

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 17/01/2025

Par M. Nour El Islem HARIR

« La fabrication additive : l'avenir d'une perspective industrielle. »

Membres du jury :

Président : Susanne Florin Muschert, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Lucas Denis, Pharmacien Hospitalier, Hôpital Gustave Roussy.
Damien Lannoy, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Eugénie Cabot-Urnous, Pharmacienne, Pharmacie d'officine Paris 15ème.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/103

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/103

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/103

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/103

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/103

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/103

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/103

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/103

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/103

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

PRÉFACE

Cette thèse est le résultat d'un travail approfondi, basé sur des revues bibliographiques, des consultations de sites internet d'instances réglementaires et diverses autres sources. Ce contenu a été enrichi par des interviews semi-dirigées, que j'ai réalisées et retranscrites avec soin pour garantir une lecture fluide et adaptée au format académique.

La majorité des interviews ont été menées par visioconférence, à l'exception de celle avec Monsieur Alvaro Goyanes, qui a pris la forme d'un entretien structuré avec des questions préparées en amont. Je tiens à remercier Monsieur Goyanes pour sa disponibilité et ses réponses précieuses.

Enfin, bien que la rédaction ait été réalisée par mes soins, j'ai également eu recours aux intelligences artificielles pour m'assister dans l'organisation et la mise en forme du contenu.

REMERCIEMENTS

Étant l'aboutissement de mes études universitaires, qui me permettent aujourd'hui de devenir Docteur en Pharmacie, je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours exigeant et enrichissant.

À commencer par ma chère famille : mes parents, mes deux frères et ma petite amie, dont le soutien indéfectible a été ma plus grande force.

Je souhaite exprimer une reconnaissance particulière à Madame Susanne Florin Muschert, ma directrice de thèse. Ensemble, nous avons défini ce sujet, et elle m'a guidé avec patience et expertise tout au long de ces mois – que dis-je, de ces années ! Elle a également été l'une de mes professeures de galénique, une matière qui a toujours occupé une place spéciale dans mon cursus.

Un grand merci également à tous les membres du jury et aux intervenants des différents secteurs que j'ai eu le privilège d'interviewer : Madame Anna Lechanteur, Monsieur Stéphane Roulon, Monsieur Alvaro Goyanes, Monsieur Lucas Denis et Monsieur Florian Cotin.

Merci à tous mes camarades de promotion, aux étudiants de la faculté, et à mes nombreux amis qui ont marqué ces années d'études par leur présence et leur soutien.

Enfin, un immense merci à tous les professeurs de la faculté de pharmacie de Lille pour leur patience et leur pédagogie, ainsi qu'à mes différents maîtres de stage et d'apprentissage qui ont contribué à mon développement professionnel et personnel.

Un seul mot pour conclure : merci à tous ! Ce fut une aventure inoubliable et, parfois, franchement amusante !

ABBREVIATIONS

3D : Trois Dimensions

3DP : Impression en Trois Dimensions

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ANSM : Agence Nationale de la Santé et des Médicaments

APB : Association Pharmaceutique Belge

API / PA : Active Principal Ingredient / Principe Actif

ASTM : American Society for Testing and Materials

BCS : Biopharmaceutics Classification System

BJ / BJ-3DP : Binder Jetting

BPF / GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practices

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BRCA : BReast CAncer

CEO : Chief Executive Officer

CIJ : Continuous InkJet / Jet d'encre continu

CN : ChiNe

CO₂ : Dioxyde de Carbone

CPP : Critical Process Parameters

CQA : Critical Quality Attributes

CSP : Code de la Santé Publique

DLP : Digital Light Processing

DM : Dispositif Médical

DMLS : Direct Metal Laser Sintering

DoD : On-DemanD inkjet / Jet d'encre à la demande

DPE : Direct Powder Extrusion

DSC : Differential Scanning Calorimetry

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EU : Europe

EPI : Équipement de Protection Individuelle
EMA : European Medicines Agency / Agence Européenne des médicaments
FDA : Food & Drug Administration
FDM : Fused Deposition Modeling
GxP : Good Practices / Bonnes Pratiques
GLP : Good Laboratory Practices / Bonnes Pratiques de Laboratoire
HME : Hot Melt Extrusion
HPC : HydroxyPropylCellulose
HPLC : High-Performance Liquid Chromatography
IA : Intelligence Artificielle
ICH : International Council for Harmonization
INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
MCC : MicroCrystalline Cellulose
MED : Melt Extrusion Deposition
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MIT : Massachusetts Institute of Technology
MTE : Marge Thérapeutique Étroite
MV : Machine Vision
NGS : Next Generation Sequencing
NIR : Near-InfraRed spectroscopy
Pa : Pascal
PAA : PolyAcrylic Acid
PAT : Process Analytical Technology
PCL : PolyCaproLactone
PEG : PolyÉthynène Glycol
PEGDA : PolyEthylene Glycol DiAcrylate
PEO : PolyEthylene Oxide
PLA : PolyLActide
PUI : Pharmacie à Usage Interne
PVA : PolyVinyl Alcohol

PVP : PolyVinylPyrrolidone
Q : Qualité
QA : Quality Assurance
QbD : Quality by Design
QC : Quality Control
QI : Qualification d'Installation
QO : Qualification Opérationnelle
QP : Qualification de Performance
R&D : Recherche & Développement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
SG : Singapour
SiO₂ : Dioxyde de Silicium
SLA : Stéréolithographie
SLS : Sintering Laser System
SSE : Semi Solid Extrusion
TEC : Triethyl Citrate
TPU : Thermoplastic PolyurEthane
UK : United Kingdom
US : United States
USP : US Pharmacopeia
UV : Ultra-Violet
VHP : Vaporized Hydrogen Peroxide
XRD : X-Ray Diffraction

TABLE DES MATIERES

PRÉFACE	12
REMERCIEMENTS	13
ABBREVIATIONS	14
TABLE DES MATIERES	17
I. Introduction.....	21
A. Contexte et justification de l'étude	21
B. Objectifs de la thèse	25
1. Analyser l'état actuel de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique.....	25
2. Étudier les concepts et les avantages de la médecine personnalisée	25
3. Évaluer les impacts potentiels de l'impression 3D sur la production pharmaceutique	25
4. Analyser la rentabilité et la faisabilité de l'adoption de l'impression 3D dans le secteur pharmaceutique	25
C. Méthodologie de recherche	26
II. État des lieux de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique	27
A. Historique de l'utilisation de l'impression 3D en pharmaceutique	27
B. Technologies d'impression 3D pertinentes	28
1. Binder Jetting (BJ-3DP)	29
2. Fused Deposition Modeling (FDM)	31
3. Extrusion Semi-Solide (SSE)	33
4. Melt Extrusion Deposition (MED).....	35
5. Stéréolithographie (SLA)	37
6. Direct Powder Extrusion (DPE) :	38
C. Applications actuelles et potentielles de l'impression 3D dans la fabrication pharmaceutique	45
1. Pédiatrique :	51
2. Personnes âgées :	53
3. Études cliniques :	55
III. La médecine personnalisée : un nouveau paradigme dans les soins de santé.....	56
A. Définition et concepts clés de la médecine personnalisée.....	56
B. Avancées technologiques facilitant la médecine personnalisée.....	58

C. Applications de la médecine personnalisée dans la pratique médicale actuelle .	60
IV. Impacts potentiels de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique	62
A. Impacts réglementaires : opportunités.....	62
B. Défis réglementaires et lacunes	62
C. Perspectives.....	64
D. Harmonisation Internationale et Lignes Directrices ICH	64
E. Qualité et validation des produits imprimés en 3D	65
1. Étude de cas	65
2. Contrôle et Assurance Qualité (QC/QA) dans l'Impression 3D Pharmaceutique	68
3. Intégration des Technologies de Vision Machine pour le QC.....	69
4. Quality by Design (QbD) : Une Approche Systématique de la Qualité	69
5. Application des Bonnes Pratiques (GxP) à l'Impression 3D	69
F. Nettoyage et stérilisation des équipements d'impression 3D	70
G. Qualification et formation du personnel.....	71
H. Intégration de l'impression 3D dans les processus de fabrication existants	72
Exemple 1 : différents profils de libération	72
Exemple 2 : comparaison avec la Fabrication Conventiennelle.....	74
V. Rentabilité et faisabilité de l'impression 3D en pharmaceutique	77
A. Analyse économique des coûts et bénéfices	77
B. Barrières à l'adoption de l'impression 3D en pharmaceutique.....	77
C. Exemples de succès et potentiels	77
VI. Conclusion	79
A. Résumé des principales conclusions de la thèse	79
B. Recommandations pour les futurs travaux de recherche et l'application pratique	79
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES	85
Annexe 1 : Interview, Alvaro Goyanes FabRx	86
Annexe 2 : Interview, Lucas Denis, Hôpital Gustave Roussy.....	90
Annexe 3 : Interview, Stéphane Roulon, MB Therapeutics	93
Annexe 4 : Interview, Anna Lechanteur, LTPB.....	97
Annexe 5 : Interview, Florian Cotin, Certech	101

LISTE DES FIGURES

- [Figure 1 : Imprimante 3D de la marque M3DIMAKER / La tête de la buse associée au système NIR.](#)
- [Figure 2 : Fresque temporelle des technologies d'impression 3D, notamment celles utilisées dans le secteur pharmaceutique.](#)
- [Figure 3 : Les différentes technologies d'impression 3D.](#)
- [Figure 4 : Schéma explicatif de la technologie BJ-3DP.](#)
- [Figure 5 : Schéma explicatif de la technologie FDM.](#)
- [Figure 6 : \(A\) Image montrant la capacité de la technologie FDM à créer diverses formes, de différentes tailles. \(B\) Image montrant la capacité de la technologie FDM à créer des gélules de différentes couleurs.](#)
- [Figure 7 : Schémas représentant les différents mécanismes d'extrusion SSE, \(A\) Extrusion pneumatique, incluant \(A1\) sans valve ni container et \(A2\) avec un container et une valve, \(B\) extrusion mécanique, incluant \(B1\) avec un piston ou \(B2\) avec une vis tournante, et \(C\) extrusion électromagnétique.](#)
- [Figure 8 : Schéma de la technologie FDM reliée à la HME.](#)
- [Figure 9 : Schéma représentant le principe de la technologie SLA.](#)
- [Figure 10 : Schéma représentant la technologie de fabrication additive par DPE.](#)
- [Figure 11 : Schéma représentant le processus d'impression par SLS.](#)
- [Figure 12 : Tableau regroupant toutes les technologies d'impression 3D et les possibilités qu'elles offrent.](#)
- [Figure 13 : Schéma représentant une découpe d'un polypill \(a\) et une libération cumulative in vitro du profil de chaque principe actif \(b\).](#)
- [Figure 14 : Comprimés à mâcher imprimés en 3D et de forme ludique pour les enfants.](#)
- [Figure 15 : Conception de comprimés flottants gastro-rétenteurs à libération de médicament d'ordre zéro.](#)
- [Figure 16 : Anneaux vaginaux imprimés en 3D avec des formes personnalisées pour une libération contrôlée des médicaments.](#)
- [Figure 17 : Dispositif microfluidique rénal créé à partir de matériaux imprimés en 3D.](#)
- [Figure 18 : Schéma explicatif de la technologie CIJ \(A\), et schéma explicatif de la technologie DoD \(B\).](#)
- [Figure 19 : Comprimés à mâcher avec différents arômes, couleurs et différentes doses d'Isoléucine pour la première étude clinique utilisant la fabrication additive pour traiter le syndrome du sirop d'érable chez les enfants.](#)
- [Figure 20 : Photographie de comprimés orodispersibles imprimés avec l'alphabet en braille par la technologie SLS.](#)

- Figure 21 : Image représentant le contraste entre l'approche traditionnelle de "taille unique" dans la médecine, où les traitements sont standardisés pour l'ensemble de la population et le concept de médecine personnalisée.
- Figure 22 : Les différentes étapes de la NGS.
- Figure 23 : Graphique illustrant le parcours actuellement envisageable de la médecine personnalisée.
- Figure 24 : Tableau incluant les propriétés physiques et la teneur en médicament des printlets, pour illustrer l'uniformité des caractéristiques du cas étudié.
- Figure 25 : Graphique montrant les différents profils de libération cumulative du médicament.
- Figure 26 : Graphique illustrant la corrélation entre les valeurs prédictives de la concentration d'efavirenz obtenues par la spectroscopie NIR en ligne et les valeurs mesurées par HPLC.
- Figure 27 : Spectroscopie RAMAN analysant un comprimé multicouche.
- Figure 28 : Profils d'absorption des médicaments après administration orale de comprimés à libération immédiate (1), prolongée (2), chrono (3) et pulsatile (4).
- Figure 29 : Cartographie mondiale des industries développant des médicaments par impression 3D.
- Figure 30 : Profils de dissolution dans du HCl 0,02 N du tamoxifène provenant des médicaments développés contenant également (A) de la duloxétine et (B) de la venlafaxine au moment de la production (vert) ainsi qu'après 3 mois de stockage dans des conditions ambiantes (bleu) et dans des conditions accélérées (rouge). Les groupes de référence étaient les comprimés commerciaux de citrate de tamoxifène (noir).
- Figure 31 : (A) Thermogrammes DSC (premier cycle thermique) de la poudre de PEG 4000, de la poudre de citrate de tamoxifène (« tamoxifène »), du mélange de poudres et de l'encre pharmaceutique citrate de tamoxifène/PEG 4000. (B) Diffractogrammes XRD des mêmes substances.
- Figure 32 : Images (de gauche à droite) du tamoxifène commercial (comprimé biconvexe blanc), de la duloxétine commerciale (gélule bleue/verte), de la venlafaxine commerciale (gélule rose pâle), du masquage AAA DBCaps commercial (gélule orange opaque) et du médicament développé (gélule verte/blanche). Échelle en cm.
- Figure 33 : Schéma montrant tous les prérequis à l'instauration de la fabrication additive idéale.

I. Introduction

A. Contexte et justification de l'étude

Nous vivons dans une ère technologique et sommes à l'aube de la prochaine révolution industrielle, où vivre dans un monde d'informatique, au travers de l'intelligence artificielle, de la monnaie virtuelle et de l'impression 3D (3DP), qui relevait autrefois du fantasme, est désormais devenu une réalité.

L'industrie pharmaceutique est conservatrice, préférant les processus de fabrication établis et la conception de la formulation pour garantir la stabilité du produit, mais en comprenant et en adoptant le pouvoir des technologies innovantes pour soutenir les processus de fabrication, l'industrie pourrait révolutionner la façon dont les médicaments sont conçus pour les patients individuels.

L'impression 3D, également connue sous le nom de fabrication additive, a révolutionné de nombreux secteurs, y compris l'aérospatiale, l'automobile et la santé. Dans le domaine pharmaceutique, cette technologie émergente offre un potentiel considérable pour la production de médicaments personnalisés. La capacité de créer des formes complexes et personnalisées permet de répondre aux besoins spécifiques des patients, une caractéristique essentielle dans l'ère de la médecine personnalisée.

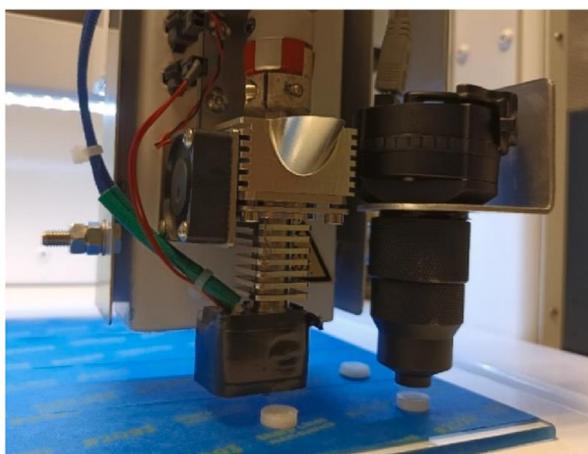


Figure 1 : Imprimante 3D de la marque M3DIMAKER

/ La tête de la buse associée au système NIR (2)

Avant de rentrer dans le détail, nous allons nous plonger dans l'histoire de l'impression 3D jusqu'à son arrivée dans le domaine médicale et plus précisément la fabrication de médicament personnalisé.

Voici donc une brève histoire de l'impression 3D, se focalisant principalement sur les évolutions technologiques (4,5) :

- C'est le 16 juillet 1984 que le 1er brevet sur l'impression 3D (dite « fabrication additive ») est déposé. Les dépositaires sont français : Jean-claude André, Olivier de Witte, et Alain le Méhauté pour le compte de l'entreprise CILAS ALCATEL. La même année, aux Etats-Unis, le 1er août 1984, c'est l'américain Chuck Hull qui dépose le brevet sur la technique d'impression 3D de stéréolithographie (SLA pour StéréoLithographie Apparatus). Ce brevet donnera non seulement le nom de l'extension du fichier d'impression .stl, mais donnera aussi naissance à une entreprise leader : 3D Systems, géant de la fabrication d'imprimantes 3D. 3D Systems lancera fin 1988 la première imprimante 3D, la SLA-250.
- En 1987, le procédé de frittage laser sélectif (ou SLS pour Sintering Laser System) est inventé par l'entreprise DTM corp. Ce nouveau procédé de fabrication additive consiste en la fabrication couche par couche de poudres polymères par frittage laser.
- En 1988, une autre entreprise américaine, la société Stratasys fondée par Scott Crump, lance sur le marché une nouvelle technologie reposant elle aussi sur le dépôt couche par couche en fabrication additive : le procédé FDM pour Fused Deposition Modeling ou dépôt de fil fondu en français. Cette technique donnera naissance par la suite aux imprimantes domestiques personnelles telles que nous les connaissons aujourd'hui.
- En 1995, c'est la technologie d'impression 3D métallique ou DMLS (Direct Metal Laser Sintering) qui fait son apparition. La technologie est similaire à celle du frittage laser sélectif mais adaptée aux métaux, avec un laser encore plus puissant.
- En 2003, la société MCor technologies présente un nouveau procédé, le 3DPP (3D Paper Printing). L'impression 3D utilise du papier de format A4 agrégé en couches successives avec une colle spéciale, et couplé avec une lame en pointe de tungstène pour couper la forme.
- En 2005 la société ZCorporation lance la première imprimante couleur, fonctionnant sur le même principe de quadrichromie que les imprimantes 2D couleurs que nous connaissons. L'impression sur la hauteur en couches successives est rendue possible grâce à une matière de type minérale agrégée par un liant de colle.

- En 2006 apparaît pour la première fois un projet d'imprimante 3D open source qui ouvrira la voie aux futures imprimantes domestiques : le projet RepRap a été initié dès 2004 par le Dr Adrian Browyer alors professeur en génie mécanique de l'Université de Bath au Royaume-Uni. L'idée à la base de ce projet est de pouvoir construire par soi-même une imprimante 3D en technologie de dépôt de fil fondu. C'est le début de ce qu'on a pu appeler par la suite le mouvement Makers.
- À partir de 2011, on voit apparaître des initiatives dans l'impression 3D alimentaire. C'est le cas avec l'impression 3D en sucre rendue possible par des machines fabriquées par exemple par la société américaine The Sugar Lab, rachetée en 2013 par le géant 3D System. En 2012 la firme anglaise Choc Edge lance la première imprimante 3D chocolat.
- En 2014, l'évolution technologique s'attaque à la contrainte de la taille. La société chinoise Win Su annonce fabriquer des maisons en impression 3D, à bas prix. Le secteur de la construction et de l'immobilier s'intéresse de près à ces nouvelles technologies permettant notamment la conception 3D et production de formes difficiles à produire dans des process de construction traditionnels.
- En 2015 la société Carbon3D annonce une nouvelle technologie révolutionnaire permettant de multiplier par 7 la rapidité en impression 3D. Baptisée CLIP, la technologie sur l'utilisation de résine, lumière et d'oxygène pour polymériser l'objet. Ce principe constitue une avancée importante dans le monde de la fabrication additive. Les premières imprimantes 3D sont attendues sur le marché en 2016. Début 2015 c'est aussi Hewlett Packard (HP) qui annonce se positionner sur le marché des imprimantes 3D professionnelles avec une technologie brevetée appelée Multi jet Fusion. Le géant de l'impression souhaite entrer sur le marché avec un procédé mixant les technologies d'impression multicolore et de frittage, ce qui constituerait une révolution dans le secteur. La commercialisation aura aussi lieu courant de l'année 2016, année qui s'annonce charnière dans l'histoire encore courte mais en mouvement perpétuel de l'impression en 3D.

