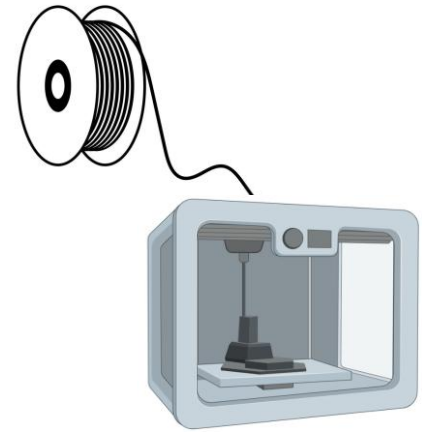
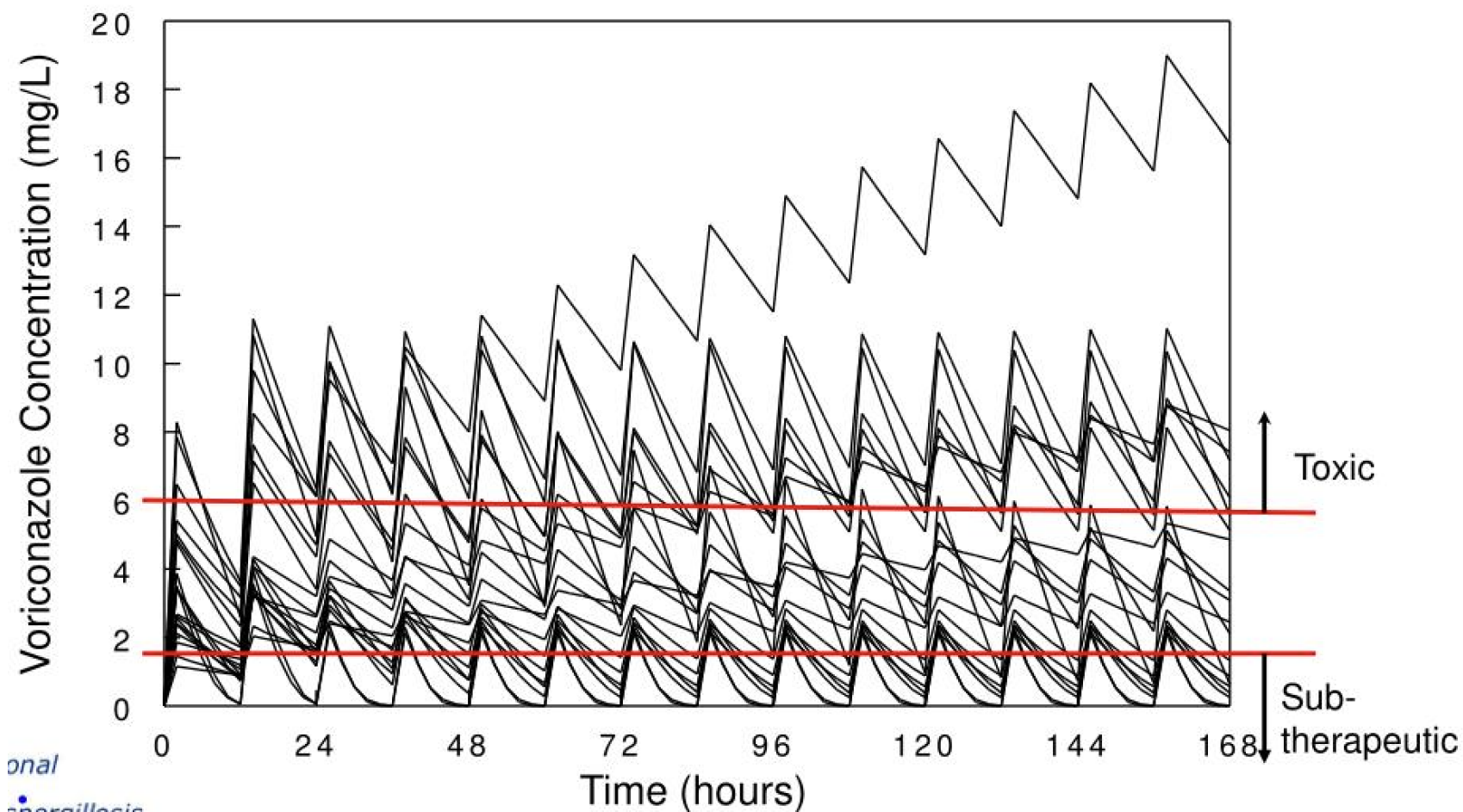


# Quel est le futur de l'impression 3D de type modélisation par dépôt fondu (FDM) dans les pharmacies hospitalières ?

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



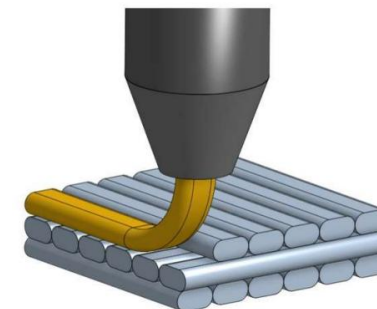
## TABLE DES MATIERES

- 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

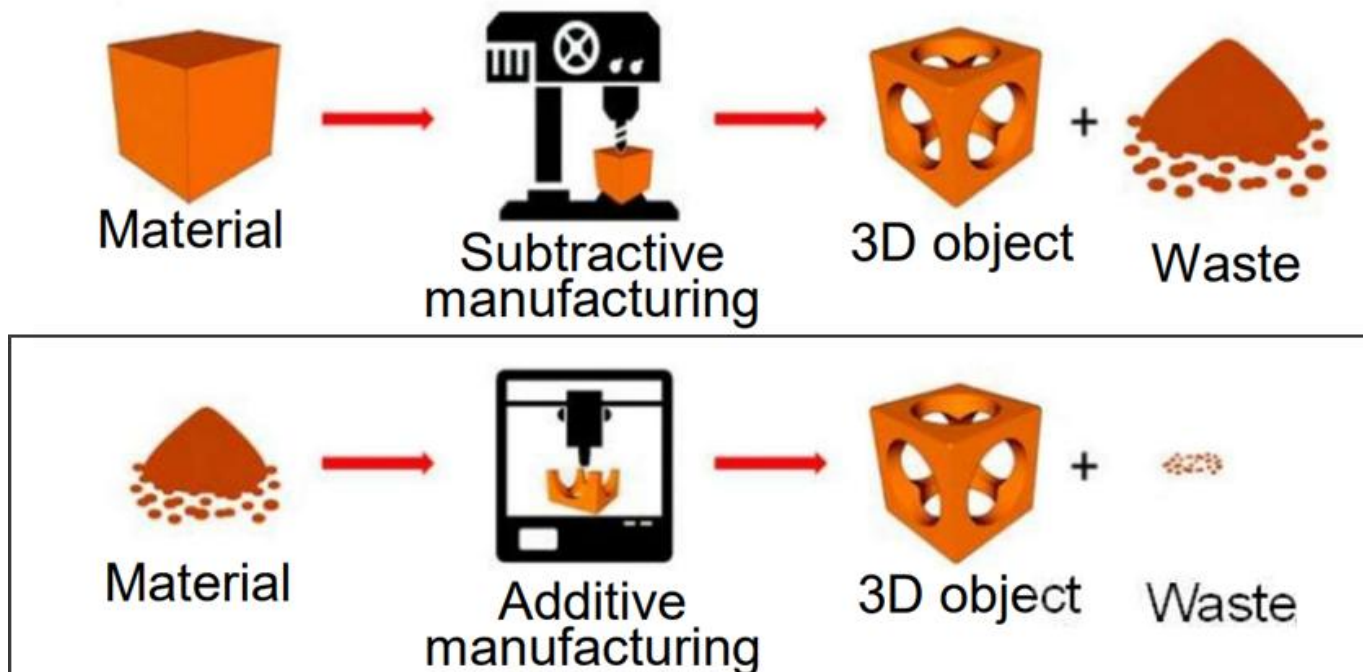
# 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D

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

- Impression 3D = Additive manufacturing

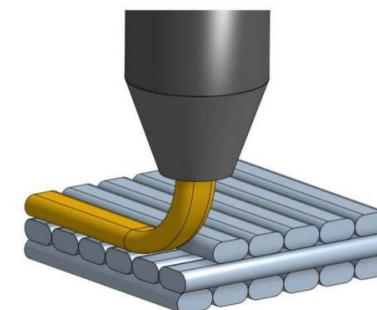
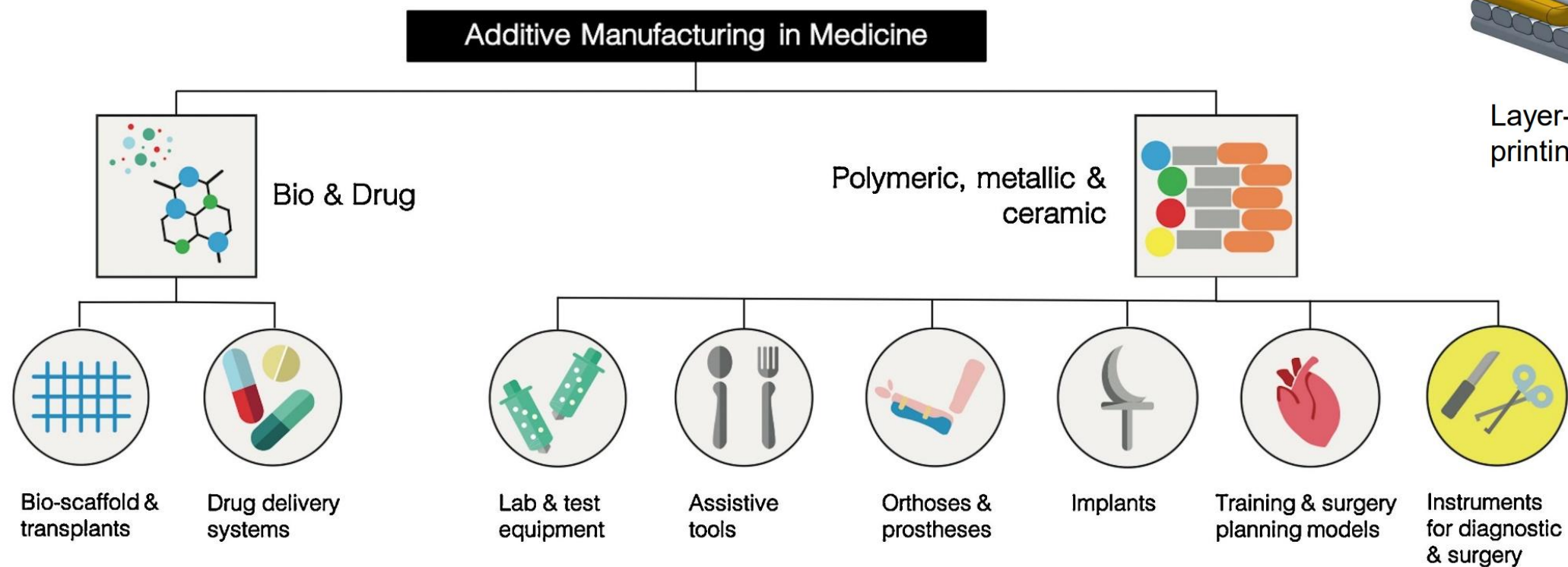


