diminution des déchets)
- **Gain de temps pour les préparateurs**
- **Polypills** (plusieurs actifs dans une forme)
- **Faire face aux pénuries de spécialités**

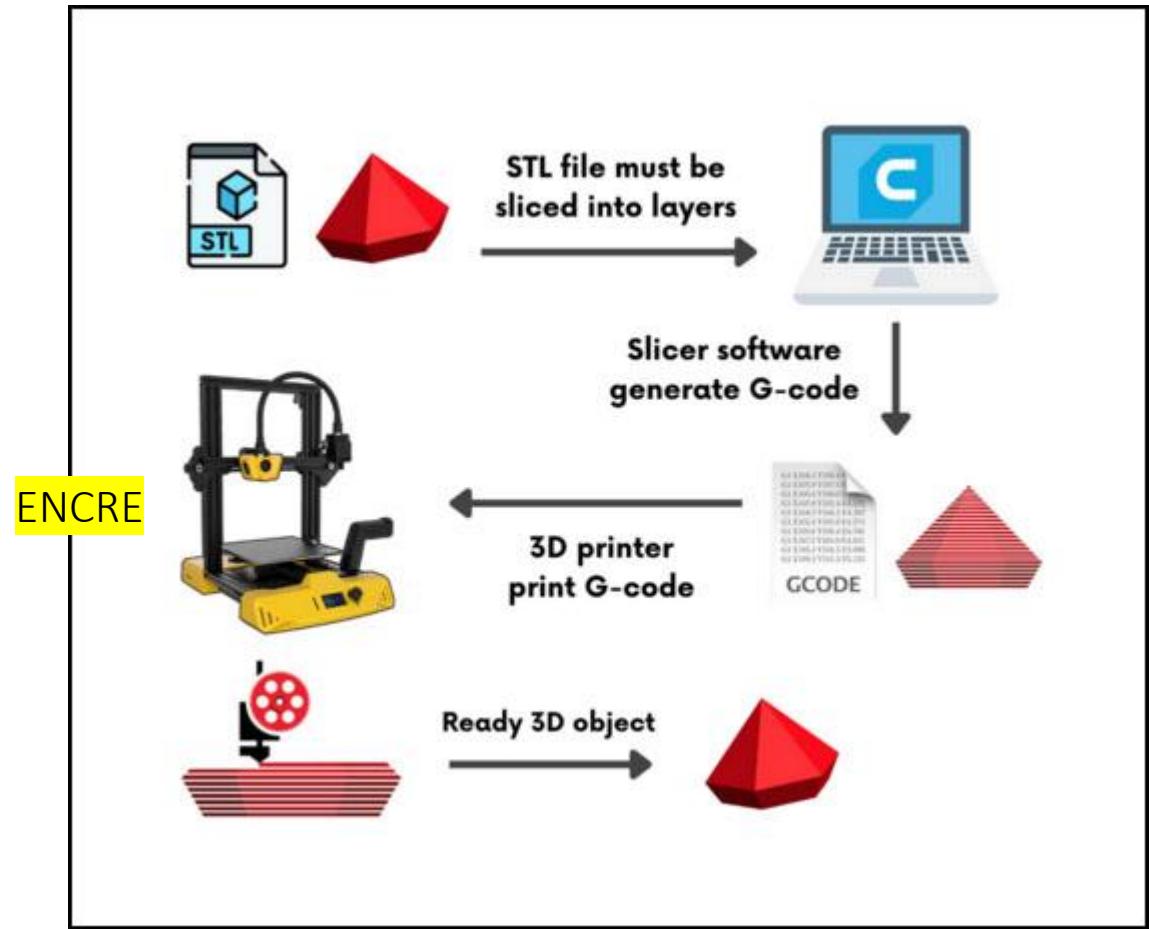


- Quelles sont les technologies d'impression 3D adaptées pour produire des préparations magistrales ?



- “Encres” = matières différentes

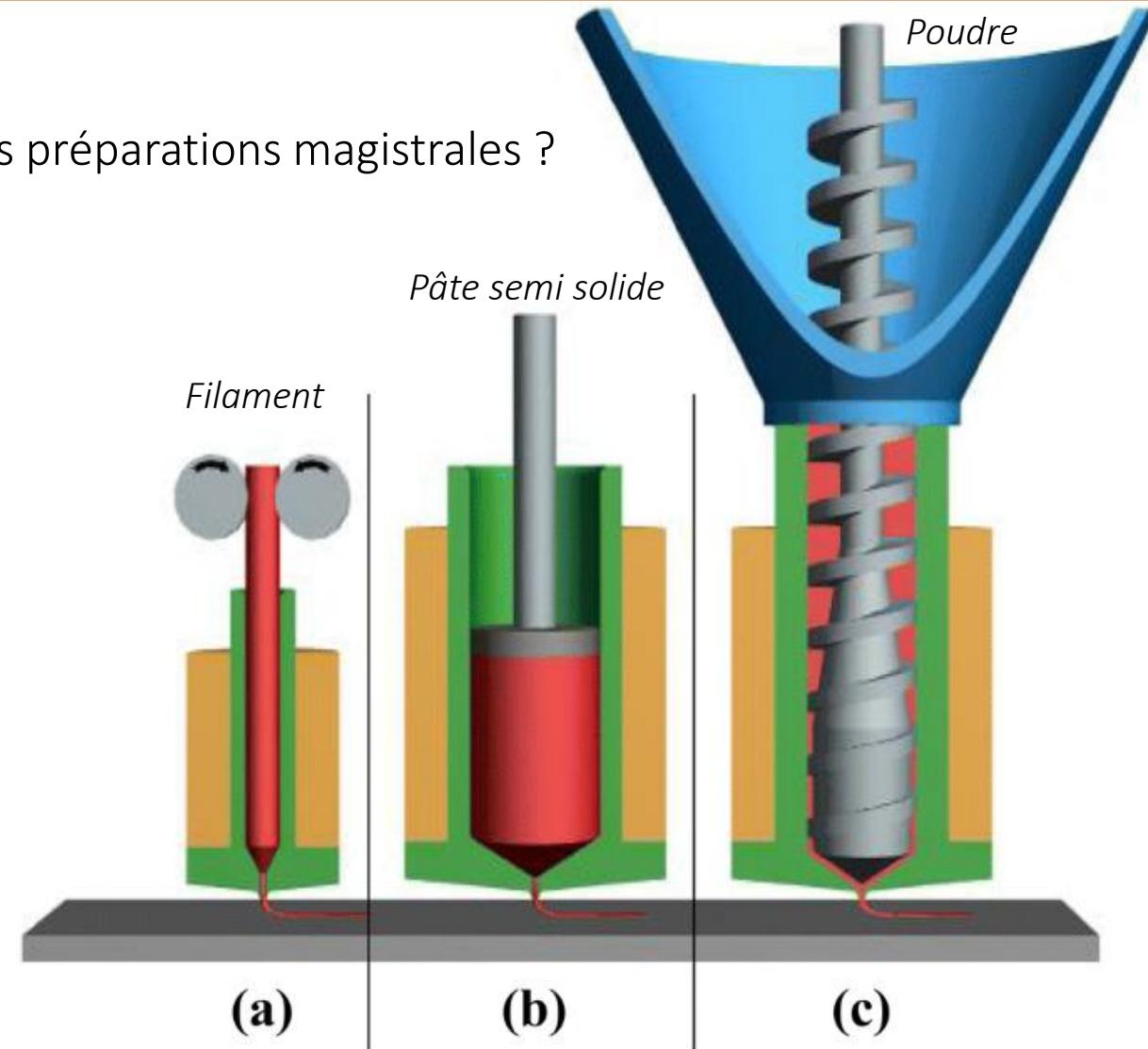
## Principe général d'impression 3D



- Quelles sont les technologies adaptées pour produire des préparations magistrales ?

