

3D Printing Technology in the Pharmaceutical Industry تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد 3D في الصناعة الصيدلانية

كندة درويش*، زينب زيد غصّة**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: kinda.darwish@manara.edu.sy)

** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: matiaghassah@gmail.com)

المخلص:

تُستخدم تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد، لتحضير الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد من خلال تصميم النماذج بمساعدة الكمبيوتر. في السنوات الأخيرة، أصبح استخدام تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد في المجال الصيدلاني متطوراً بشكل متزايد. كانت هناك سلسلة متتالية من تطبيقات الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد من Triastek حصلت على موافقة الدواء الجديد التجريبي (IND) من إدارة الغذاء والدواء (FDA)، تتمتع تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد بمزايا كبيرة في تصنيع الأدوية، مما يسمح بسهولة تصنيع المستحضرات ذات البنى المعقدة والتصنيع السريع لدفعات الأدوية. تلخص هذه المقالة آليات تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد الأكثر استخداماً، وتصف خصائصها ومزاياها وعيوبها وتطبيقاتها في صناعة الأدوية.

كلمات مفتاحية _ طباعة ثلاثية الأبعاد، الصناعة الدوائية، المستحضرات الصيدلانية.

Abstract:

3D printing technology is used to prepare 3D printed medicines through computer-aided modeling. In recent years, the use of 3D printing technology in the pharmaceutical field has become increasingly advanced. There have been a succession of Triastek's 3D printed drug applications that have received Investigational New Drug (IND) approval from the Food and Drug Administration (FDA). 3D printing technology has significant advantages in pharmaceutical manufacturing, allowing easy manufacturing of formulations with complex structures and rapid manufacturing of drug batches. This article summarizes the mechanisms of the most commonly used 3D printing technologies, describes their characteristics, advantages, disadvantages and applications in the pharmaceutical industry.

Key words _ 3D printing technology, pharmaceutical industry, pharmaceutical dosage forms

1. مقدمة:

الأبعاد، ظهرت العديد من تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد الجديدة واحدة تلو الأخرى. نظراً لأن كل تقنية تستخدم مواد مختلفة وتقنيات مختلفة وبسبب اختلاف خصائص المنتج النهائي، فقد صنفت الجمعية الأمريكية للاختبارات والمواد تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد إلى سبع فئات وفقاً لمبادئها التقنية وهي: بنق المواد. نفت المادة

الطباعة ثلاثية الأبعاد هي تقنية يتم فيها إنشاء النموذج باستخدام برامج التصميم بمساعدة الكمبيوتر، ونقله إلى الطباعة، ثم يتم إنشاء المنتج ثلاثي الأبعاد. طبقة بعد طبقة باستخدام مبدأ تصنيع الطبقات. مع البحث والتطوير في مجال تكنولوجيا الطباعة ثلاثية

للمرضى المسنين الذين يعانون من صعوبة في البلع، يمكن لتكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد إعداد مستحضرات مرنة ومسامية، وبالتالي مساعدتهم على تناول الأدوية؛ بالنسبة للمرضى الذين يتناولون أدوية متعددة في نفس الوقت، يمكن تقسيم الأدوية المختلفة ودمجها في قرص واحد لتجنب الأخطاء أو تفويت الأدوية، مما قد يزيد من سلامة الدواء وفعاليتها؛ بالإضافة إلى ذلك، يمكن طباعة مستحضرات ذات شكل خاص أو يمكن طباعة رموز خاصة على سطح المستحضر لتوفير الراحة للمرضى الذين يعانون من ضعف البصر.

2. التحكم الدقيق في تحرر الدواء: باعتبار الشكل الصيدلاني الصلب الأكثر استخداماً عن طريق الفم، تمثل المضغوطات 70% من إجمالي إنتاج الأشكال الصيدلانية. تتيح عمليات التصنيع التقليدية إنتاج الأقراص الفموية بتكلفة أقل، لكنها كانت أقل إبداعاً في زيادة التطور، مع فترات طويلة وقدرة أقل على تصنيع مستحضرات مخصصة حسب الطلب. بالمقارنة مع الأقراص التقليدية، تسمح المستحضرات ذات التحرر المتحكم به بالتحكم الدقيق في تحرر الدواء، وتجنب الآثار الجانبية وتحسين الفعالية. على سبيل المثال، يعد منتج Triastek المطبوع ثلاثي الأبعاد، T19، والذي حصل على موافقة FDA من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في يناير 2021، عبارة عن مستحضر ذو التحرر المتحكم به مصمم لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، حيث يتناوله المرضى في وقت النوم وبلغ تركيز الدم ذروته في الصباح مع أشد أعراض الألم وتصلب المفاصل والخلل الوظيفي، ويحافظ على تركيز الدم أثناء النهار للحصول على التأثير العلاجي الأمثل، مما يوفر خيارات دوائية أفضل للمرضى. [2]

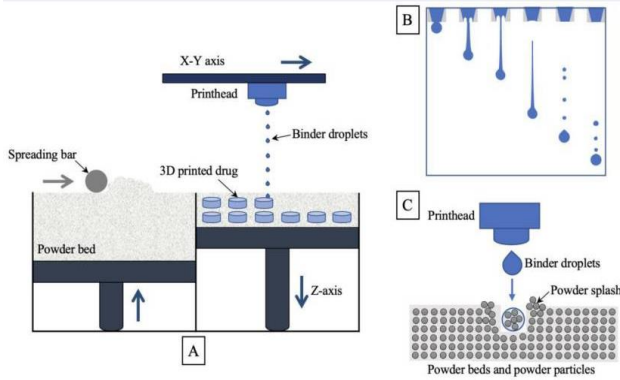
3. التكامل السريع للإنتاج: في إنتاج الأدوية على نطاق واسع، عادة ما تتمتع شركات الأدوية العادية، بتلبية الطلب العالمي على الأدوية التقليدية، بقدرة إنتاجية عالية

الرابطة، دمج طبقة المسحوق، البلمرة الضوئية للوعاء، نفث المواد، ترسيب الطاقة الموجه، تصفيح الألواح. في قطاع الأدوية، تشهد الأبحاث في مجال تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد حالياً طفرة عالمية. تم استخدام تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد لتصنيع مجموعة متنوعة من المنتجات الطبية، مثل الأقراص ذات التحرر الفوري، والأغشية القابلة للتشتت، والإبر الدقيقة، والزرعات، واللصقات عبر الجلد [1]. ومن أهم تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد الرئيسية المستخدمة في المستحضرات الصيدلانية:

BJ-3DP (BINDER JET 3D PRINTING). FDM (FUSED DEPOSITION MODELING). SSE (SEMISOLID EXTRUSION). MED (MELT EXTRUSION DEPOSITION). SLA (STEREOLITHOGRAPHY APPEARANCE).

II. مميزات تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في مجال الأدوية:

1. المرونة العالية ويمكن استخدامها لطباعة الأدوية المستهدفة: لقد كانت صحة وسلامة الدواء لفئات عمرية معينة من المجتمع مثل كبار السن والأطفال مسألة مثيرة للقلق منذ فترة طويلة. الأطفال في فترة النمو والتطور ولديهم تفاعل وحساسية خاصة للأدوية. كما يعاني كبار السن من انخفاض القدرة على الامتصاص والتمثيل الغذائي، كما أن التعايش بين أمراض متعددة والأدوية المركبة أمر شائع جداً. في حين أن جرعات الأدوية الحالية موحدة، إلا أن هناك عدداً قليلاً من الأدوية المتخصصة لفئات معينة، وغالباً ما يتم إعطاء أدوية الأطفال عن طريق كسر الأقراص يدوياً، وهو أمر ليس غير دقيق فحسب، بل قد يؤدي أيضاً إلى إتلاف البنية المحددة للتحضير ويسبب ردود فعل سلبية. بالنسبة لمرضى الأطفال، يمكن استخدام تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد لإنتاج أدوية مخصصة بجرعات منخفضة مناسبة للأطفال، ويمكن استخدامها أيضاً لتحسين مظهر وطعم الأدوية لزيادة قبول المرضى من الأطفال؛ بالنسبة