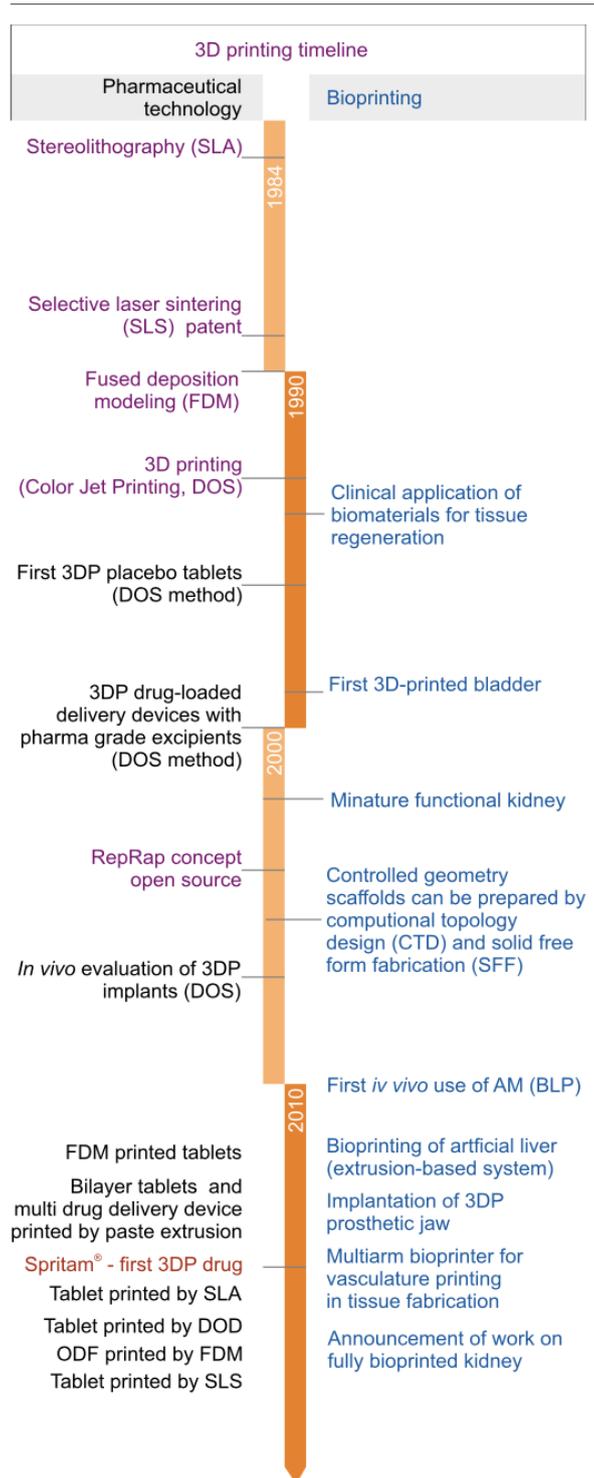


Figure 2 : Fresque temporelle des technologies d'impression 3D, notamment celles utilisées dans le secteur pharmaceutique (3)

B. Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'examiner les implications de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique, en mettant l'accent sur son potentiel pour faire progresser la médecine personnalisée. Les objectifs spécifiques sont les suivants :

1. Analyser l'état actuel de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique

Ce premier objectif consiste à dresser un état des lieux détaillé des applications existantes de l'impression 3D en pharmacie. Il s'agira d'examiner les différentes technologies d'impression utilisées, les types de médicaments produits, ainsi que les avantages et limitations actuels.

2. Étudier les concepts et les avantages de la médecine personnalisée

Cet objectif vise à approfondir les fondements théoriques et pratiques de la médecine personnalisée. L'analyse portera sur les différents bénéfices potentiels en termes d'efficacité et de sécurité des traitements, ainsi que les défis associés à leur mise en œuvre à grande échelle.

3. Évaluer les impacts potentiels de l'impression 3D sur la production pharmaceutique

Il s'agira ici d'explorer comment l'impression 3D pourrait transformer les processus de R&D et de fabrication des médicaments. Les aspects abordés incluront la flexibilité accrue des formulations, la production à la demande, la personnalisation des dosages et des formes galéniques.

4. Analyser la rentabilité et la faisabilité de l'adoption de l'impression 3D dans le secteur pharmaceutique

Ce dernier objectif consistera à évaluer les aspects économiques et pratiques liés à l'intégration de l'impression 3D dans l'industrie pharmaceutique. L'analyse portera sur l'investissement et le gain de temps potentiel, les obstacles réglementaires, ainsi que l'aspect qualité.

En combinant ces différents axes d'étude, cette thèse vise à fournir une vision globale et prospective du rôle que pourrait jouer l'impression 3D dans l'avènement d'une médecine plus personnalisée et efficiente.

C. Méthodologie de recherche

Cette thèse utilisera une approche mixte comprenant une revue de la littérature, des études de cas et des interviews semi-directives. La revue de la littérature inclura des articles scientifiques, des rapports, et des directives réglementaires pour fournir une vue d'ensemble complète. Les études de cas permettront d'illustrer des exemples concrets de l'application de l'impression 3D dans la production pharmaceutique. Une analyse des bénéfices de l'adoption de l'impression 3D sera également abordée. Enfin, les interviews des établissements académiques, hospitaliers et industriels permettront de mesurer l'impact et la vision concrète de la fabrication additive au sein du domaine pharmaceutique.

II. État des lieux de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique

A. Historique de l'utilisation de l'impression 3D en pharmaceutique

L'impression 3D a été initialement développée dans les années 1980 et a rapidement trouvé des applications dans divers secteurs. Dans le domaine pharmaceutique, l'intérêt pour cette technologie a émergé dans les années 2000 avec la possibilité de créer des formes complexes de comprimés et de dispositifs médicaux. L'un des jalons significatifs a été l'approbation par la FDA du premier médicament imprimé en 3D, Spritam, en 2015, destiné à traiter les crises d'épilepsie. (6)

En août 2015, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le Spritam (lévétiracétam), marquant une avancée majeure dans le domaine pharmaceutique. Il s'agit du premier médicament fabriqué par impression 3D à obtenir l'autorisation de la FDA. Le Spritam utilise la technologie ZipDose® développée par Aprelia Pharmaceuticals. Cette plateforme innovante emploie l'impression tridimensionnelle (3D) pour produire une formulation poreuse qui se désintègre rapidement au contact d'un liquide. Bien que l'impression 3D ait déjà été utilisée pour fabriquer des dispositifs médicaux, c'est la première fois qu'un médicament produit avec cette technologie reçoit l'approbation de la FDA. La technologie ZipDose® permet l'administration de doses élevées, jusqu'à 1000 mg en une seule prise. Le Spritam améliore ainsi l'expérience du patient, en permettant l'administration de fortes doses de lévétiracétam avec seulement une gorgée de liquide. De plus, chaque dose étant emballée individuellement, aucune mesure n'est nécessaire, facilitant le transport et la prise du traitement. Cette innovation répond à un besoin important, notamment pour les patients souffrant de troubles de la déglutition ou ayant des difficultés à suivre leur traitement. Elle pourrait améliorer l'observance thérapeutique, un enjeu crucial dans le traitement de maladies chroniques comme l'épilepsie. La technologie ZipDose® combine la science de la formulation avec les capacités uniques de fabrication de l'impression 3D. Aprelia a développé cette plateforme en s'appuyant sur la technologie d'impression 3D issue du Massachusetts Institute of Technology (MIT). Cette avancée ouvre la voie à de nouvelles possibilités dans le domaine de la fabrication de médicaments personnalisés et pourrait transformer la manière dont les patients prennent leurs traitements à l'avenir. (6)

B. Technologies d'impression 3D pertinentes

Au cours des 40 années d'histoire de la fabrication additive, de nombreuses techniques différentes ont été développées et ont évolué avec le progrès technologique.

Les principales méthodes sont basées sur : la solidification de la poudre, la solidification liquide, et l'extrusion. (3)

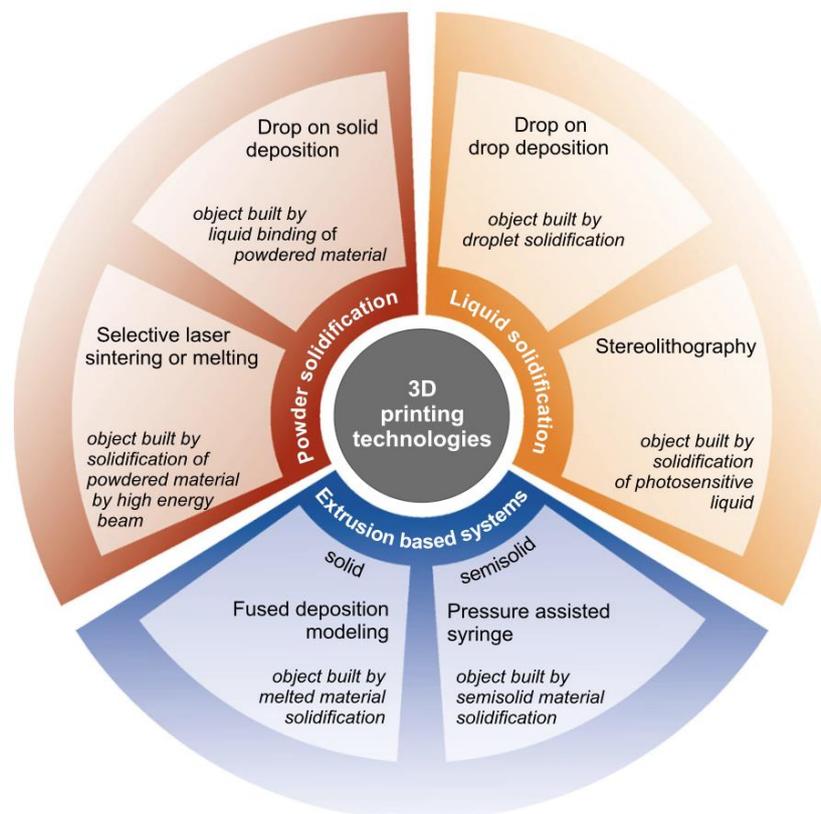


Figure 3 : Les différentes technologies d'impression 3D (3)

Sur les sept méthodes d'impression définies par l'American Society for Testing and Materials (ASTM), six sont applicables à la production pharmaceutique (7) :

- **Modélisation par dépôt de fil fondu (FDM)** : utilisée pour la recherche et les prototypes, mais limitée par la difficulté de créer des filaments adaptés.
- **Extrusion de poudre directe (DPE) et extrusion semi-solide (SSE)** : adaptées à la personnalisation du dosage, particulièrement en milieu hospitalier.
- **Liaison par jet de poudre (Binder Jetting) et dépôt par extrusion de fusion (MED)** : prometteuses pour la production à grande échelle.

1. Binder Jetting (BJ-3DP)

- Principe : Cette technologie repose sur la pulvérisation de gouttelettes liantes sur des couches de poudre pour créer un objet solide. Dans le cadre pharmaceutique, les poudres peuvent contenir l'ingrédient actif, ou celui-ci peut être ajouté dans le liant. Le Binder Jetting (**BJ-3DP**) utilise un procédé où une tête d'impression pulvérise des gouttelettes de liant sur une fine couche de poudre, fusionnant sélectivement des zones pour créer un objet solide. La machine continue d'ajouter et de lier de nouvelles couches de poudre jusqu'à l'obtention de la forme posologique complète. (7, 8, 9)

- Avantages : Permet une forte capacité de charge en médicament, une variété d'excipients compatibles, et une structure poreuse favorable pour une libération rapide du médicament (orodispersible par exemple). (7, 8, 9)

- **Charge élevée en médicament** : BJ-3DP peut fabriquer des comprimés contenant une grande quantité d'API, comme démontré dans le cas du **Spritam®**, un comprimé de Lévétiracétam avec une dissolution rapide.
- **Structure poreuse** : La porosité élevée rend les comprimés BJ-3DP idéaux pour des préparations à libération rapide. En effet, la dissolution est accélérée puisque l'eau pénètre rapidement dans les pores.
- **Flexibilité des excipients** : Les excipients peuvent être adaptés pour des formulations spécifiques. Par exemple, on utilise des poudres avec du MCC (cellulose microcristalline) ou du mannitol pour des comprimés instantanément dispersibles.

- Inconvénients : Nécessite un post-traitement pour éliminer la poudre résiduelle, des exigences élevées en matière de transport, et une flexibilité limitée en termes de conception. (7, 8, 9)

- **Nécessite un post-traitement** : Les résidus de poudre doivent être retirés du produit final, rendant ce processus plus complexe.
- **Structure limitée** : Bien que l'impression BJ permette de fabriquer des comprimés multicouches, la conception structurelle reste moins flexible que les autres méthodes.
- **Processus coûteux**

- Applications : Idéale pour les comprimés à dissolution immédiate et les implants sous-cutanés. (7, 8, 9)

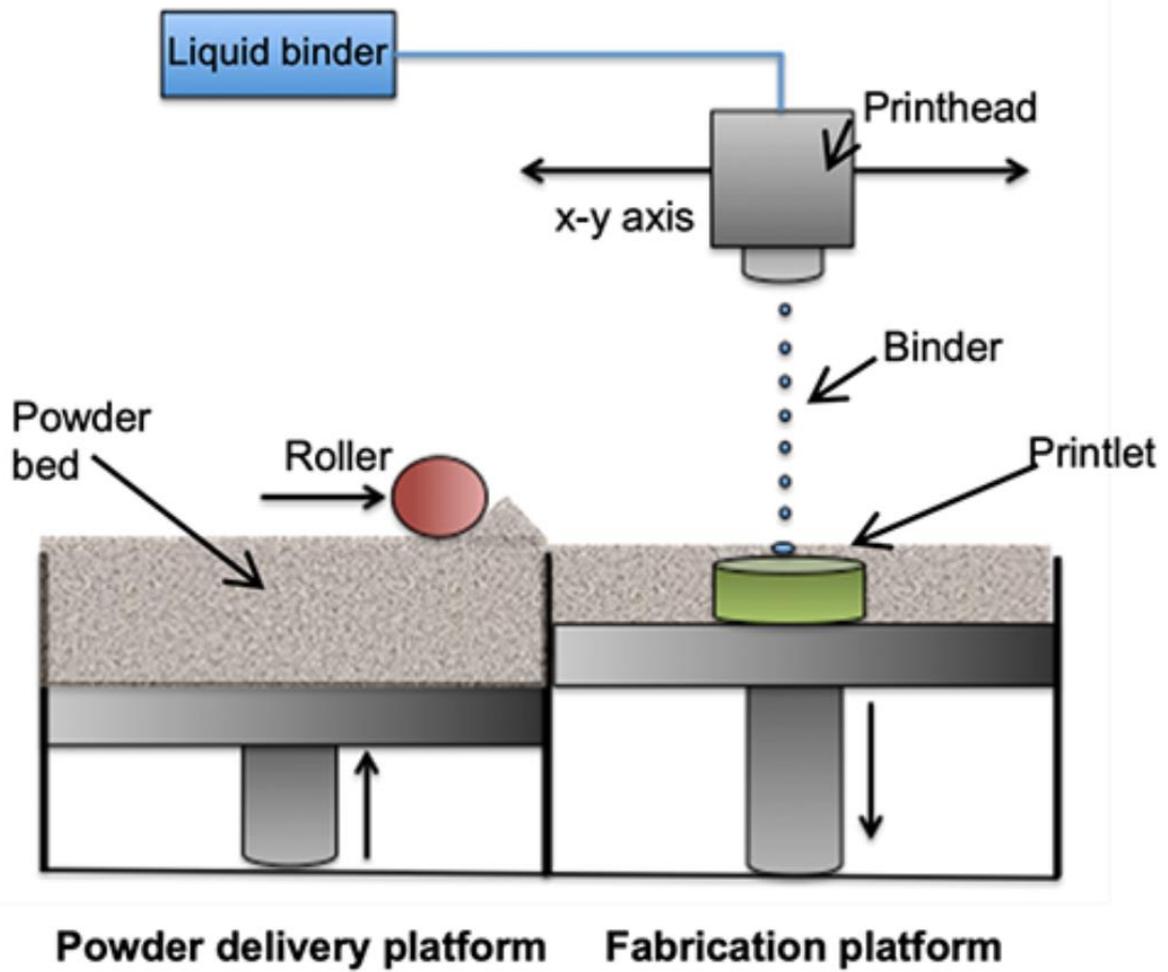


Figure 4 : Schéma explicatif de la technologie BJ-3DP (9)

2. Fused Deposition Modeling (FDM)

- Principe : Le Fused Deposition Modeling (**FDM**) repose sur l'extrusion de filaments chauffés contenant l'API et des polymères, qui sont déposés couche par couche pour former des comprimés. Le filament est chauffé jusqu'à son point de fusion dans la buse, puis extrudé selon un modèle préprogrammé, formant ainsi une structure solide. ([7, 8, 9](#))

- Avantages : Équipements simples et économiques, préparations solides variées, telles que les comprimés à libération prolongée, grâce à des filaments thermoplastiques. ([7, 8, 9](#))

- **Variété de préparations** : La technologie permet de créer des formes complexes, comme des **comprimés à libération prolongée** ou des capsules à plusieurs compartiments (comme celles contenant du paracétamol et de la caféine).
- **Équipement simple et économique** : Utilisé pour la recherche, FDM a été utilisé pour imprimer des comprimés multicompartiments en couches, permettant la libération contrôlée de différentes substances dans le même comprimé.
- **Facilité de manipulation** : Par exemple, les enfants et les personnes âgées peuvent bénéficier de comprimés personnalisés par FDM avec une forme adaptée et des tailles plus petites.

- Inconvénients : Limité par la température de fusion élevée, la compatibilité des matériaux est restreinte, et les filaments contenant des médicaments doivent avoir des propriétés mécaniques spécifiques pour éviter la rupture. ([7, 8, 9](#))

- **Compatibilité limitée des matériaux** : FDM exige que les filaments aient des propriétés thermoplastiques spécifiques, et les températures élevées de fusion peuvent dégrader certaines APIs.
- **Faible capacité de charge en médicament** : Comparé à BJ-3DP, la teneur en API est souvent plus basse en raison des limitations de fabrication des filaments.

- Applications : Bien adaptée pour les comprimés multicouches, les films orodispersibles et même les dispositifs transdermiques. ([7, 8, 9](#))

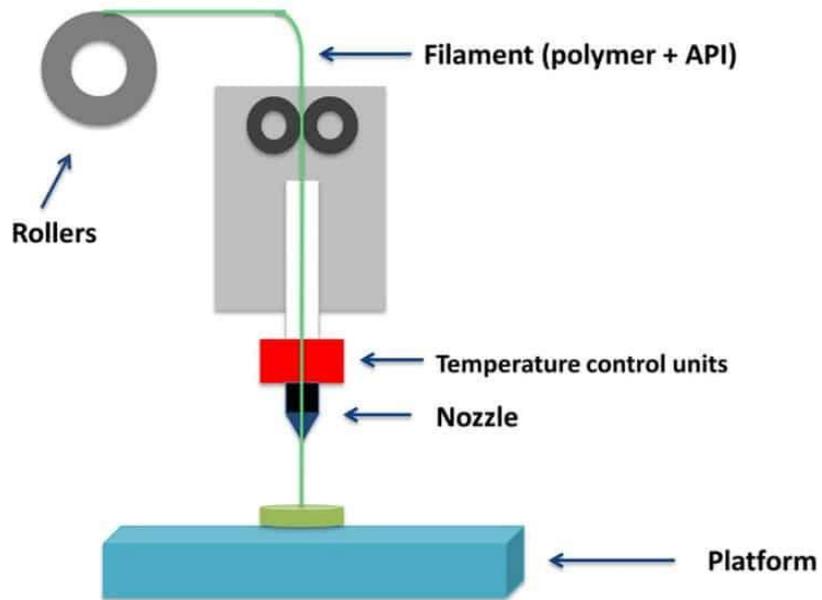


Figure 5 : Schéma explicatif de la technologie FDM (10)



Figure 6 : (A) Image montrant la capacité de la technologie FDM à créer diverses formes, de différentes tailles.
 (B) Image montrant la capacité de la technologie FDM à créer des gélules de différentes couleurs (7)

3. Extrusion Semi-Solide (SSE)

- Principe : Extrusion de matériaux semi-solides ou semi-fondus à travers une seringue, qui permet de déposer les matériaux en couches successives. L'extrusion peut être pneumatique, mécanique ou électromagnétique. La **Semi-Solid Extrusion (SSE)** permet une impression à basse température, réduisant ainsi le risque de dégradation des APIs thermosensibles. (7, 8, 9)

- Avantages : Flexibilité pour des comprimés mâchables, facile à recharger avec des seringues jetables, et idéale pour des équipements compacts adaptés aux hôpitaux. (7, 8, 9)

- **Adaptée aux préparations mâchables** : SSE est couramment utilisée pour des comprimés pour enfants, comme les tablettes mâchables d'isoleucine, qui peuvent être aromatisées et colorées pour améliorer l'adhérence chez les jeunes patients.
- **Facilité d'adaptation et de recharge** : Grâce aux seringues jetables, la recharge et le changement de médicaments sont simples, ce qui permet une utilisation en milieu hospitalier pour des dosages personnalisés immédiats.
- **Compatibilité avec de nombreuses formes** : SSE permet de créer des formes complexes, idéales pour les dispositifs transdermiques ou les comprimés multicouches.