- “Encres” = matières différentes

FDM (a) – SSE (b) – DPE (c)

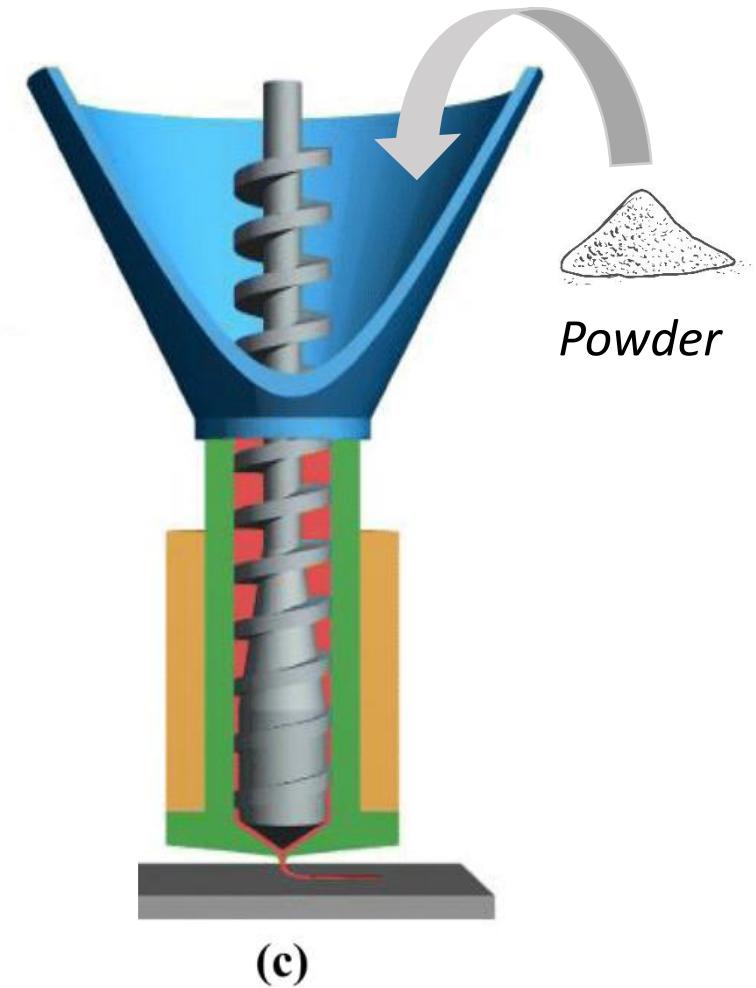


Impression directe de poudres

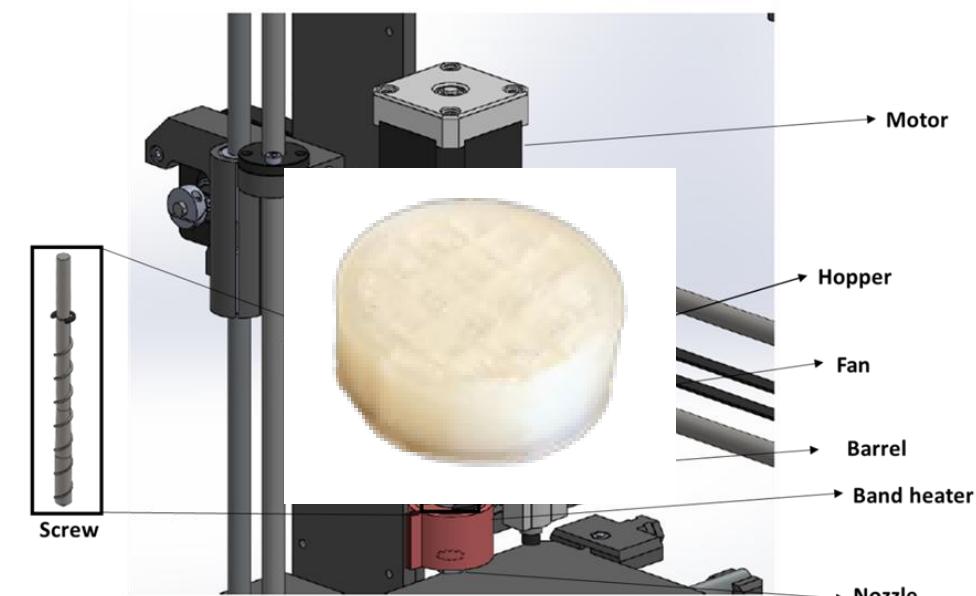
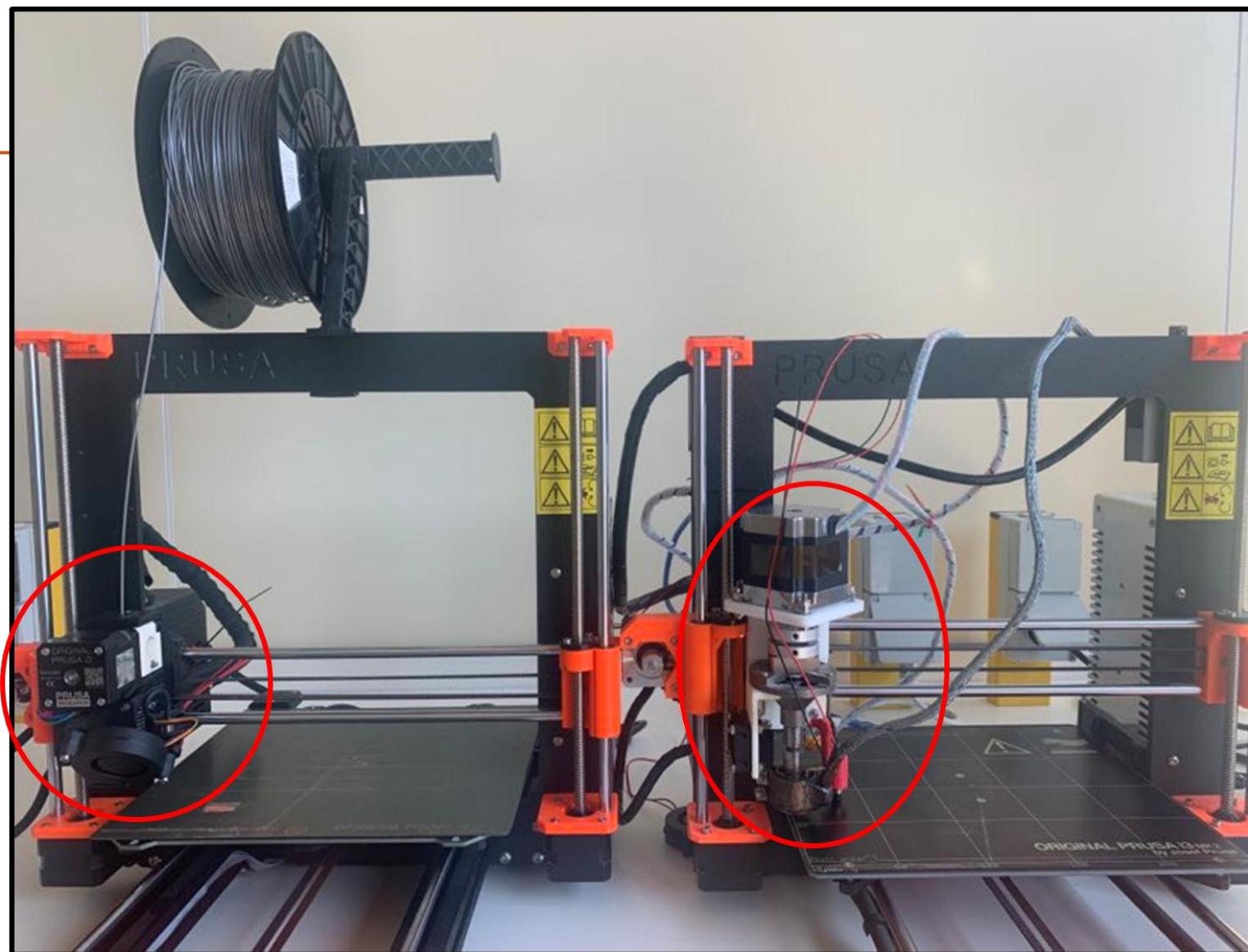
## DPE