الشكل 1. رسم تخطيطي لمبدأ وآلية إعداد الكمبيوتر اللوحي بواسطة تقنية BJ-3DP

يمكن أن تحتوي أحبار الطباعة على المادة الرابطة فقط، بينما تحتوي طبقة المسحوق على API والسواغات الأخرى. يمكن أيضاً رش API في طبقة المسحوق كمحلول أو كمعلق للجسيمات النانوية. استخدم كلوتريمازول API الكاره للماء كدواء نموذجي وأعد تعليقاً باستخدام السواغات المحبة للماء PVP واللاكتوز بنسبة معينة، يليه تجفيف الرش، مما أدى إلى زيادة قابلية البلل وقابلية طباعة كلوتريمازول. تشكيل القطرات هو عملية معقدة تنطوي على تكوين الخيوط واستطالتها، وعنق الخيوط، وكسرها، وارتدادها، وتشكيل ودمج القطرات الأولية والقطرات السائلة، الشروط الفيزيائية المهمة التي تؤثر على خصائص أحبار الطباعة: اللزوجة، الكثافة، التوتر السطحي. مما يؤثر على آلية تكوين القطرات وحجم القطرات وسرعتها. استخدم ريس وديربي ديناميكيات الموائع الحسابية لنمذجة خصائص التدفق السطحي الحر لتكوين القطرات بناءً على تنبؤات فروم بنطاق قيم Z بدون أبعاد تمثل قابلية طباعة الحبر لتكوين قطرات مستقرة من حبر الطباعة، واستكشفوا تأثير خصائص السوائل على قذف القطرات بالتزامن مع تجارب متوازية لتحديد أن قيم Z يجب أن تكون بين 1 و 10 [3]. لقد تم دراسة تأثير طرد الأحبار المكونة من الإيثانول والماء والجليكول، وفحص العملية الديناميكية لقذف القطرات، مما أدى إلى إعادة تعريف نطاق قيمة Z من 4 إلى 14. للحصول على أفضل جودة لقذف القطرات، تم استخدام القطرات من المفضل أن يكون الناتج بواسطة رأس الطباعة على شكل قطرات أحادية التشتت، أي أنه يتم إنشاء

جداً، وعادة ما تكون معدلات إنتاجها كبيرة، مع نوع واحد نسبياً من المعدات. ولكن يفتقر الإنتاج إلى المرونة اللازمة في إكمال عملية التنظيف وتغيير مجموعة الأدوية المنتجة بسرعة. من ناحية أخرى، يمكن لتكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد أن تحقق التصنيع السريع، وخطوات إنتاج أقل، وسهولة تغيير الأدوية المنتجة. علاوة على ذلك، في مرحلة تطوير الأدوية، تعد تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد مناسبة تماماً لإنتاج الأدوية على نطاق صغير والتي تتطلب التخصيص وتعديلات التصميم المتكررة بسبب انخفاض تكاليف إنتاج الدفعات الصغيرة وعملية التصنيع المتكاملة، والتي يمكن أن تلعب دوراً مهماً في ظروف محدودة الوقت والموارد. وهذا له آثار مهمة جداً على تطوير الأدوية، حيث تستخدم شركة Merck تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد لتسريع التجارب السريرية والتنبؤ من خلال البيانات بأنه في المراحل السريرية من الأول إلى الثالث، سيتم تقليل وقت تطوير التحضير بنسبة 60٪ وسيتم تقليل المادة الفعالة API المطلوب لإعداد الدواء بنسبة 50٪.

III. مبدأ تكنولوجيا BJ-3DP وتطبيقاتها في الصناعة الدوائية:

يظهر مبدأ الطباعة في الشكل 1، أولاً، تنشر الأسطوانة طبقة مسحوق رقيقة على المنصة، ويتم رش القطرات من خلال رأس الطباعة القابل للإزالة، وتقوم بربط المسحوق معاً بشكل انتقائي؛ ثم يتم خفض المنصة، وتنشر الأسطوانة طبقة مسحوق جديدة،

ويستمر رأس الطباعة في إضافة قطرات، باستخدام مبدأ الطباعة طبقة تلو الأخرى، وهكذا حتى اكتمالها؛ أخيراً، تتم إزالة المستحضرات، وإزالة المسحوق الملتصق، ويتم إجراء المعالجة اللاحقة.

قطرة واحدة فقط لكل دورة نبضة. عندما تصطدم القطرات بسطح أملس غير مسامي، يعتمد انتشار القطرات بشكل أساسي على حجم القطرة وزاوية التلامس المتوازنة. ومع ذلك، فإن تأثير القطرات التي تؤثر على المسحوق أكثر تعقيداً، كما هو مبين في الشكل C1. وجدت دراسة يارين أن مرحلة التأثير الأولية تم التحكم فيها من خلال السلوك الحركي، بشكل أساسي بواسطة قوى القصور الذاتي، يليها انتشار القطرات، والارتداد، والتذبذب الناتج عن التأثير، وسيطرت القوى الشعرية لاحقاً على عملية الانتشار وتحكمت فيها. تمت دراسة تأثير القطرات التي تؤثر على طبقة المسحوق، ويقوم الباحثون باستمرار بالتحقيق في العلاقة بين العدد بدون أبعاد للقطرات المقذوفة وتأثير القطرات التي تصطدم بطبقة المسحوق. وأخيراً، يمكن أن تؤثر عملية التجفيف أو المعالجة أيضاً على جودة المنتج النهائي. في معظم الحالات، يتم التجفيف عن طريق تبخر المذيب، وبالتالي فإن معدل التبخر يعد عاملاً مهماً في اختيار المذيب. على سبيل المثال، استخدام أنظمة البوليمر-API-المذيبات كأحبار طباعة لتحضير مشتتات صلبة غير متبلورة بعد جفاف القطرات، يوفر وسيلة فعالة لتحضير أدوية بجرعات منخفضة من واجهات برمجة التطبيقات غير القابلة للذوبان. بالإضافة إلى ذلك، فإن تركيز المادة الرابطة، وقطر الفوهة، وتباعد القطرات، وسرعة الطباعة، وتكرار وسرعة توليد القطرات كلها عوامل يجب أخذها في الاعتبار أثناء عملية الطباعة. نُشرت أول ورقة بحثية حول استخدام BJ-3DP في المستحضرات الصيدلانية في عام 1996، مما يوضح جدوى استخدام تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد لتصنيع الأدوية، ومنذ ذلك الحين تم إجراء الأبحاث باستخدام تقنية BJ-3DP لتحضير أشكال جرعات مختلفة، مثل التحرر الفوري، والتحرر البطيء والمتحكم فيه، والمستحضرات المركبة والزراعية. في الدراسات المنشورة، تم استخدام تقنية BJ-3DP في فئتين رئيسيتين من المستحضرات، وهما أشكال الجرعات الصلبة عن طريق الفم والغرسات تحت الجلد. كتقنية جديدة لتحضير أشكال الجرعات الصلبة عن طريق الفم، ركزت الأبحاث المبكرة على التحقق من جدوى المستحضرات المعقدة. عندما يتم ترسيب القطرات بشكل انتقائي على طبقة المسحوق، فإن تحضير المستحضرات المركبة

متعددة الطبقات يكون ممكناً فقط من خلال الاستبدال المتكامل لمادة طبقة المسحوق بسبب التركيب المتجانس لطبقة المسحوق. بينما يمكن تحميل رأس الطباعة بأحبار ذات تركيبات مختلفة، يمكن تعديل المعلمات مثل حجم القطرة أو سرعتها وعدد عمليات القذف وموضع الترسيب لتمكين إعداد الاستعدادات المعقدة. تم إعداد @Spritam®، وهو أول مستحضر مطبوع ثلاثي الأبعاد تم إطلاقه في عام 2015، بواسطة تقنية BJ-3DP وهو عبارة عن قرص قابل للتفتت يتمتع بقدرة عالية على حمل الدواء بدون بني معقدة. تعكس طريقة التحضير هذه، الخصائص التقنية ل-BJ-3DP، وهي تحضير الأقراص فقط من خلال التصاق ملائمة المسحوق والحبر، وبالتالي توليد بنية مسامية تتفك بسرعة، على عكس القوى الميكانيكية للتكنولوجيا التقليدية. مع تكثيف الأبحاث في تقنية BJ-3DP، تركز الآن أنواع المستحضرات التي طورتهما تقنية BJ-3DP على المستحضرات ذات الإطلاق الفوري. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للسقالات التي أعدها BJ-3DP أن تحاكي العظام الطبيعية وتظهر إمكانات كبيرة في تحضير سقالات العظام، مع وجود بنية فضفاضة ومسامية وخشونة سطحية عالية، وهو ما يفضي جداً إلى ارتباط الخلايا ونموها. بالمقارنة مع العمليات التقليدية، تسمح تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد بتحكم أفضل في عوامل مثل الشكل والحجم والبنية الداخلية للسقالة، مما يسمح للزرعة بملاءمة موقع التسليم إلى أقصى حد ممكن.