Layer-by-layer 3D printing



From Rapid Direct

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

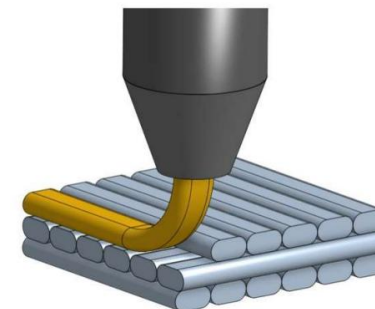
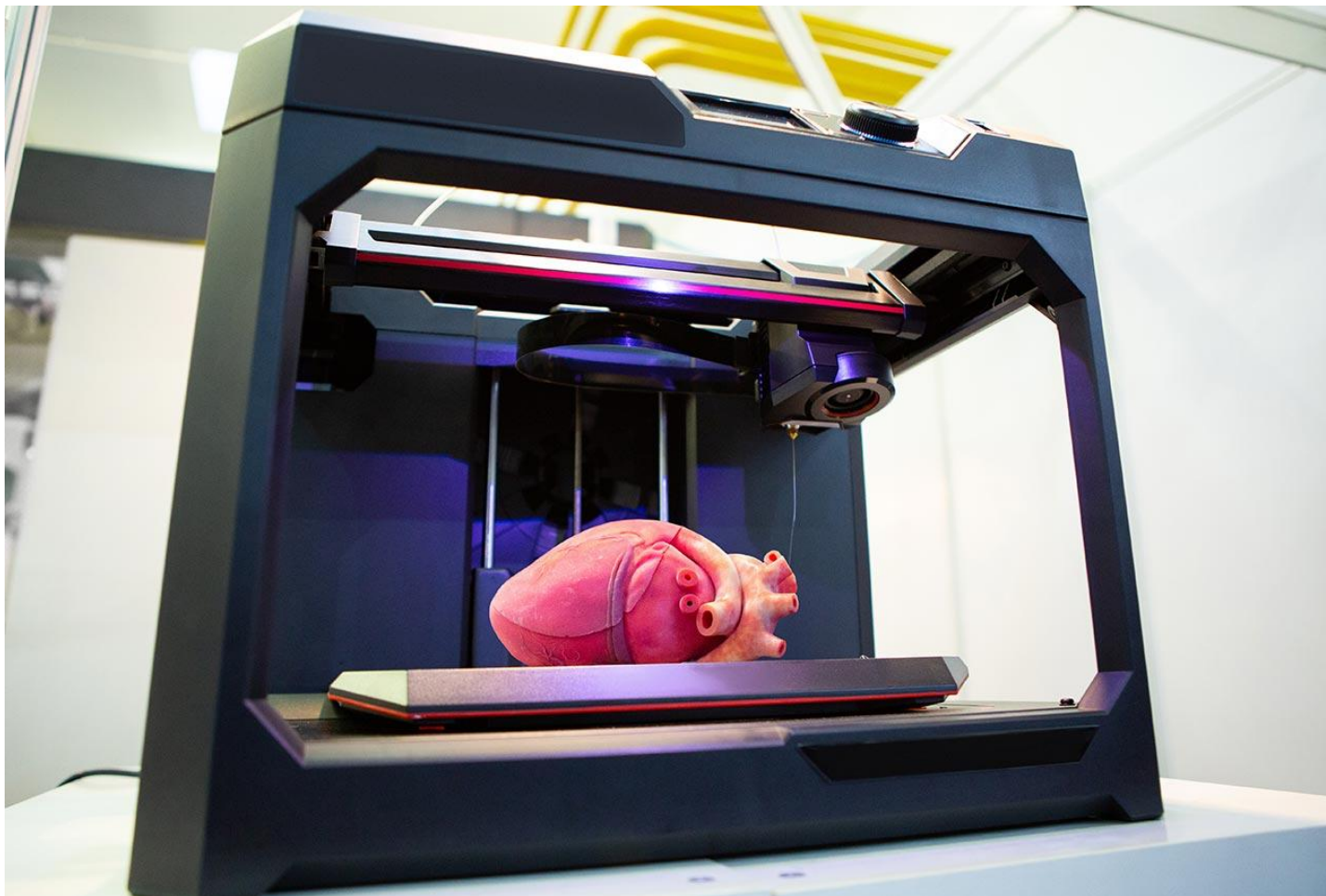


Layer-by-layer 3D printing

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



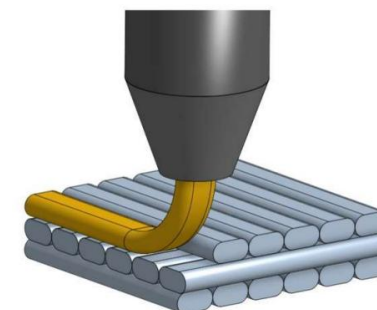
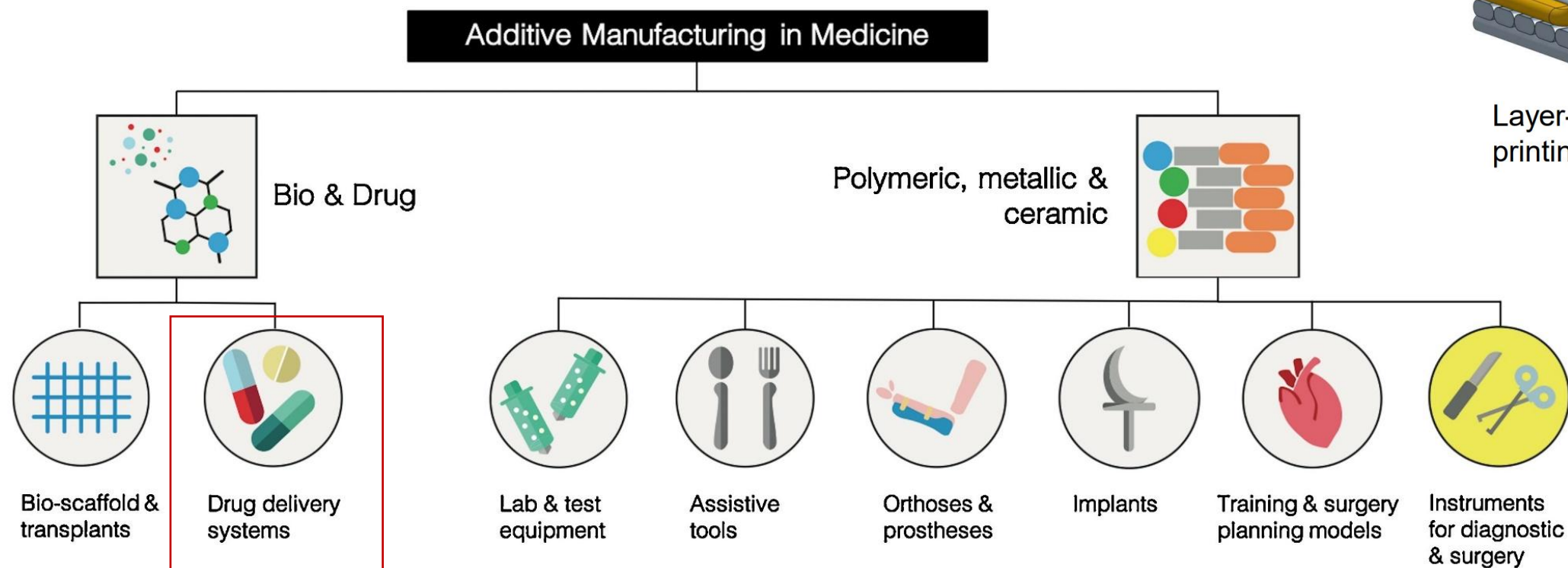
## 1) Introduction générale: différentes technologies d'impression 3D



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

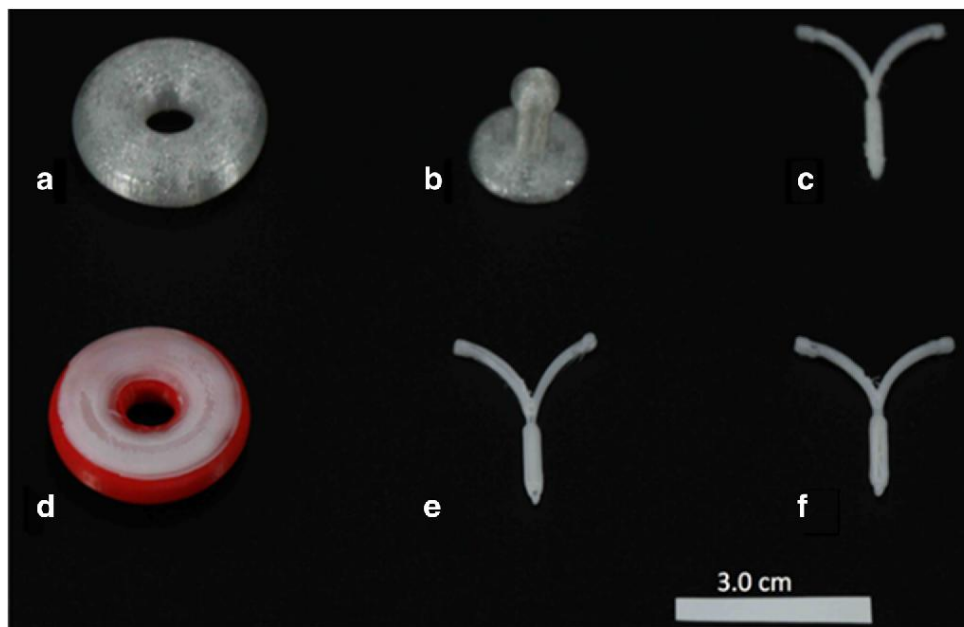


Fig. 4. 3D printed constructs: **a** Control donut-shaped pessary; **b** Control Gellhorn-shaped pessary;



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



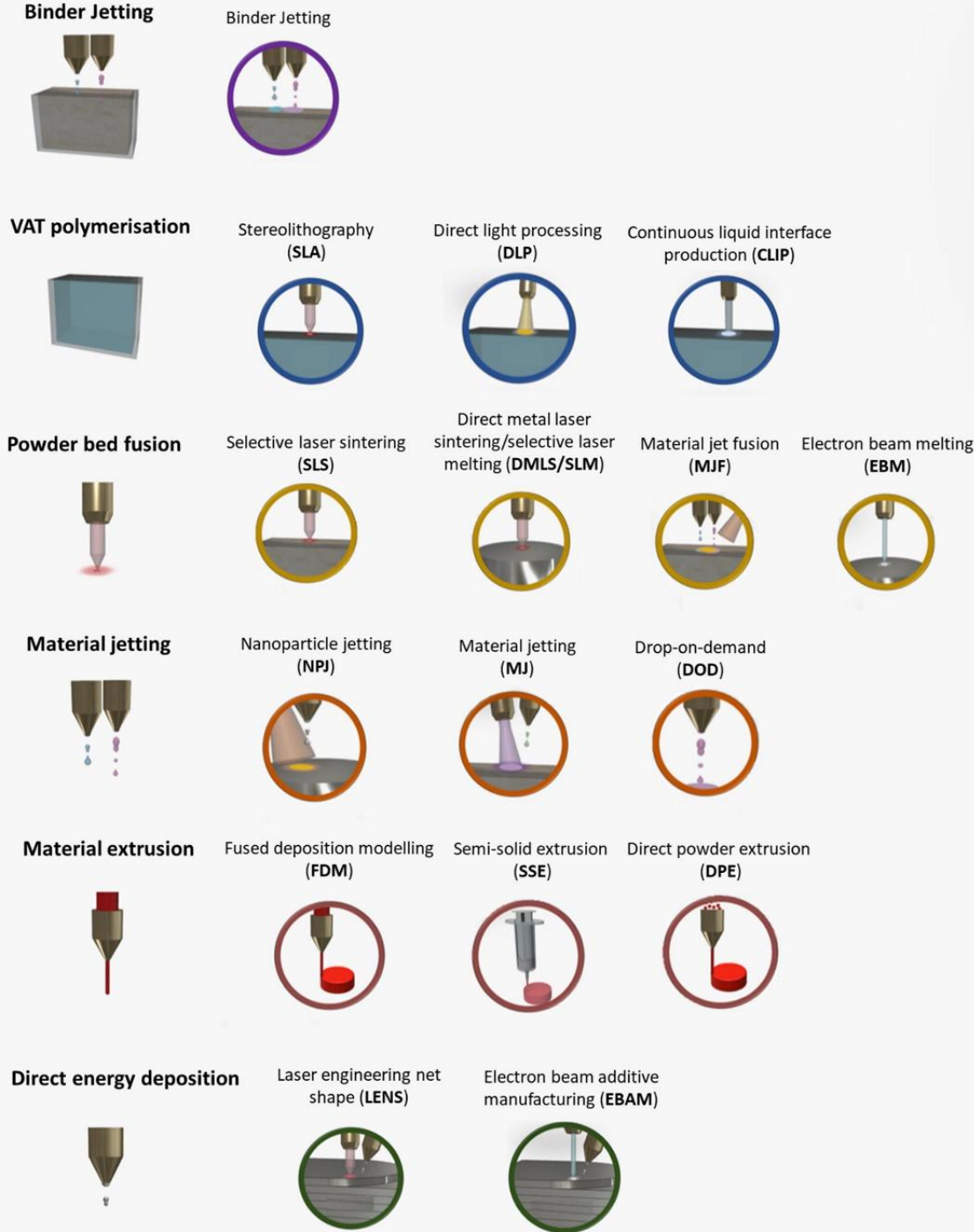
*Formes produites au LTPB par impression de type FDM*