- Une seule zone de chauffe
- Production de formes à libération immédiate ou prolongée

- Petite production (petite quantité de poudre dans la trémie)
- Complexité de nettoyage
- Problème d'écoulement des poudres
- Mélange réalisé POC
- Équipement non disponible/adapté



Feasibility Study of the Use of a Homemade Direct Powder Extrusion Printer to Manufacture Printed Tablets with an Immediate Release of Cannabidiol. Olivier Jannotte, et al. IJP. 2023



Feasibility Study of the Use of a Homemade Direct Powder Extrusion Printer to Manufacture Printed Tablets with an Immediate Release of Cannabidiol. Olivier Jennotte, et al. IJP. 2023

Extrusion semi-solide

## SSE

- Faible température
  - Production de formes à libération immédiate / gummies
- 
- Petite production (faible volume de la seringue 20ml)
  - Précision d'impression
  - Etape de séchage ± longue
  - Formes à libération prolongée compliquée
  - Préparation de la pâte et remplissage seringue non aisés

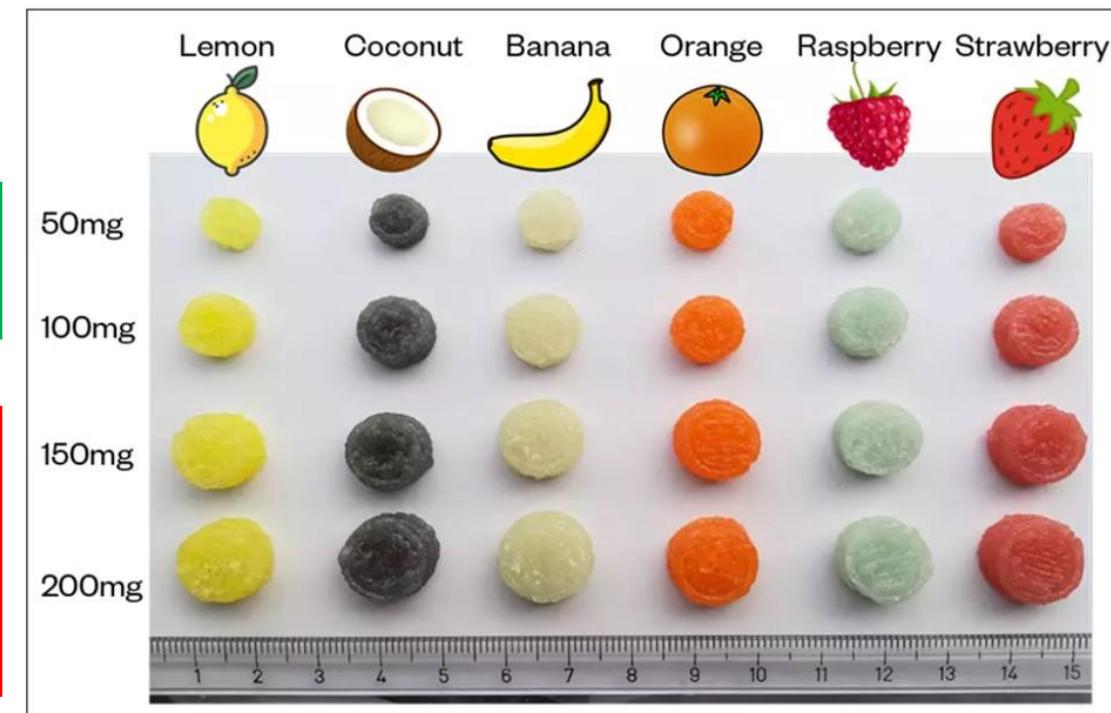


Figure 2: Chewable printlets in different flavours, colours and with different doses of isoleucine for the world-first clinical study using 3D printed chewable tablets to treat children with maple syrup urine disease (71, 72)

Encres prêtes à l'emploi non disponibles !



## Extrusion semi-solide SSE

- Exemple clinique: Gustave Roussy, Paris, France

Villejuif, le 11 février 2025

### Améliorer les traitements pédiatriques grâce à l'impression 3D

En cancérologie, le manque de médicaments spécifiquement adaptés aux enfants constitue un véritable défi, car il peut être responsable de mésusage ou encore d'une mauvaise observance. À l'occasion de la Journée internationale des cancers de l'enfant, qui touchent chaque année 2 500 enfants et adolescents en France, Gustave Roussy met en avant son engagement pour une plus grande accessibilité des traitements adaptés. Depuis 2021, deux imprimantes 3D sont utilisées à l'Institut dans ce sens.



Parfois trop amers, difficiles à avaler ou avec un dosage inappropriate, le format des traitements prescrits chez les enfants et adolescents atteints de cancer peut être non adapté à leur public. Une problématique loin d'être anodine, puisqu'elle peut déboucher sur des mésusages au quotidien et altérer l'efficacité des principes actifs prescrits.

#### Un antibiotique pédiatrique sous forme de gummies

Parmi les projets en développement, les pharmaciens de l'Institut finalisent actuellement la déclinaison en gomme à mâcher mentholée d'un antibiotique que reçoivent durant toute la durée de leur traitement les jeunes patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

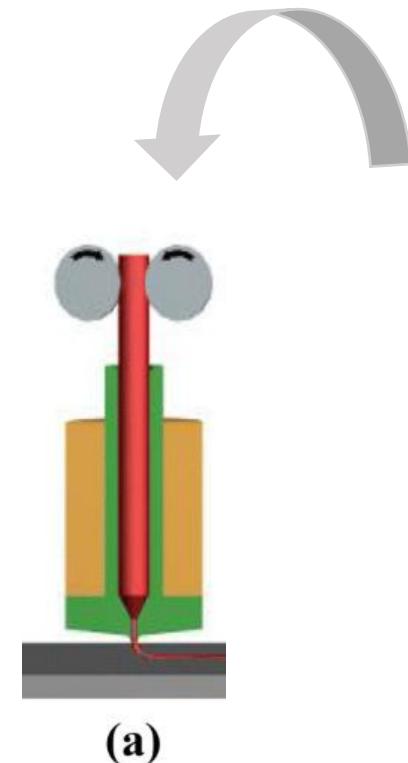
*« La forme buvable de ce traitement, utilisé pour prévenir les effets indésirables de la chimiothérapie, suscitait un rejet important par son amertume auprès des jeunes patients. L'impression 3D nous a permis de changer le goût et la texture de ce médicament, mais aussi sa forme, afin de renforcer son observance », explique le Dr Samuel Abbou, onco-pédiatre à Gustave Roussy.*

Modélisation par dépôt fondu

# FDM

- Impression rapide en séquence
- Dose flexible et précise
- Reproductibilité
- Production de formes à libération immédiate / prolongée
- Polypills
- Equipement facile d'utilisation