IV. مبدأ تقنية FDM وتطبيقاتها في مجال المستحضرات الصيدلانية:

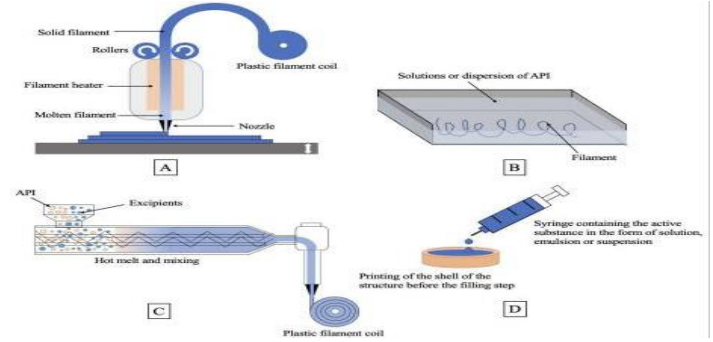
تستخدم تقنية FDM على نطاق واسع في المستحضرات الصيدلانية نظراً لمزايا المعدات البسيطة والتكلفة المنخفضة وقوة المنتج العالية. باستخدام برامج التصميم بمساعدة الكمبيوتر، يتم تصنيع المنتجات المطبوعة ثلاثية الأبعاد عن طريق ترسيب المواد المنصهرة طبقة تلو الأخرى على منصات الطباعة. يظهر المبدأ في الشكل 2. يتم بثق خيوط البوليمر التي تحتوي على الدواء بواسطة بكرتين من خلال فوهة ذات درجة حرارة عالية، ويتحرك رأس الطباعة في اتجاه المحور X-Y تحت سيطرة برامج الكمبيوتر لطباعة المنتج؛ وبعد الانتهاء من طبقة واحدة من الطباعة،

بثقها من خلال فوهة لتحضير الأقراص المطبوعة ثلاثية الأبعاد. تتطلب الطريقة مستوى عالياً من القوة الميكانيكية والمرونة للخيوط التي تحتوي على الدواء لتجنب كسر أو كسر الخيوط أثناء عملية الطباعة، وبالتالي التأثير على دقة الطباعة وجودة المنتج، وبالتالي فإن هذه التقنية لها قيود كبيرة على اختيار API والسواغات القابلة للطباعة تحدد الخواص الفيزيائية والكيميائية للخيوط (مثل الخواص الميكانيكية والحرارية والريولوجية) قابليتها للطباعة.

لدنة FDM يجب أن تكون البوليمرات المستخدمة في تقنية بالحرارة وتتميز، وأكثر المواد المستخدمة شيوعاً هي acrylonitrile butadiene styrene, polylactic acid, polyamide, and polycarbonate.

بالإضافة إلى ذلك، فقد وجد أن كحول البولي فينيل، وهو مادة قابلة للتحلل الحيوي تستخدم عادةً كمادة دافعة، لديه القدرة على ترقيتها إلى مادة خيطية مهمة للطب الشخصي لأنه يمكن إذابتها في محلول غرواني تتميز المواد البوليمرية المستخدمة في FDM عادةً بمعلمات مثل درجة حرارة التزجج (Tg) ودرجة حرارة الانصهار (Tm) على وجه الخصوص، يجب أن يكون Tg للبوليمر بعيداً عن درجة حرارة تحلله قدر الإمكان. يقدر أن Tg +78 درجة مئوية هي أدنى درجة حرارة طباعة FDM للبوليمرات غير المتبلورة، وهي قيمة مشتقة من متوسط أدنى درجات حرارة طباعة FDM لثلاثة بوليمرات ثانياً، تعتبر الخصائص الريولوجية لمادة الفتيل مهمة أيضاً للزوجة، باعتبارها خاصية مهمة للخصائص الريولوجية، لا تؤثر فقط على قدرة الفتيل على المرور عبر الفوهة عند درجة حرارة الطباعة، ولكن أيضاً على قدرة الفتيل على استعادة هيكله بعد الترسيب. لا تعتمد لزوجة القص للخيوط عبر الفوهة على العوامل الداخلية للمادة، مثل تركيبة الخيط، والوزن الجزيئي للدواء، والشكل الصلب فحسب، بل أيضاً على العوامل الخارجية، مثل البثق درجة الحرارة ومعدل القص، وقطر الفوهة (وهو في الغالب ضيق جداً)، وتأثير سرعة الطباعة. بالإضافة إلى ذلك، يعد تجانس الفتيل، مثل عدم وجود كتل أو فقاعات هواء، ضرورياً لتحقيق ترسيب الفتيل طبقة تلو الأخرى دون اختلافات في السمك تقنية FDM في المستحضرات الصيدلانية واستناداً إلى خصائص تكنولوجيا FDM، فقد تم

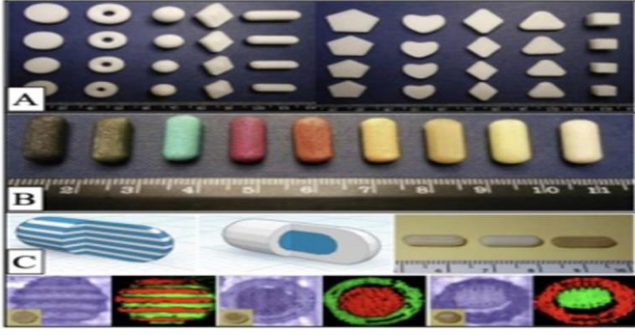
تخفيض منصة الطباعة أو يرتفع المحور Z مسافة تساوي سمك طبقة واحدة لبدء الطبقة التالية من الطباعة، وتكرر العملية حتى الانتهاء [4].



الشكل 2: رسم تخطيطي لمبدأ تقنية FDM وثلاث طرق لإعداد الأقراص.

(A) رسم تخطيطي لمبدأ الطباعة لتقنية FDM ؛ (B) رسم تخطيطي لإعداد الشعيرات التي تحتوي على المخدرات بطريقة غمس ذوبان؛ (C) رسم تخطيطي لإعداد الشعيرات التي تحتوي على الأدوية بطريقة HME-FDM ؛ و (D) رسم تخطيطي لتحضير الأقراص بطريقة التعبئة والتشكيل.

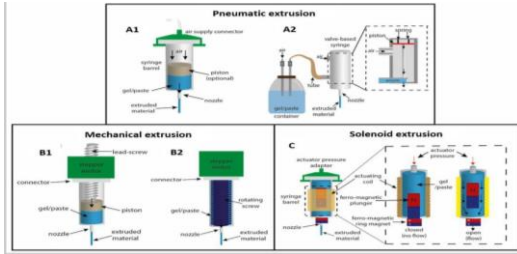
توجد حالياً ثلاث طرق رئيسية لإعداد الأقراص ثلاثية الأبعاد باستخدام تقنية FDM ، كما هو موضح في الشكل 2: B-D طريقة الغمس والذوبان: يتم غمس الفتيل في محلول أو مشتمل يحتوي على API للحصول على فتيل يحتوي على API للطباعة. طريقة HME-FDM تتم إضافة API إلى الناقل مع السواغات، ويتم الحصول على الخيوط التي تحتوي على API من خلال وحدة البثق واستخدامها لتحضير الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد، وهي الطريقة الأكثر شيوعاً حالياً. طريقة التعبئة والتشكيل: قم أولاً بطباعة غلاف فارغ، ثم املاء API ، ثم تابع طباعة الغلاف؛ يمكن تنفيذ عمليتي الطباعة والتعبئة في وقت واحد أو بالتتابع. في طريقة HME-FDM ، على سبيل المثال، يتم خلط الدواء أولاً مع سواغات مثل البوليمرات في حالة منصهرة، ويتم بثق خيوط من القطر المستهدف عند ضغط وسرعة وشكل معين يتم بعد ذلك تمرير الخيوط إلى منطقة التسخين دون الانحناء أو البثق، ويتم تسخينها إلى درجة حرارة أعلى قليلاً من نقطة انصهارها، ثم يتم



الشكل 3: صور لأنواع مختلفة من الأجهزة اللوحية المعدة بتقنية FDM
(A) صور للأجهزة اللوحية المطبوعة ثلاثية الأبعاد بأشكال وأحجام مختلفة؛ (B) صور لأقراص مطبوعة ثلاثية الأبعاد على شكل كبسولة بألوان مختلفة؛ (C) جهاز متعدد الطبقات مقسم وصور نموذجية DuoCaplet (مكبس في كابليت) مقسمة، ومستحضرات مطبوعة ثلاثية الأبعاد، وضوء أبيض وصور خرائط رامان ثنائية .