## 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

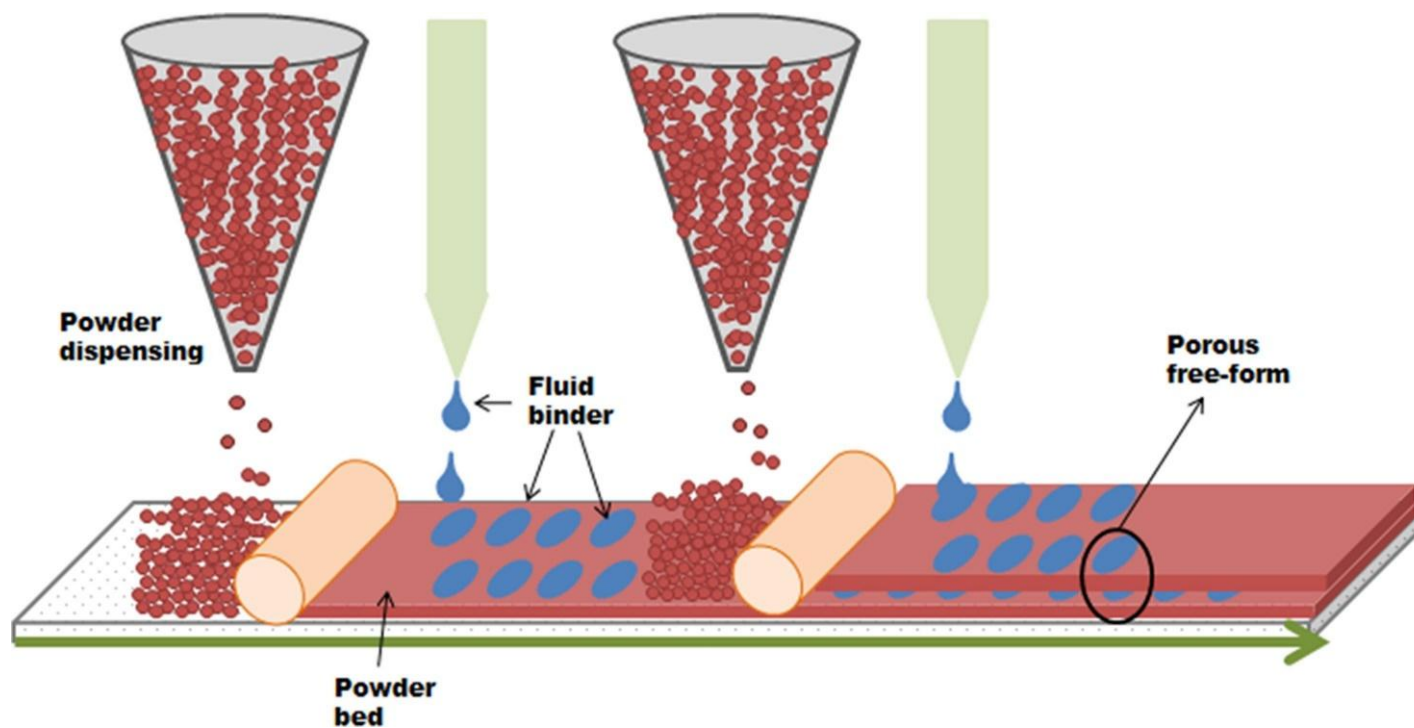


## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

- 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



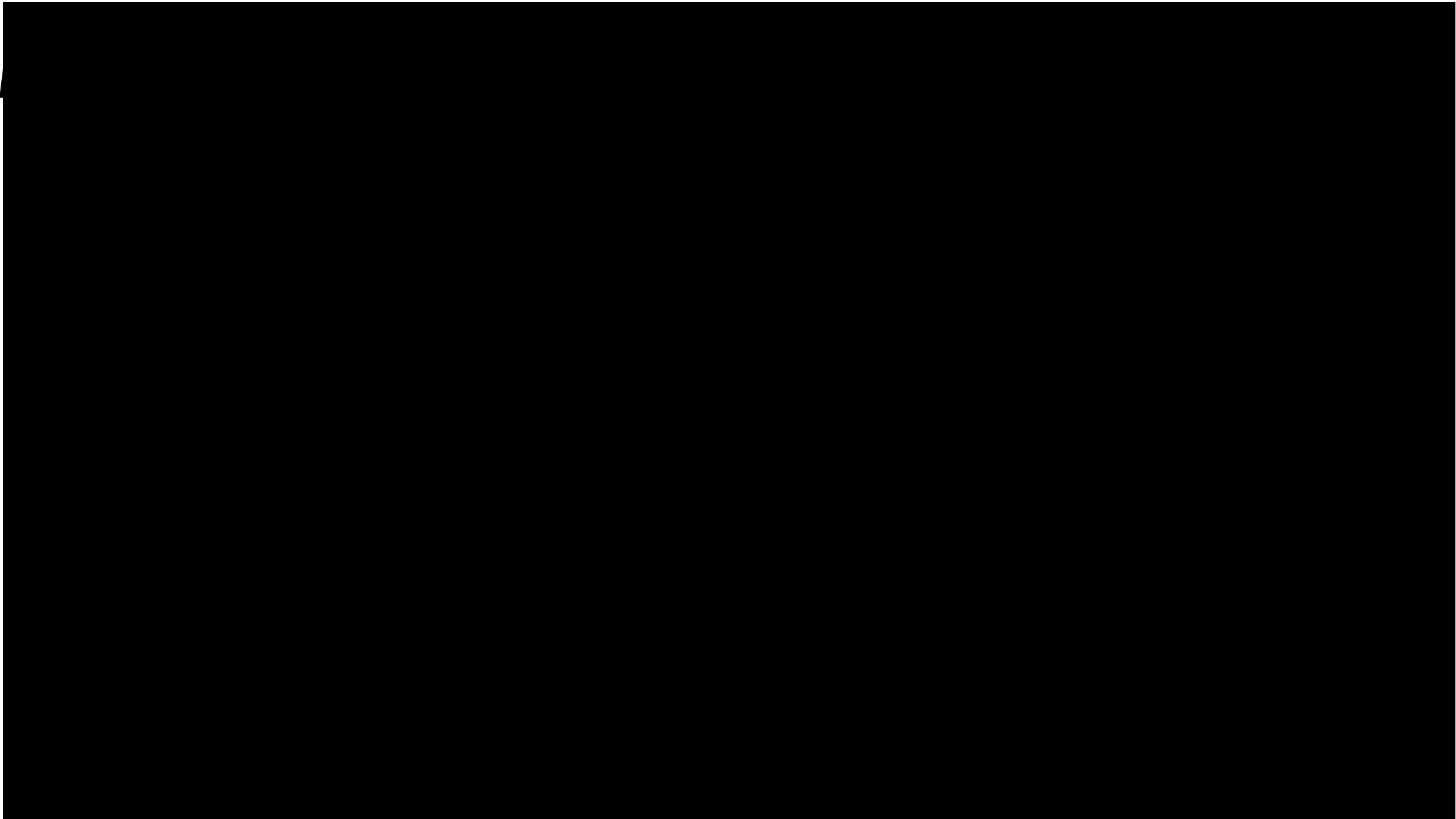
## 2) Impression 3D dans l'industrie pharmaceutique

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



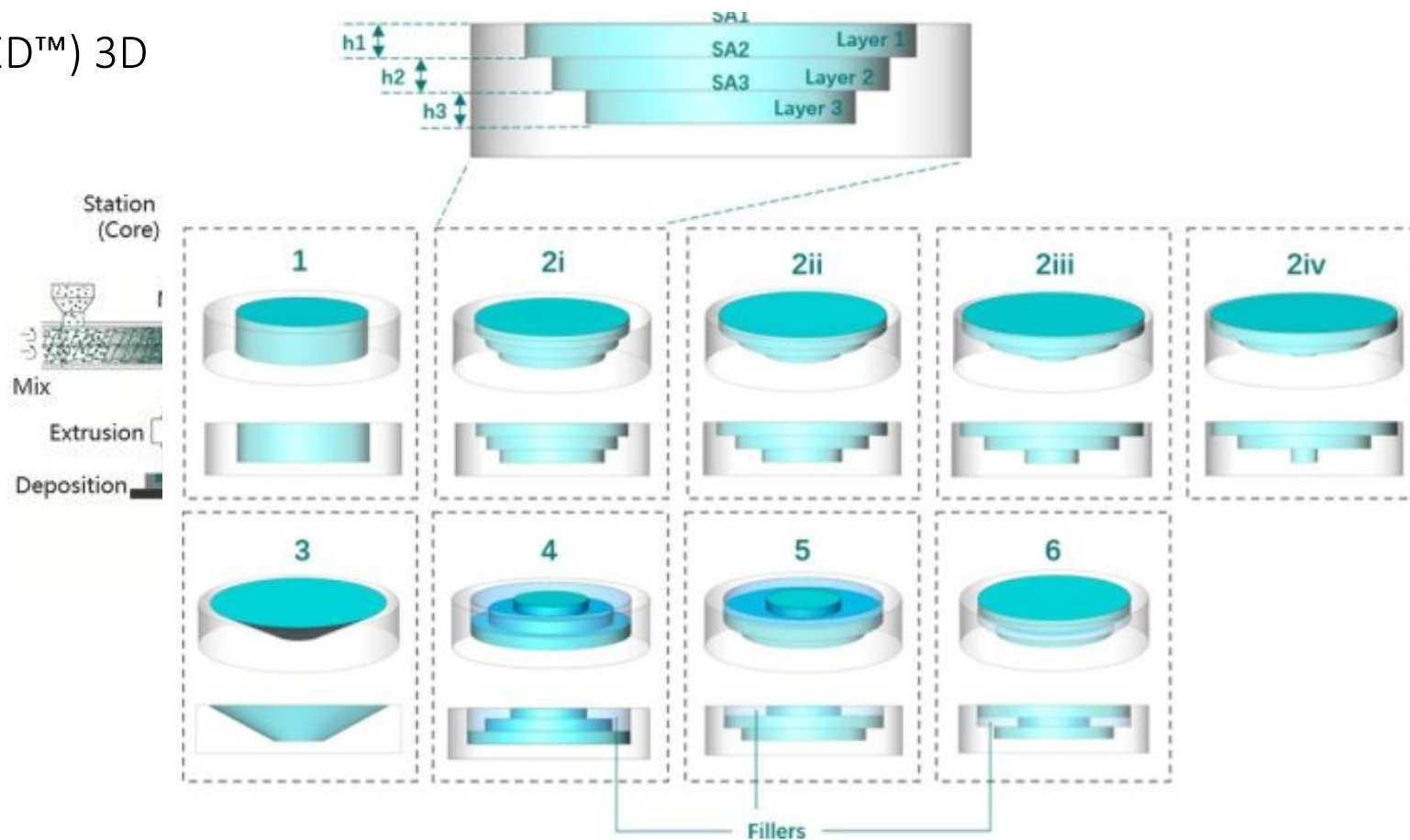
- *Traitement de l'épilepsie*





## 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

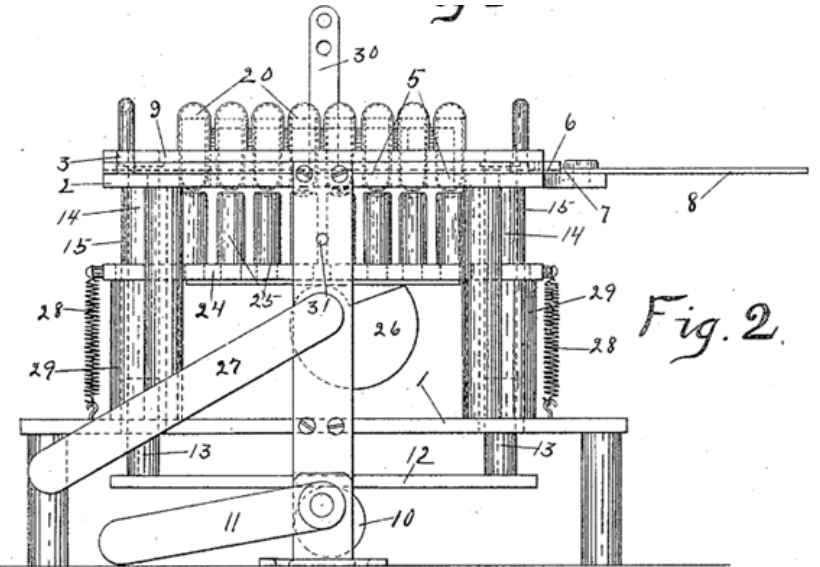
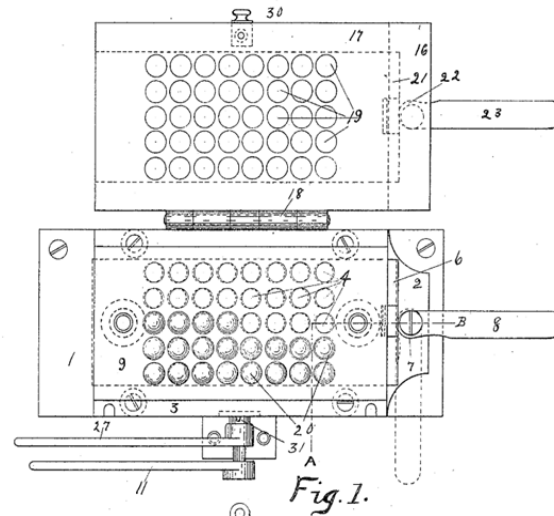
### 3) Personnalisation des traitements