- Inconvénients : Sensible aux changements de température, nécessitant des matériaux thixotropiques avec une bonne viscosité pour éviter la séparation de phase. (7, 8, 9)

- **Rhéologie complexe** : Les matériaux doivent avoir une viscosité appropriée pour bien passer à travers la buse sans se déformer. Si le matériau perd sa forme, cela conduit à des échecs d'impression.
- **Besoin de séchage post-impression** : La solidification finale requiert souvent un processus de séchage pour éliminer les solvants et stabiliser la forme.

- Applications : Principalement pour des comprimés pour enfants, des dispositifs de délivrance transdermique, et même des suppositoires. La SSE a permis des avancées dans la fabrication de comprimés multi-actifs et de structures multicouches complexes. L'exemple des comprimés à plusieurs actifs, dont certains libèrent immédiatement l'API alors que d'autres couches sont à libération prolongée, montre la précision de la SSE. (7, 8, 9)

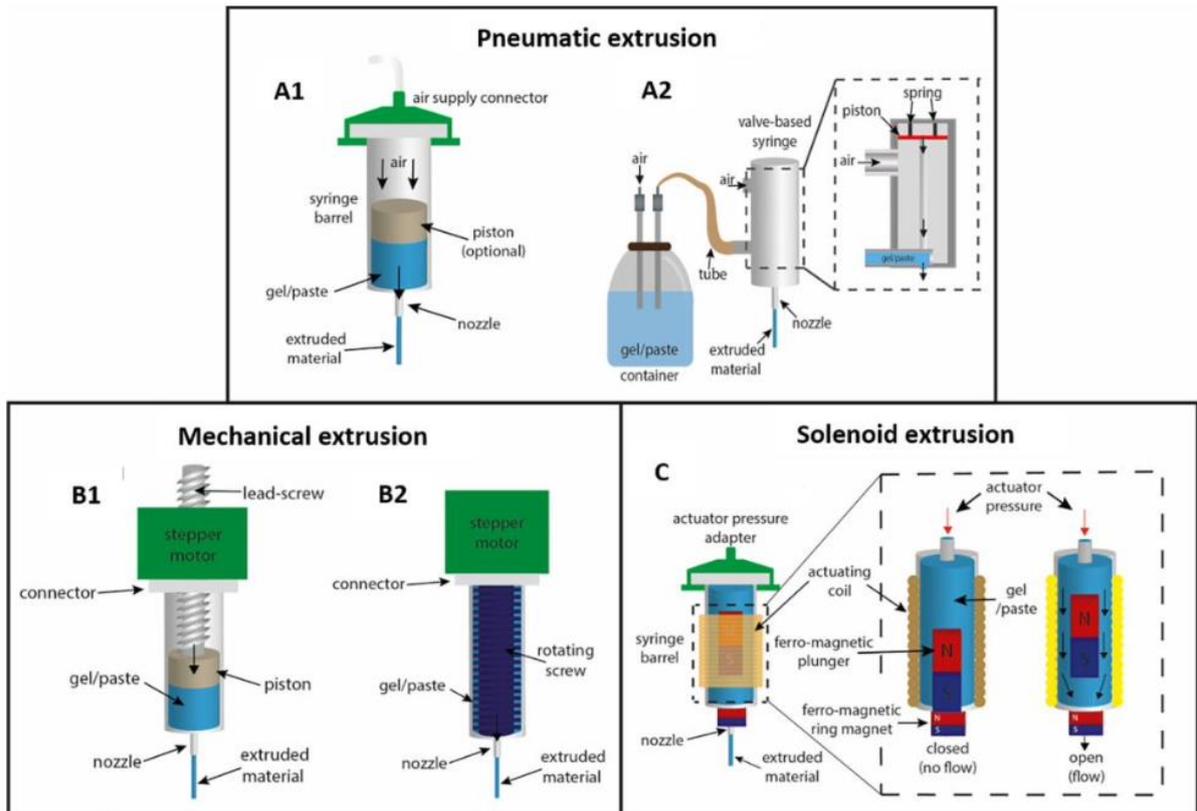


Figure 7 : Schémas représentant les différents mécanismes d'extrusion SSE, (A) Extrusion pneumatique, incluant (A1) sans valve ni container et (A2) avec un container et une valve, (B) extrusion mécanique, incluant (B1) avec un piston ou (B2) avec une vis tournante, et (C) extrusion électromagnétique (7)

4. Melt Extrusion Deposition (MED)

- Principe : Combinaison de l'extrusion à chaud et du dépôt par fusion (FDM), cette technologie permet une extrusion continue des API et des excipients, avec contrôle de la température et de la pression. La **Melt Extrusion Deposition (MED)** est une technologie développée pour les applications pharmaceutiques industrielles. Les matériaux en fusion sont extrudés de manière contrôlée en couches précises, permettant de former des structures multicouches. (7, 8)

- Avantages : Pas de besoin de filament ou de matériau semi-solide préparé à l'avance, offrant une production continue et un excellent potentiel pour des formes posologiques solides personnalisées. (7, 8)

- **Production en continu** : Le MED est efficace pour la production industrielle, car il n'exige pas de préchauffage des matériaux à chaque étape, accélérant le processus global.
- **Complexité de la libération contrôlée** : En variant les couches et les surfaces de chaque compartiment, le MED permet un contrôle poussé sur la libération du médicament, comme démontré dans les comprimés osmotiques utilisés pour des traitements chroniques nécessitant une libération prolongée.
- **Intégration avec PAT** : MED est compatible avec les technologies analytiques de procédé (PAT), facilitant le contrôle qualité en temps réel.

- Inconvénients : Complexité dans le contrôle du processus, mais hautement applicable à des configurations industrielles. (7, 8)

- **Coût élevé** : En raison de la précision requise et des matériaux spécialisés, les coûts initiaux de MED sont relativement élevés.
- **Complexité des paramètres de contrôle** : Le réglage précis de la température, de la pression et de la vitesse de déposition est crucial pour éviter les défauts d'impression.

- Applications : Les comprimés à plusieurs compartiments, qui contrôlent le taux de libération en modifiant les surfaces de contact, sont un bon exemple des possibilités de MED. (7, 8)

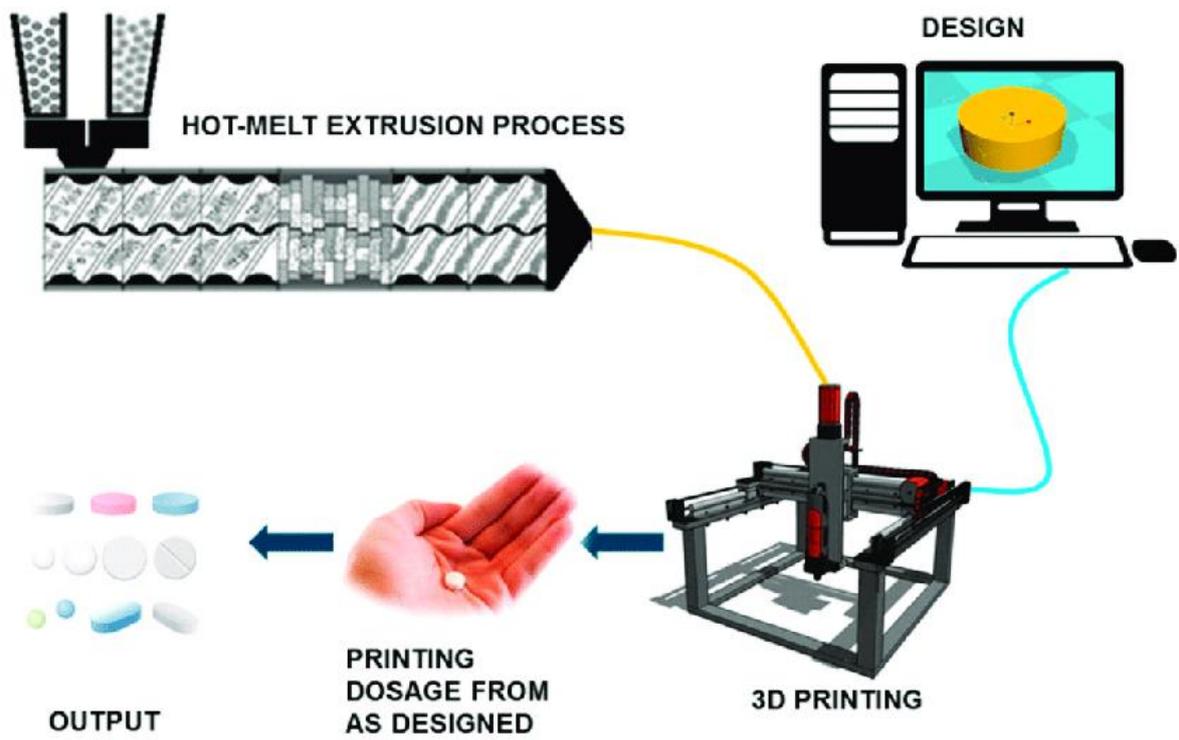


Figure 8 : Schéma de la technologie FDM reliée à la HME (11)

5. Stéréolithographie (SLA)

- Principe : La **Stéréolithographie (SLA)** repose sur la photopolymérisation : un laser est dirigé sur une résine photosensible, solidifiant la matière par couches. Cela crée une structure en trois dimensions d'une extrême précision, souvent utilisée pour les dispositifs médicaux. ([7, 8, 9](#))

- Avantages : Précision extrêmement élevée, idéale pour des dispositifs médicaux complexes comme les micro-aiguilles et les patches transdermiques. ([7, 8, 9](#))

- **Précision exceptionnelle** : SLA permet des couches extrêmement fines, jusqu'à 0,01 mm, idéales pour les micro-dispositifs comme les microneedles.
- **Flexibilité de conception** : Grâce à des résines photopolymérisables, SLA permet la création de dispositifs médicaux complexes, comme des implants ou des patches personnalisés pour une administration transdermique.
- **Applications diverses** : SLA est particulièrement prometteuse pour les implants et les dispositifs thérapeutiques où la précision est cruciale.

- Inconvénients : Matériaux photopolymérisables limités pour la préparation de médicaments oraux, et nécessitant un post-traitement pour améliorer les propriétés mécaniques. ([7, 8, 9](#))

- **Matériaux limités** : Les résines compatibles sont restreintes.
- **Post-traitement nécessaire** : Une exposition supplémentaire aux UV et des traitements de finition sont souvent requis pour garantir la solidité et la stabilité des dispositifs.

- Applications : Principalement pour les dispositifs médicaux (microneedles, patches transdermiques...) et certaines préparations buvables avec une précision de forme et de dosage exceptionnelle. ([7, 8, 9](#))

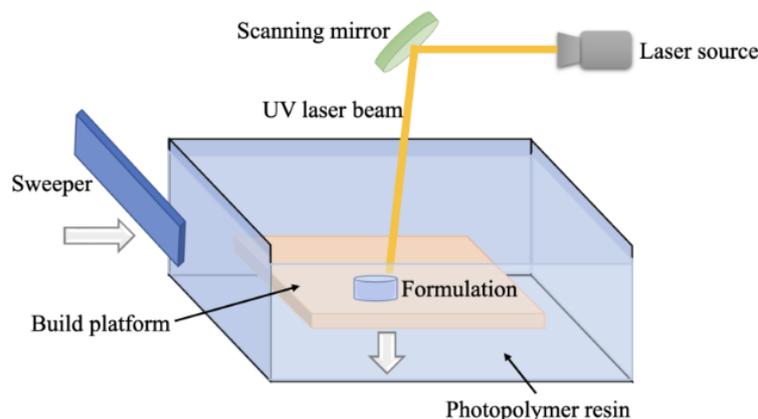


Figure 9 : Schéma représentant le principe de la technologie SLA ([7](#))

6. Direct Powder Extrusion (DPE) :

- Principe : Très similaire à la SSE. La technique de l'**extrusion directe de poudre (DPE)** permet de produire des systèmes de délivrance de médicaments sans passer par l'étape de préparation de filaments, contrairement à la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM). Dans la DPE, la matière première, souvent sous forme de poudres ou de granulés, est directement extrudée via une vis ou un système de seringue dans une imprimante 3D. Cette méthode permet la transformation directe des formulations pharmaceutiques en comprimés ou dispositifs de délivrance avec une précision et une personnalisation accrue. ([2, 7, 9, 12](#))

- Avantages : La DPE permet une production directe et flexible de médicaments personnalisés en petites quantités, avec un stress thermique réduit, ce qui la rend particulièrement adaptée pour des formulations spécifiques et des traitements sur mesure. ([2, 7, 9, 12](#))

- **Efficacité de production** : La DPE réduit le nombre d'étapes de transformation, évitant ainsi la production de filaments via l'extrusion à chaud.
- **Réduction des contraintes thermiques** : Les médicaments subissent moins de stress thermique, ce qui préserve l'intégrité des ingrédients actifs thermosensibles.
- **Flexibilité des formulations** : Contrairement au FDM, la DPE permet d'imprimer des poudres et des granulés directement, même lorsque ces matériaux n'ont pas les propriétés mécaniques requises pour le FDM.
- **Adaptée pour de faibles quantités** : Requiert de petites quantités de poudre, un atout majeur pour des études précliniques ou pour des médicaments rares.
- **Personnalisation** : Cette technique favorise la création de dispositifs médicaux et médicaments sur mesure, en particulier dans les traitements individualisés.

- Inconvénients : La DPE nécessite un contrôle précis des propriétés des poudres et des paramètres d'impression, ce qui peut limiter sa stabilité pour des productions de masse et nécessite parfois des préparations préalables pour garantir la fluidité du mélange. ([2, 7, 9, 12](#))

- **Paramètres critiques** : Requiert un contrôle strict des propriétés rhéologiques et de l'écoulement des poudres, ainsi que de la viscosité du mélange fondu pour assurer la continuité de l'extrusion.
- **Nécessité de préparations préalables** : Certains mélanges nécessitent une préparation préalable (comme la granulation sèche) pour améliorer la fluidité.
- **Limites en termes de production de masse** : En raison des petites quantités de matière nécessaire, la DPE est plus adaptée pour des productions en petites séries, ce qui peut limiter son application industrielle de masse.

Le comportement rhéologique du matériau extrudé joue un rôle clé dans l'imprimabilité en impression 3D directe de poudre (DPE), en particulier pour assurer l'adhérence optimale des couches. En effet, la viscosité de la matière fondue influence de manière décisive le flux continu du matériau extrudé, et des effets indésirables tels que le « colmatage » de la buse et le « reflux du polymère fondu » peuvent survenir si la viscosité n'est pas bien contrôlée. Ces phénomènes, qui gênent la continuité et la qualité de l'impression, peuvent être évités en maintenant une viscosité stable de la matière fondue. (13)

De plus, une plage de viscosité de fusion comprise entre 20 et 100 Pa a été identifiée comme idéale pour l'impression DPE, permettant un écoulement homogène sans risque d'obstruction ni excès de matériau. La température est un paramètre également crucial pour ajuster la viscosité ; une température inadéquate peut entraîner une fusion insuffisante du matériau ou même sa dégradation thermique. Ainsi, un contrôle rigoureux de la température contribue à maintenir la viscosité dans la plage souhaitée, permettant d'éviter ces effets indésirables. (13)

Enfin, quelques solutions pour stabiliser le débit de la matière extrudée, il existe des outils comme le multiplicateur d'extrusion qui sont utilisés. Ce mécanisme permet d'ajuster finement le volume de matière extrudée, minimisant ainsi les variations de viscosité au cours de l'impression. L'ajout de plastifiants, tel que le sorbitol, peut également abaisser la viscosité et la température d'impression nécessaires, bien que cela puisse modifier la stabilité thermique et l'absorption d'humidité du matériau, nécessitant une évaluation soignée pour éviter d'altérer la qualité finale des comprimés. (13)

En conclusion, le contrôle des paramètres rhéologiques, en particulier de la viscosité et de la température, est essentiel pour garantir une impression 3D continue et précise en DPE, tout en évitant les défauts d'impression liés à des fluctuations dans les propriétés du polymère fondu. (13)

- Application : La DPE est particulièrement utilisée dans la fabrication de systèmes de libération de médicaments tels que, les comprimés à libération immédiate, des formes complexes à libération contrôlée, mais également des patchs transdermiques et implants. (2, 7, 9, 12)

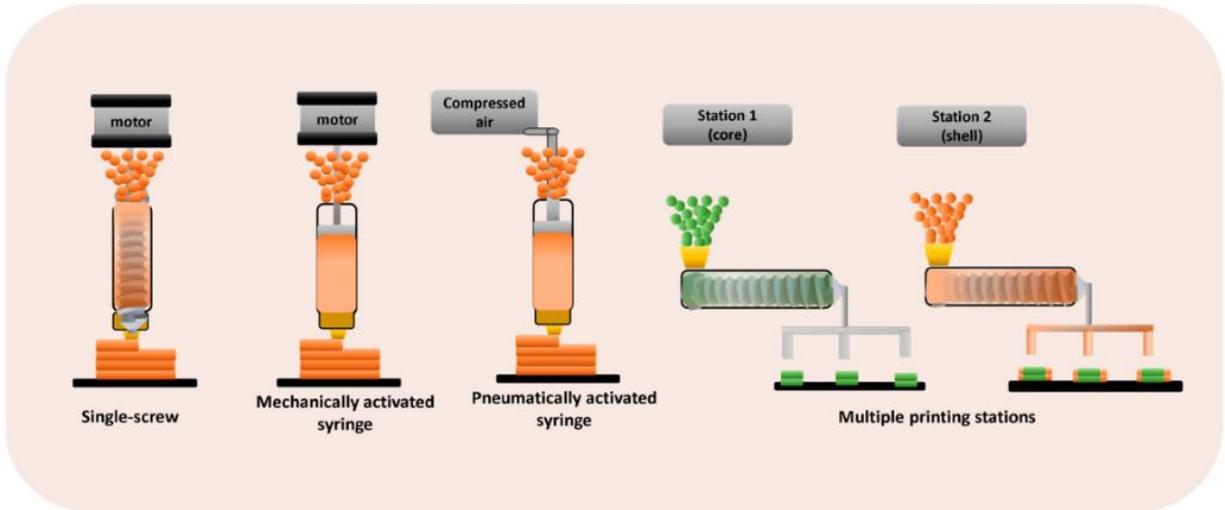


Figure 10 : Schéma représentant la technologie de fabrication additive par DPE (12)

Bien que selon l'ASTM, le **Selective Laser Sintering (SLS)** n'est pas utilisable en pharmacie, celle-ci reste intéressante. ([7](#))

En effet, le frittage sélectif par laser (SLS) est l'une des technologies les plus récentes et les plus innovantes proposées pour la préparation de formes solides. Le SLS est un processus de fabrication en une étape, sans solvant, utilisant un laser pour fritter sélectivement des particules de poudre en couches afin de former des structures en 3D. Cette imprimante comprend un lit de poudre, une réserve de poudre, un rouleau et une source laser. La plupart des imprimantes SLS disponibles utilisent des lasers au dioxyde de carbone (CO₂), qui offrent une puissance plus élevée à un coût inférieur. ([14, 16, 17, 18, 19](#))

La poudre destinée à l'impression est uniformément répartie sur le lit de poudre par le rouleau. En fonction du design 3D de l'objet, le laser est programmé pour dessiner des motifs spécifiques sur la surface de la poudre, frittant et agglomérant les particules de poudre. Une fois la première couche frittée, le lit de poudre descend tandis que le lit de réserve monte, permettant ainsi l'ajout d'une nouvelle couche de poudre au-dessus de la précédente. Le processus est illustré dans la figure 11. ([14, 16, 17, 18, 19](#))

Le SLS était considéré comme inadapté à la préparation de médicaments en raison de la possible dégradation des principes actifs, causée par l'énergie élevée des lasers CO₂ qui fonctionnent dans le spectre infrarouge. Actuellement, l'utilisation d'imprimantes SLS équipées de lasers à diodes de moindre intensité a permis la production de nouveaux produits médicamenteux sans dégradation des substances actives. ([14, 16, 17, 18, 19](#))

Un avantage de cette technologie réside dans le processus de frittage par laser, qui mélange les particules du médicament et du polymère, produisant une cohésion solide entre les particules et favorisant la libération du médicament à partir de la matrice fondue. De plus, la haute résolution du faisceau laser facilite l'impression d'unités très petites et détaillées. ([14, 16, 17, 18, 19](#))