V. مبدأ تكنولوجيا SSE وتطبيقاتها في الصناعة الدوائية:

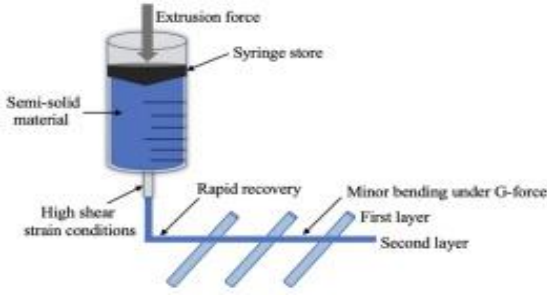
SSE هي تقنية تصنيع مضافة تقوم بترسيب المواد شبه الصلبة طبقة تلو الأخرى، حيث يتحرك رأس البثق ويقذف المادة شبه الصلبة في مسار محدد، مع تكديس الطبقات فوق بعضها البعض حتى تتم طباعة المنتج. تعتمد التقنية على FDM ، مع الفارق أن مادة الطباعة المستخدمة في هذه التقنية تكون في شكل شبه صلب في درجة حرارة الغرفة، لذا يجب التحكم في درجة الحرارة عند التسخين لتجنب كثرة تليين المواد بسبب ارتفاع درجات الحرارة وعدم القدرة على الحفاظ على شكله أثناء الترسيب. عند الطباعة، يتم احتواء مادة الطباعة في حقنة خاصة، ويمكن أن يتم قذفها بالضغط الهوائي، أو الطاقة الميكانيكية، أو النظام الكهرومغناطيسي، كما هو موضح في الشكل 4.



الشكل 4: آليات البثق 3DP SSE

استخدامها على نطاق واسع لإعداد مجموعة متنوعة من الأدوية. على سبيل المثال، تم إجراء أول دراسة لاختبار مدى قبول المريض للمستحضرات المطبوعة ثلاثية الأبعاد بأشكال وأحجام مختلفة باستخدام هذه التقنية، بينما قام الباحثون أيضاً بإعداد واختبار مستحضرات ملونة مختلفة باستخدامها، كما هو موضح في الشكل 3 A B ، والذي أظهر أن الأقراص ذات الشكل الدائري والأصغر كانت الأكثر قبولاً. وبالإضافة إلى ذلك استخدم تقنية FDM لتحضير أفلام التشتت عن طريق الفم Aripiprazole ، وأظهرت تجارب الدراسة في المختبر أن الأفلام المطبوعة ثلاثية الأبعاد لديها معدلات ذوبان أعلى. يمكن أيضاً استخدام تقنية FDM لتحضير مستحضرات التحرر المتحكم به، على سبيل المثال، استخدمت تقنية FDM لطباعة سقالات مجوفة من أجل إطلاق مستمر للأدوية، والتي تتكون من قاعدة مجوفة مغطاة بغشاء، مع فتحات صغيرة متعددة في السقالة. وقد تبين أن السقالات ذات الثقوب على الجوانب أظهرت حركية ذات ترتيب صفري مع خصائص الإطلاق البطيء. يمكن تجهيز طابعات FDM بفوهات متعددة لطباعة المستحضرات المركبة التي تحتوي على مواد مختلفة. في عام 2015، استخدمت هذه التقنية لتحضير كبسولات متعددة الطبقات وكبسولات مزدوجة باستخدام الباراسيتامول والكافيين كأدوية نموذجية، كما هو موضح في الشكل 3 C ، حيث تتكون الطبقة الواحدة من دواء واحد والطبقة التالية تتكون من دواء آخر، بينما تتكون الكبسولات المزدوجة من دواء واحد مغلف في قذيفة مكونة من عقار آخر. كما تم استخدام تقنية FDM في مجال توصيل الأدوية عبر الجلد، مع Goyanes et al.

في عام 2016، تم استخدام تقنية FDM لإنشاء أقنعة أنفية مخصصة للمرضى لعلاج حب الشباب بشكل أفضل من خلال توصيل الأدوية الموضعية، تليها طباعة ضمادات الجروح المخصصة على شكل الأنف والأذن من خلال تقنية FDM [6].



الشكل 5: رسم تخطيطي لمادة شبه صلبة تمر عبر فوهة تحت البثق والتحديات الريولوجية التي ينبغي التغلب عليها.

أولاً، يجب أن تظهر المادة شبه الصلبة لزوجة عالية في حالة السكون، وانخفاض في اللزوجة، ودرجة معينة من السيولة بعد المرور عبر الفوهة بقص معقول، ويجب أن تتمتع المادة أيضاً بالقدرة على استعادة لزوجتها بسرعة بعد القص لتجنب ذلك. مزيد من التدفق بعد الترسيب على المنصة. من بين أمور أخرى، يتطلب انخفاض اللزوجة والانتعاش السريع بعد القص سلوك ترقق القص المتغير الانسيابية للمادة شبه الصلبة. يمكن تحقيق خاصية الاسترداد السريع هذه من خلال التوازن المناسب بين (معامل الخسارة (G)، الذي يحدد خصائص التدفق)، ومعامل التخزين (G')، الذي يحدد المرونة والاسترداد الفوري). ثانياً، يجب أن يتطابق قطر الفتيل المبتوق مع حجم الفوهة، والذي يرتبط مباشرة بالتوازن بين G و G'. إذا كانت قيمة G' عالية جداً، فقد يتم إطلاق الضغوط المرنة المخزنة عبر الفوهة عند الفوهة، مما يتسبب في تضخم الفتيل. إذا كان المكون اللزج من الفتيل هو السائد، بسبب إعادة تشابك المكون بعد القص، فإن لزوجة الفتيل المبتوق قد تزيد وتؤدي إلى انكماش الفتيل، مما يجعله أصغر من قطر الفوهة. في الوقت الحالي، لا يزال التنبؤ بتمدّد/انكماش الخيوط المبتوقة بالفوهة يمثل تحدياً. ثالثاً، يجب أن تتمتع الخيوط بخصائص ذاتية الدعم عند استخدامها كخشونة داخلية للأقراص. من بين أمور أخرى، من المطلوب أن يتصرف السلك ك نابض لا يتشوه تقريباً تحت الجاذبية، الأمر الذي يتطلب G' معينة. بعد الطباعة، تعتمد عمليات المعالجة اللاحقة مثل التبريد أو التجفيف على درجة حرارة الطباعة أو استخدام المذيبات؛ عن طريق التبريد، وتبخّر المذيبات، وما إلى ذلك، يتم الحصول على المنتج النهائي.

(A) البثق الهوائي، بما في ذلك (A1) الخالي من الصمامات و (A2) القائم على الصمامات، (B) البثق الميكانيكي، بما في ذلك (B1) المكبس أو (B2) المرتكز على اللولب، و (C) قذف الملف اللولبي.