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

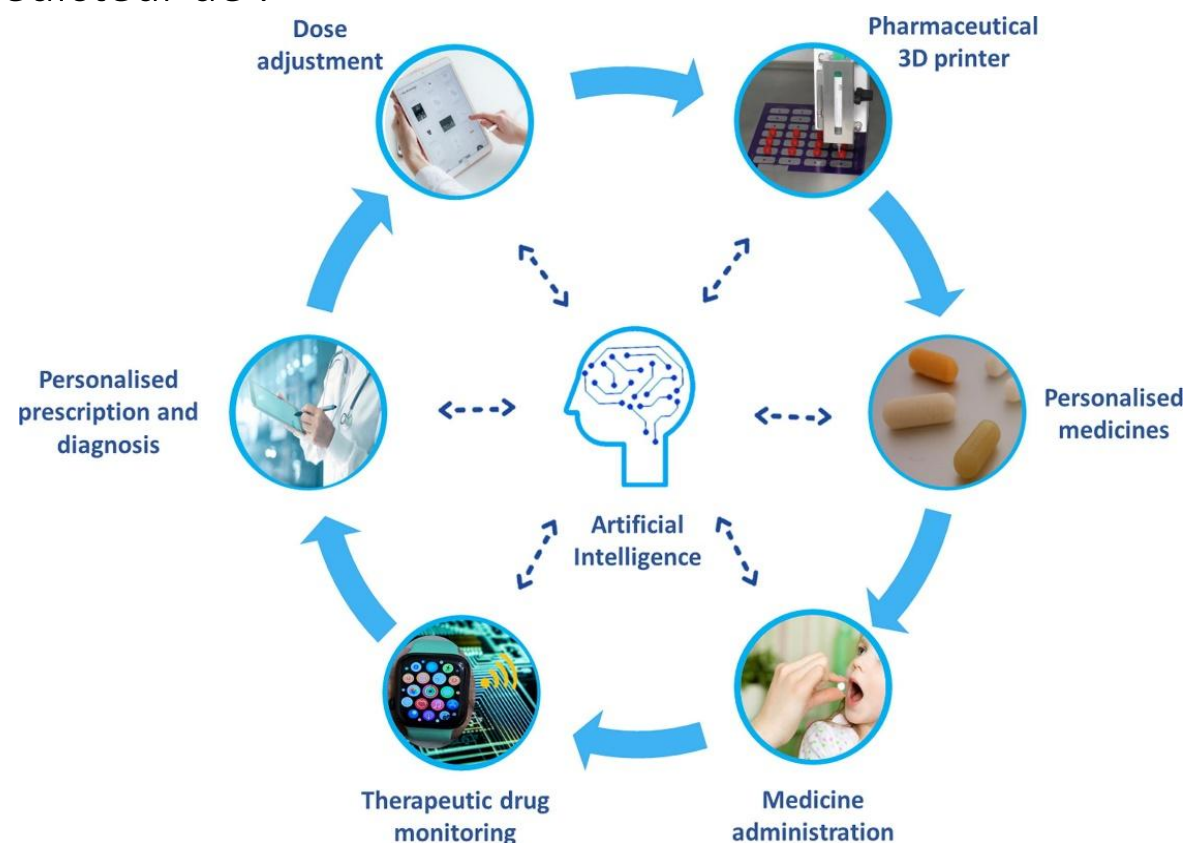
Benjamin Thomas Winchester Inventor  
Per  
William Wesley Barney Attorney

## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

### - MEDECINE PERSONNALISEE

→ La personnalisation d'un traitement est un élément prédicteur de :

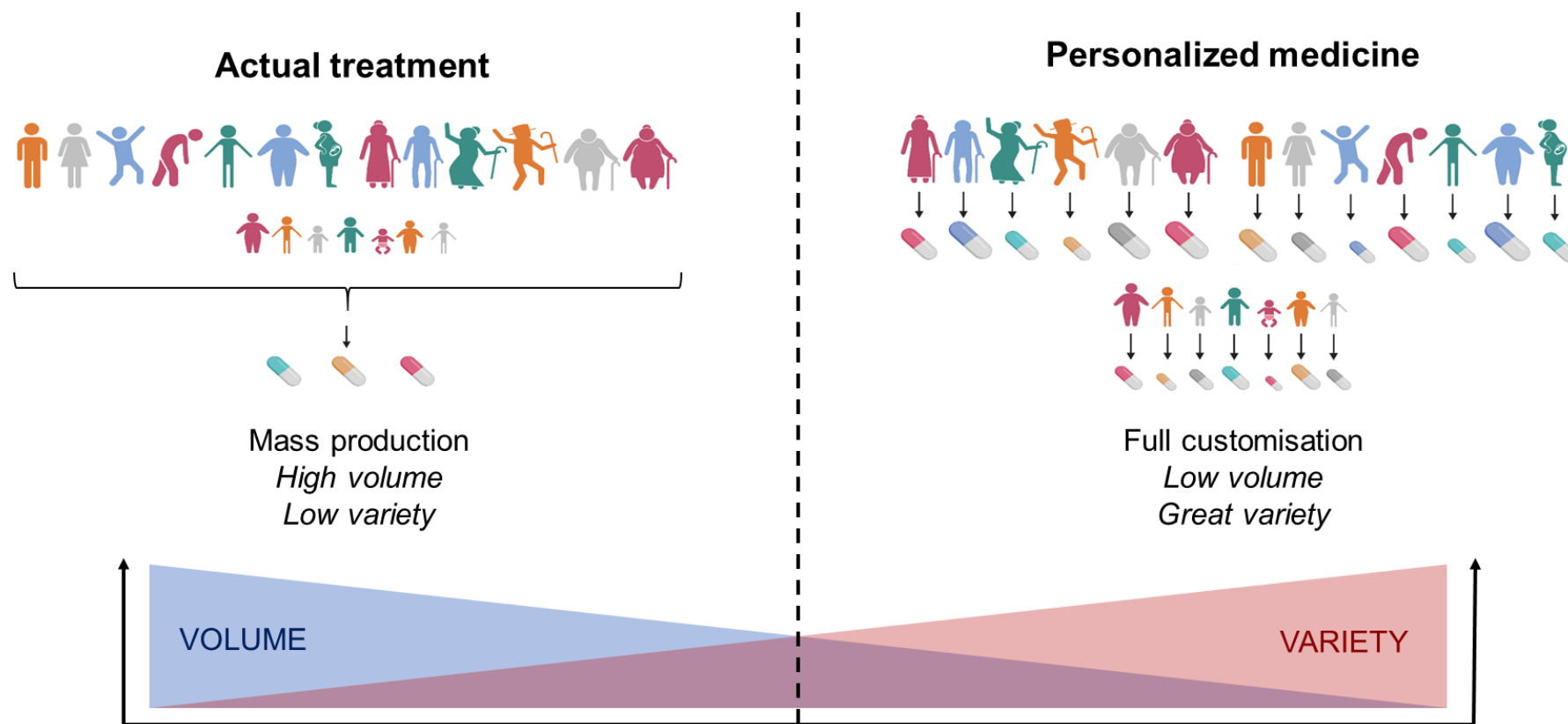
- L'adhérence au traitement
- La réduction d'effet secondaire des traitements
- L'efficacité du traitement



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



**Community pharmacy**



**Hospital pharmacy**



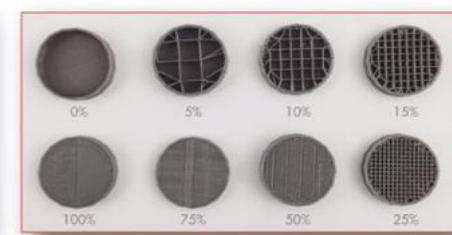
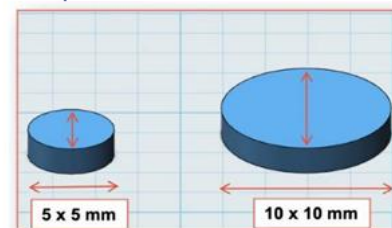
## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

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

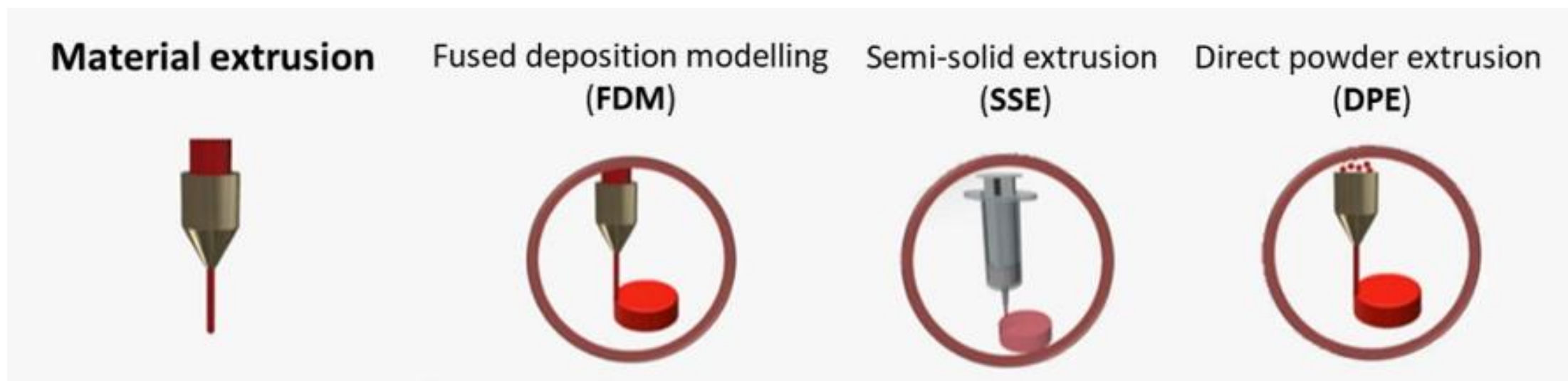


## Intérêts de l'impression 3D en pharmacie

- 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



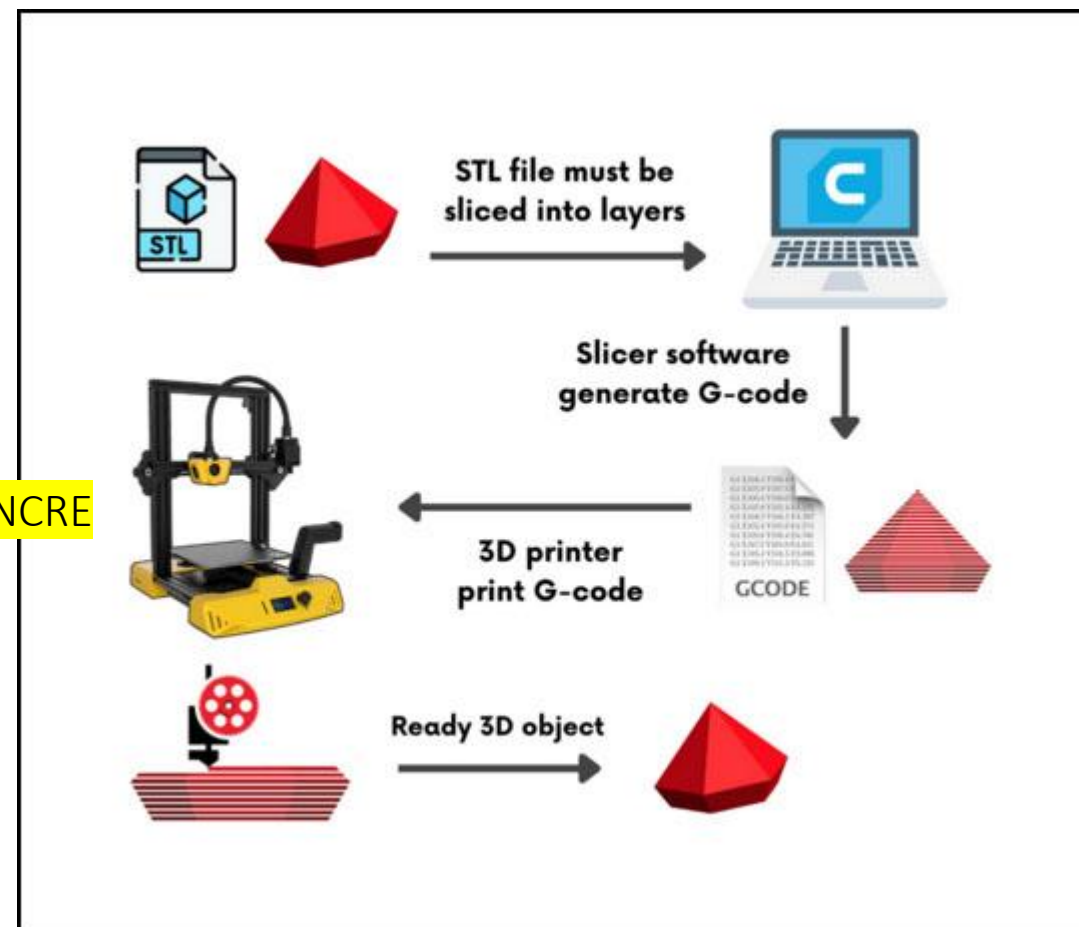
- Quelles sont les technologies d'impression 3D adaptées pour produire des préparations magistrales ?