Cette technologie a été étudiée, par exemple, pour imprimer des comprimés orodispersibles d'ondansétron. Cette forme posologique augmente la biodisponibilité et l'absorption des médicaments, et convient particulièrement aux patients souffrant de dysphagie ou rencontrant des difficultés à avaler. Dans cette étude, la taille de lot est de six unités. Elle a également été étudiée pour imprimer des « miniprintlets » chargés en paracétamol à libération prolongée, où chaque lot comprenait 100 miniprintlets imprimés simultanément. Les deux études ont démontré le potentiel du SLS pour imprimer ces formes posologiques. ([14, 16, 17, 18, 19](#))

Toutefois, il existe une toxicité potentielle des excipients ; souvent les polymères comme l'Eudragit L100-55, un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, utilisés pour des formulations à libération modifiée. Les acrylates peuvent être associés à une certaine toxicité, notamment clastogène (susceptible de rompre la molécule d'ADN). (15)

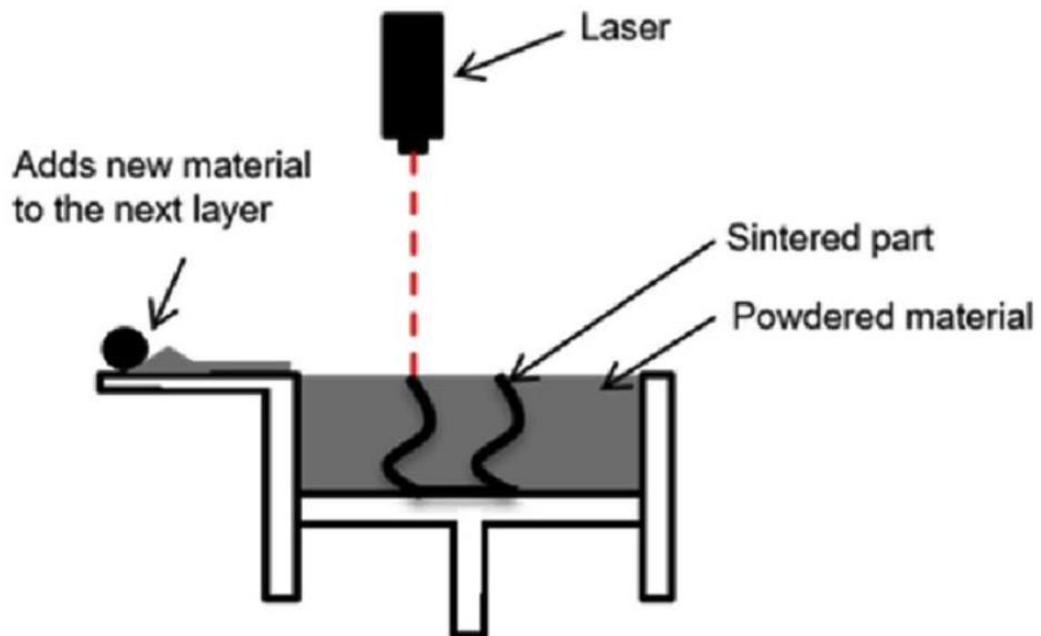


Figure 11 : Schéma représentant le processus d'impression par SLS (20)

Afin d'avoir une vision globale, nous retrouvons ici une liste non exhaustive des formes médicamenteuses et des dispositifs médicaux produits à l'aide des différentes technologies d'impression 3D, accompagnée de quelques exemples d'excipients.

<i>Technologies</i>	<i>Formulations</i>	<i>Possibilités</i>	<i>API</i>	<i>Excipients</i>
BJ-3DP	Comprimés	À libération modifiée (dissolution rapide)	Paracétamol et jaune d'alizarine (colorant)	Dioxyde de silicium colloïdal (SiO ₂), mannitol, Polyvinylpyrrolidone (PVP), K30 et lactose.
		À libération retardée (mécanisme d'érosion)	Maléate de chlorphénamine et fluorescéine	Avicel PH301, Eudragit E-100, RLPO dans l'éthanol ou l'acétone, ou PVP et Tween 20 dans de l'eau désionisée
	Comprimés orodispersibles	À libération immédiate (dispersion rapide)	Lévetiracetam	Cellulose microcristalline (MCC), glycérine, Tween 80, povidone, sucralose
FDM	Mini-comprimés	À libération contrôlée	Budésonide	Alcool polyvinylique (PVA)
	Comprimés	À libération immédiate et prolongée	Théophylline	Eudragit RL ou RS ou E ou hydroxypropylcellulose (HPC) SSL, concentrations variables de citrate de triéthyle (TEC) ou de triacétine
	Films orodispersibles	À libération immédiate	Aripiprazole	PVA
	Anneau intravaginal	Dispositif médical	Clotrimazole	Polyuréthanes thermoplastiques
SSE	Comprimés bicouches (polypill)	Comprimés bi-couches pour les infections des voies respiratoires	Guaïfénésine	Acide polyacrylique (PAA), MCC et glycolate d'amidon sodique
	Comprimés multi-actifs (polypill)	Comprimé complexe comprenant cinq principes actifs différents pour les	Hydrochlorothiazide, aspirine, pravastatine,	Polyéthylène glycol (PEG) 600, D-mannitol, acétate de cellulose

		maladies cardiovasculaires	aténolol et ramipril	
	Suppositoires	Médicaments auto-émulsifiant	Tacrolimus	Gelucire 44/14 et Gelucire 44/16
SLA	Comprimés	À libération modifiée	Paracétamol	Diacrylate de polyéthylène glycol (PEGDA), PEG 300 et oxyde de diphenyl (2,4,6-timéthylbenzoyl) phosphine
	Hydrogels	Hydrogels chargés de médicaments	Ibuprofène	PEGDA, PEG 300, oxyde de diphenyl (2,4,6-timéthylbenzoyl) phosphine ou riboflavine et triéthanolamine
	Masque facial	Masques anti-acné personnalisés	Acide salicylique	PEGDA, PEG 300, oxyde de diphenyl (2,4,6-timéthylbenzoyl) phosphine
DPE	Comprimés	À libération modifiée	Tramadol	HPC, oxyde de polyéthylène (PEO)
		À libération modifiée	Itraconazole	Hydroxypropylcellulose (HPC - UL, SSL, SL et L)
SLS	Comprimés imprimés amorphes	Amélioration de la solubilité	Lopinavir	Kollicoat®, Candurin® NXT Ruby Red
	Dispositif intra utérin	Dispositif médical	Progestérone	Polycaprolactone (PCL)

Figure 12 : Tableau regroupant toutes les technologies d'impression 3D et les possibilités qu'elles offrent ([7, 21, 22, 23](#))

C. Applications actuelles et potentielles de l'impression 3D dans la fabrication pharmaceutique

Les entreprises pharmaceutiques pourraient utiliser l'impression 3D pour formuler des médicaments à la demande dans des lieux décentralisés, tels que les pharmacies, les cliniques ou même le domicile du patient. En outre, cela pourrait permettre aux entreprises pharmaceutiques de réduire les coûts de transport et les dépenses logistiques globales, réduisant ainsi l'empreinte carbone associée au transport et évitant la nécessité de conditions de stockage à forte consommation d'énergie, telles que le stockage dans la chaîne du froid pour les médicaments thermosensibles, une problématique environnementale d'actualité. Alors que les possibilités de l'impression 3D sont encore en cours d'exploration, l'intégration de l'impression 3D dans l'industrie nécessitera un changement de modèle d'entreprise et d'approche qui devra être soigneusement étudié avant que l'impression 3D ne soit adoptée à grande échelle par les entreprises pharmaceutiques. (24)

L'impression 3D, ou fabrication additive, révolutionne le secteur pharmaceutique en permettant la création de médicaments personnalisés et complexes. Contrairement aux techniques de fabrication soustractive, l'impression 3D permet une flexibilité accrue dans la conception des structures internes, favorisant des formes posologiques adaptées aux besoins cliniques spécifiques. Parmi les avantages, cette technologie réduit les temps de développement et améliore la précision de la libération du médicament, un atout crucial pour les dosages personnalisés. (24)

L'impression 3D (3DP) en pharmacie se développe rapidement, permettant des innovations dans trois domaines majeurs : les formes posologiques solides orales, les dispositifs médicaux pharmaceutiques, et les modèles de test pharmacologique. (24)

1. **Formes posologiques solides orales** : la 3DP permet de concevoir des systèmes de libération de médicaments aux profils variés, comme les libérations contrôlées, les polypills, et les formes gastroflottantes. Par exemple, **les formes à libération contrôlée** (figure 13) peuvent être créées avec des géométries complexes qui optimisent la dissolution du médicament. Pour les **polypills** (figure 13), la fabrication additive simplifie le traitement des patients sous polypharmacie, en combinant plusieurs principes actifs dans une seule forme posologique adaptée aux besoins individuels, offrant une libération ajustée des composants et une personnalisation accrue. Enfin, pour les formes **gastroflottantes** (figure 15), la technologie permet de prolonger la durée de rétention gastrique des médicaments, idéal pour des substances nécessitant une absorption lente dans un environnement acide.

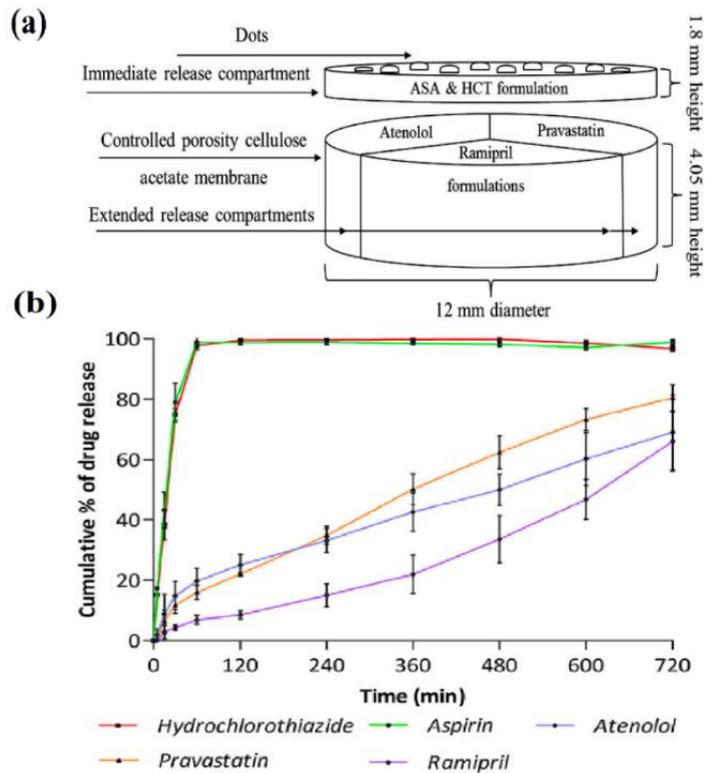


Figure 13 : Schéma représentant une découpe d'un polypill (a) et une libération cumulative in vitro du profil de chaque principe actif (b) (25)



Figure 14 : Comprimés à mâcher imprimés en 3D et de forme ludique pour les enfants (24)



Figure 15 : conception de comprimés flottants gastro-rétenteurs avec une cinétique de libération de médicament d'ordre zéro (24)

2. **Dispositifs médicaux pharmaceutiques** : la 3DP est également employée pour créer des dispositifs pharmaceutiques sur mesure (figure 16), notamment des implants et des systèmes de libération de médicaments. Ces **implants à élution de médicament** peuvent fournir une administration prolongée et ciblée, réduisant les effets secondaires systémiques. Les dispositifs non implantables, tels que les **orthodontiques ou les cathéters imprégnés de médicaments** (ex. : méthotrexate pour les cathéters), illustrent le potentiel de la 3DP pour fournir des solutions de libération de médicament localisée et sur mesure.

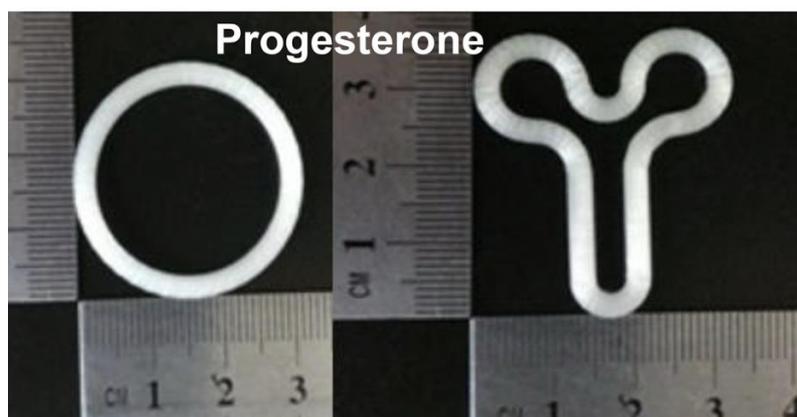


Figure 16 : Anneaux vaginaux imprimés en 3D avec des formes personnalisées pour une libération contrôlée des médicaments (24)

3. **Modèles pharmacologiques pour les tests de médicaments** : Enfin, la 3DP s'illustre dans la fabrication de modèles pharmacologiques acellulaires et cellulaires pour les tests de médicaments, réduisant la dépendance aux modèles animaux. Par exemple, des **modèles nasaux imprimés en 3D** ont été utilisés pour optimiser les angles d'administration des sprays nasaux chez les patients. De plus, des dispositifs microfluidiques imprimés ont permis de reproduire des modèles de microenvironnement tissulaire, comme le **rein proximal** (figure 17) où la toxicité des médicaments a été testée en simulant l'interaction entre les cellules et les substances. La **modélisation organoïde**, telle que le gut-on-a-chip, permet même de tester les traitements dans des conditions physiologiques contrôlées, simulant le stress mécanique de l'intestin lors du péristaltisme.

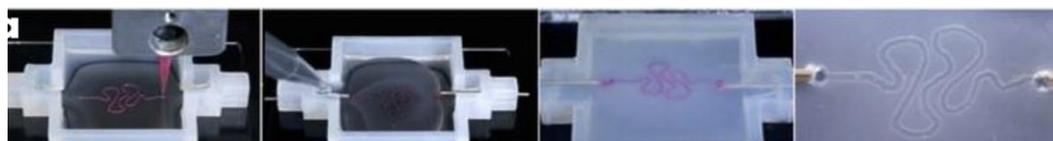


Figure 17 : Dispositif microfluidique rénal créé à partir de matériaux imprimés en 3D (24)

L'impression 3D est en train de redéfinir le secteur pharmaceutique, offrant une approche révolutionnaire pour la conception de médicaments personnalisés, avec des formulations adaptées aux spécificités des patients. En utilisant diverses techniques, il est possible de fabriquer des médicaments sous forme de « printlets » ou comprimés imprimés en 3D, permettant ainsi un contrôle précis de la géométrie, du dosage, et des profils de libération des principes actifs. Ce procédé est particulièrement prometteur pour les populations **pédiatriques** et **gériatriques**, qui nécessitent souvent des ajustements de dosage spécifiques ; l'impression 3D permet non seulement d'éviter les risques liés au fractionnement manuel des comprimés, mais également de créer des formulations orodispersibles et faciles à administrer pour les patients rencontrant des difficultés de déglutition. (9, 26)

Dans le contexte des **essais précliniques et cliniques**, l'impression 3D offre des avantages substantiels pour le développement rapide et économique de formulations, en permettant des itérations de produits plus rapides. Par exemple, l'ajustement de la concentration de l'« encre » pharmaceutique et de la géométrie du comprimé permet de produire des dosages allant de 60 à 300 mg pour une même molécule, réduisant ainsi le temps et les ressources nécessaires à l'étude des effets de doses variées. Ce processus de fabrication couche par couche permet une flexibilité inégalée dans le choix des excipients et la conception de formes posologiques à libération modifiée, différant de la libération classique. Cependant, le déploiement de l'impression 3D dans un cadre clinique ou industriel soulève d'importantes questions de qualité et de réglementation. En effet, les formulations imprimées doivent satisfaire à des exigences strictes, notamment en matière d'uniformité de teneur, de friabilité et de stabilité, qui peuvent varier selon les matériaux et les méthodes de fabrication employées. Des initiatives, telles que les directives publiées par la FDA en 2017 (1), commencent à encadrer ces pratiques et à fournir des orientations pour les dispositifs médicaux imprimés, ouvrant la voie à une adoption élargie de l'impression 3D dans la production pharmaceutique. (9, 26)

Enfin, l'intégration de l'impression 3D dans la pratique clinique pourrait non seulement réduire les coûts logistiques et de stockage, mais aussi permettre une fabrication de médicaments à la demande directement dans les hôpitaux, voire dans des contextes d'urgence. Avec l'évolution des réglementations et l'amélioration continue des technologies d'impression, cette approche pourrait devenir une norme en matière de production pharmaceutique, offrant des médicaments sur mesure, directement adaptés aux besoins uniques de chaque patient. (9, 26)

Dans certains pays (comme le Royaume Uni ou la Belgique), il est même question de fournir les imprimantes aux officines et aux patients (Annexe 4), mais surviennent alors de nombreuses questions quant à l'accès à une imprimante 3D au domicile du patient : qu'elle sera la limite ? Comment s'assurer de la qualité et de la sécurité du traitement et des patients ? De leur suivi ? Comment prévenir et éviter les mésusages et les détournements ?

“Par ailleurs, nous collaborons avec des pharmacies d'officine pour produire des formes orales solides comme les gélules. En Belgique, toutes les pharmacies d'officine réalisent encore des préparations magistrales, et l'ajout de la fabrication additive à leurs moyens techniques représente un atout considérable. Nous travaillons en étroite collaboration avec l'Association Pharmaceutique Belge (APB) en ce sens” (Interview, Anna Lechanteur, Annexe 4)

Contrairement aux techniques plus classiques, les méthodes d'impression 3D basées sur l'encre (Inkjet), la déposition par buse (comme la modélisation par dépôt de fil fondu, FDM), et l'écriture laser (stéréolithographie, SLA) permettent la conception de formes posologiques aux profils de libération spécifiques et ajustés aux besoins individuels des patients. Les systèmes d'encre (figure 18), notamment le **Jet d'encre continu (CIJ)** et le **Jet d'encre à la demande (DoD)**, sont particulièrement adaptés à la production de microstructures et de dispositifs de libération contrôlée. Ces technologies d'encre favorisent la transition vers une fabrication semi-continue, optimisant ainsi le développement de produits et réduisant les risques d'échec dans les étapes avancées des essais cliniques. (27)

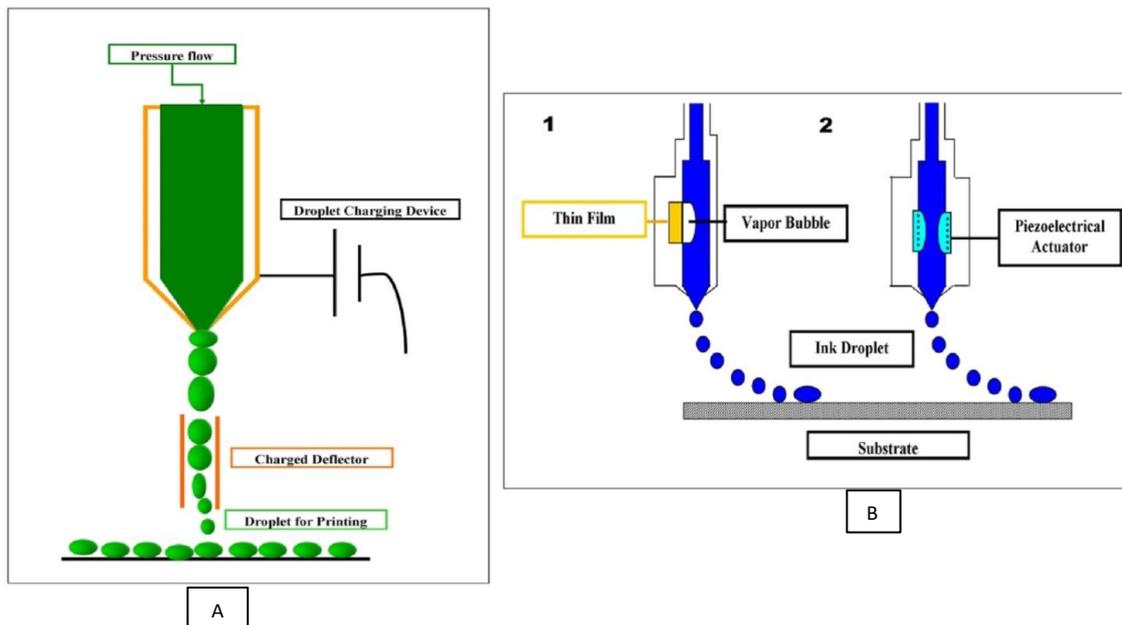


Figure 18 : Schéma explicatif de la technologie CIJ (A), et schéma explicatif de la technologie DoD (B) (27)