- Préparation du filament
- Température utilisée
- Equipements disponibles



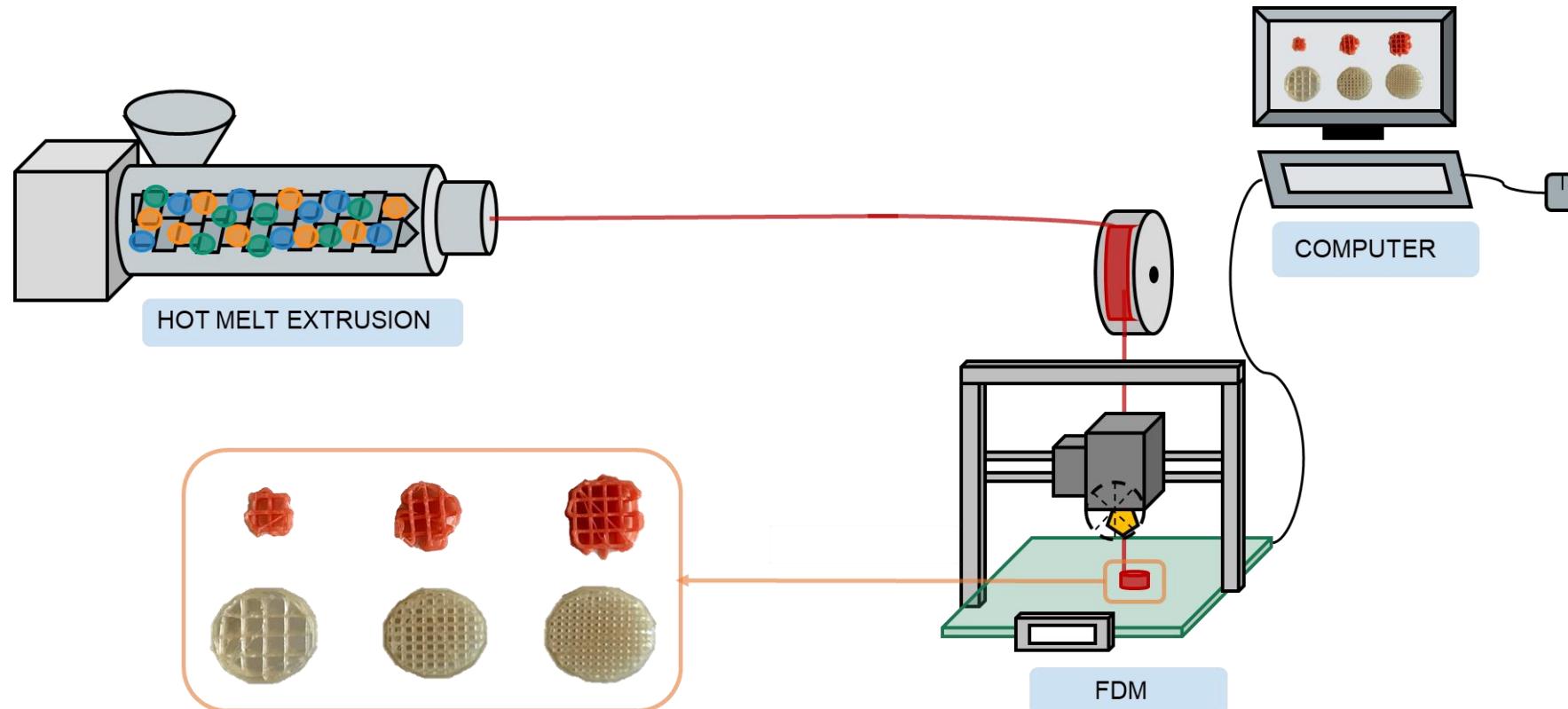
*Bobine de filament*

*Préparation du filament ?*

# Filament upload

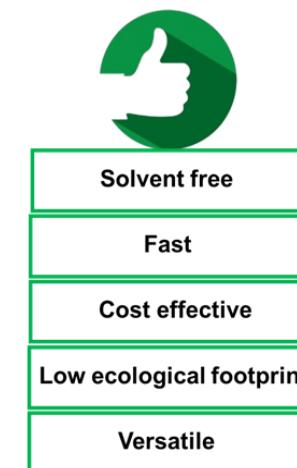
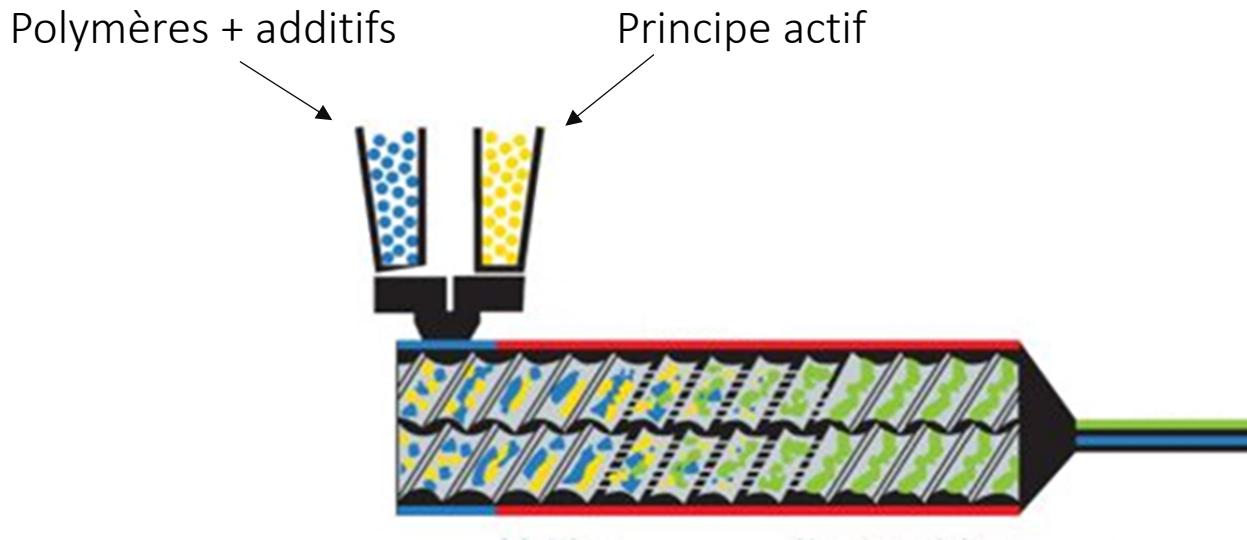
Production de filaments par extrusion à chaud pour imprimante FDM

EXTRUSION à CHAUD – hot melt extrusion (HME)



## Production de filaments par extrusion à chaud pour imprimante FDM

### EXTRUSION A CHAUD – Hot Melt Extrusion (HME)



**PRODUCTION INDUSTRIELLE**

# Préparation du mélange de poudre

## Production de filaments par extrusion à chaud pour imprimante FDM

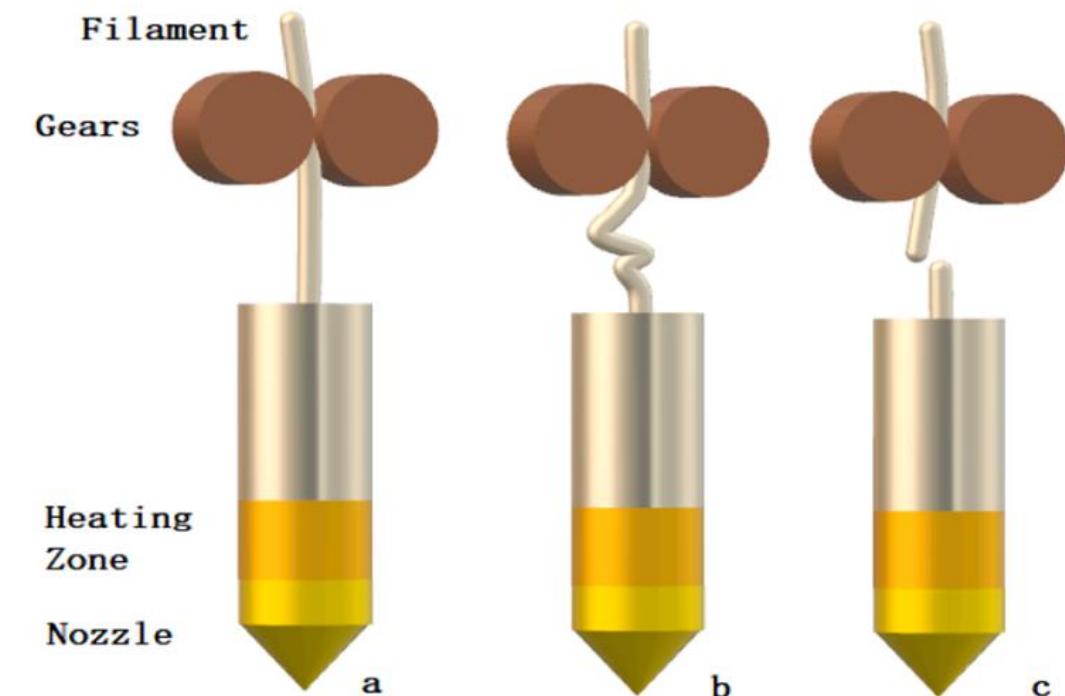
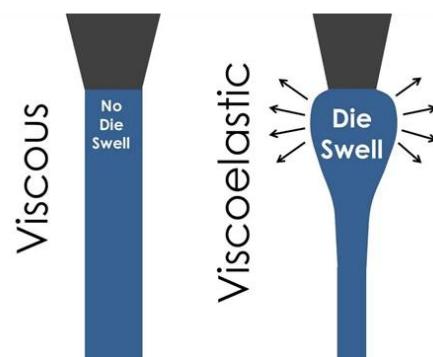
## PRODUCTION INDUSTRIELLE