- “Encres” = matières différentes

## Principe général d'impression 3D

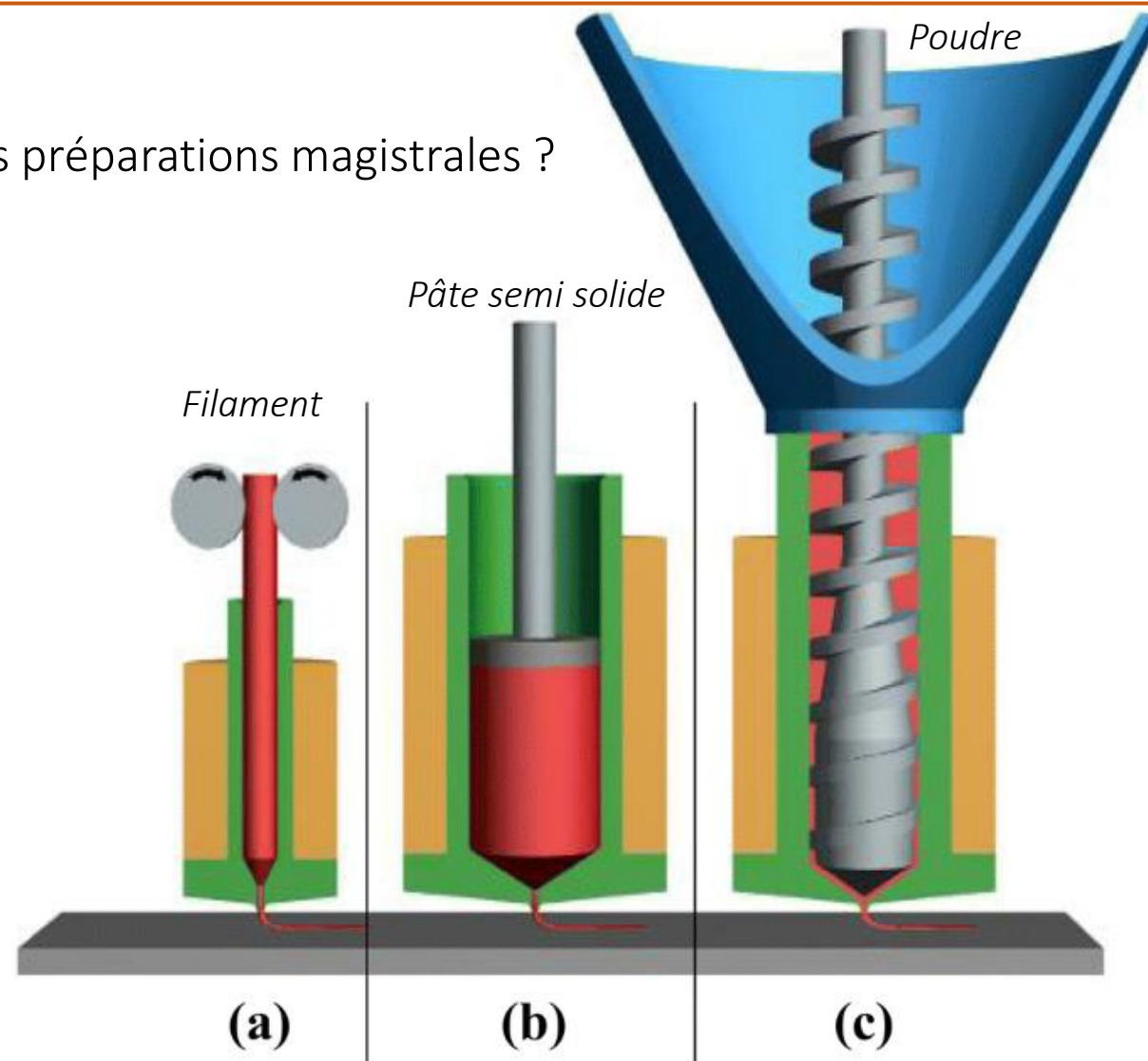
ENCRE



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

- “Encres” = matières différentes

FDM (a) – SSE (b) – DPE (c)

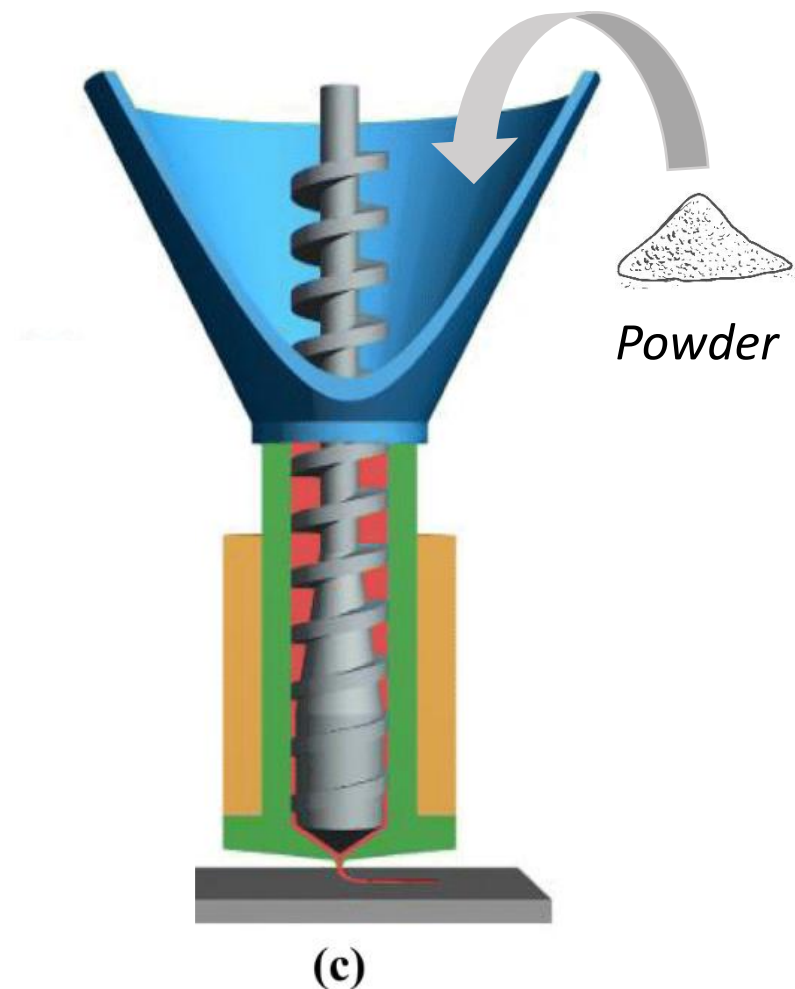


## Impression directe de poudres

## DPE

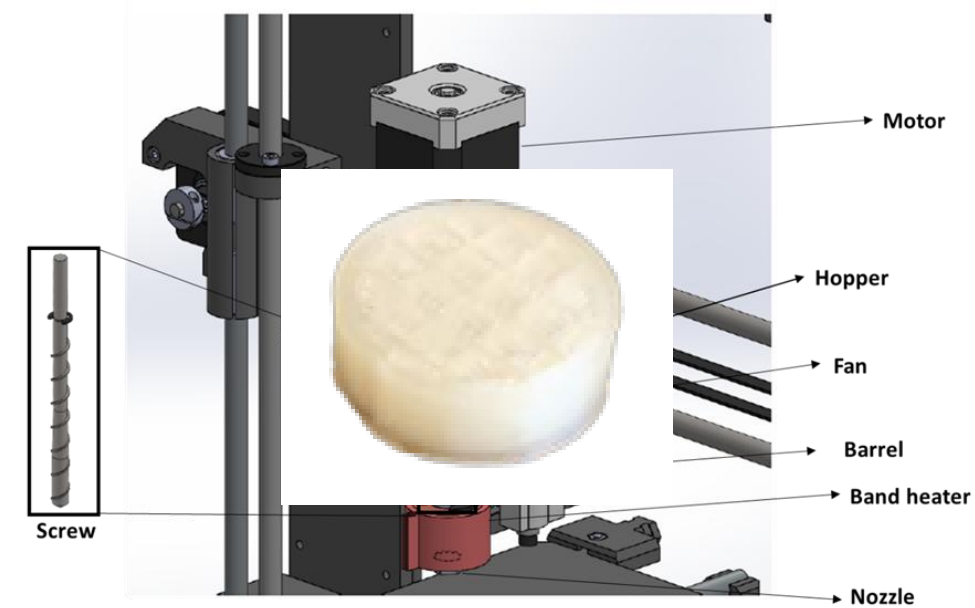
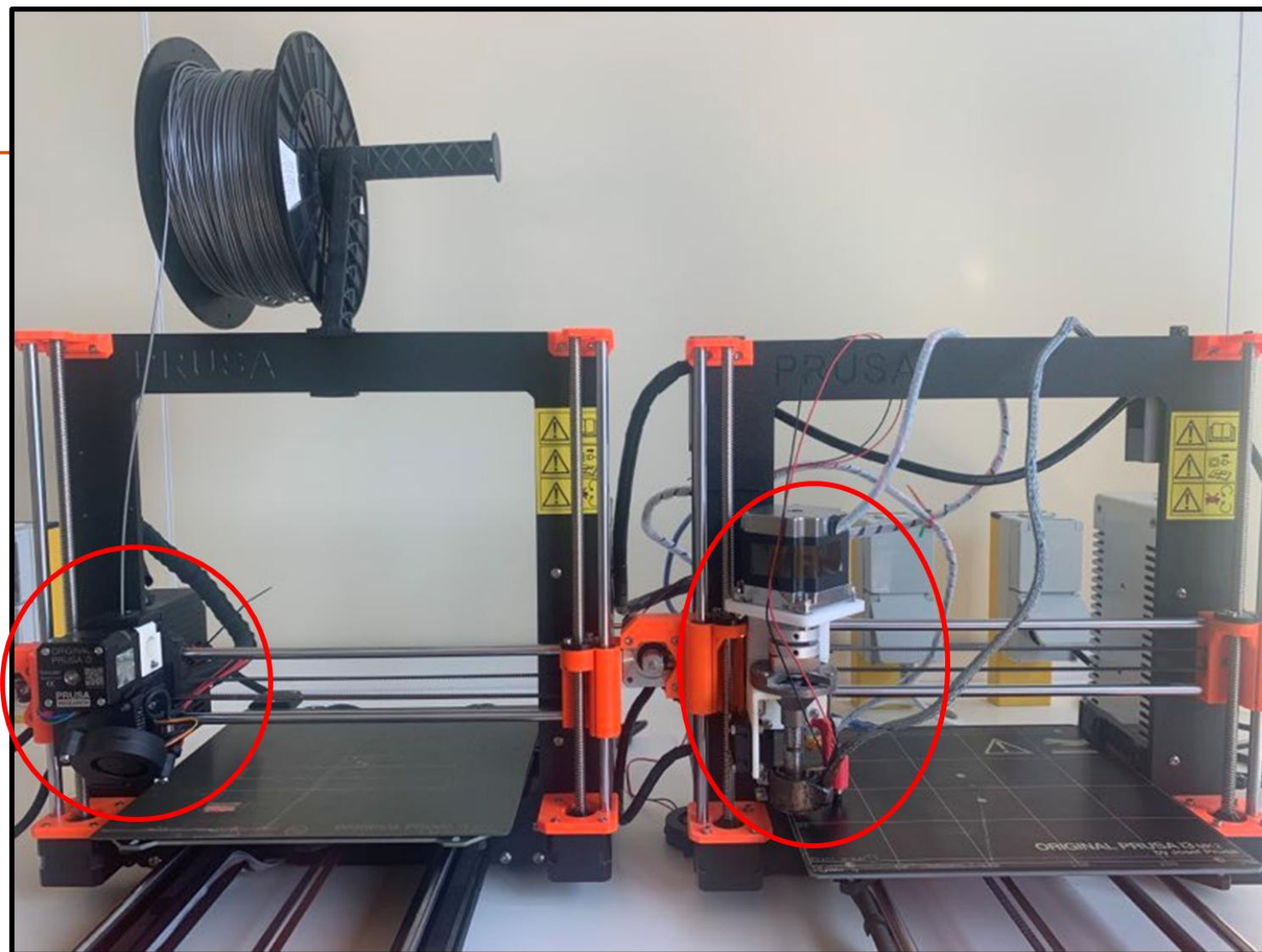
- Une seule zone de chauffe
- Production de formes à libération immédiate ou prolongée

- 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 Jennotte, *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