1. Pédiatrique :

La capacité à produire des médicaments avec un dosage, une saveur, une forme et une taille personnalisés offre de nombreux avantages pour les populations pédiatriques, souvent mal servies par les formulations conventionnelles en raison d'une mauvaise appétence ou de dosages inadaptés. L'impression 3D a permis de développer des formulations adaptées aux enfants, y compris des formes à mâcher ou à base de chocolat. ([9, 26, 28, 29](#))

Par exemple, des formulations imitant des bonbons ont été produites à l'aide de la technologie FDM, démontrant le potentiel de cette approche pour créer des formes attrayantes. Cependant, il est crucial de trouver un équilibre entre l'attrait des formulations et les risques éventuels pour la sécurité des patients. ([9, 26, 28, 29](#))

Des études ont également exploré les préférences visuelles des enfants concernant des imprimés placebo conçus avec différentes technologies d'impression 3D, telles que le traitement numérique de la lumière (DLP), technologie non abordée dans cette thèse, le frittage sélectif par laser (SLS), l'extrusion de matériaux semi-solides (SSE) et la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM). Ces recherches ont montré que les enfants préfèrent généralement les formulations visuellement attrayantes et, lorsqu'informés de leur caractère à croquer ou à mâcher, ils privilégient les formes galéniques à mâcher. ([9, 26, 28, 29](#))

Une première étude clinique mondiale a utilisé l'impression 3D pour préparer des thérapies personnalisées en milieu hospitalier, notamment pour traiter des enfants atteints de la maladie urinaire du sirop d'érable, une pathologie métabolique grave. Des médicaments personnalisés, sous forme de comprimés à croquer (printlets) avec différentes saveurs, couleurs et dosages, ont été produits (Figure 19). Après six mois de traitement, ces formulations ont démontré une meilleure acceptabilité et des profils pharmacocinétiques améliorés par rapport aux traitements standards. Par ailleurs, des travaux sont en cours pour développer des préparations personnalisées d'hydrocortisone adaptées à la pédiatrie. ([9, 26, 28, 29](#))



Figure 19 : Comprimés à mâcher avec différents arômes, couleurs et différentes doses d'Isoleucine pour la première étude clinique utilisant la fabrication additive pour traiter le syndrome du sirop d'érable chez les enfants (9)

2. Personnes âgées :

L'impression 3D peut être particulièrement utile pour les populations âgées ou celles confrontées à des schémas posologiques complexes, souvent marqués par la polypharmacie, qui peut entraîner un manque d'observance et des risques d'erreurs de dosage. La possibilité de combiner plusieurs médicaments, dosages ou profils de libération dans une seule formulation pourrait améliorer l'adhésion au traitement tout en réduisant les erreurs. Toutefois, les méthodes de fabrication traditionnelles ne permettent actuellement que des combinaisons à dose fixe, sans individualisation. L'impression 3D offre ici un avantage majeur grâce à sa flexibilité et sa précision dans la distribution spatiale des médicaments, permettant la création de « polyprintlets ». [\(9, 26\)](#)

Des recherches ont démontré la faisabilité de cette approche avec diverses technologies. Par exemple, des polyprintlets contenant jusqu'à six médicaments différents ont été produits, réduisant ainsi le nombre de comprimés nécessaires. Des polypills antihypertenseurs imprimés en 3D ont également été développés, combinant plusieurs substances actives à faible dose dans un seul comprimé. Toutefois, cette méthode convient principalement aux médicaments à faibles doses thérapeutiques, afin de garantir des tailles adaptées à l'administration. [\(9, 26\)](#)

En 2021, une collaboration entre une société de biotechnologie FabRx et l'hôpital d'oncologie Gustave Roussy à Paris, a été annoncée pour développer des formes posologiques multi-médicaments imprimées en 3D. Ces formulations visent à combiner des thérapies anticancéreuses et des traitements contre les effets secondaires en un seul comprimé, dans le but d'améliorer l'acceptabilité, l'adhésion et les résultats cliniques des patientes atteintes de cancer du sein. [\(9, 26\)](#)

Par ailleurs, l'impression 3D a également démontré son utilité pour renforcer l'indépendance des patients, notamment grâce à des plaquettes à désintégration orale avec des motifs en braille ou en lune. Ces formes posologiques permettent aux patients malvoyants d'identifier leurs médicaments et peuvent inclure des informations supplémentaires, comme le schéma posologique (Figure 20). [\(9, 26\)](#)

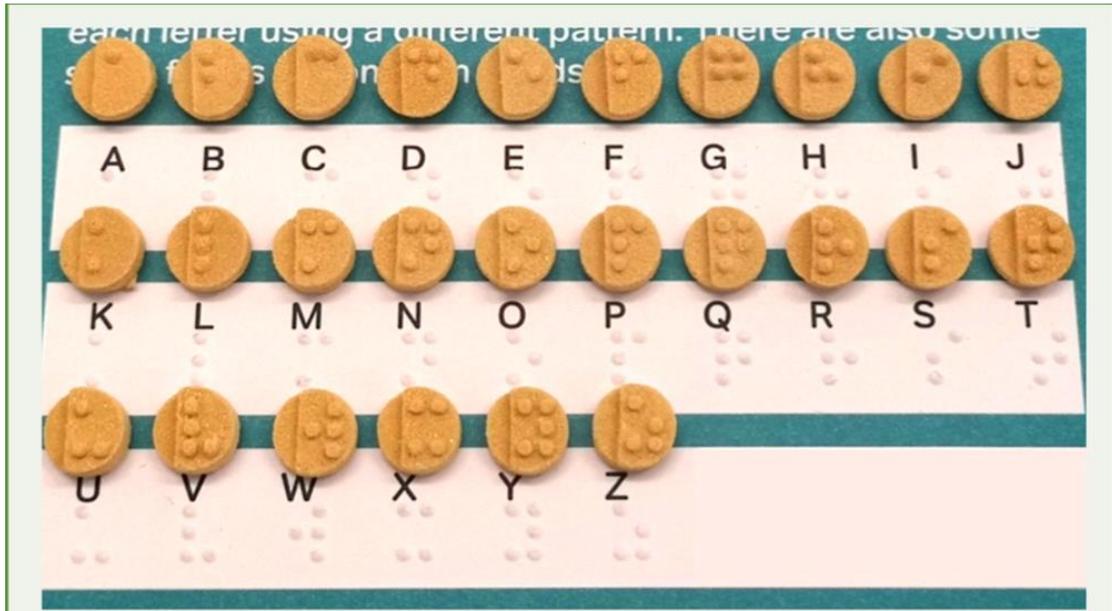


Figure 20 : Photographie de comprimés orodispersibles imprimés avec l'alphabet en braille par la technologie SLS ([9, 26](#))

3. Études cliniques :

La fabrication additive a été étudiée avec succès pour la production de formulations flexibles adaptées aux médicaments à indices thérapeutiques étroits, comme la warfarine, la lévothyroxine et le tacrolimus. Des recherches ont montré que cette technologie offre une meilleure précision de dosage par rapport aux comprimés subdivisés manuellement. Par exemple, des comprimés de spironolactone imprimés en 3D se sont avérés plus précis et plus sûrs que ceux divisés par des pharmaciens. ([9, 26](#))

Cette méthode présente également des avantages environnementaux, permettant une fabrication avec un minimum de gaspillage de médicaments et d'excipients, ce qui réduit les coûts, notamment pour les substances onéreuses. De plus, la production à la demande limite les pertes liées à la dégradation des médicaments au cours du stockage et diminue les besoins en stockage réfrigéré, réduisant ainsi les impacts économiques et environnementaux. ([9, 26](#))

L'installation d'imprimantes 3D sur site pourrait améliorer l'accès aux traitements, réduire les coûts de fabrication et accélérer les délais de prise en charge, notamment grâce à une diminution de la charge de travail. Dans des situations d'urgence, comme les ambulances, les zones sinistrées ou les services d'urgence, des doses uniques pourraient être produites rapidement. Cette technologie pourrait même permettre aux astronautes de fabriquer leurs médicaments dans l'espace. ([9, 26](#))

Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires avant une adoption clinique à grande échelle. Cela inclut l'élaboration de cadres réglementaires clairs pour l'intégration de ces technologies dans les soins, la mise en place de stratégies pour garantir la qualité et la sécurité des formulations produites, ainsi qu'une sensibilisation accrue des cliniciens et pharmaciens pour soutenir la mise en œuvre et la gestion de ces innovations. ([9, 26](#))

III. La médecine personnalisée : un nouveau paradigme dans les soins de santé

A. Définition et concepts clés de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée représente une avancée significative dans le domaine médical, mettant en avant l'adaptation des soins et traitements en fonction des caractéristiques génétiques, biologiques et environnementales spécifiques à chaque individu. Basée sur la génomique, la pharmacogénomique, et les analyses de biomarqueurs, cette approche vise à optimiser la prise en charge des patients et à offrir des traitements plus ciblés et efficaces. L'introduction de tests génétiques permet désormais de prévoir les réactions des patients aux médicaments et d'adapter les doses en conséquence, réduisant les effets secondaires et améliorant l'efficacité des traitements. ([26](#), [30](#), [31](#), [32](#))

Ainsi, la fabrication additive avec ses capacités de personnalisation et de production de structures complexes, devient un outil clé pour concrétiser la médecine personnalisée, notamment dans la création de dispositifs médicaux et de médicaments sur mesure. Des études montrent qu'il est possible de moduler la libération d'un médicament en ajustant la géométrie et la porosité d'un comprimé imprimé en 3D, offrant ainsi des options de dosage personnalisées, et réduisant les traitements inappropriés pour des sous-groupes de patients spécifiques. ([26](#), [30](#), [31](#), [32](#))

Dans le cas des patients pédiatriques et gériatriques comme vu précédemment, par exemple, l'impression 3D rend possible la production de comprimés de formes et de tailles adaptées, facilitant l'administration et augmentant l'adhésion au traitement. De plus, pour des maladies complexes comme le cancer, où les traitements nécessitent une posologie fine en fonction des biomarqueurs, les dispositifs imprimés en 3D assurent une administration précise et adaptée à l'évolution de la pathologie du patient. ([26](#), [30](#), [31](#), [32](#))

Bien que prometteuse, la médecine personnalisée soulève des défis en matière d'équité et d'accessibilité. Son coût élevé et l'usage intensif de technologies avancées comme la génomique et la fabrication additive pourraient accentuer les disparités en matière de santé. Certains traitements personnalisés, notamment ceux intégrant des tests génétiques, restent coûteux et difficilement accessibles en dehors des grands centres urbains. Des efforts doivent donc être faits pour démocratiser l'accès à ces innovations, et éviter qu'elles ne profitent qu'à une minorité de patients au détriment des populations moins favorisées. ([26](#), [30](#), [31](#), [32](#))

Avec l'essor de la 3DP, le futur de la médecine personnalisée s'annonce riche en opportunités. Non seulement cette technologie permet d'accélérer les essais cliniques et de réduire les coûts de développement comme vu précédemment, mais elle ouvre aussi la voie à des traitements de précision pour des pathologies variées, y compris les maladies rares et négligées. Par ailleurs, les collaborations entre chercheurs, entreprises pharmaceutiques et agences de réglementation (comme la FDA et les instances européennes) facilitent le développement de médicaments personnalisés, garantissant une meilleure intégration de ces innovations dans le système de santé. (26, 30, 31, 32)

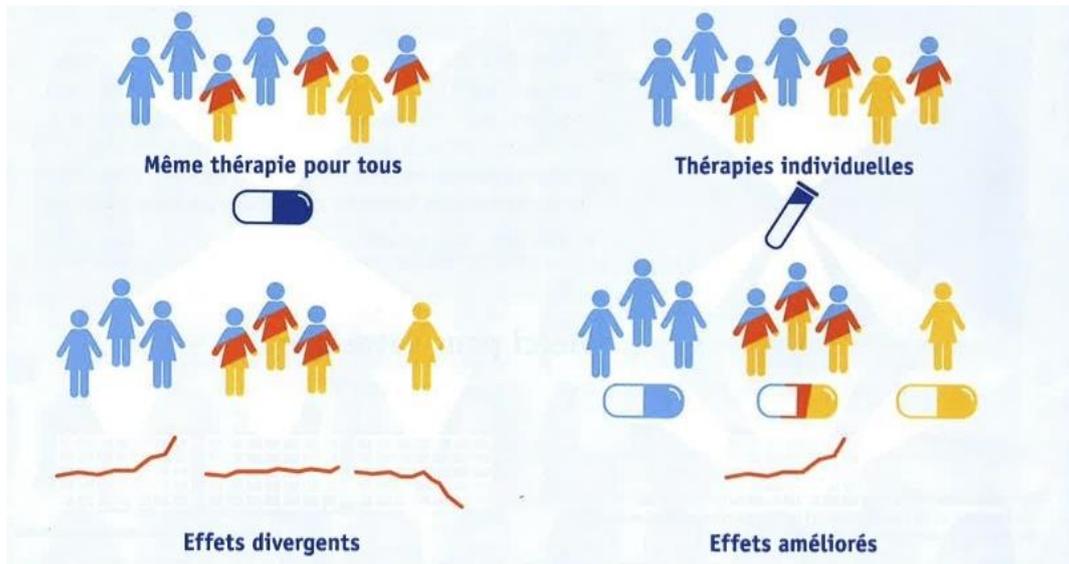


Figure 21 : Image représentant le contraste entre l'approche traditionnelle de "taille unique" dans la médecine, où les traitements sont standardisés pour l'ensemble de la population et le concept de médecine personnalisée (33)

B. Avancées technologiques facilitant la médecine personnalisée

Les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS), l'intelligence artificielle (IA), et les dispositifs de surveillance de la santé connectés sont parmi les innovations qui facilitent la médecine personnalisée. Ces technologies permettent de collecter et d'analyser de vastes quantités de données pour concevoir des traitements sur mesure. (34, 35)

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) révolutionne la médecine personnalisée en offrant une analyse rapide et précise du génome, permettant d'identifier des mutations génétiques qui influencent directement la réponse aux traitements. Cette technologie joue un rôle central dans l'individualisation des soins grâce à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires propres à chaque patient. (34, 35)

Par exemple, dans le domaine de l'oncologie, le NGS permet d'identifier des mutations spécifiques comme celles des gènes EGFR dans le cancer du poumon ou BRCA1/BRCA2 dans certains cancers du sein et de l'ovaire. Ces informations guident la prescription de thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase pour EGFR, améliorant ainsi l'efficacité des traitements tout en limitant les effets secondaires inutiles. (34, 35)

Dans le domaine de la pharmacogénomique, la NGS identifie des variations dans des gènes comme CYP2C19 ou CYP2D6, qui influencent le métabolisme de nombreux médicaments, notamment les anticoagulants (warfarine), les antidépresseurs ou les traitements oncologiques. Par exemple, chez les patients porteurs de mutations du gène CYP2C19, l'efficacité du clopidogrel (antiagrégant plaquettaire) est réduite, nécessitant l'adaptation du traitement pour éviter des complications cardiovasculaires. (34, 35)

Outre l'optimisation des traitements existants, la NGS contribue à la création de médicaments personnalisés. Par exemple, en ajustant la géométrie ou la porosité des comprimés imprimés en 3D, il est possible de moduler la libération de substances actives pour répondre aux besoins spécifiques des patients. (34, 35)

Cependant, bien que les applications de la NGS se multiplient, la technologie présente certains défis qui limitent son utilisation à grande échelle. Ces défis incluent :

- Le temps nécessaire pour traiter et analyser les données, qui peut ralentir l'adoption de la technologie, et la gestion des logiciels nécessaires à l'interprétation des données, qui peut être complexe. Toutefois, cela peut facilement être résolu par l'émergence de l'intelligence artificielle.
- La gestion de l'espace de stockage pour les grandes quantités de données générées.
- Les limites des courtes longueurs de lecture, qui peuvent nuire à la précision des résultats.

- L'interprétation exacte des résultats et leur reproductibilité, qui peuvent poser des problèmes de fiabilité.
- La confidentialité et la sécurité des informations personnelles de santé, qui suscitent des préoccupations éthiques et juridiques.
- Les erreurs de séquençage et les biais d'amplification, qui peuvent entraîner des faux positifs ou faux négatifs dans les résultats.

En conclusion, la NGS constitue une avancée majeure en médecine personnalisée en permettant l'ajustement précis des doses, le choix optimal des traitements et la prévention des effets secondaires graves, tout en ouvrant la voie à des innovations thérapeutiques sur mesure. Toutefois, pour que son potentiel soit pleinement réalisé, des efforts sont nécessaires pour surmonter les défis technologiques, logistiques et éthiques associés à son utilisation. (34, 35)

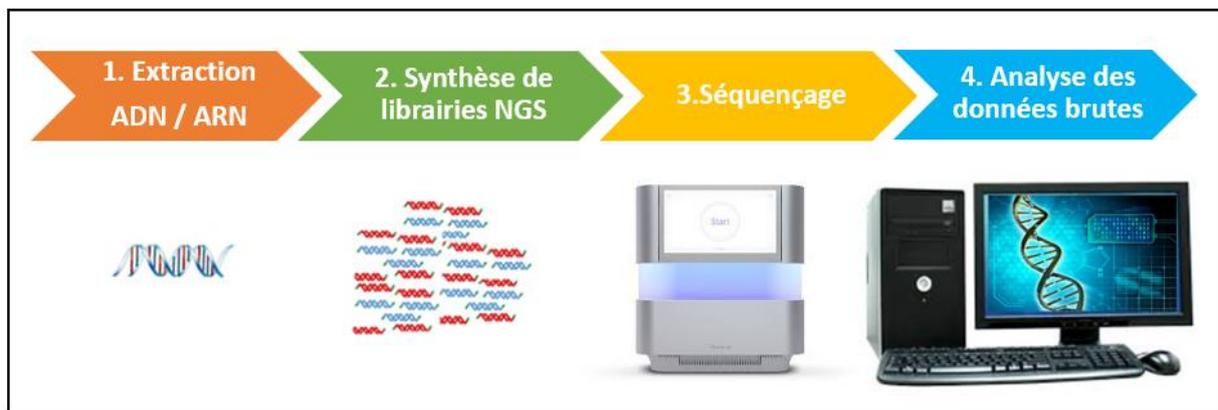


Figure 22 : les différentes étapes de la NGS (36)

C. Applications de la médecine personnalisée dans la pratique médicale actuelle

Les applications actuelles incluent la pharmacogénomique, qui ajuste les prescriptions de médicaments en fonction du profil génétique du patient, et les thérapies géniques, qui ciblent les maladies au niveau génétique. L'impression 3D joue également un rôle crucial en permettant la fabrication de dispositifs médicaux et de médicaments personnalisés. (26)

“At FABRX, personalized medicine is defined by our commitment to tailoring medical treatments to the unique characteristics of each patient. This involves considering factors such as genetics, lifestyle, and specific health conditions to create customized medications that offer the most effective therapeutic outcomes. Our approach to personalized medicine leverages advanced 3D printing technologies to produce individualized doses and formulations that align with each patient’s needs.” (Interview, Alvaro Goyanes, Annexe 1)

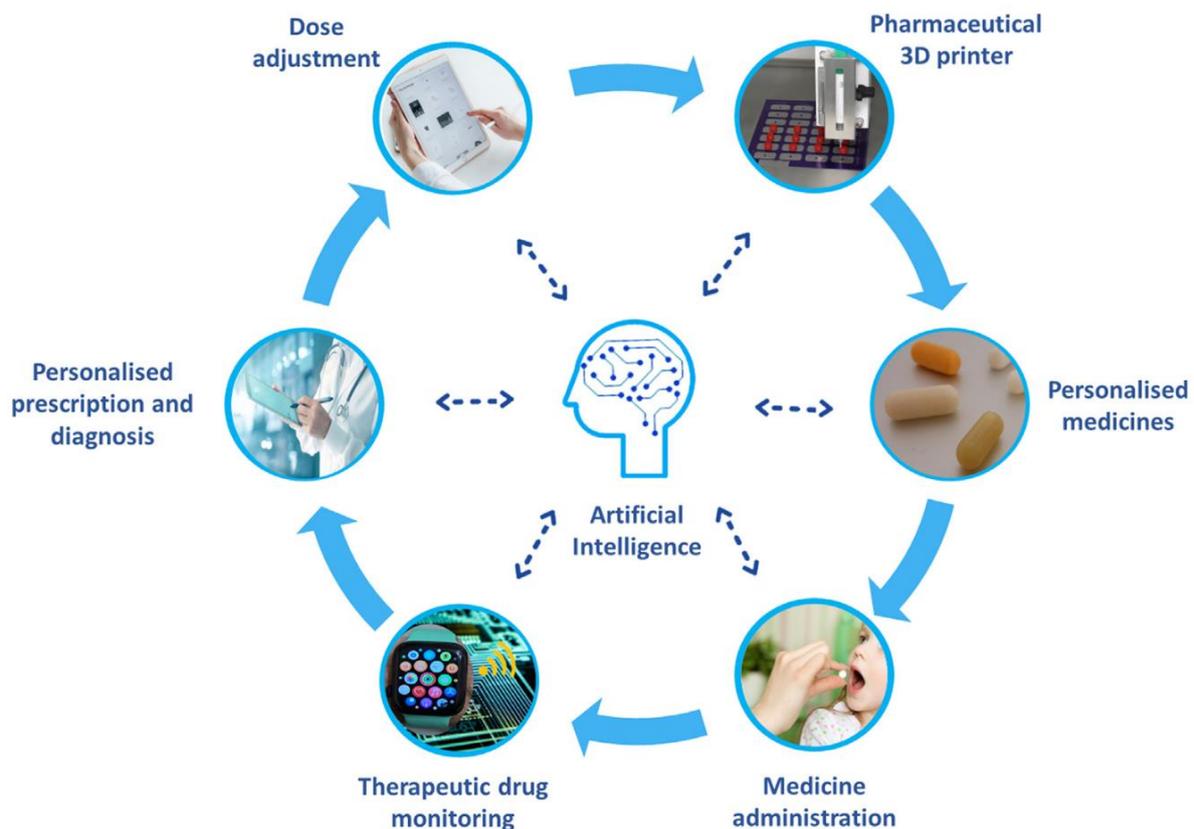


Figure 23 : Graphique illustrant le parcours actuellement envisageable de la médecine personnalisée (26)

La figure 23 illustre la vision d'une pharmacie numérique intégrée, reliant les diagnostics en temps réel, les prescriptions électroniques et la fabrication de médicaments personnalisés en réponse aux besoins spécifiques du patient. Ce cycle vertueux montre comment la fabrication additive peut s'intégrer dans un écosystème numérique, améliorant l'accessibilité des médicaments personnalisés, tout en soulignant la nécessité de solutions réglementaires flexibles pour atteindre cette vision. (26)

IV. Impacts potentiels de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique

A. Impacts réglementaires : opportunités

L'adoption de l'impression 3D dans la production pharmaceutique soulève plusieurs défis réglementaires. Les autorités de régulation, telles que la FDA, doivent élaborer de nouvelles lignes directrices pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments imprimés en 3D. Bien que cette technologie présente des obstacles, elle ouvre également des opportunités pour transformer le développement de médicaments, en particulier en permettant une approche plus personnalisée des traitements.