### EXTRUSION A CHAUD – Hot Melt Extrusion (HME)



Die

- Diamètre filament (1.75mm)
- Propriétés thermiques
- Propriétés mécaniques
- Propriétés rhéologiques



# Cas cliniques

## LOW DOSE CORTICOSTEROIDS

Dexamethasone (1-40mg)  
Beclomethasone dipropionate (0,5-1mg)  
Fludrocortisone (0,005-0,1mg)  
Fludrocortisone acéate (0,005-1mg)  
**Hydrocortisone** (2-10mg)  
Prednisolone (2,5-5mg)  
Prednisone (5-10mg)  
Méthylprednisolone



Polypills possible

Enfants et adultes



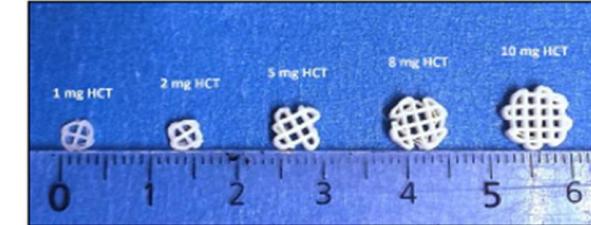
POC



Actuels traitements HCT:

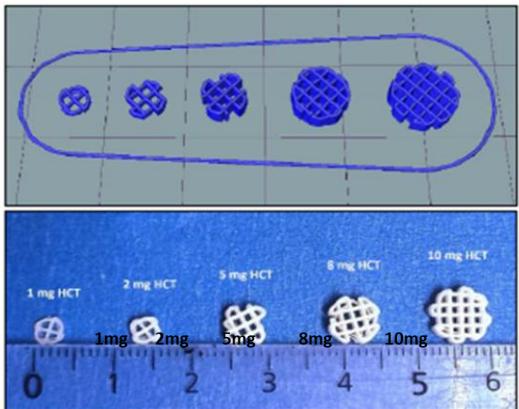
- Gélules non conformes
- Poudre dispersée
- Comprimé coupé
- Symptômes non contrôlés

~~Quality~~

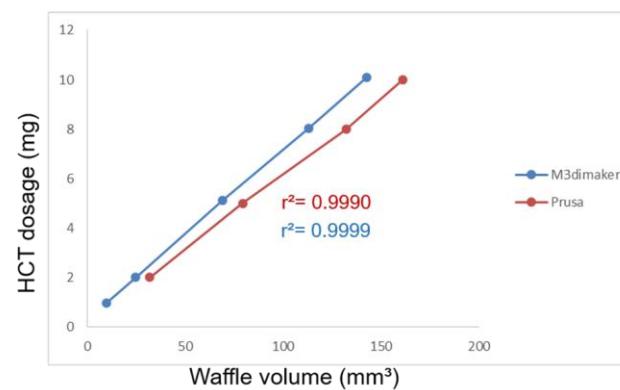


### **Avantages de ce traitement personnalisé à base d'hydrocortisone :**

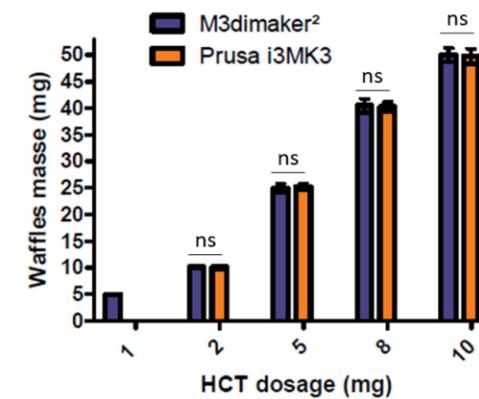
- Adapter la dose à la masse corporelle des enfants (par exemple 2,8 mg) avec une grande précision
- Uniformité précise du contenu (comparé aux gélules ou comprimés coupés)
- Formes croquées ou comprimés avalés
- Mini-comprimés
- Meilleur contrôle des symptômes
- Meilleure acceptabilité
- Meilleure observance du traitement
- Forme adaptable, couleur adaptable, goût adapté



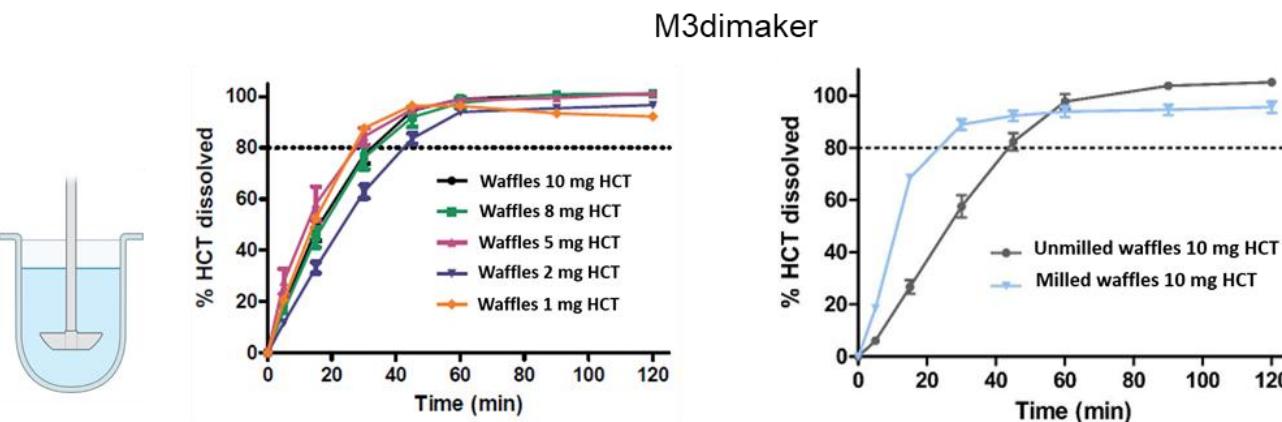
**Figure 1:** stl. file of waffles with HCT dosages of 1, 2, 5, 8 and 10 mg (above) and the respective printed waffles (down).



**Figure 2:** Volume/HCT dosage correlation for waffles printed by M3dimaker (blue) and by Prusa (red).



**Figure 3:** Mass ( $\pm$  SD ( $n=20$ )) of waffles containing 2, 5, 8 and 10 mg of HCT (Prusa) and 1, 2, 5, 8 and 10 mg of HCT (M3dimaker).