تستخدم أنظمة البثق الهوائية الهواء المضغوط لقذف المواد شبه الصلبة وهي مناسبة للمواد ذات اللزوجة المنخفضة والعالية. تطبق أنظمة البثق ذات الأساس الميكانيكي قوى ميكانيكية مباشرة على المحقنة ويتم تصنيفها على أنها أنواع مكبس أو لولبي. بالمقارنة مع الأنظمة الهوائية، لا يتطلب نظام البثق هذا ضاغط هواء، وهو أبسط وأقل تكلفة وأسهل في النقل. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تغيير المحاقن بسهولة أكبر أثناء عملية الطباعة، مما يسرع من كفاءة الطباعة. يقوم نظام الدفع الكهرومغناطيسي بفتح الصمام الموجود في الجزء السفلي من المحقنة من خلال نبضات كهربائية. يقوم نظام الدفع الكهرومغناطيسي بفتح الصمام الموجود في الجزء السفلي من المحقنة من خلال نبضات كهربائية. هذا النظام مناسب للأحبار الحيوية منخفضة اللزوجة مع آليات الربط المتقاطع للأشعة الأيونية أو فوق البنفسجية وغير مناسب للمواد ذات اللزوجة العالية. والفرق الرئيسي بين SSE وتقنيات بثق المواد الأخرى (مثل FDM، قذف المسحوق المباشر) هو المادة. تستخدم هذه التقنية مواد شبه صلبة أو شبه منصهرة، والتي تتطلب مستوى عالٍ من ثبات المواد لمنع ترسيب المواد أو انفصال الطور بسبب التغيرات في درجة الحرارة أثناء عملية الطباعة، مما يؤدي إلى انسداد الفوهات وفشل الطباعة. تعتبر الخصائص الريولوجية للمادة ذات أهمية خاصة في تحديد إمكانية الطباعة ونتائج الطباعة. ويرد أدناه تحليل للخصائص الريولوجية للمادة استناداً إلى عملية الطباعة، كما هو مبين في الشكل 5.

بالإضافة إلى ذلك، فإن نوع رأس الطباعة، وسرعة الطباعة، ودرجة حرارة الطباعة، وضغط البثق، وما إلى ذلك، تعد أيضاً مهمة لجودة المنتج النهائي .



الشكل 6: صور لأنواع مختلفة من المستحضرات المحضرة بتقنية

SSE

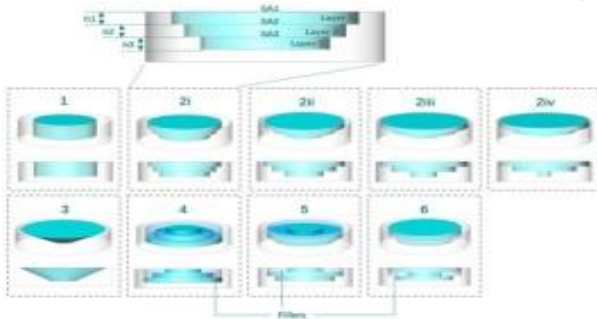
في عام 2015 استخدمت تقنية SSE لتصنيع قرص متعدد النشاط يحتوي على ثلاثة أدوية، كما هو مبين في الشكل A6، مع منطقة إطلاق مستدام في الطبقة العليا مع حجيرات تفصل النيفيديبين والجليبزيد، ومضخة تناضحية كابتوبريل في الطبقة السفلية، مع طبقة متصلة في المنتصف تتفكك بسرعة خلال ساعة واحدة، مما يسمح للقرص بالانفصال إلى جزأين، مما يؤدي إلى تأثيرات إطلاق مختلفة أثناء الذوبان. أثبتت هذه الدراسة بنجاح أنه يمكن استخدام تقنية SSE لتحضير الأجهزة اللوحية المعقدة المطبوعة ثلاثية الأبعاد والمتعددة الأجزاء. وبعد فترة وجيزة، صنعت مستحضراً مركباً جديداً، كما هو موضح في الشكل B 6، والذي يحتوي على منطقة تحرر فورية عليا تتكون من حمض أسيتيل الساليسيليك وهيدروكلوروثيازيد ومنطقة إطلاق ممتدة سفلية تحتوي على أتينولول ورامبيريل وبرافاستاتين. يتم فصل الأدوية الخمسة عن بعضها البعض في القرص لتجنب مشاكل عدم توافق الأدوية، ويحقق كل دواء سلوك التحرر المطلوب. بالمقارنة مع تقنية FDM، تتمتع تقنية SSE بدرجة حرارة طباعة أقل وتستخدم مادة شبه صلبة مناسبة تماماً لإعداد الأقراص القابلة للمضغ، مثل الحلوى الناعمة، مما يعزز بشكل كبير امتثال مرضى الأطفال. بالإضافة إلى ذلك، تسهل هذه التقنية تغيير المواد الاستهلاكية أو تجديدها ببساطة عن طريق تغيير المحاقن التي تستخدم لمرة واحدة، كما أن الحجم الصغير للجهاز يجعله مناسباً تماماً

للاستخدام في المستشفى. ولذلك، اتجهت الأبحاث في السنوات الأخيرة نحو أقراص مضغ مخصصة لمرضى الأطفال. في عام 2019، تم إعداد أقراص آيزوليوسين قابلة للمضغ لمرضى الأطفال باستخدام تقنية SSE في المستشفى، كما هو مبين في الشكل C6. تم إعداد ستة نكهات وألوان مختلفة، كل منها بمواصفات مختلفة، والتي لاقت قبولا جيدا من قبل مرضى الأطفال، وبعد تناول الأقراص، تم التحكم بشكل جيد في مستويات الأيسولوسين في دم المرضى. وكانت هذه الدراسة أول من استخدم تكنولوجيا الطباعة ثلاثية الأبعاد في بيئة سريرية، مما أدى إلى تطوير الأدوية الشخصية. في عام 2020، تم تحضير أقراص قابلة للمضغ من رانيتيدين هيدروكلوريد باستخدام تقنية SSE، كما هو موضح في الشكل D6، ذات مظهر مثير وجذاب للأطفال على شكل قلوب ودببة وأشكال أخرى مثيرة للاهتمام، وقد استوفى المستحضر جميع متطلبات تجانس الجودة ودقة الجرعة والذوبان. في عام 2021 أعدت أقراص لاموتريجين قابلة للمضغ لمرضى الأطفال باستخدام مواد هيدروجيل، كما هو مبين في الشكل E6. تم تفضيل هذا التحضير من قبل مرضى الأطفال، وتوفر الدراسة حلاً فعالاً لاستخدام المخدرات في المستقبل لدى مرضى الأطفال في بيئة سريرية. في عام 2022، باستخدام بيسيلات أملوديبين كدواء نموذجي، طور ستة أحجام مختلفة من الأقراص لاستخدامها في مرضى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 2 إلى 16 عاماً باستخدام تقنية SSE، مما يلبي بشكل فعال الحاجة السريرية للجرعات الفردية من أملوديبين بيسيلات في مرضى الأطفال. بعد فترة وجيزة، من هذه المجموعة أعدت أقراصاً قابلة للمضغ استناداً إلى مصفوفة جيلاتينية باستخدام بروبيرانولول وهيدروكلوريد كدواء نموذجي، مع جرعات أقراص يمكن تعديلها بمرونة حسب شكل وحجم النموذج. هناك أيضاً دراسات عن أنواع أخرى من المستحضرات الفموية. أولاً، الاستعدادات للإفراز الفوري، مع ميزة الجرعة المخصصة. على سبيل المثال، عند الأطفال المصابين بالصرع، حيث تختلف جرعة ليفيتيراسيتام مع مسار العلاج، فإن تقنية SSE تجعل من السهل الحصول على جرعة محددة من أقراص ليفيتيراسيتام وفقاً لاحتياجات الطفل عن طريق تغيير حجم وطبقات النموذج. ثانياً، تسمح إضافة المواد ذات الإطلاق

الإصدار الممتد في الأسفل، والأقراص المطبوعة على اليمين ؛ (C) أقراص آيزوليوسين قابلة للمضغ بنكهات وألوان وأحجام مختلفة ؛ (D) صمغ مطبوع ثلاثي الأبعاد بأشكال مختلفة ؛ (E) صمغ مطبوع ثلاثي الأبعاد بأشكال وألوان مختلفة ؛ (F) صورة إبرة مجهرية مطبوعة ثلاثية الأبعاد، وصورة SEM للتكبير الجزئي؛ (G) أفلام الرقعة المطبوعة ثلاثية الأبعاد، صورة الأبعاد المجففة مقابل الأبعاد النظرية؛ (H) تحاميل تاكروليموس مطبوعة ثلاثية الأبعاد، مع صورة النموذج على اليسار والأحجام المختلفة للتحاميل على اليمين .