Malgré une recherche croissante sur la fabrication additive, ses applications pratiques restent limitées dans le domaine pharmaceutique. Actuellement, bien que certaines directives existent pour les dispositifs médicaux imprimés en 3D, comme le guide de la FDA de 2017 [\(1\)](#), aucun médicament imprimé n'a encore été commercialisé à grande échelle. Le seul produit approuvé est le comprimé Spritam d'Apexia Pharmaceuticals. [\(26, 37\)](#)

B. Défis réglementaires et lacunes

L'intégration de l'impression 3D dans la fabrication pharmaceutique rencontre des obstacles liés aux réglementations existantes, qui ne sont pas adaptées à une production flexible et à la demande. En particulier, la réglementation des médicaments repose sur des méthodes de production en série, tandis que l'impression 3D exige une flexibilité et une personnalisation qui ne sont pas couvertes par les normes actuelles. Par ailleurs, les méthodes de contrôle qualité traditionnelles, souvent destructives et coûteuses, sont inadaptées à cette nouvelle technologie. Il est donc nécessaire de recourir à des approches non destructives, comme la spectroscopie infrarouge proche ou la spectroscopie Raman, afin d'assurer une analyse rapide et fiable des produits en temps réel. [\(7, 27, 38\)](#)

“...navigating the regulatory landscape has been one of our significant challenges. We have worked closely with regulatory bodies like the EMA, MHRA, and FDA to ensure compliance. This involves rigorous qualification and validation processes for our equipment and materials, as well as standardizing our manufacturing processes to meet regulatory standards.” (Interview, Alvaro Goyanes, Annexe 1)

Les quelques défis qui subsistent :

- **Personnalisation et Production à la Demande** : La fabrication personnalisée soulève la question de l'application des réglementations de fabrication de médicaments à grande échelle dans un cadre hospitalier ou de pharmacie, ou même à domicile. Des réglementations précises manquent pour encadrer la production directe de médicaments imprimés pour des patients individuels, ce qui soulève des questions de sécurité et de traçabilité.
- **Contrôle des Matériaux et Gestion des Encres Pharmaceutiques** : La gestion des cartouches contenant des ingrédients actifs pour l'impression de médicaments et leur distribution nécessite des directives claires. Actuellement, la distinction entre les cartouches considérées comme dispositifs médicaux et celles régularisées en tant que matières premières pharmaceutiques n'est pas définie.
- **Surveillance en Temps Réel et Rejet des Produits Non Conformés** : Le contrôle qualité des produits imprimés en 3D doit intégrer des technologies analytiques en continu (PAT) pour détecter et corriger les écarts pendant le processus d'impression. Le rejet de produits non conformés est essentiel pour garantir que seuls les produits conformés atteignent le patient.

Une autre difficulté réside dans l'évolutivité de la production. Les essais cliniques de phases II et III, qui nécessitent de grandes quantités de médicaments, posent la question de la capacité de production. L'utilisation de multiples imprimantes 3D, d'imprimantes à buse multiple pourrait permettre de surmonter ce problème de volume ou les technologies de production semi-continue CIJ et/ou DoD.

L'industrie pharmaceutique, ancrée dans des procédés de fabrication standardisés datant de plus de 200 ans, fait face à un autre défi majeur : l'acceptation de méthodes de fabrication numériques et flexibles. La transition vers cette nouvelle approche demandera des changements de mentalité et une collaboration renforcée entre chercheurs, cliniciens, régulateurs et patients (39).

C. Perspectives

L'impression 3D pourrait également s'inscrire dans un écosystème numérique global, intégrant des technologies comme les dossiers médicaux électroniques, le cloud et la blockchain pour renforcer la traçabilité et la sécurité des médicaments. Ce modèle pourrait faciliter la création d'unités de production mobiles, déployables rapidement, notamment dans des situations d'urgence (38).

Pour répondre aux défis réglementaires, des institutions comme la FDA et la pharmacopée américaine (USP) organisent des forums pour définir des standards adaptés aux technologies émergentes. Ces initiatives visent à structurer un cadre réglementaire pour les médicaments imprimés en 3D, facilitant ainsi la production de traitements personnalisés et la gestion des besoins spécifiques des patients (39).

Toutefois, les lignes directrices de l'ICH, largement adoptées pour harmoniser les pratiques pharmaceutiques internationales, offrent une base essentielle pour relever ces défis en alliant innovation et conformité.

D. Harmonisation Internationale et Lignes Directrices ICH

Le Conseil International d'Harmonisation (ICH) a permis une standardisation mondiale sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans l'industrie pharmaceutique. Les principes des directives ICH Q8 (développement pharmaceutique), Q9 (gestion des risques), Q10 (système de qualité pharmaceutique) et Q11 (développement de la substance active) peuvent être appliqués aux produits imprimés en 3D. Ces lignes directrices favorisent une production plus propre, flexible et efficace, en encourageant les innovations technologiques. Par ailleurs, les aspects de qualité, de stabilité et de contrôle des impuretés des médicaments imprimés en 3D doivent respecter les normes ICH Q1, Q2, Q3 et Q6. (40)

E. Qualité et validation des produits imprimés en 3D

1. Étude de cas

La qualité des produits pharmaceutiques imprimés en 3D dépend de divers facteurs, notamment les matériaux utilisés, les paramètres d'impression, et les conditions de post-traitement. La validation de ces produits nécessite des tests rigoureux pour garantir leur sécurité, leur efficacité, et leur uniformité.

L'étude présentée ci-dessous, aborde l'idée de réaliser les contrôles en temps réel et ce directement sur le site qui possède l'imprimante 3D.

Celle-ci explore l'impact de la fabrication additive dans le cadre de la production décentralisée de médicaments personnalisés, mettant en avant le modèle "point-of-care" pour les patients, qui permet de produire des médicaments spécifiques au lieu de soins. Ce concept de fabrication décentralisée vise à réduire la dépendance aux sites de production centralisés. L'étude se concentre sur la faisabilité de ce modèle, notamment en termes de fabrication et de contrôle de qualité, en utilisant comme exemple l'efavirenz, un médicament contre le VIH. L'objectif est d'évaluer la capacité de ce système décentralisé à créer des comprimés en impression 3D "printlets" qui répondent aux normes de sécurité et d'efficacité. (2)

Des granulés d'efavirenz ont été fabriqués par impression 3D, par la technologie DPE précisément et selon les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Puis, un contrôle de la qualité non destructif par spectroscopie proche infrarouge (NIR) en ligne a été réalisée, afin de mesurer la charge de principe actif dans chaque printlets. (2)

Enfin, des tests de libération in vitro ont été réalisés avec un suivi par spectrophotométrie UV. (2)

Résultat, l'uniformité de teneur et de masse des printlets étaient cohérentes avec les valeurs théoriques, témoignant de la fiabilité des contrôles. (2)

Formulation	Weight ± SD (mg)	Diameter ± SD (mm)	Thickness ± SD (mm)	Breaking Force ± SD (N)	Drug loading ± SD (%)
Efa0	266.9 ± 0.01	9.69 ± 0.02	3.24 ± 0.07	102.5 ± 0.7	0
Efa5	303.4 ± 0.01	9.91 ± 0.25	3.34 ± 0.05	281.3 ± 3.05	5.16 ± 0.05
Efa10	371.5 ± 0.01	10.70 ± 0.09	3.60 ± 0.04	283 ± 1	10.16 ± 0.03
Efa15	338.6 ± 0.01	10.33 ± 0.27	3.36 ± 0.04	177 ± 31.11	15.20 ± 0.03
Efa20	334 ± 0.01	10.10 ± 0.20	3.53 ± 0.16	103 ± 1.41	19.94 ± 0.08
Efa25	327.4 ± 0.01	10.17 ± 0.19	3.40 ± 0.01	185 ± 12.72	24.69 ± 0.07
Efa30	335.4 ± 0.01	9.71 ± 0.58	2.97 ± 0.24	139.5 ± 12.02	30.39 ± 0.09
Efa35	327.4 ± 0.01	10.17 ± 0.04	3.39 ± 0.03	81.5 ± 9.19	35.55 ± 0.15

Figure 24 : Tableau incluant les propriétés physiques et la teneur en médicament des printlets, pour illustrer l'uniformité des caractéristiques du cas étudié (2)

En ce qui concerne la libération, plus de 80% de l'efavirenz était libéré dans les 60 premières minutes pour toutes les concentrations testées, atteignant une libération complète en 120 minutes. (2)

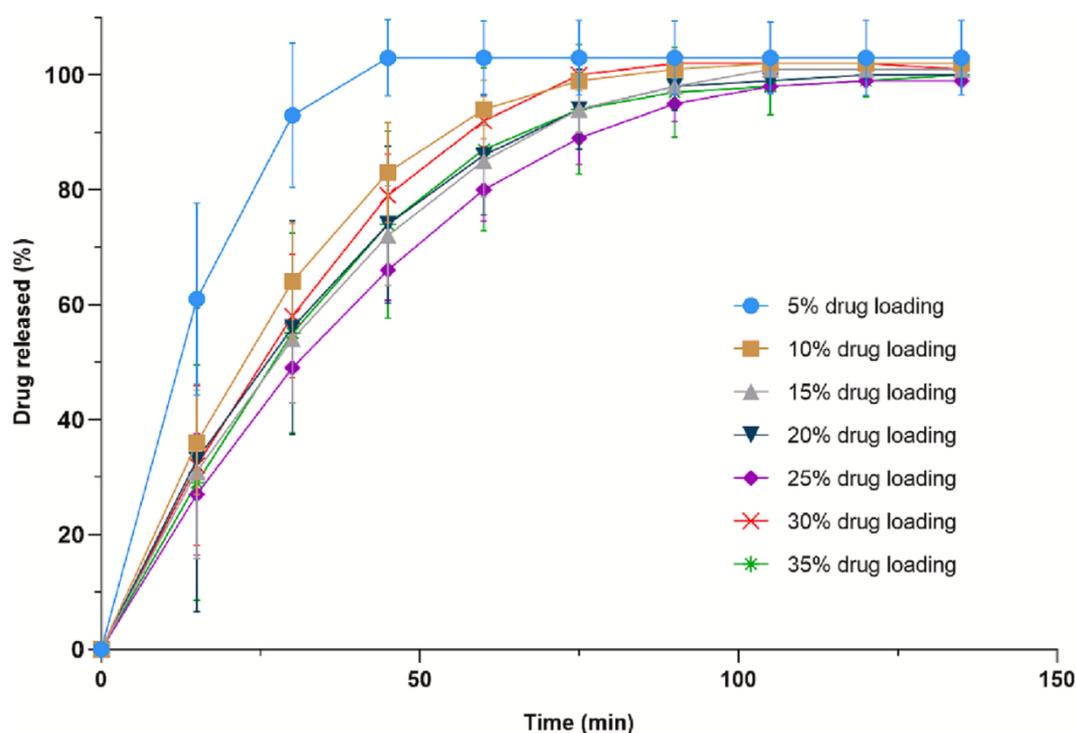


Figure 25 : Graphique montrant les différents profils de libération cumulative du médicament (2)

Les résultats démontrent la faisabilité de la fabrication décentralisée avec un contrôle en temps réel. L'utilisation de la spectrométrie NIR pour le contrôle des doses en ligne est prometteuse pour les futures applications cliniques. De plus, des technologies supplémentaires de PAT (Process Analytical Technology), comme des capteurs de pression, pourraient être intégrées pour encore améliorer la robustesse de l'analyse en ligne des comprimés imprimés. (2)

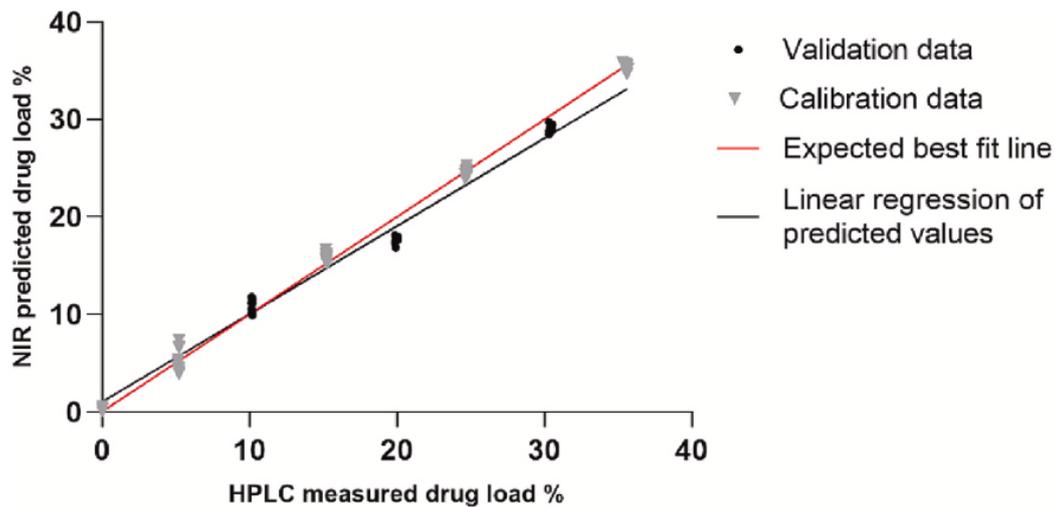


Figure 26 : Graphique illustrant la corrélation entre les valeurs prédictives de la concentration d'efavirenz obtenues par la spectroscopie NIR en ligne et les valeurs mesurées par HPLC (2)

Bien que, le modèle utilisé est efficace, celui-ci présente des défis en termes de reproductibilité sur des sites multiples sans expertise pharmaceutique approfondie. Par ailleurs, bien que le NIR fournisse une analyse rapide, la sélection des prétraitements spectroscopiques doit être optimisée pour différentes formulations de médicaments, limitant pour l'instant une généralisation sans ajustements supplémentaires. L'absence de tests de stabilité à long terme est une lacune dans cette étude, car la stabilité des formes amorphes d'efavirenz dans des conditions réelles n'a pas été évaluée. (2)

2. Contrôle et Assurance Qualité (QC/QA) dans l'Impression 3D Pharmaceutique

La qualité des médicaments imprimés en 3D est un enjeu fondamental pour assurer leur sécurité et leur efficacité. Dans ce contexte, l'assurance qualité (QA) s'attache à garantir que chaque étape de production répond aux normes de bonne pratique de fabrication (BPF/GMP). Traditionnellement, le contrôle qualité (QC) repose sur des tests destructifs de l'échantillon final, mais dans le cadre de la 3DP, ces méthodes doivent être adaptées aux spécificités de la fabrication en petits lots et personnalisée. (22, 41, 42, 43)

Les technologies de contrôle de procédé (Process Analytical Technology, PAT) jouent un rôle crucial dans ce domaine, en permettant de suivre et d'ajuster les paramètres critiques en temps réel sans interrompre la production. Par exemple, l'intégration d'une balance analytique directement dans l'imprimante permet de mesurer en continu l'uniformité de la masse des comprimés (ou "printlets"), ce qui améliore la précision des dosages et réduit le besoin de tests destructifs pour chaque lot produit. (22, 41, 42, 43)

Des techniques analytiques non destructives sont également très intéressantes, comme la NIR vu plus haut, il en existe bien d'autres, la spectroscopie UV, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie Raman (figure 27), etc...