**QC**  
Hydrocortisone content  
Impurities  
Mass uniformity  
Hardness  
Tensile strength



Uncoated tablet (Morlo. Phar. Eur)

## SEVRAGES

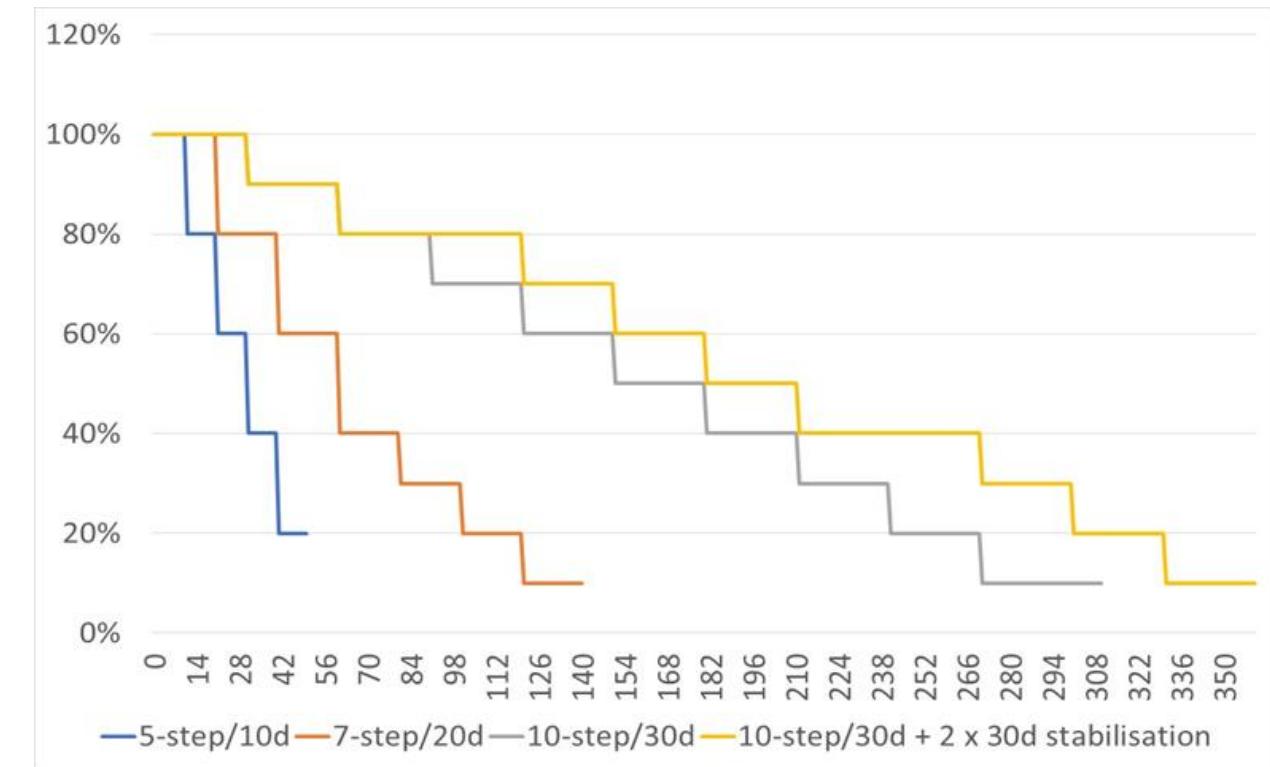
Venlafaxine

Fluoxétine

Benzodiazépines:

- Alprazolam
- Diazepam
- Lormétazepam
- Larozepam
- Zolpiden
- ....

## Quelques exemples cliniques : Sevrage (diminution progressive des doses)



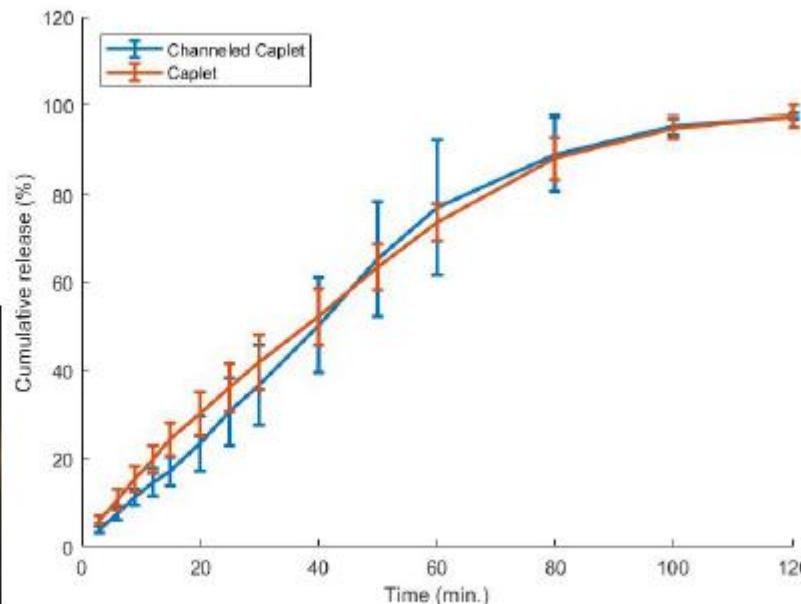
Service qui cadre bien dans le rôle évolutif du pharmacien !

## Quelques exemples cliniques : Sevrage (diminution progressive des doses)

FDM



(a)



(b)

Henry, S.; De Vadder, L.; Decorte, M.; Francia, S.; Van Steenkiste, M.; Saevels, J.; Vanhoorne, V.; Vervaet, C. Development of a 3D-Printed Dosing Platform to Aid in Zolpidem Withdrawal Therapy. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1684.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101684>

## Quelques exemples cliniques : **Libération prolongée**

Cancer du sein hormono-dépendant (traitement à base d'hormonothérapie comme le tamoxifene ou le letrozole):

- effet indésirable : troubles muscolo-squelettique, de bouffée de chaleur..
- antidépresseurs préviennent ces effets indésirables.
- nécessité: forme à libération prolongée de **venlafaxine**

## Quelques exemples cliniques : Polypills

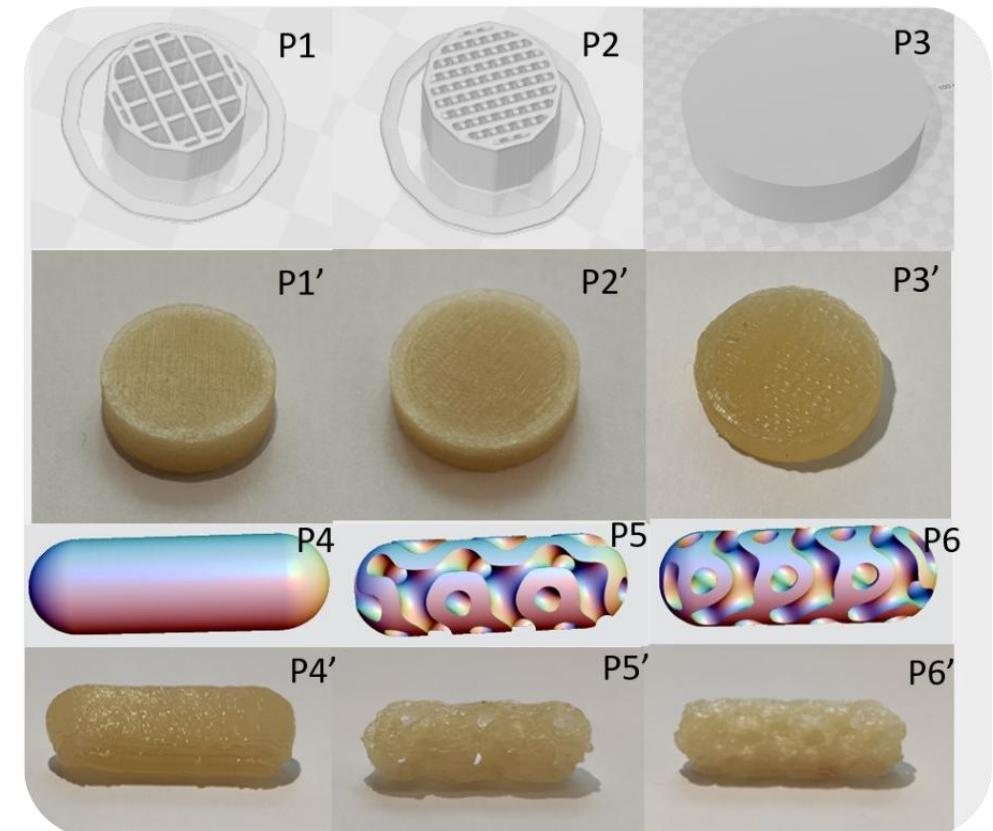


Robles-Martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Telford, R.; Basit, A.W.; Gaisford, S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 274.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>