VI. مبدأ تكنولوجيا MED وتطبيقاتها في الصناعة الدوائية:

هي تقنية بثق المواد التي طورتها شركة Triastek والتي تجمع بين تقنيات البثق بالذوبان الساخن وتقنيات نمذجة الترسيب المنصهر. ويظهر المبدأ في الشكل 7. وتتكون من وحدات التغذية والخلط، ووحدات تسليم المواد، ومحطات الطباعة المتعددة، كل منها تطبع مادة واحدة.



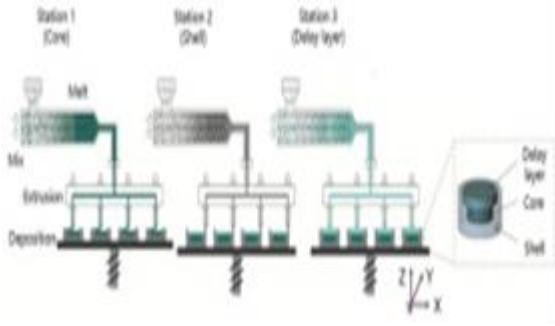
الشكل 7: مقصورات دوائية متعددة الطبقات في أقراص ذات بنية ذات غلاف أساسي مع SA ثابت أو متنوع. مقصورات الدواء (الأزرق المخضر)، والأصداف (أبيض شاحب)، والحشو (مزرق). (1) مقصورة الأدوية مع SA ثابت. (2) مقصورة الأدوية مع انخفاض تدريجي في SA. (3) حجرة المخدرات مع انخفاض مستمر في SA. (4) حجرة المخدرات مع زيادة تدريجية في SA. (5) حجرة المخدرات مع زيادة وتناقص في SA. (6) مقصورة الأدوية مع SA المتناقص والمتزايد.

المستمر إلى المواد شبه الصلبة بتحضير الأقراص ذات الإطلاق المستمر. في عام 2020، أعدت أقراص الثيوفيلين باستخدام HPMC K4M و E4M كماد إطلاق مستدام وفحصت نسبة HPMC المثالية، مع نتائج الذوبان في المختبر لإطلاق الدواء من الأقراص خلال 12 ساعة. وأخيراً، فئة أخرى من أشكال الجرعة هي الفيلم القابل للانتشار عن طريق الفم (ODF). استخدمت تقنية SSE لتحضير ODF باستخدام الوارفارين، الذي له نافذة علاجية ضيقة، كدواء نموذجي، وحل مشاكل الجرعات الفردية وصعوبات البلع. هناك أيضاً بعض الأبحاث حول الأجهزة الطبية، لكنها لا تزال في مرحلة استكشاف شكل الجرعة، مما يؤكد إمكانية استخدام تقنية SSE لإعداد هذه الأجهزة الطبية المعقدة. في عام 2020، تم استخدام تقنية SSE لطباعة ركيزة ومجموعة أسطوانية من الرقعة، ثم تم تمديد المصفوفة من خلال جهاز تمديد لوح زجاجي لتشكيل طرف يشبه الإبرة. كما هو مبين في الشكل F6، تحتوي الإبر الدقيقة على الأنسولين وكانت قادرة على اختراق جلد الفئران لتخفيف الأعراض لدى الفئران المصابة بداء السكري.

في عام 2020، استخدم حبراً قابلاً للتحلل يعتمد على البكتين لطباعة الأفلام التي يمكن استخدامها مباشرة على الجروح أو تجفيفها كبقع باستخدام طابعة حيوية ثلاثية الأبعاد. يوضح الشكل (6) G انحراف الرقعة المجففة عن الحجم النظري، مما أظهر أن الرقعة المطبوعة ثلاثية الأبعاد يمكن أن تسرع من شفاء الجروح من خلال دراسات شفاء الجروح في المختبر.

في عام 2021، تم تحضير تحاميل التاكروليموس باستخدام تقنية SSE، كما هو موضح في الشكل H6، والتي كانت قادرة على إطلاق 80% من الدواء خلال 120 دقيقة، مما أدى بشكل فعال إلى زيادة تركيز الدواء في موقع العمل وتقليل الآثار الجانبية الجهازية.

(A) قرص متعدد الفعالية يحتوي على ثلاث واجهات برمجة التطبيقات مع مناطق إطلاق مستدام في الطبقة العليا ومضخات تناضحية في الطبقة السفلية، مع صورة النموذج على اليسار وصورة القرص المطبوعة على الصحيح ؛ (B) قرص مركب يحتوي على خمس واجهات برمجة التطبيقات، مع صورة النموذج على اليسار، مع طبقة الإصدار الفوري في الأعلى وطبقة



الشكل 8: مبدأ الإعداد التعاوني للأجهزة اللوحية ذات الأغلفة المتأخرة الإصدار باستخدام محطات طباعة متعددة من خلال تقنية MED.

VII. مبدأ تكنولوجيا SLA وتطبيقاتها في الصناعة الدوائية:

تعتمد تقنية SLA على مبدأ البلمرة الضوئية وتستخدم المسح بالليزر لتصلب الراتنج السائل لتصنيع كائنات مطبوعة ثلاثية الأبعاد طبقة بعد طبقة. وهو يعمل كما هو موضح في الشكل (9) اعتماداً على إعداد الطباعة، يمكن إجراء الطباعة من أعلى إلى أسفل أو من أسفل إلى أعلى. عند الطباعة، يتم ملء خزان السائل براتنج البوليمر الضوئي السائل، ويتم تركيز شعاع الليزر على سطح الراتنج بواسطة مرآة المسح الضوئي، مما يشكل نقطة ضوئية. سيتم علاج المنطقة التي اجتاحت بقعة الضوء. عند اكتمال طبقة المسح الضوئي، تسقط منصة الطباعة طبقة واحدة في الارتفاع، وتقوم المسحبة بتنعيم سطح الراتنج للطبقة التالية من الطباعة، وهكذا حتى تكتمل. ثم تتم إزالة المنتج وإزالة الراتنج الزائد وهيكل الدعم الموجود عليه. تتمتع هذه التقنية بدرجة عالية من الدقة، والتي ترتبط ارتباطاً مباشراً بقطر البقعة، حيث يبلغ أصغر قطر نقطي حالياً 0.011-0.075 ملم وأصغر سمك طبقة مفردة يبلغ 0.01-0.02 ملم، مما يجعلها مناسبة جداً لتحضير الإبر الدقيقة أو السقالات أو غيرها من أنواع الأجهزة الطبية عادةً ما ينبعث الفوتون أثناء عملية الطباعة لبدء البلمرة، وهو تخليق بوليمر في تفاعل متسلسل يتطلب ثلاثة مكونات على الأقل: مصدر ضوء، ومونومر/أوليغومر يمكن بلمرة ضوئية، و PI [7] أثناء عملية البلمرة، يتفاعل PI في وجود الضوء وينتج مواد أولية (مثل الجذور الحرة، والأنيونات، والكاتيونات، وما إلى ذلك)، والتي يمكنها مهاجمة وإضافة مونومرات/أوليغومرات

للبدء، تتم إضافة API والسواغات المختلفة إلى أجهزة التغذية المختلفة، والتي يتم تسخينها وقصها بدرجة عالية بواسطة نظام البثق بالذوبان الساخن لتشكيل حالة منصهرة مختلطة متجانسة للمادة، والتي يتم نقلها أيضاً إلى وحدة البثق بالذوبان الساخن. وأخيراً، تنسق محطات الطباعة مع بعضها البعض، ويتم دمج أنواع المواد المختلفة في الحالة المنصهرة مع بعضها البعض وترسب طبقة بعد طبقة على منصة الطباعة تحت ضغط دقيق وتحكم في درجة الحرارة من أجل الحصول على تحضيرات مطبوعة ثلاثية الأبعاد للمنتج. الهيكل المستهدف. بالمقارنة مع FDM أو SSE أو غيرها من تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد لقذف المواد، فإن عملية تكنولوجيا MED لا تحتاج إلى إعداد خيوط أو مواد شبه صلبة مسبقاً، ولا يوجد تسخين ثانوي للمواد. تسمح هذه التقنية بخلط، وصهر، وتسليم، وطباعة API والسواغات في خطوة واحدة، مما يتيح التغذية المستمرة وإنتاج المنتج. تعتبر تقنية MED حالياً تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد الأكثر فائدة وذات الصلة سريريًا لأشكال الجرعات الصلبة.