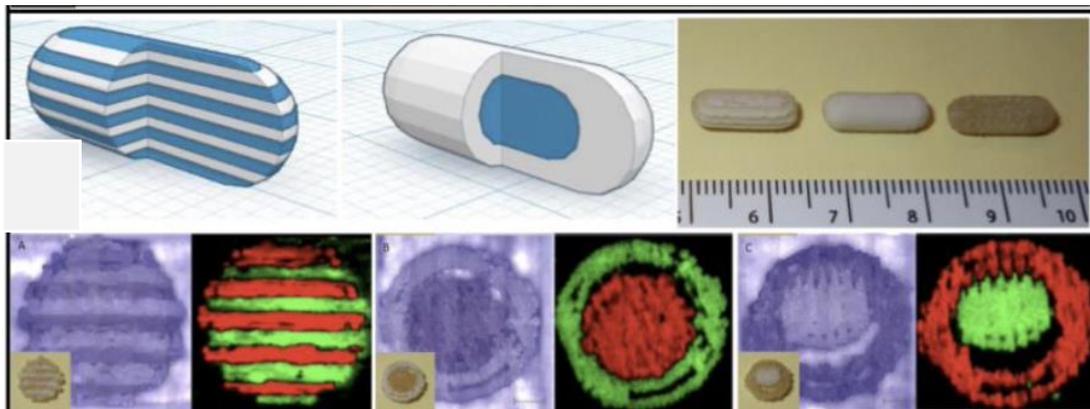


Figure 27 : Spectroscopie RAMAN analysant un comprimé multicouche. (7)

3. Intégration des Technologies de Vision Machine pour le QC

Pour renforcer le QC des médicaments imprimés, des outils de vision par ordinateur (Machine Vision, MV) sont utilisés pour l'inspection des comprimés et capsules imprimés. Ces technologies, souvent couplées à l'intelligence artificielle (IA), permettent d'identifier des défauts de structure (comme des fissures ou des imprécisions dans les dimensions) avec une précision élevée, dépassant celle des inspections humaines et éliminant les biais d'évaluation. Les modèles d'apprentissage automatique sont entraînés à partir d'images virtuelles, ce qui réduit les coûts et accélère le processus de développement. Une telle approche permet de répondre aux exigences de qualité en garantissant une cohérence et une fiabilité accrues dans la production. ([22](#), [41](#), [42](#), [43](#))

4. Quality by Design (QbD) : Une Approche Systématique de la Qualité

Le concept de "Quality by Design" (QbD) est essentiel dans la fabrication pharmaceutique moderne, car il vise à intégrer la qualité dès la phase de conception du produit, plutôt que de s'appuyer uniquement sur des contrôles en aval. En identifiant les attributs critiques de qualité (Critical Quality Attributes, CQA) et les paramètres critiques du procédé (Critical Process Parameters, CPP) dès les premières étapes, le QbD assure une maîtrise du processus de production. Dans le contexte de l'impression 3D, le QbD permet d'optimiser les propriétés des encres pharmaceutiques (pharma-inks) et les conditions de fabrication, garantissant ainsi une conformité continue des médicaments imprimés. ([22](#), [41](#), [42](#), [43](#), [47](#))

Un exemple d'application du QbD est l'optimisation des paramètres de densité et de vitesse d'impression pour assurer la précision des doses et l'uniformité des comprimés. ([22](#), [41](#), [42](#), [43](#), [47](#))

5. Application des Bonnes Pratiques (GxP) à l'Impression 3D

Pour que l'impression 3D soit conforme aux normes de la pharmacopée, elle doit répondre aux standards des GxP, en veillant à la sécurité des matériaux utilisés (comme les encres pharmaceutiques) et en réduisant les risques de contamination. Les imprimantes 3D pharmaceutiques sont souvent équipées de cartouches et de têtes d'impression jetables, ce qui facilite le respect des protocoles de nettoyage et de maintenance imposés par les GxP, et contribue à assurer une qualité constante. ([22](#), [41](#), [42](#), [43](#))

“Nous travaillons en suivant les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), qui constituent un cadre réglementaire assez souple pour des préparations magistrales et hospitalières, en suivant l'article L5121-1 du CSP.” (Interview, Lucas Denis, Annexe 2)

F. Nettoyage et stérilisation des équipements d'impression 3D

Le nettoyage et la stérilisation des équipements d'impression 3D jouent un rôle crucial pour prévenir toute contamination des produits pharmaceutiques. Ces processus, encadrés par des protocoles rigoureux, garantissent la stérilité des équipements et la sécurité des produits pour les patients. ([44, 45](#))

“Nous cherchons à limiter au maximum le nettoyage pour optimiser le temps et les coûts. Par exemple, nous imprimons sur un film plastique (certifié FDA) recouvrant le plateau, ce qui permet de retirer facilement le film après chaque lot. Pour la cartouche, toute matière restante est retirée et stockée, et la tête d'impression est nettoyée selon une procédure spécifique.” (Interview, Stéphane Roulon, Annexe 3)

L'impression 3D, révolutionne le secteur médical en permettant la production de dispositifs médicaux (DM) personnalisés et d'équipements de protection individuelle (EPI) adaptés aux besoins spécifiques. Toutefois, ces innovations s'accompagnent de défis importants en matière de stérilisation, en particulier pour les matériaux thermosensibles utilisés, tels que le PLA (polylactide) ou le TPU (polyuréthane thermoplastique). Parallèlement, dans la production pharmaceutique de médicaments non injectables, des pratiques de nettoyage standardisées s'avèrent essentielles pour prévenir toute contamination croisée. ([44, 45](#))

Les dispositifs médicaux imprimés en 3D, destinés à un usage en salle d'opération ou en contact direct avec les tissus, nécessitent une stérilisation stricte. Cependant, les méthodes conventionnelles, comme l'autoclavage, sont souvent inadaptées pour les matériaux thermosensibles. En réponse, des techniques alternatives à basse température, comme la stérilisation au peroxyde d'hydrogène vaporisé (VHP) ou à l'oxyde d'éthylène, sont largement adoptées. Le VHP est particulièrement apprécié pour sa capacité à désinfecter de manière uniforme et efficace, même les structures complexes. ([44, 45](#))

Dans la production pharmaceutique, le nettoyage se concentre sur l'élimination des résidus pour éviter la contamination croisée entre lots de fabrication, notamment pour les comprimés et gélules. Ce processus inclut plusieurs étapes méthodiques :

- **Nettoyage des matrices et buses** : Rinçage à l'eau ou avec des solvants pour éliminer tout résidu.
- **Changement des cartouches d'ingrédients actifs** : Réduction des risques de contamination entre lots.
- **Cycles de nettoyage avec solvants spécifiques** : Garantir des surfaces exemptes de résidus.

Ces pratiques suivent des protocoles stricts pour préserver l'intégrité des produits tout en minimisant les risques.

En ce qui concerne la stérilisation, les approches diffèrent selon les besoins et les contraintes spécifiques :

- **Autoclavage** : Adapté aux dispositifs robustes, mais rarement utilisé pour les DM imprimés en 3D.
- **VHP** : Idéal pour les matériaux thermosensibles et les structures complexes, mais moins employé dans le nettoyage des équipements pharmaceutiques.
- **Nettoyage physique et chimique** : Essentiel pour les médicaments non injectables, avec un accent sur l'élimination mécanique et chimique des résidus.

La réutilisation des dispositifs médicaux imprimés en 3D, notamment en polypropylène, contribue à une fabrication plus durable, en limitant les déchets biomédicaux. En revanche, la production pharmaceutique repose souvent sur des équipements spécifiques à usage unique, limitant la réutilisation. Ces approches complémentaires visent à garantir une sécurité accrue tout en réduisant l'impact environnemental. ([44](#), [45](#))

G. Qualification et formation du personnel

L'intégration de l'impression 3D dans la fabrication pharmaceutique nécessite une formation spécialisée pour le personnel. Les opérateurs doivent être formés aux techniques d'impression 3D, à la gestion des matériaux, et aux protocoles de sécurité. Les qualifications doivent être régulièrement mises à jour pour suivre les évolutions technologiques.

H. Intégration de l'impression 3D dans les processus de fabrication existants

L'intégration de l'impression 3D dans les processus de fabrication pharmaceutique existants pose des défis logistiques et techniques. Cependant, elle offre également la possibilité de rationaliser la production, de réduire les déchets, et d'améliorer la flexibilité de la fabrication.

Exemple 1 : différents profils de libération

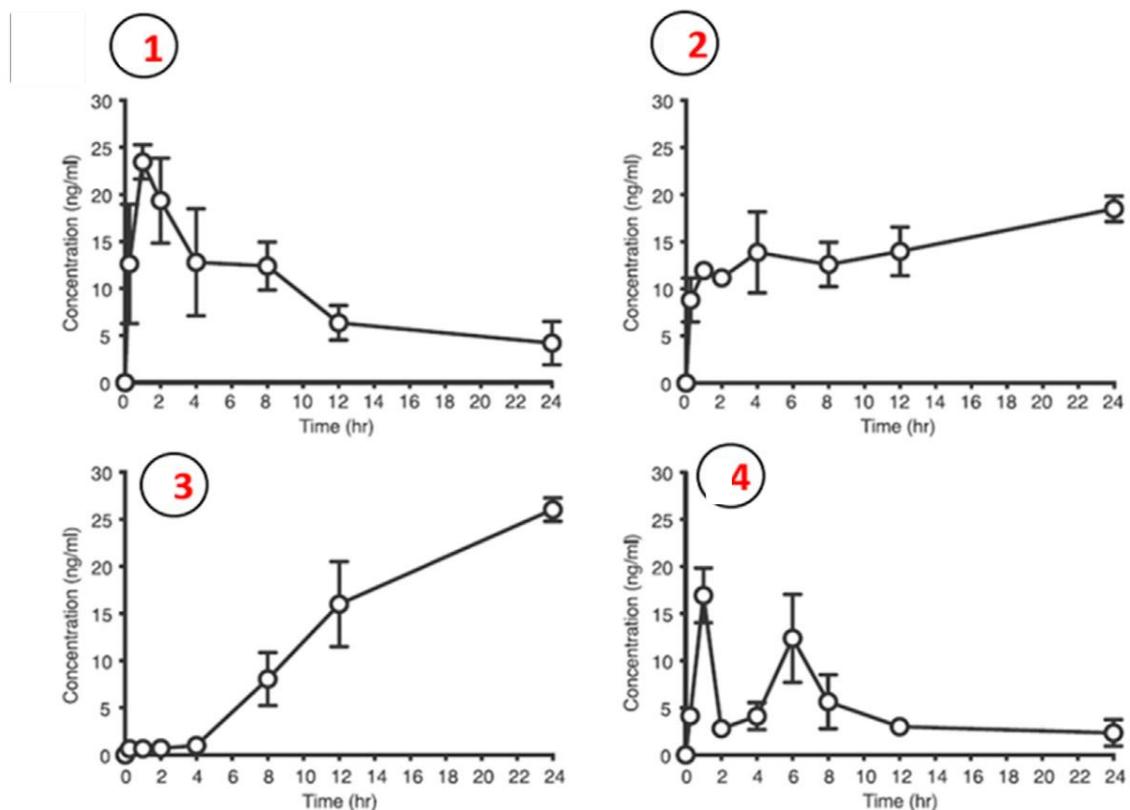


Figure 28 : Profils d'absorption des médicaments après administration orale de comprimés à libération immédiate (1), prolongée (2), chrono (3) et pulsatile (4) (26)

Dans cette expérience, les chercheurs ont développé des comprimés à libération immédiate, prolongée, chrono-contrôlée et pulsatile en utilisant la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM) pour ajuster le profil de libération du principe actif (diltiazem). (26)

Moins répandus, les comprimés pulsatiles sont conçus pour libérer le médicament en plusieurs vagues, chaque « impulsion » étant séparée dans le temps. Les comprimés pulsatiles sont adaptés pour des traitements nécessitant une libération répétée d'un médicament à intervalles réguliers. (26)

Les tests in vitro et in vivo ont montré que les profils de libération des comprimés sont alignés avec leurs objectifs thérapeutiques : le modèle chrono-contrôlé libère son contenu de manière différée, tandis que le modèle pulsatile réalise une libération par paliers. Dans les études in vivo menées sur des modèles animaux (rat), les résultats de libération obtenus correspondent bien aux modèles théoriques, avec une séquence de libération différée et fractionnée selon le type de comprimé. (26)

Cette expérience est particulièrement illustrative des capacités de l'impression 3D à moduler la libération d'un médicament en fonction des besoins thérapeutiques, tout en permettant une personnalisation des profils de libération non envisageable avec des méthodes de fabrication pharmaceutiques traditionnelles. (26)

Depuis Aprecia et la commercialisation du Spritam en 2015, de nombreuses entreprises spécialisées dans les médicaments imprimés en 3D ont émergé, bien que le processus de développement reste complexe. La production de ces médicaments exige des équipes multidisciplinaires englobant l'ingénierie, la pharmacie, la science des matériaux et l'informatique. Les entreprises actives dans ce domaine se situent principalement en Europe, aux États-Unis et en Chine, avec deux orientations principales : la production en grande échelle et la personnalisation des traitements. (7)

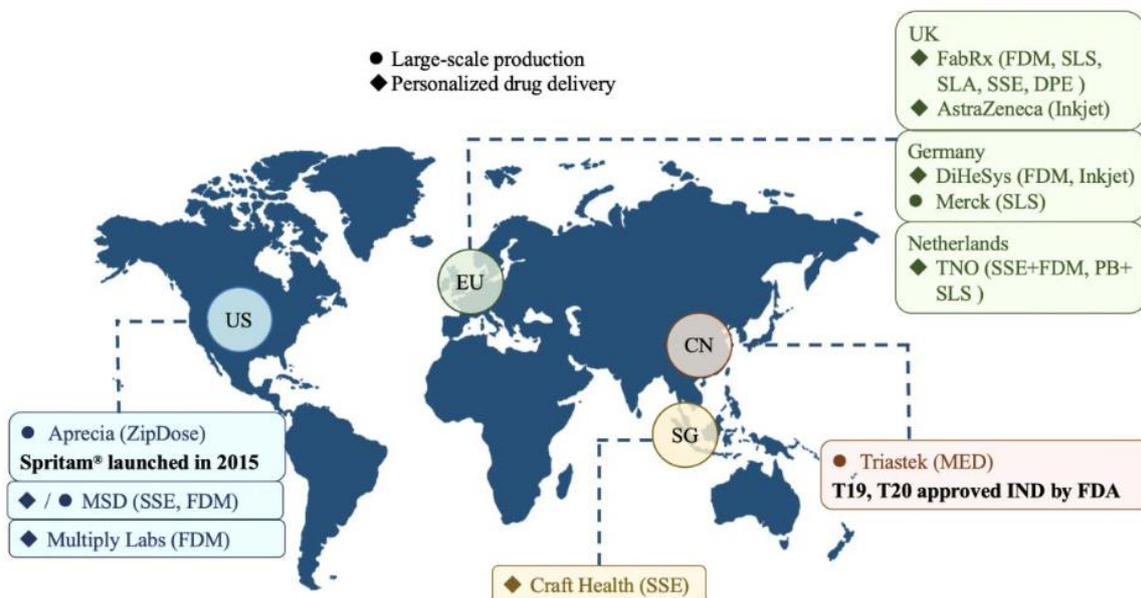


Figure 29 : Cartographie mondiale des industries développant des médicaments par impression 3D (7)

Exemple 2 : comparaison avec la Fabrication Conventionnelle

Cette étude traite de la fabrication additive dans le contexte pharmaceutique, en particulier de l'impression 3D de médicaments personnalisés pour le traitement du cancer du sein au sein de l'hôpital Gustave Roussy dans le cadre de l'essai clinique OPERA. Cette approche repose sur une plateforme innovante de fabrication additive, permettant de produire des médicaments « sur-mesure » combinant un traitement hormonal (le tamoxifène) avec des antidépresseurs (venlafaxine ou duloxétine) pour améliorer l'adhérence des patientes à leur traitement. (46)

La fabrication traditionnelle des médicaments présente des limites pour répondre aux besoins de personnalisation et de dosage multiple comme c'est le cas ici. En effet, combiner le tamoxifène (en libération immédiate) avec des antidépresseurs en libération prolongée (venlafaxine ou duloxétine) est difficile avec les méthodes classiques, qui peinent à adapter les dosages ou les types de libération pour plusieurs substances actives dans une même unité posologique. La fabrication additive via l'impression 3D, en revanche, permet de produire des médicaments sur-mesure, adaptés aux besoins spécifiques de chaque patiente, avec des caractéristiques de libération contrôlée. (46)

*“Le tamoxifène, en effet, présente une forte variabilité interpersonnelle, et l'objectif était de sortir de l'approche « one fits for all » typique de l'industrie pharmaceutique.”
(Interview, Lucas Denis, Annexe 2)*

Pour garantir l'efficacité et la sécurité de cette nouvelle méthode de fabrication, plusieurs tests de contrôle de qualité ont été effectués :

- Dissolution et stabilité : Les profils de dissolution montrent que le tamoxifène et les antidépresseurs respectent les normes de libération, et ce, même après des périodes de stockage prolongées. (46)

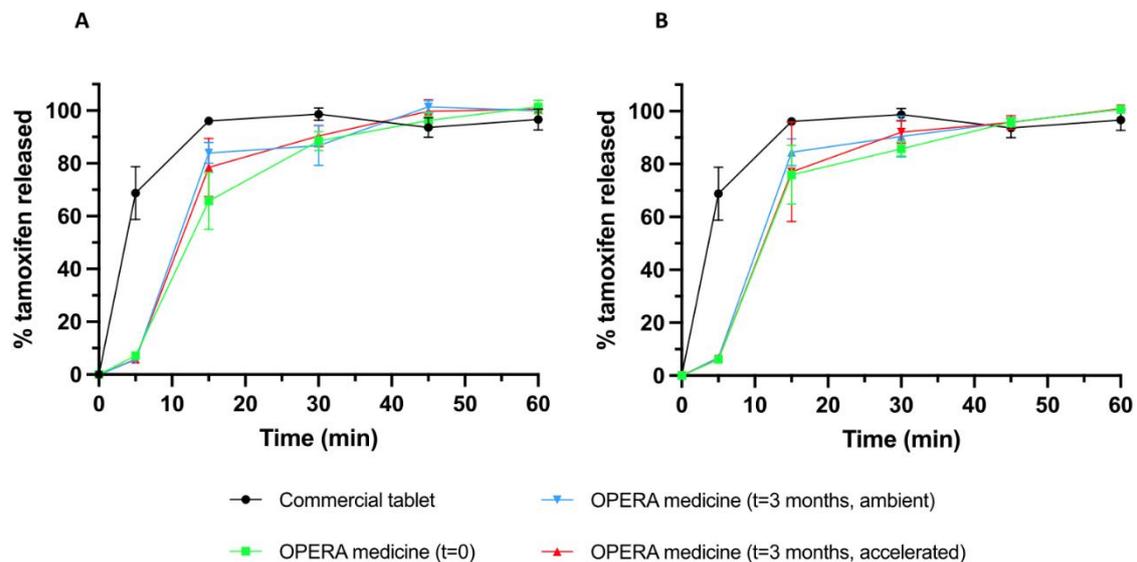


Figure 30 : Profils de dissolution dans du HCl 0,02 N du tamoxifène provenant des médicaments développés contenant également (A) de la duloxétine et (B) de la venlafaxine au moment de la production (vert) ainsi qu'après 3 mois de stockage dans des conditions ambiantes (bleu) et dans des conditions accélérées (rouge). Les groupes de référence étaient les comprimés commerciaux de citrate de tamoxifène (noir) (46)

- Compatibilité et absence de dégradation : Des analyses calorimétriques (DSC) et de diffraction des rayons X (XRD) confirment que le tamoxifène reste stable dans sa forme physique initiale après transformation en encre pharmaceutique. Des études de stress thermique montrent également que le tamoxifène reste stable à haute température, validant la méthode de dépôt par extrusion semi-solide. (46)

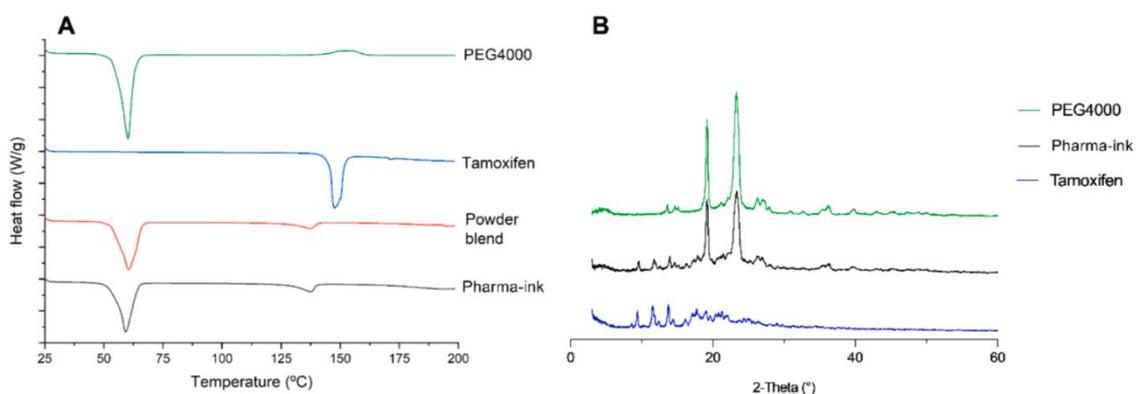


Figure 31 : (A) Thermogrammes DSC (premier cycle thermique) de la poudre de PEG 4000, de la poudre de citrate de tamoxifène (« tamoxifène »), du mélange de poudres et de l'encre pharmaceutique citrate de tamoxifène/PEG 4000. (B) Diffractogrammes XRD des mêmes substances (46)

- Enfin, en ce qui concerne la comparaison visuelle et physique des différentes présentations, cela montre comment la charge médicamenteuse peut être réduite pour les patients en remplaçant deux unités de dosage quotidiennes par une unité de taille similaire. (46)



Figure 32 : Images (de gauche à droite) du tamoxifène commercial (comprimé biconvexe blanc), de la duloxétine commerciale (gélule bleue/verte), de la venlafaxine commerciale (gélule rose pâle), du masquage AAA DBCaps commercial (gélule orange opaque) et du médicament développé (gélule verte/blanche). Échelle en cm (46)

V. Rentabilité et faisabilité de l'impression 3D en pharmaceutique

A. Analyse économique des coûts et bénéfices

L'adoption de l'impression 3D dans la fabrication pharmaceutique peut entraîner des coûts initiaux élevés liés à l'acquisition d'équipements et à la formation du personnel. Cependant, les bénéfices potentiels incluent la réduction des coûts de production, l'amélioration de l'efficacité des traitements, et la personnalisation des médicaments pour répondre aux besoins spécifiques des patients.

“...l'impression 3D, bien qu'elle ne soit pas nécessairement plus économique, n'entraîne pas non plus de coût supplémentaire significatif. Cette technologie offre une souplesse et des bénéfices pratiques (réduction des effets indésirables) qui justifient grandement son utilisation.” (Interview, Anna Lechanteur, Annexe 4)

B. Barrières à l'adoption de l'impression 3D en pharmaceutique

Les principales barrières à l'adoption de l'impression 3D incluent les coûts élevés, les défis réglementaires, et la nécessité de garantir la qualité et la sécurité des produits. Il est également crucial de surmonter la résistance au changement au sein de l'industrie et de développer des standards pour l'utilisation de cette technologie.