## Quelques exemples cliniques : Formulation inédite

Eudragit® EPO/Polyox® N10/cannabidiol (72/18/10)

Cannabidiol en forme orale solide



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Utilisation de l'impression 3D pour réaliser des préparations magistrales

Quels sont les aspects régulatoires à considérer ?



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"

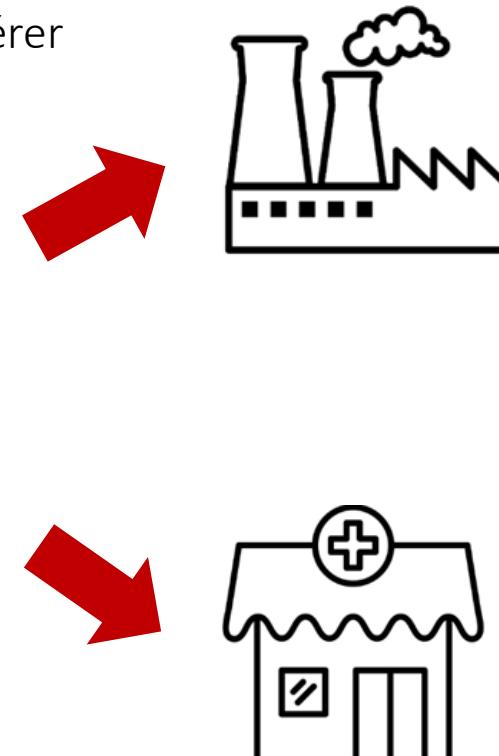


"Machines"



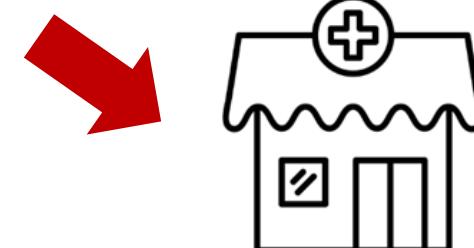
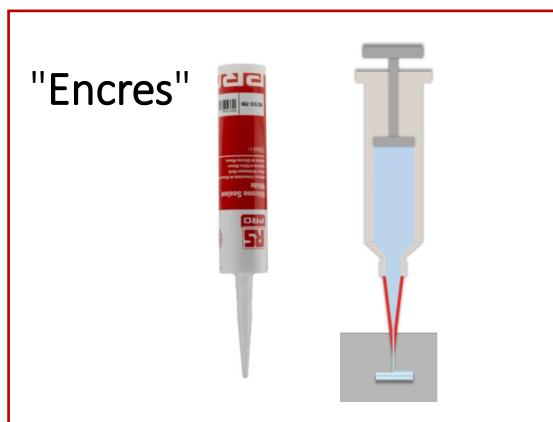
## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

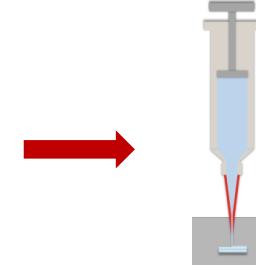


## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



Mélange excipients/API

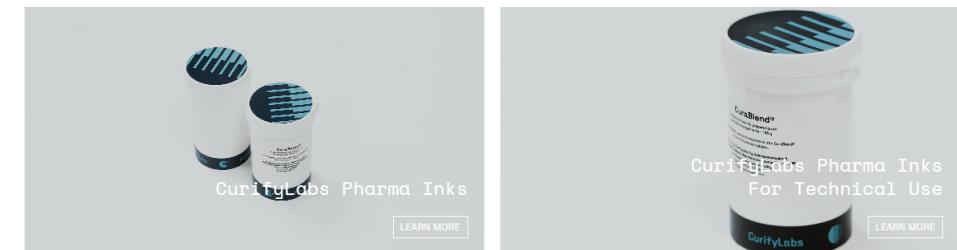
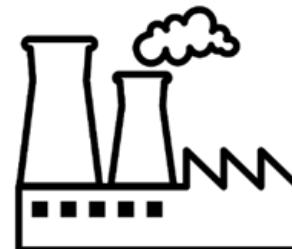
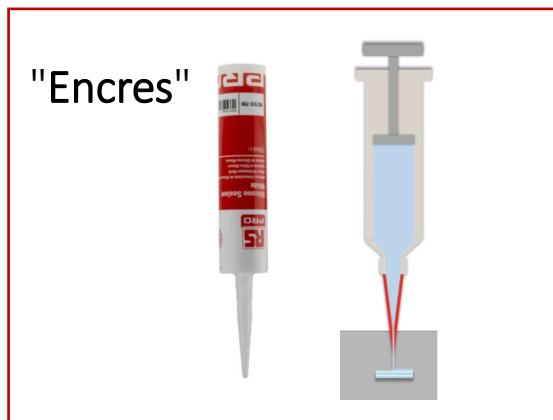


Remplissage seringue



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

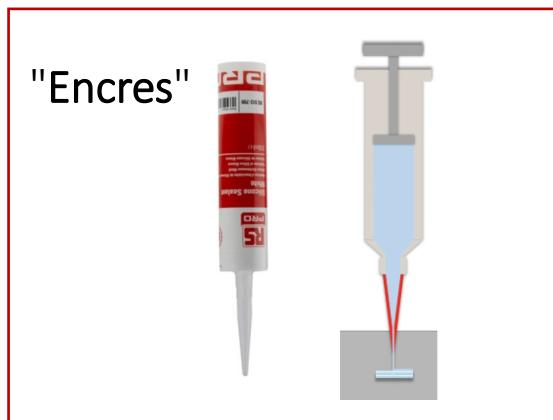


Réhydratation + ajout API

Remplissage seringue

## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

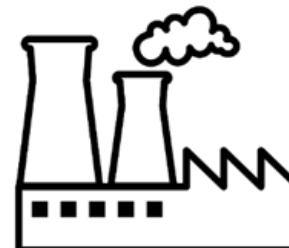


Seringues pré-remplies X



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

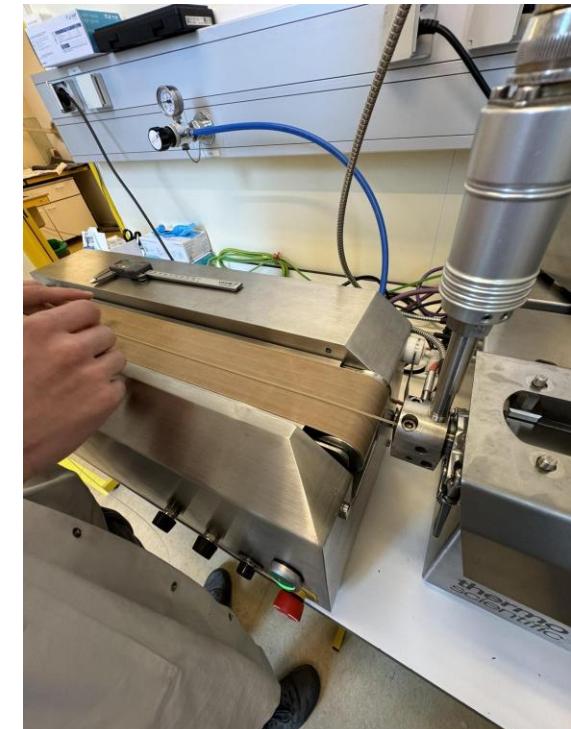
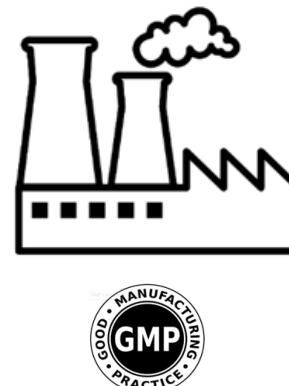
Différents aspects à considérer