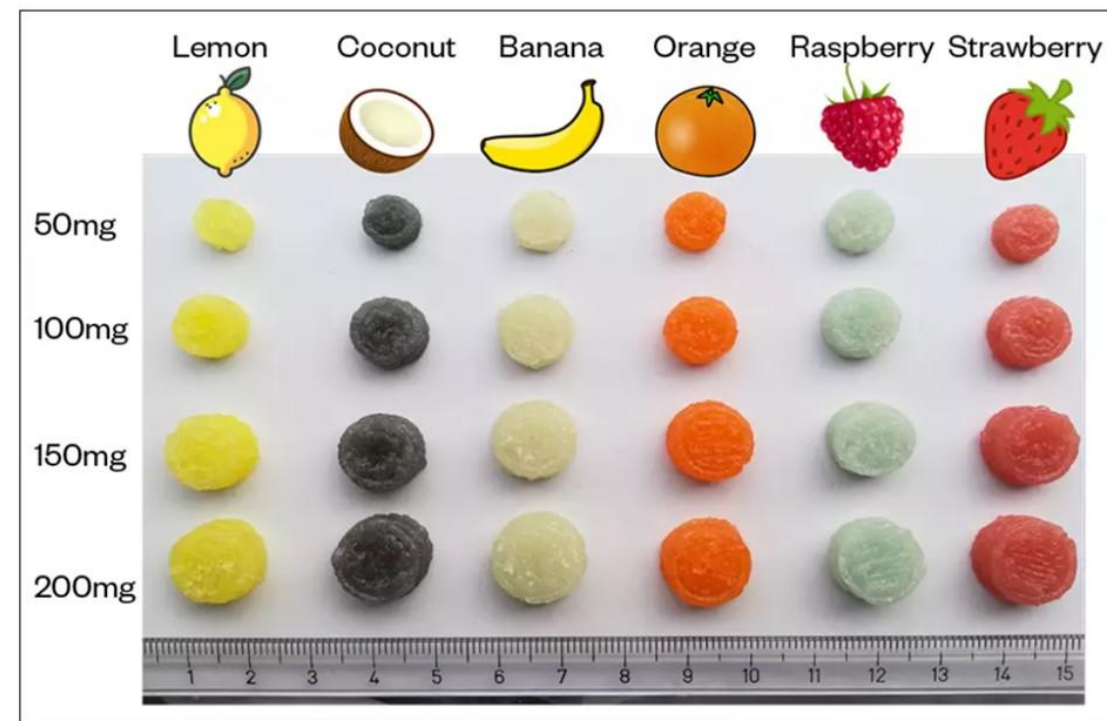


Figure 2: Chewable printlets in different flavours, colours and with different doses of isoleucine for the world-first clinical study using 3D printed chewable tablets to treat children with maple syrup urine disease (71, 72)

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 inapproprié, 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*

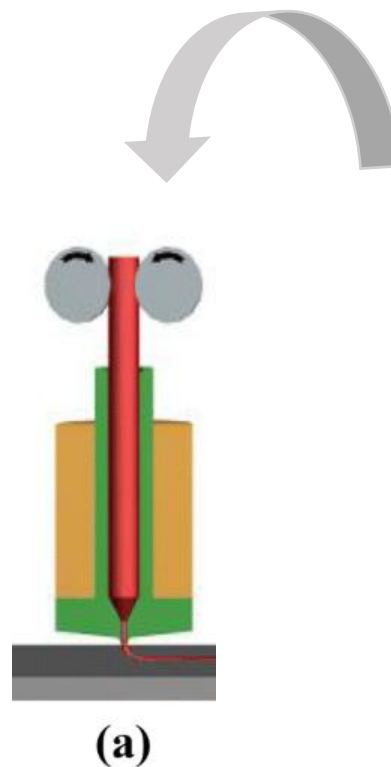
Parmi les projets en développement, les pharmaciens de l'Institut finalisent actuellement la déclinaison en gomme à mâcher mentholée d'un antibiotique que reçoivent durant toute la durée de leur traitement les jeunes patients atteints d'un sarcome des tissus mous.

« 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



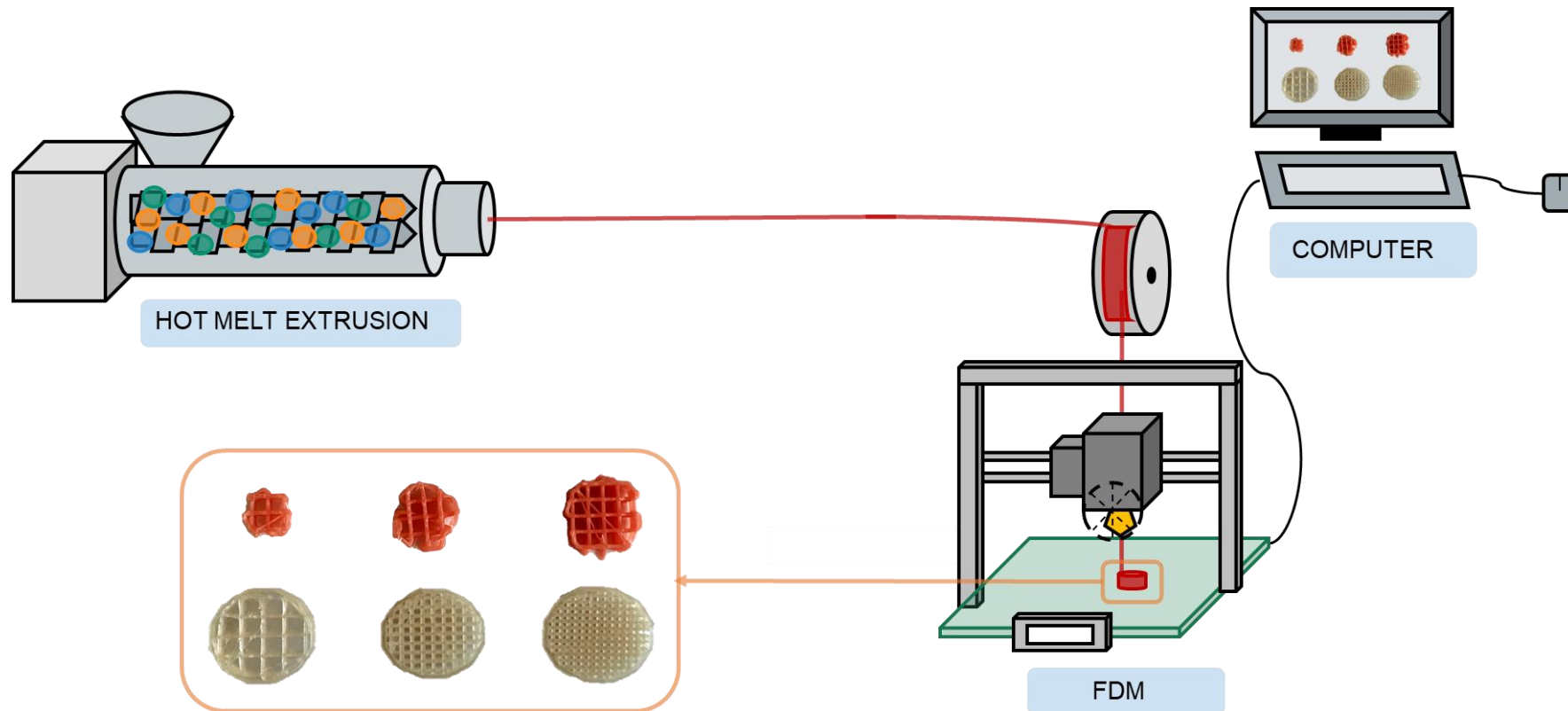
*Bobine de filament*

*Préparation du filament ?*

# Filament upload

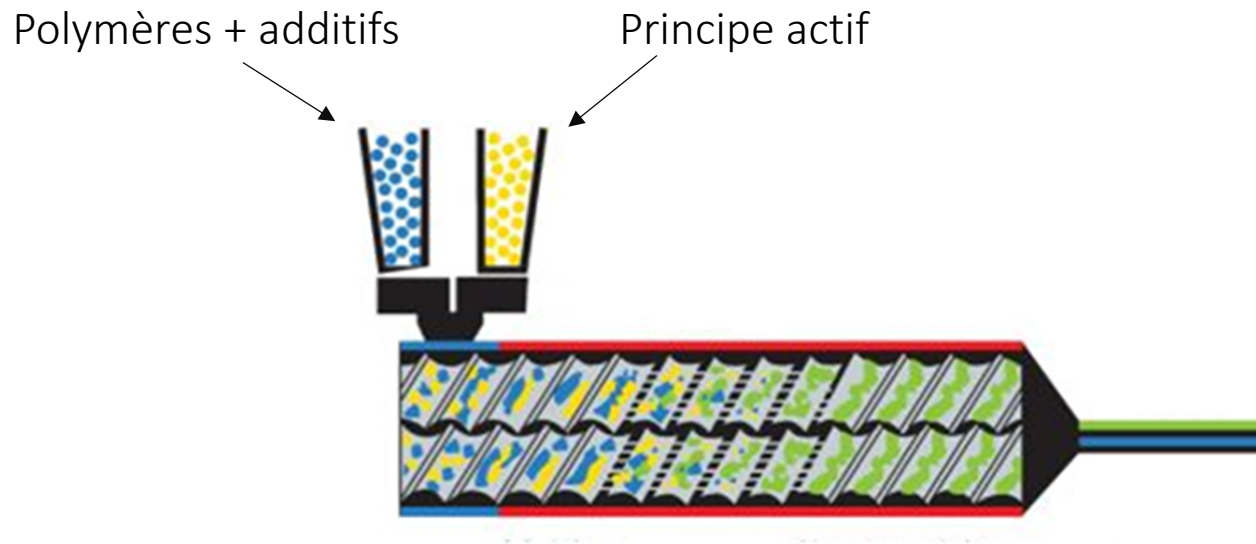
## Production de filaments par extrusion à chaud pour imprimante FDM

### EXTRUSION à CHAUD – hot melt extrusion (HME)



Production de filaments par extrusion à chaud pour imprimante FDM

EXTRUSION A CHAUD – Hot Melt Extrusion (HME)



Solvent free

Fast

Cost effective

Low ecological footprint

Versatile



High T° exposure

Downstream processes

PRODUCTION INDUSTRIELLE

J. Thiry *et al.*, A review of pharmaceutical extrusion : Critical process parameters and, Int. J. Pharm. 479 (2015)



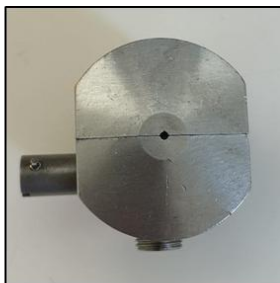
# Préparation du mélange de poudre

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

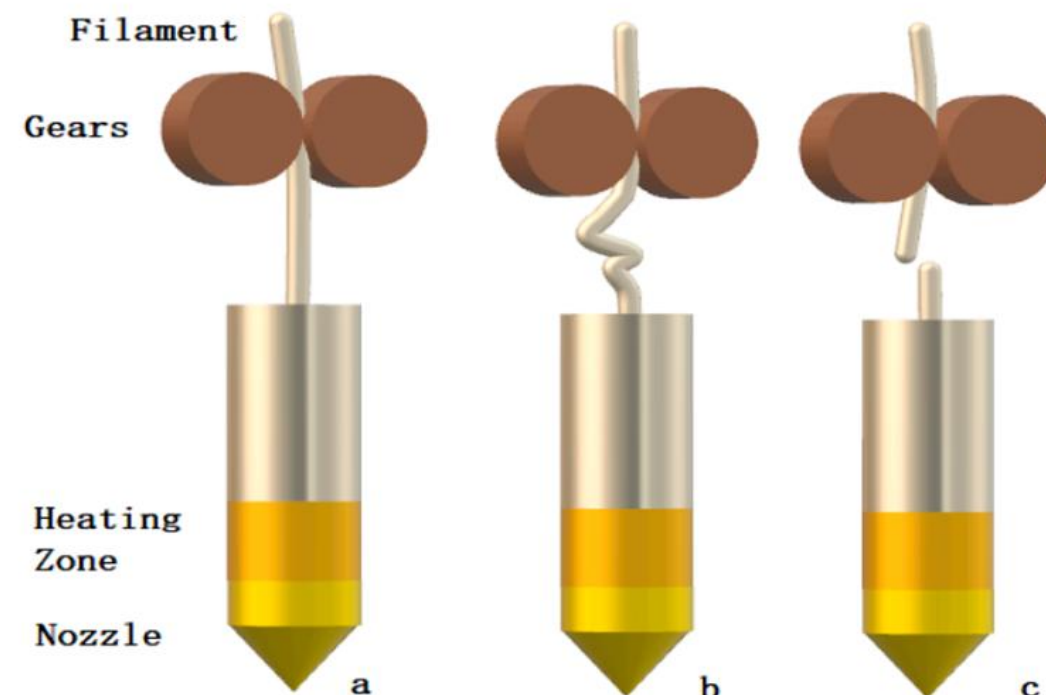
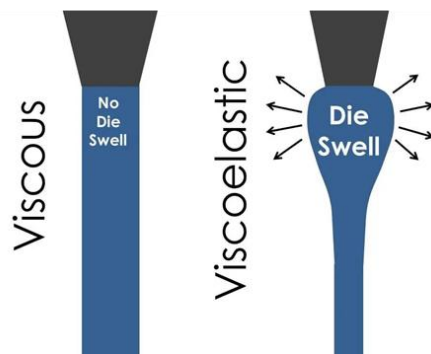
## PRODUCTION INDUSTRIELLE

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

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



Die



# Cas cliniques

## LOW DOSE CORTICOSTEROIDS

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



Polypills possible

Enfants et adultes



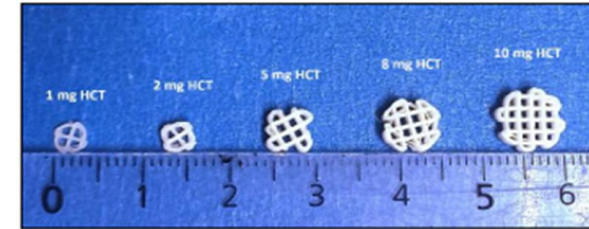
POC



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**

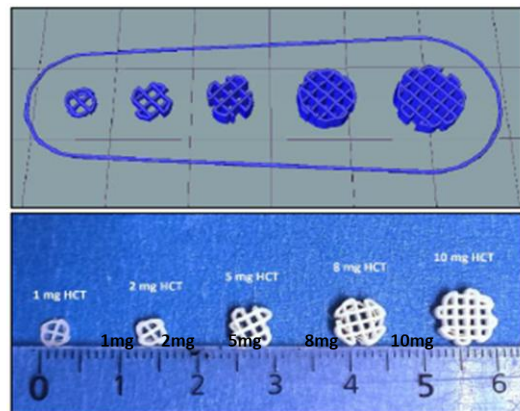


Figure 1: stl. file of waffles with HCT dosages of 1, 2, 5, 8 and 10 mg (above) and the respective printed waffles (down).