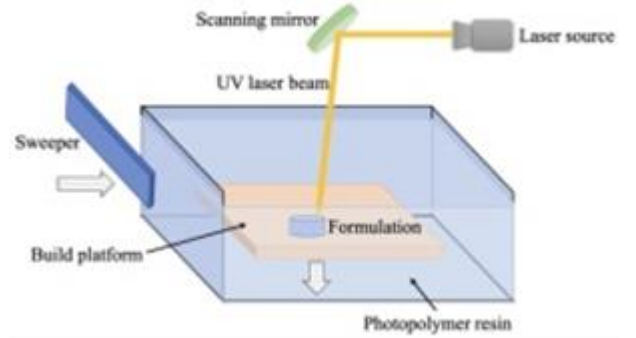
تكنولوجيا MED في المستحضرات الصيدلانية: استقادت Triastek من المزايا الفريدة لتقنية MED لتطوير مجموعة من الأقراص ذات سلوكيات تحرر مختلفة من خلال تصميم حجات الدواء، ومجموعات دوائية متعددة، واستخدام مواد الإطلاق المستدام المستجيبة للأس الهيدروجيني، وتغيير المساحة السطحية لطبقة الدواء أو الإطلاق المستدام طبقة، كما هو موضح في المقال الذي كتبه يو وآخرون. في عام 2021. في هذا البحث تم اختيار أحد الأفكار التصميمية كما هو موضح في الشكل 8. المنطقة البيضاء الشاحبة هي الطبقة الخارجية الخالية من الأدوية وغير المنفذة للماء، والمنطقة المزرقية هي الطبقة الداخلية المزودة بالأدوية. يتم التحكم في كمية الدواء المنطلق لكل وحدة زمنية عن طريق تغيير عدد الطبقات ومساحة السطح الداخلي للطبقة الداخلية.

بالأشعة فوق البنفسجية لعمليات SLA و DLP. يوصون بما لا يقل عن ساعتين من وقت التعرض للأشعة فوق البنفسجية (36 واط) لهذه الراتنجات لضمان منتج عالي القوة. تسرد المحاور ثلاثية الأبعاد عدة طرق ما بعد المعالجة لعملية SLA ، بما في ذلك إزالة الدعم الأساسي، والصنفرة الرطبة، ومعالجة الزيوت المعدنية، والطلاء (الأكريليك الشفاف المحمي من الأشعة فوق البنفسجية)، والتلميع حتى الشفافية، وما إلى ذلك. كما يحتوي SLA أيضاً على بعض المعالجة اللاحقة الأخرى طرق، مثل معالجة الأسطح باستخدام مواد مانعة للتسرب أو مواد أولية أو دهانات أو طلاءات معدنية. في السنوات الأخيرة، تم استخدام تقنية SLA على نطاق واسع في مجال الإبر الدقيقة نظراً لدقتها العالية وقوة المنتج العالية. الإبر الدقيقة هي إبر دقيقة الحجم تمر عبر الحواجز البيولوجية (مثل الجلد) بطريقة طفيفة التوغل، مع تجنب لمس الأغشية الموية والأعصاب وبالتالي لا تسبب الألم أو النزيف. تعتبر الإبر الدقيقة الآن نظاماً قوياً لتوصيل الأدوية يتمتع بكفاءة توصيل ممتازة.

VIII. التقدم المحرز في تسويق صناعة الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد:

حتى الآن، شهدت صناعة الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد تطوراً لأكثر من عقدين من الزمن. في عام 1996، حصلت شركة Therics الأمريكية على ترخيص لتطبيق تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد PB التابعة لمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا وأسست أول شركة أدوية مطبوعة ثلاثية الأبعاد في العالم، ولكن نظراً لصعوبة التطوير الكبيرة، لم تتمكن Therics في النهاية من تحقيق التصنيع. في عام 2003، أعادت Aprecia ترخيص تقنية PB، وبعد عشر سنوات، طورت تقنية ZipDose ، وفي عام 2015، تم إنتاج أول دواء مطبوع ثلاثي الأبعاد Spritam® وتمت الموافقة عليه من خلال هذه التكنولوجيا، مما أدى إلى إطلاق موجة من أبحاث الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد. منذ عام 2015، دخلت صناعة الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد فترة من التطور السريع، مع ظهور العديد من شركات الأدوية المتخصصة في الطباعة ثلاثية الأبعاد واحدة تلو الأخرى. ومع ذلك، فإن تطوير الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد لا يتطلب باحثين في الهندسة الميكانيكية

أخرى، ويحدث الارتباط المتقاطع. وبالتالي يمكن أيضاً تقسيم عملية المعالجة بالضوء إلى بلمرة مستحثة بالصور وتشابك ضوئي. يشير الأول إلى تفاعل متسلسل يتم فيه إضافة المونومرات خطياً، بينما يشير الأخير إلى عملية يتم فيها تكوين روابط متشابكة بين سلسلتين من الجزيئات الكبيرة. تزداد درجة المعالجة مع زيادة شدة الضوء، زادت درجة المعالجة من 3.1% إلى 87.7% مع زيادة شدة الضوء من 5 ميجاوات/سم² إلى 40 ميجاوات/سم². كما تم دراسة تأثير وقت التعرض على درجة المعالجة. وبنفس شدة الضوء، زادت درجة المعالجة من 26.85% إلى 70.98% عندما زاد وقت التعرض من 1.2 ثانية إلى أكثر من 3 ثوان. عندما تمت زيادة وقت التعرض من 3 ثوانٍ إلى 12 ثانية، زادت درجة المعالجة فقط من 70.98% إلى 81.74%، مما يشير إلى أنه بالنسبة لكمية ثابتة من الراتنج، تستصل شدة الضوء ووقت الضوء إلى التشبع عند نقطة معينة. للخصائص الريولوجية للراتنج أيضاً تأثير قوي على عملية SLA . يجب أن تكون لزوجة الراتنج بشكل مثالي حوالي 1 باس في درجة حرارة الغرفة للتأكد من أنه في حالة سائلة عند درجة حرارة المعالجة وبالتالي ضمان تدفق السلسلة. يمكن أن تتراوح لزوجة الراتنج من PAS 0.1 للبوليمرات ذات الوزن الجزيئي المنخفض إلى 101 للبوليمرات ذات الوزن الجزيئي العالي. بالنسبة للراتنجات ذات اللزوجة العالية، من الممكن معالجتها في درجات حرارة أعلى، ولكن هذا يقتصر على التركيبات غير الحساسة للحرارة.



الشكل 9: رسم تخطيطي لمبدأ الطباعة لتقنية SLA

بشكل عام، تتطلب منتجات SLA المعالجة اللاحقة بعد الطباعة. الغرض من المعالجة اللاحقة هو تحسين الخواص الميكانيكية للمنتج. يحتوي المركز الضوئي على العديد من راتنجات المعالجة

2018، بدءاً من خلط المواد إلى تكوين الأقراص في خطوة واحدة والتحكم في الجودة في الوقت الفعلي من خلال تكنولوجيا تحليل العمليات، وقد قامت بالفعل بتصنيع تكنولوجيا MED بقدرة سنوية تبلغ 50 مليوناً أجهزة لوحية. يوجد حالياً أربعة منتجات مطبوعة ثلاثية الأبعاد في العالم دخلت في إيداعات التسجيل، باستثناء Spritam®، أما الثلاثة المتبقية فهي من شركة Triastek، وقد حصل اثنان منها بالفعل على INDs من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في الولايات المتحدة. يتضمن نموذج أعمال Triastek التعاون مع شركات أخرى بالإضافة إلى تطوير

المنتجات الصيدلانية. دخلت Triastek في شراكة مع Siemens في مارس 2022 لتزويد شركات الأدوية العالمية بحلول لتطوير الأدوية وتصنيعها رقمياً، ومع Eli Lilly في يوليو 2022 لتحسين التوافر البيولوجي للأدوية في القناة الهضمية من خلال الاستهداف الدقيق وإطلاق الأدوية المبرمج.