X

## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



Notre laboratoire est expert dans la production de filaments chargés



Win4SpinOff program



Project leader: Prof. Robin Crunenberg  
Product developer: Dr. Olivier Jennotte

Notre laboratoire est expert dans la production de filament

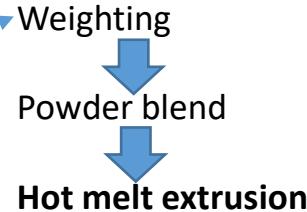
### Composition

API  
Polymers  
Plasticizer  
Filler  
Sweetener  
Flavor

*All approved for oral administration*

PATENT submitted

### Process



#### GMP Pharma11 ThermoScientific

- Gravimetric feeder (0,174km/h)
- Screws diameter: 11mm
- Die diameter: 1,75mm
- Screw speed: 50RPM
- Heating zones: 90-110-140-140-140-140-140-140°C
- Conveyor belt

### QC

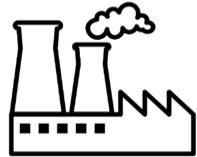
API content  
Impurities  
Flexibility  
Rigidity  
Diameter  
Imprimability (two FDM printers)  
Stability (different containers)



Notre laboratoire est expert dans la production de filament



HCT content (%)	Breaking force (N)	Break distance (mm)	Diameter (mm)
100.20 ± 0.83	8.69 ± 0.95	2.79 ± 0.54	1.70 – 1.80



GMP Inks manufacturing (pharmaceutical company)

## QC

API content  
Impurities  
Flexibility  
Rigidity  
Diameter  
Imprimability (two FDM printers)  
Stability (different containers)



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



GMP printer



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Machines"



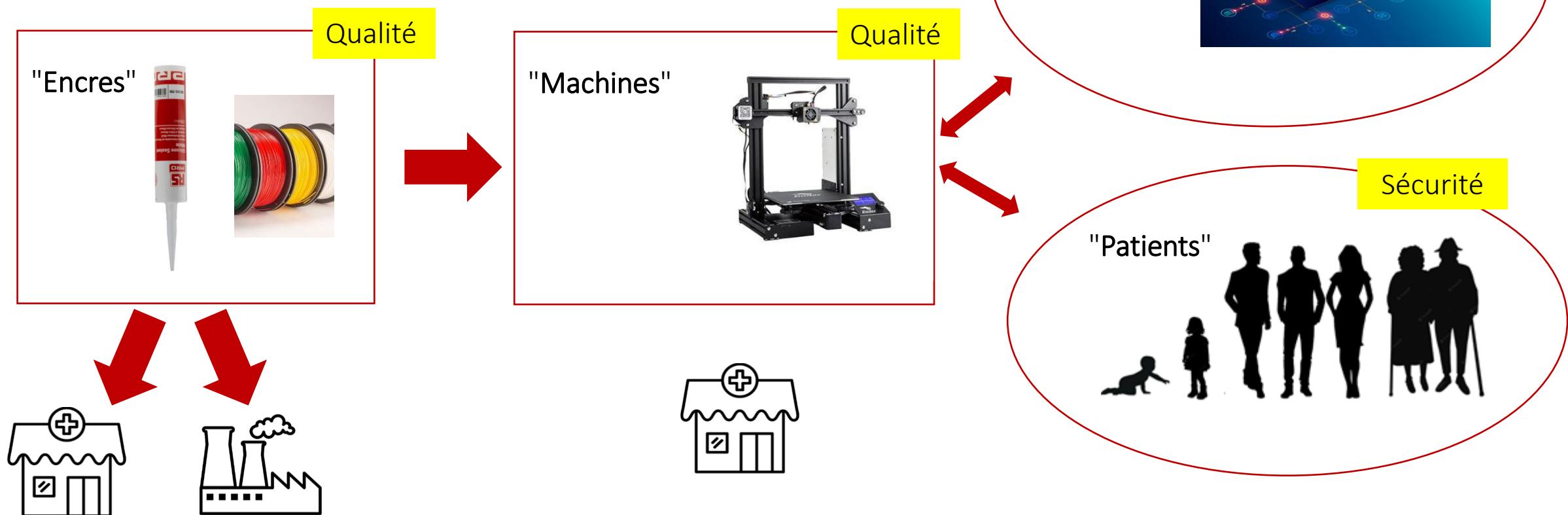
FDM non-grade pharma



500 euros

## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

- Pas de monographie Pharmacopée Européenne
- White paper en cours de rédaction par l'USP...
- Discussion en cours avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)



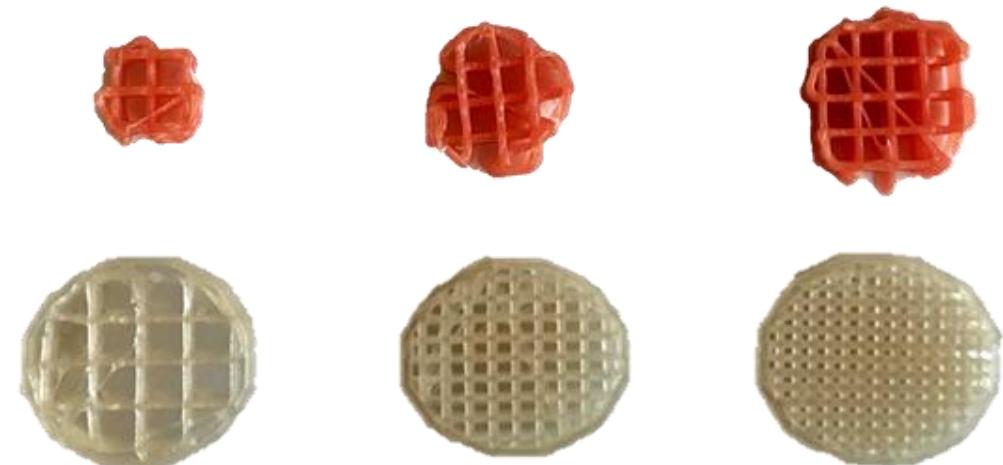
- Acceptabilité des patients (palatabilité, goût,...)
- Prescription par les médecins ?
- Etude clinique...

- Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS)
- Régulation transfrontalière différente...

## 5) Perspectives

Impression 3D de médicaments: futur ?

- Grande diversité de technologies (avantages et inconvénients)
- Indications thérapeutiques multiples
  - o Nouvel outil de la médecine personnalisée
  - o Pédiatrie / gériatrie
  - o Maladies rares
- Différents aspects à considérer en parallèle
  - o "Encre"
  - o Machine
  - o Qualité en ligne et produit fini



# Merci !

**Anna Lechanteur** – Professeure associée – Université de Liège  
[anna.lechanteur@uliege.be](mailto:anna.lechanteur@uliege.be)

**Robin Crunenber** – Professeur – Université de Liège  
DrugSprint Project Leader  
[Robin.crunenberg@uliege.be](mailto:Robin.crunenberg@uliege.be)