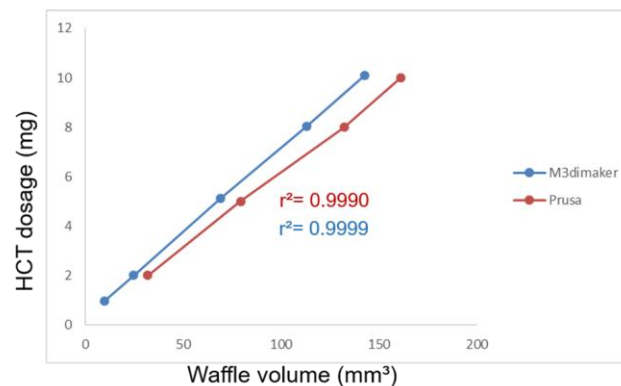


Figure 2: Volume/HCT dosage correlation for waffles printed by M3dimaker (blue) and by Prusa (red).

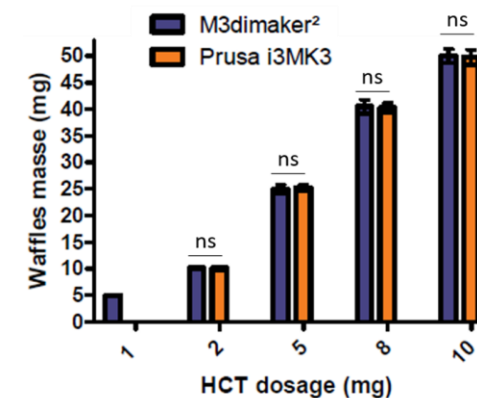
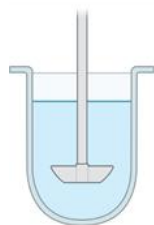
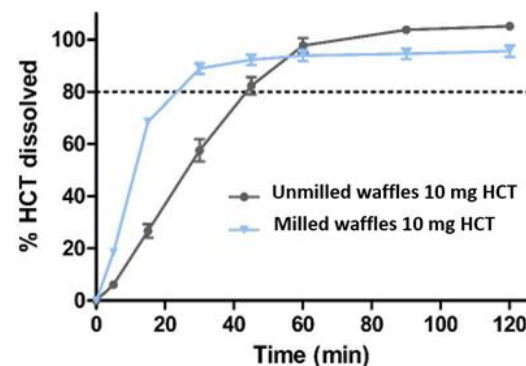
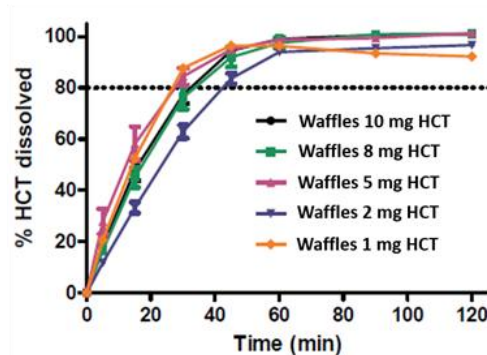


Figure 3: Mass ( $\pm$  SD (n=20)) of waffles containing 2, 5, 8 and 10 mg of HCT (Prusa) and 1, 2, 5, 8 and 10 mg of HCT (M3dimaker).

### M3dimaker



### QC

Hydrocortisone content  
Impurities  
Mass uniformity  
Hardness  
Tensile strenght



Uncoated tablet (Morp. Phar. Eur)



## SEVRAGES

Venlafaxine

Fluoxétine

Benzodiazépines:

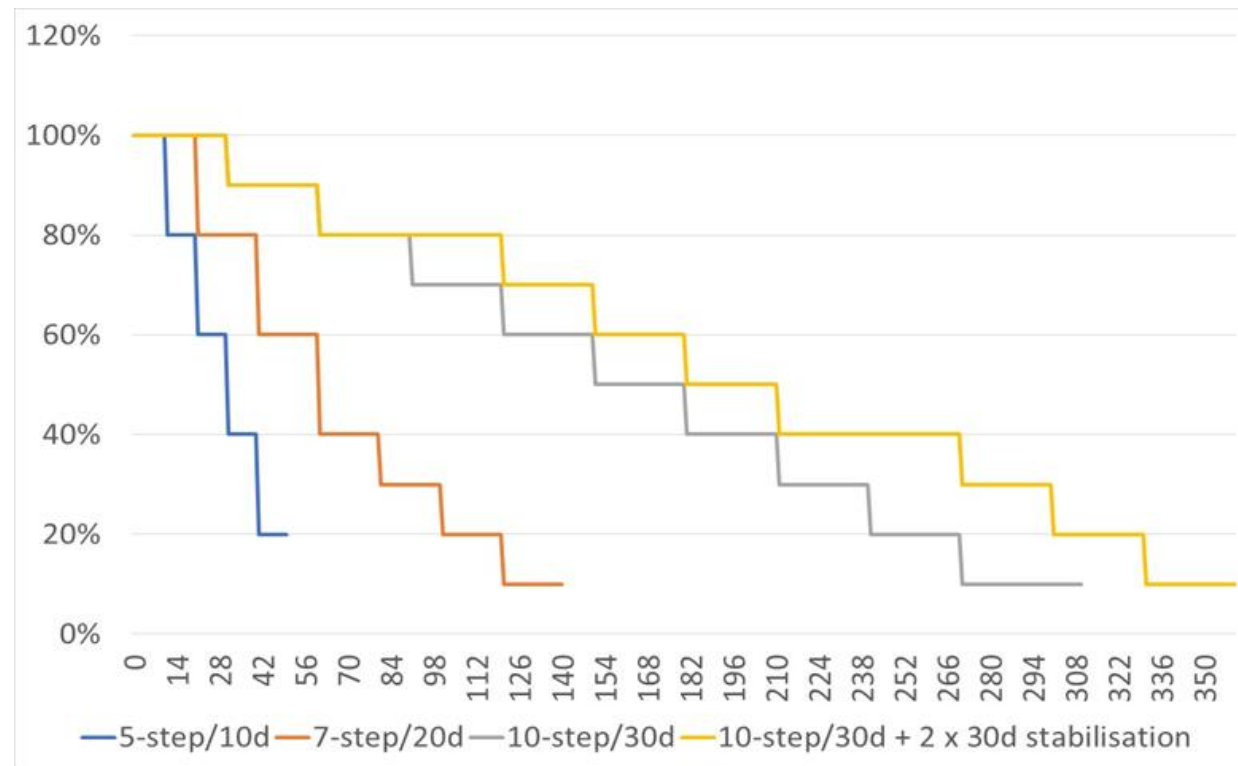
- Alprazolam
- Diazépam
- Lormétazépam
- Larozépam
- Zolpiden
- ....

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



Un nouveau service pour arrêter les somnifères

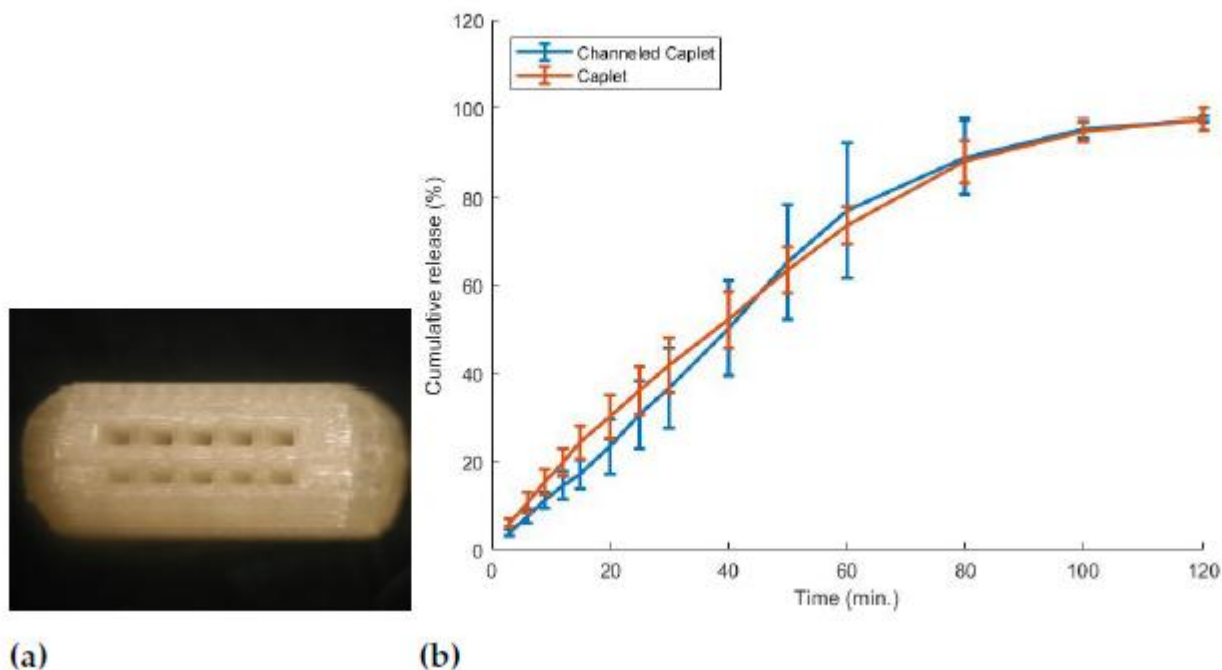
Depuis le 1<sup>er</sup> février, un nouveau service de sevrage progressif des somnifères est proposé en pharmacie. Les préparations et les conseils de votre pharmacien sont remboursés par l'INAMI.



Service qui cadre bien dans le rôle évolutif du pharmacien !

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

FDM



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

## Quelques exemples cliniques : Polypills

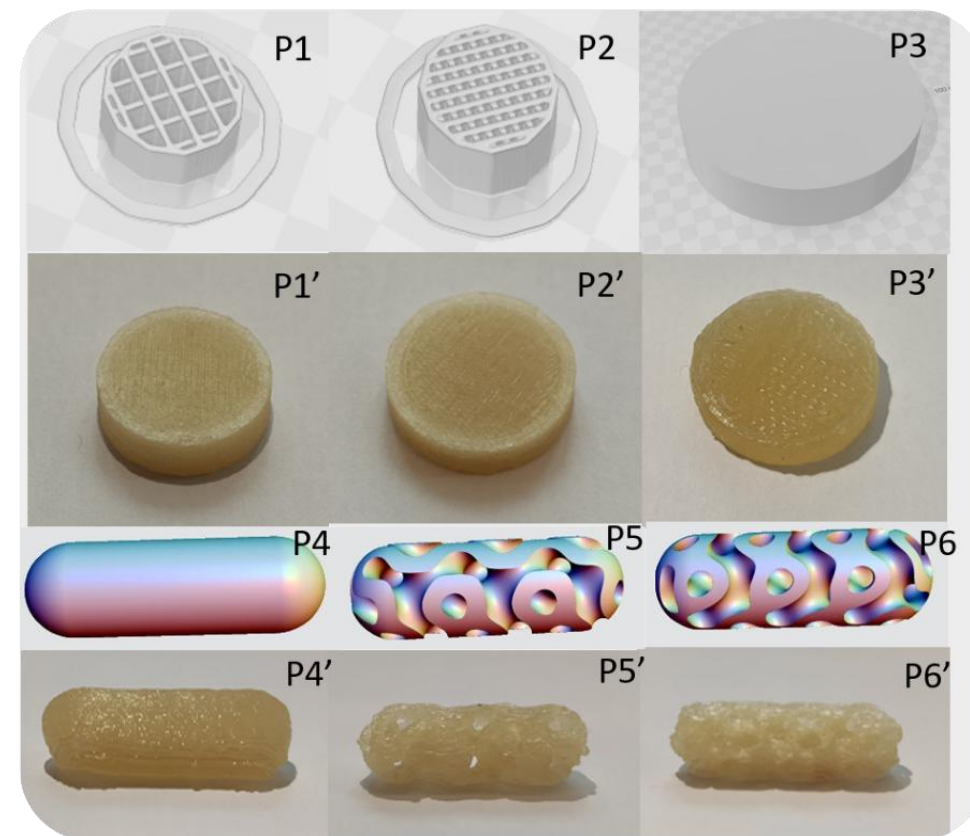


Robles-Martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A.; Goyanes, A.; Telford, R.; Basit, A.W.; Gaisford, S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 274.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>

## 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

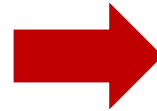
Quels sont les aspects réglementaires à considérer ?