تسليم الأدوية الشخصية بالإضافة إلى الإنتاج على نطاق واسع، تعد تكنولوجيا الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد مناسبة بشكل مثالي لإعداد أدوية مخصصة للمرضى الذين يعانون من حالات مرضية مختلفة وأعمار مختلفة. سيناريو التطبيق الرئيسي لهذا النموذج هو صيدليات المستشفيات، حيث تقدم خياراً سريعاً وآلياً للأدوية للمرضى ذوي الاحتياجات الدوائية الشخصية. فإن البحث في هذا الاتجاه أكثر نشاطاً حالياً في أوروبا، مع لاعبين رئيسيين مثل شركات الأدوية المتخصصة في الطباعة ثلاثية الأبعاد FabRx، و MultiPLY Labs، و DiHeSys، ومعهد الأبحاث المستقل TNO، وشركة الأدوية الضخمة المتعددة الجنسيات AstraZeneca. تأسست شركة FabRx البريطانية في عام 2014 وهي حالياً واحدة من أكثر الشركات نشاطاً في مجال الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد، وقد قامت بالبحث واستكشاف العديد من تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد، بما في ذلك FDM و SLS و SLA و SSE و DPE. تعمل شركة MultiPLY Labs، التي تأسست عام 2016 في جنوب سان فرانسيسكو بالولايات المتحدة، على تطوير منصات تصنيع روبوتية لمساعدة شركات الأدوية على إنتاج الأدوية البيولوجية. كما تقوم أيضاً بتطوير الأدوية الشخصية من خلال نهج مكون من خطوتين، بدءاً من

والصيدلة فحسب، بل يتطلب أيضاً مواهب شاملة في علوم المواد والبرمجيات وهندسة المعلومات، فضلاً عن مواجهة لوائح قانونية صارمة في صناعة الأدوية، مما يجعل الصعوبة الإجمالية عالية. في الوقت الحاضر، لا تزال صناعة الأدوية العالمية المطبوعة ثلاثية الأبعاد في مهدها، حيث تعمل العديد من شركات الأدوية على تسريع تطوير وإطلاق الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد. تنقسم الشركات بشكل رئيسي في أوروبا والولايات المتحدة والصين، إلى إنتاج واسع النطاق وتسليم الأدوية الشخصية وفقاً لاتجاه تطبيق التكنولوجيا.

الإنتاج على نطاق واسع الإنتاج واسع النطاق هو استخدام نموذج إنتاج الأدوية التقليدية، أولاً، تطوير المنتجات الدوائية، يليه الإعلان عن المنتجات وتسجيلها، ومن ثم سيتم تصنيع الأدوية المعتمدة بنجاح من قبل شركات الأدوية على نطاق واسع وبيعها حول العالم. فإن شركة Aprecia الأمريكية وشركة Triastek الصينية فقط هي التي وصلت إلى مرحلة تسويق المنتجات الدوائية، ولا تزال شركات الأدوية الأخرى في مرحلة الاستكشاف، مثل شركة Mercer الأمريكية وشركة Merck الألمانية. تأسست شركة Aprecia لأول مرة في عام 2003 بهدف الإنتاج على نطاق واسع، وفي عام 2011، بدأت في تشغيل خط إنتاج أدوية مطبوع ثلاثي الأبعاد متوافق مع aGMP قادر على إنتاج 100000 قرص يومياً. على الرغم من أن إطلاق Spritam® في عام 2015 أدى إلى طفرة في أبحاث الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد، إلا أن استقبال المنتج في السوق كان متواضعاً، ثم حولت Aprecia نفسها إلى شركة قائمة على التكنولوجيا، وتعمل مع شركات الأدوية والبيولوجيا لتطوير أو إنتاج الأدوية. في عام 2017، دخلت Aprecia في شراكة مع شركة الأدوية اليتيمة Cycle Pharmaceuticals لتوفير المزيد من الخيارات للأدوية للمرضى الذين يعانون من أمراض نادرة. وفي نهاية عام 2020، من المتوقع أن تعمل شراكة استراتيجية طويلة الأمد مع مختبر أوك ريدج الوطني في الولايات المتحدة على ترقية منشأة الطباعة ثلاثية الأبعاد ZipDose لتوسيع تطبيق التكنولوجيا في مجال الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد. أطلقت Triastek خط إنتاج الأدوية المستمر والذكي المطبوع ثلاثي الأبعاد MED في عام

- Revolutionary Technology in Pharmaceuticals. Panminerva Med.2018; 60:622. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03467-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [3]. Jang D., Kim D., Moon J. Influence of Fluid Physical Properties on Ink-Jet Printability. Langmuir.2009;25:2629–2635. doi: 10.1021/la900059m. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [4]. Awad A., Gaisford S., Basit A.W. Fused Deposition Modelling: Advances in Engineering and Medicine. In: Basit A.W., Gaisford S., editors. 3D Printing of Pharmaceuticals. Volume 31. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2018. pp. 107–132. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series). [Google Scholar]
- [5]. Alhijaj M., Belton P., Qi S. An Investigation into the Use of Polymer Blends to Improve the Printability of and Regulate Drug Release from Pharmaceutical Solid Dispersions Prepared via Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printing. Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arb. Fur Pharm. Verfahr.E.V.2016;108:111–125. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.08.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [6]. Goyanes A., Det-Amornrat U., Wang J., Basit A.W., Gaisford S. 3D Scanning and 3D Printing as Innovative Technologies for Fabricating Personalized Topical Drug Delivery Systems. J. Control. Release.2016;234:41–48. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [7]. Huang J., Qin Q., Wang J. A Review of Stereolithography: Processes and Systems. Processes.2020;8:1138. doi: 10.3390/pr8091138. [CrossRef] [Google Scholar]

تحضير كبسولات ذات سماكات وأقسام مختلفة من خلال تقنية FDM، ومن ثم ملء حجرات الكبسولات بأدوية أو مواد مغذية مختلفة لتمكين تركيبات أدوية متعددة. وتتعاون الشركة مع شركة علوم الحياة العالمية Cytiva، والباحثين في جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، في عام 2021 لتطوير نظام تحكم آلي متطور يمكن أن يعمل على أتمتة العلاجات الخلوية وتحسين كفاءة إنتاج أدوية العلاج الخلوي.

IX. الخلاصة:

يستعرض هذا البحث العديد من تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد شائعة الاستخدام في صناعة المستحضرات الصيدلانية، مع توضيح مبادئ وخصائص كل تقنية، وأشكال الجرعات المناسبة لكل تقنية، واتجاه التطوير؛ والإبلاغ عن الاتجاه التجاري للشركات أو المؤسسات التمثيلية للأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد، وتاريخ تطورها، والنتائج المذهلة التي تم تحقيقها، مما أدى إلى ابتكار نماذج تطوير الأدوية. وباعتبارها تكنولوجيا ناشئة، فإن مسار التسجيل وتقديم المستحضرات المطبوعة ثلاثية الأبعاد فريد من نوعه، في حين لا تزال حقوق الملكية الفكرية، واللوائح التنظيمية الخاصة بالأدوية، وغير ذلك من السياسات أو التنظيمات تفتح آفاقاً جديدة. بشكل عام، تهدف هذه المراجعة إلى عكس حالة التطوير الحالية والخصائص الصناعية واتجاهات التطوير الشاملة للأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد. نأمل أن توفر هذه المراجعة مرجعاً مفيداً لأولئك الذين يشاركون في الأبحاث ذات الصلة. من المعتقد أنه من خلال الجهود المستمرة، فإن مستقبل صناعة الأدوية المطبوعة ثلاثية الأبعاد واعد وسيبرز بالتأكيد تكنولوجيا تحضير الأدوية الذكية والشخصية.

المراجع

- [1]. Bethany C.G., Jayda L.E., Sarah Y.L., Chengpeng C., Dana M.S. Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. Anal. Chem. 2014; 86:3240–3253. doi: 10.1021/ac403397r. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [2]. Singhvi G., Patil S., Girdhar V., Chellappan K., Gupta G., Dua K. 3D-Printing: An Emerging and a