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"



"Machines"



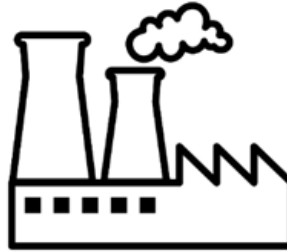
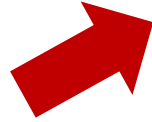
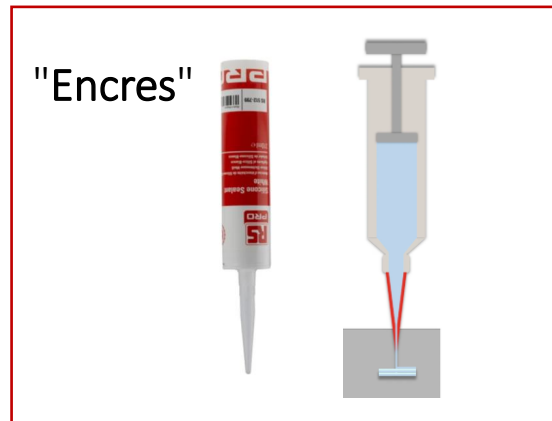
#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



Mélange excipients/API



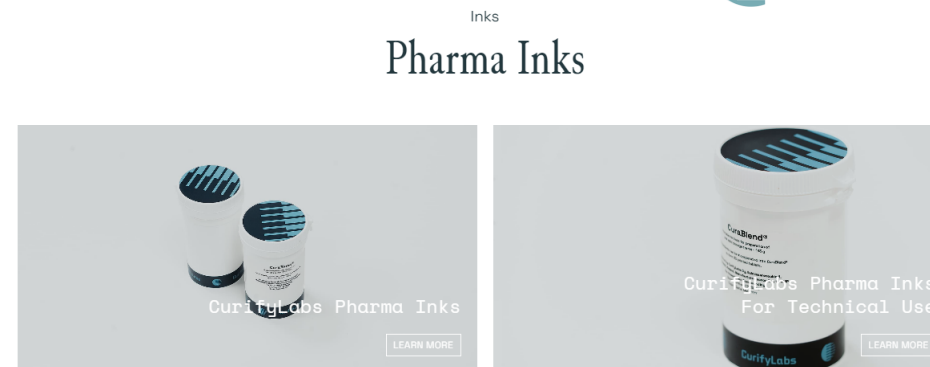
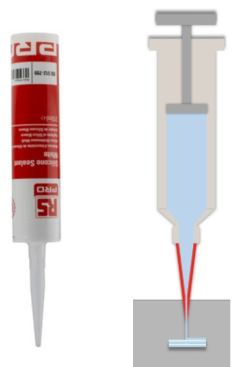
Remplissage seringue



## 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"



Réhydratation + ajout API

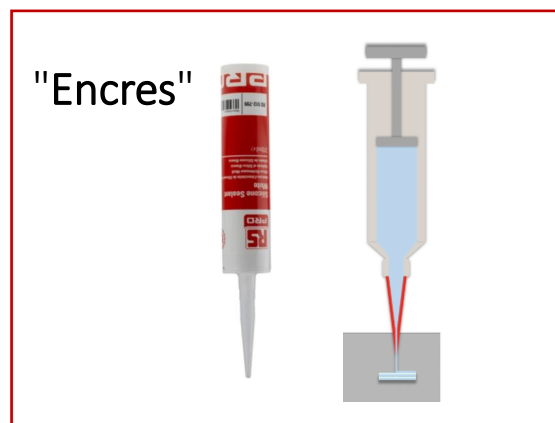


Remplissage seringue



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer



Seringues pré-remplies X



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"

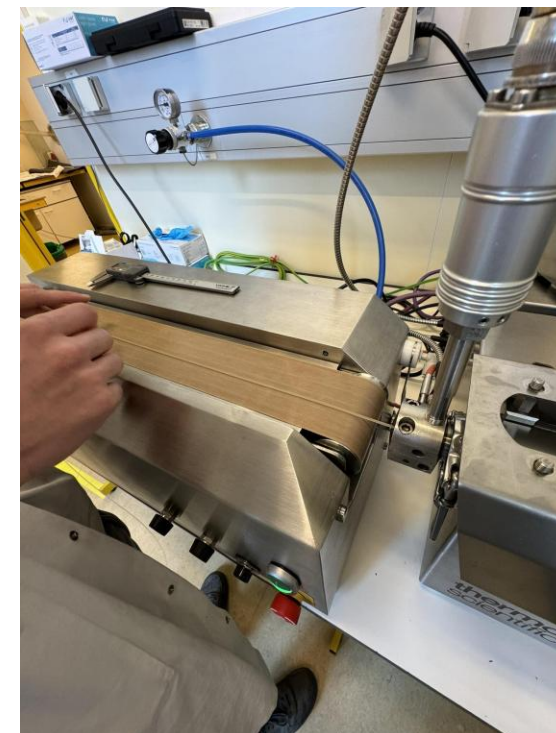


X

#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"



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

Weighting



Powder blend



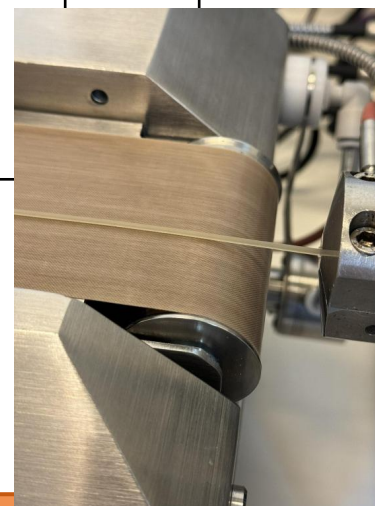
**Hot melt extrusion**

*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 beld

### QC

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



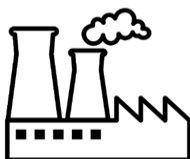
Notre laboratoire est expert dans la production de filament



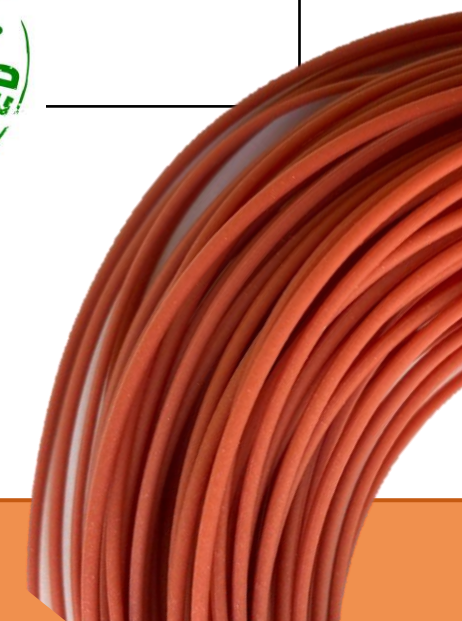
HCT content (%)	Breaking force (N)	Break distance (mm)	Diameter (mm)
100.20 ± 0.83	8.69 ± 0.95	2.79 ± 0.54	1.70 – 1.80

### QC

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



GMP Inks manufacturing (pharmaceutical company)





#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Encres"



*GMP printer*



**FABRX**  
pharmaceutical 3D printing



#### 4) Aspects réglementaires et législatifs

Différents aspects à considérer

"Machines"



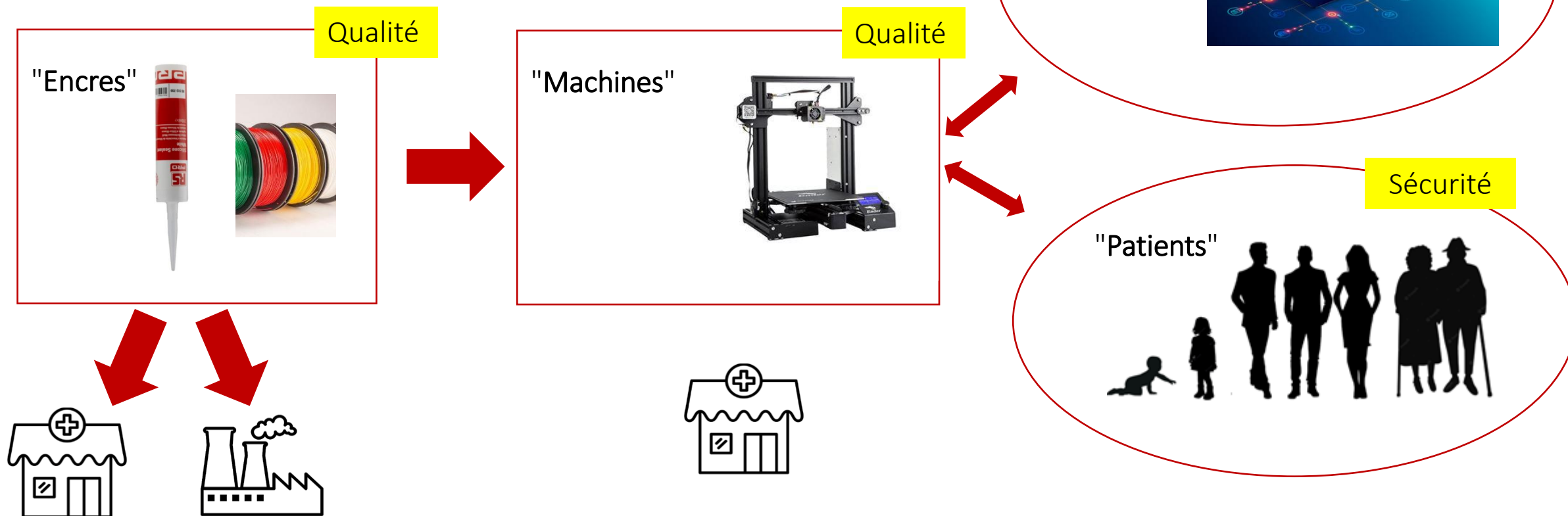
FDM non-grade pharma



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)



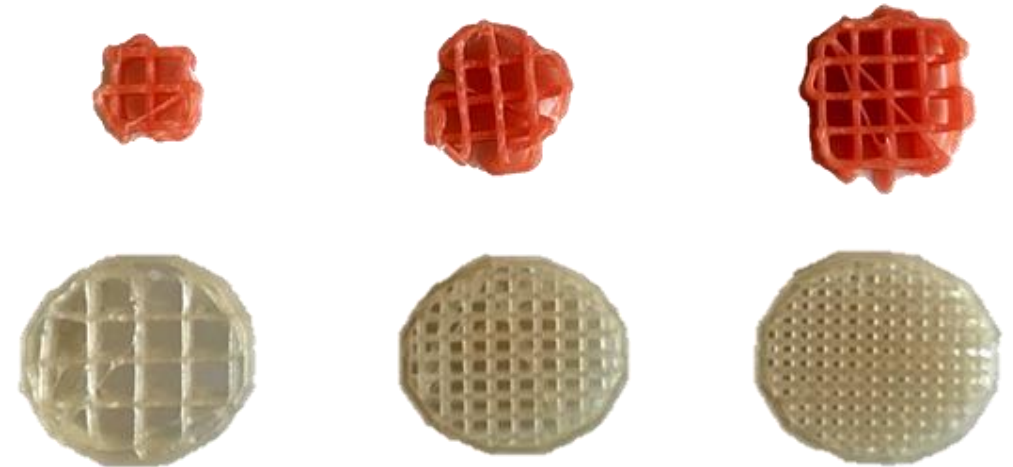
- Acceptabilité des patients (palatabilité, goût,...)
- Prescription par les médecins ?
- Etude clinique...

- 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**
  - Nouvel outil de la médecine personnalisée
  - Pédiatrie / gériatrie
  - Maladies rares
- **Différents aspects à considérer en parallèle**
  - "Encre"
  - Machine
  - Qualité en ligne et produit fini



# Merci !

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

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