C. Exemples de succès et potentiels

Plusieurs études de cas démontrent le succès de l'impression 3D dans la production pharmaceutique. Par exemple, Aprelia Pharmaceuticals a réussi à commercialiser Spritam, le premier médicament imprimé en 3D approuvé par la FDA. D'autres exemples incluent l'utilisation de l'impression 3D pour produire des dispositifs de libération contrôlée de médicaments et des implants personnalisés. ([9, 27](#))

L'impression 3D offre de nombreux avantages pour l'industrie pharmaceutique, notamment dans les phases initiales de développement des médicaments. Face à des délais de mise sur le marché pouvant atteindre 10 à 15 ans et un coût moyen de 1,6 milliard d'euro, cette technologie permet de réduire significativement le temps et les coûts de développement, comme en témoigne son potentiel lors de crises telles que la pandémie de COVID-19. ([9, 27](#))

Elle peut être utilisée comme outil de prototypage rapide pour tester de petites séries de formulations pharmaceutiques et évaluer leurs performances sur des modèles in vitro et in vivo. En accélérant la compréhension des variables de formulation, l'impression 3D facilite l'entrée dans les essais cliniques, réduisant ainsi les délais et coûts associés. (9, 27)

Cependant, l'intégration de l'impression 3D à grande échelle dans l'industrie nécessitera des ajustements majeurs des modèles économiques et des approches de fabrication, encore en cours d'étude. (23)



Figure 33 : Schéma montrant tous les prérequis à l'instauration de la fabrication additive idéale (23)

VI. Conclusion

A. Résumé des principales conclusions de la thèse

Cette thèse a exploré le rôle de l'impression 3D dans le secteur pharmaceutique et son impact potentiel sur la fabrication de médicaments personnalisés. La fabrication additive offre des opportunités uniques pour la personnalisation des traitements, l'amélioration de l'efficacité de la production, et la réduction des coûts. Cependant, des défis réglementaires, techniques et économiques doivent être surmontés pour maximiser son potentiel.

À ce stade, l'impression 3D semble s'être principalement orientée vers les préparations magistrales, hospitalières et les études cliniques, plutôt que vers la production industrielle en continu.

B. Recommandations pour les futurs travaux de recherche et l'application pratique

Les recherches futures devraient se concentrer sur le développement de normes et de lignes directrices pour l'utilisation de l'impression 3D dans le domaine pharmaceutique. Il est également essentiel de mener des études approfondies sur la rentabilité et la faisabilité à long terme de cette technologie. De plus, l'industrie pharmaceutique doit continuer à innover et à adopter de nouvelles technologies afin d'améliorer les soins aux patients. Par exemple, la fabrication additive pourrait être particulièrement intéressante pour la production de médicaments orphelins. Enfin, il serait pertinent d'interroger les officines en France afin de recueillir leur point de vue et leur vision. Actuellement, les préparations magistrales sont largement centralisées et sous-traitées, mais un retour à leur élaboration directement dans les officines pourrait être envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Directives de la FDA pour la fabrication additive <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices> consulté le 18/08/2024
2. Seoane-Viaño I, Xu X, Ong JJ, Teyeb A, Gaisford S, Campos-Álvarez A, Stulz A, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Basit AW, Goyanes A. A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines. *Int J Pharm X*. 2023 May 30;5:100184. doi: 10.1016/j.ijpx.2023.100184. PMID: 37396623; PMCID: PMC10314212
3. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 2018 Jul 11;35(9):176. doi: 10.1007/s11095-018-2454-x. PMID: 29998405; PMCID: PMC6061505
4. L'histoire de l'imprimante 3D au cours du temps <https://www.fabulous.com.co/guide-impression-3d/en-bref/histoire/> consulté le 10/06/2024
5. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):159-61. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304446. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24288392
6. Première spécialité fabriquée par impression 3D commercialisée <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-spritam-levetiracetam-first-3d-printed-product-4240.html> consulté le 12/06/2024
7. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, Li M, Wang Z, Zheng A. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceuticals: Technology and Applications, Now and Future. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 26;15(2):416. doi: 10.3390/pharmaceutics15020416. PMID: 36839738; PMCID: PMC9962448
8. Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *Int J Pharm*. 2023 Jan 25;631:122480. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122480. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509225
9. Article scientifique sur les différentes technologies d'impression 3D <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/3d-printing-of-pharmaceuticals-and-the-role-of-pharmacy#> consulté le 20/06/2024
10. Schéma explicatif de la technologie FDM <https://www.3dbeginners.com/what-is-fdm-3d-printing/> consulté le 01/11/2024
11. Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018 Oct 24;10(4):203. doi: 10.3390/pharmaceutics10040203. PMID: 30356002; PMCID: PMC6321644

12. Aguilar-de-Leyva Á, Casas M, Ferrero C, Linares V, Caraballo I. 3D Printing Direct Powder Extrusion in the Production of Drug Delivery Systems: State of the Art and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2024 Mar 22;16(4):437. doi: 10.3390/pharmaceutics16040437. PMID: 38675099; PMCID: PMC11054165
13. Lenhart J, Pöstges F, Wagner KG, Lunter DJ. Evaluation of Printability of PVA-Based Tablets from Powder and Assessment of Critical Rheological Parameters. *Pharmaceutics*. 2024 Apr 19;16(4):553. doi: 10.3390/pharmaceutics16040553. PMID: 38675214; PMCID: PMC11054527
14. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm*. 2017 Aug 30;529(1-2):285-293. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.082. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28668582
15. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 71. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1999
16. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int J Pharm*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>
17. Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, et al. Selective laser sintering 3D printing of orally disintegrating printlets containing ondansetron. *Pharmaceutics*. 2020
18. Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, et al. 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics*. 2019
19. Lindberg A, Alftan J, Pettersson H, Flodberg G, Yang L. Mechanical performance of polymer powder bed fused objects - FEM simulation and verification. *Addit Manuf*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2018.10.009>
20. Figure de la technologie SLS <https://www.researchgate.net/publication/344769206> Research Status and Development Trend of 3D Printing and Additive Manufacturing Technology consulté le 10/09/2024
21. Cui M, Pan H, Su Y, Fang D, Qiao S, Ding P, Pan W. Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Aug;11(8):2488-2504. doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.015. Epub 2021 Mar 12. PMID: 34567958; PMCID: PMC8447232
22. Thèse sur l'impression 3D et les challenges actuels https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52883/1/MICF_Carolina_Chaves.pdf&ved=2ahUKewix8OGv1-aJAXUzTKQEHdUslvsQFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw0NtH_i0U7YR45u0lwXQ9vB consulté le 02/11/2024

23. Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018 May;39(5):440-451. doi: 10.1016/j.tips.2018.02.006. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29534837
24. Grona Chen, Yihua Xu, Philip Chi Lip Kwok, Lifeng Kang, Pharmaceutical Applications of 3D Printing, *Additive Manufacturing*, Volume 34, 2020, 101209, ISSN 2214-8604, <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101209>
25. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release.* 2015
26. Seoane-Viaño I, Trenfield SJ, Basit AW, Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Jul;174:553-575. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.003. Epub 2021 May 20. PMID: 33965461
27. Snehmayee Mohapatra, Rajat Kumar Kar, Prasanta Kumar Biswal, Sabitri Bindhani, Approaches of 3D printing in current drug delivery, *Sensors International*, Volume 3, 2022, 100146, ISSN 2666-3511, <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100146>
28. Batchelor HK, Fotaki N, Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Jun;73:102-26. doi: 10.1016/j.addr.2013.10.006. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24189013
29. Organisation britannique travaillant sur les formes pédiatriques <https://eupfi.co.uk/> consulté le 15/11/2024
30. Bateman S. Médecine personnalisée - un concept flou, des pratiques diversifiées [Personalized medicine: an elusive concept, diversified practices]. *Med Sci (Paris).* 2014 Nov;30 Spec No 2:8-13. French. doi: 10.1051/medsci/201430s202. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25407451
31. Joly Y, Knoppers BM. Médecine personnalisée: équité et accès [Personalized medicine: equity and access]. *Med Sci (Paris).* 2014 Nov;30 Spec No 2:27-31. French. doi: 10.1051/medsci/201430s206. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25407455
32. Hélène Lecompte. Médecine personnalisée: Pourquoi, pour qui, comment?. [Rapport de recherche] CHU de Nantes. 2014. halshs-01713970
33. Image représentant la médecine personnalisée <http://tecfa-bio-news.blogspot.com/2019/01/medecine-personnalisee-une-formation.html> consulté le 03/10/2024
34. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Duso BA, Curigliano G. Next Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1168:9-30. doi: 10.1007/978-3-030-24100-1_2. PMID: 31713162
35. Mandlik JS, Patil AS, Singh S. Next-Generation Sequencing (NGS): Platforms and Applications. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024 Feb;16(Suppl 1):S41-S45. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_838_23. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38595613; PMCID: PMC11001031

36. Schéma montrant les différentes étapes de la NGS <https://neurocentre-magendie.fr/plateformes/transcriptome/ngs.php> consulté le 10/11/2024
37. Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Jan 1;108:39-50. doi: 10.1016/j.addr.2016.03.001. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27001902
38. Article scientifique portant sur le statut de l'impression 3D https://www.researchgate.net/publication/379601027_3D_Printing_Pharmaceuticals_Current_Status_and_Future_Opportunities consulté le 30/07/2024
39. Khairuzzaman, A. (2018). Regulatory Perspectives on 3D Printing in Pharmaceuticals. In: Basit, A., Gaisford, S. (eds) *3D Printing of Pharmaceuticals*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, vol 31. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90755-0_11
40. Normes ICH <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> consulté le 10/11/2024
41. Adalbert L, Kanti SPY, Jójárt-Laczkovich O, Akel H, Csóka I. Expanding Quality by Design Principles to Support 3D Printed Medical Device Development Following the Renewed Regulatory Framework in Europe. *Biomedicines.* 2022 Nov 16;10(11):2947. doi: 10.3390/biomedicines10112947. PMID: 36428514; PMCID: PMC9687721
42. Carlos Bendicho-Lavilla, Lucía Rodríguez-Pombo, Patricija Januskaite, Carlos Rial, Carmen Alvarez-Lorenzo, Abdul W. Basit, Alvaro Goyanes, Ensuring the quality of 3D printed medicines: Integrating a balance into a pharmaceutical printer for in-line uniformity of mass testing, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 92, 2024, 105337, ISSN 1773-2247, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105337>
43. Sun S, Alkahtani ME, Gaisford S, Basit AW, Elbadawi M, Orlu M. Virtually Possible: Enhancing Quality Control of 3D-Printed Medicines with Machine Vision Trained on Photorealistic Images. *Pharmaceutics.* 2023 Nov 16;15(11):2630. doi: 10.3390/pharmaceutics15112630. PMID: 38004607; PMCID: PMC10674815
44. Luchini K, Sloan SNB, Mauro R, Sargsyan A, Newman A, Persaud P, Hawkins D, Wolff D, Staudinger J, Creamer BA. Sterilization and sanitizing of 3D-printed personal protective equipment using polypropylene and a Single Wall design. *3D Print Med.* 2021 Jun 11;7(1):16. doi: 10.1186/s41205-021-00106-8. PMID: 34115246; PMCID: PMC8193021
45. Jeremy Wiseman, Thampi Rawther, Marc Langbart, Michael Kernohan, Quan Ngo, Sterilization of bedside 3D-printed devices for use in the operating room, *Annals of 3D Printed Medicine*, Volume 5, 2022, 100045, ISSN 2666-9641, <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100045>

46. Denis L, Jørgensen AK, Do B, Vaz-Luis I, Pistilli B, Rieutord A, Basit AW, Goyanes A, Annereau M. Developing an innovative 3D printing platform for production of personalised medicines in a hospital for the OPERA clinical trial. *Int J Pharm.* 2024 Aug 15;661:124306. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124306. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38871137
47. Adalbert L, Kanti SPY, Jójárt-Laczkovich O, Akel H, Csóka I. Expanding Quality by Design Principles to Support 3D Printed Medical Device Development Following the Renewed Regulatory Framework in Europe. *Biomedicines.* 2022 Nov 16;10(11):2947. doi: 10.3390/biomedicines10112947. PMID: 36428514; PMCID: PMC9687721

ANNEXES

Annexe 1 : Interview, Alvaro Goyanes FabRx

Annexe 2 : Interview, Lucas Denis, Hôpital Gustave Roussy

Annexe 3 : Interview, Stéphane Roulon, MB Therapeutics

Annexe 4 : Interview, Anna Lechanteur, LTPB

Annexe 5 : Interview, Florian Cotin, Certech

Tuesday, July 23, 2024

(If you cannot answer certain questions, you may leave a brief comment or state that it is confidential).

1. Can you briefly introduce your role as Co-Founder and CEO of FABRX?

As Co-Founder and director of FABRX, I am responsible for steering the strategic direction of the company, overseeing daily operations, and driving innovation in the pharmaceutical industry through our cutting-edge 3D printing technologies. My role involves collaborating with our talented team to develop advanced 3D printers, specialized software, and unique pharmaceutical inks that enable the production of personalized medicines. Additionally, I focus on forging partnerships with hospitals, pharmacies, and research institutions to expand the adoption of our solutions and ensure we meet the evolving needs of the healthcare sector.

2. How did FABRX start using 3D printing for drug manufacturing? What were the initial motivations?

FABRX began exploring 3D printing for drug manufacturing due to a clear need for more personalized and adaptable pharmaceutical solutions. The initial motivation was to address the limitations of traditional drug manufacturing, such as the lack of customization and the inefficiencies in producing small batches of medicines tailored to individual patient needs. By leveraging 3D printing technology, we saw an opportunity to revolutionize the way medicines are produced, allowing for precise dosing, unique dosage forms, and on-demand production. Our vision was to create a more patient-centric approach to medicine, improving outcomes and enhancing the overall healthcare experience. All started as a research in UCL – school of pharmacy laboratory.

3. What 3D printing technologies are you currently using at FABRX, and why did you choose these specific ones ?

At FABRX, we utilize the M3DIMAKER platform, which integrates multiple 3D printing technologies to provide a versatile and robust solution for pharmaceutical manufacturing. This platform allows for interchangeable technologies, including fused deposition modeling (FDM), direct powder extrusion (DPE), semisolid extrusion (SSE), and inkjet printing, among others. We chose these specific technologies because each offers unique advantages in terms of precision, material compatibility, and scalability. By combining these technologies, we can tailor our approach to the specific requirements of different drug formulations and delivery methods, ensuring the highest quality and efficacy of the medicines we produce.

4. What types of drugs do you produce or plan to produce using 3D printing, and what do you see as the advantages of this method over traditional methods ?

We produce a range of drugs using 3D printing, including personalized dosages of common medications, complex combination therapies, and innovative drug delivery systems like fast-dissolving tablets and transdermal patches. One of the key advantages of 3D printing over traditional methods is the ability to customize medications to the individual needs of patients. This includes tailoring the dosage, release profile, and even the shape and flavor of the medication to enhance compliance and therapeutic outcomes. Additionally, 3D printing allows for on-demand production, reducing waste and enabling rapid response to specific medical needs. This flexibility is particularly valuable in clinical settings where patient requirements can vary widely.

5. How would you define personalized medicine at FABRX ?

At FABRX, personalized medicine is defined by our commitment to tailoring medical treatments to the unique characteristics of each patient. This involves considering factors such as genetics, lifestyle, and specific health conditions to create customized medications that offer the most effective therapeutic outcomes. Our approach to personalized medicine leverages advanced 3D printing technologies to produce individualized doses and formulations that align with each patient's needs. By doing so, we aim to improve the efficacy, safety, and overall patient experience, moving away from the one-size-fits-all model of traditional pharmaceuticals and towards a more precise and patient-centric paradigm in healthcare.

6. Can you provide concrete examples of personalized treatments/medical devices you are currently developing through 3D printing ?

At FABRX, we are developing several innovative personalized treatments and medical devices. For instance, we are creating tailored drug-release implants for patients with chronic conditions that require precise and sustained medication delivery. Another example is the production of customized orodispersible films for pediatric and geriatric patients, which dissolve quickly in the mouth and can be flavored to enhance compliance. Additionally, we are working on personalized polypills that combine multiple medications into a single dose, customized to the patient's specific therapeutic regimen.

7. Have you encountered any regulatory challenges in using 3D printing? If so, how did you overcome them ?

Yes, navigating the regulatory landscape has been one of our significant challenges. We have worked closely with regulatory bodies like the EMA, MHRA, and FDA to ensure compliance. This involves rigorous qualification and validation processes for our equipment and materials, as well as standardizing our manufacturing processes to meet regulatory standards. We have also invested in comprehensive documentation and traceability systems to demonstrate the safety, efficacy, and consistency of our

products. By proactively engaging with regulatory authorities and incorporating their feedback, we have been able to align our operations with their requirements.

8. On your website, you mention integrating quality control measures to ensure the safety and efficacy of your 3D-printed drugs. What are these features ?

Our quality control measures include real-time monitoring of the printing process, automated inspection systems to detect any defects or inconsistencies, and rigorous testing of the final products. We employ advanced analytical techniques such as high-performance liquid chromatography (HPLC) to verify the chemical composition and purity of the printed drugs. Additionally, we have implemented in-line sensors to measure critical parameters like temperature, humidity, during printing, ensuring each batch meets our stringent quality standards.

9. What cleaning and sterilization protocols (if necessary) do you use for your 3D printing equipment ?

Our protocols are validated to ensure they are effective in removing all residues but not to assure sterility. We also schedule regular maintenance and calibration of our equipment to prevent any cross-contamination and ensure optimal performance.

10. What specific training is required for personnel working with 3D printing technologies ?

Personnel working with our 3D printing technologies undergo comprehensive training programs covering various aspects of the technology and processes (1-3days). This includes training in the operation and maintenance of 3D printers, software usage, quality control procedures, and safety protocols. Additionally, we provide specialized training on the handling and formulation of pharmaceutical inks and materials. Continuous education and certification programs are also in place to keep our staff updated with the latest advancements and regulatory requirements in the field.

11. What are the initial and recurring costs associated with using 3D printing, and how do you assess the long-term profitability of this technology ?

The initial costs of implementing 3D printing technology include the purchase of 3D printers, specialized software, and the development of pharmaceutical-grade inks. Recurring costs involve maintenance, material supply, quality control, and regulatory compliance. Despite these costs, we assess the long-term profitability based on the increased efficiency, reduced waste, and the ability to produce customized medications on-demand. Compared to traditional production methods, 3D printing offers significant advantages in terms of flexibility, scalability, and patient-specific customization, which we believe will drive long-term value and profitability.

12. Also on your website, you mention collaborations with various hospitals, universities, as well as AstraZeneca and Pfizer. Do you aim to produce large batches with pharmaceutical industries, or are they simply your suppliers or shareholders ?

Our collaborations with pharmaceutical giants like AstraZeneca and Pfizer are multifaceted. While we primarily focus on producing personalized and small-batch medications, these partnerships also involve joint research and development initiatives aimed at exploring new applications of 3D printing in drug manufacturing. In some cases, we do produce larger batches for clinical trials or specialized treatments. Additionally, these companies may provide critical input, resources, and expertise that help us refine our technologies and expand our market reach.

13. Can you explain in more detail how Pharma-Ink works and its purpose ?

Pharma-Ink is a formulation designed specifically for use in 3D printing processes. It comprises active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients tailored to achieve optimal printability and stability. The purpose of Pharma-Ink is to enable precise and consistent deposition of medication layers, ensuring accurate dosages and effective drug delivery profiles. By customizing the ink formulations for different drugs and delivery methods, we can create a wide range of personalized medications that meet the unique needs of each patient.

14. In your opinion, what have been the main impacts of 3D printing on pharmaceutical manufacturing so far, and how do you envision the future of this technology in your sector ?

The main impacts of 3D printing on pharmaceutical manufacturing include the ability to produce personalized medicines tailored to individual patient needs, significantly reducing waste and enhancing treatment efficacy. It has also enabled the development of complex drug delivery systems that were not possible with traditional methods. Looking to the future, we envision 3D printing becoming an integral part of pharmaceutical manufacturing, with widespread adoption in hospitals, pharmacies, and personalized medicine centers. We anticipate continued advancements in printing technologies, materials, and regulatory frameworks, which will further expand the capabilities and applications of 3D printing in our sector. This will ultimately lead to more precise, efficient, and patient-centric healthcare solutions.

Vendredi 27/07/2024 à 14h00

1. Pouvez-vous brièvement vous présenter en tant que pharmacien assistant spécialiste en cancérologie ?

Je suis pharmacien hospitalier avec une spécialisation dans la production et la fabrication de médicaments au sein de l'hôpital, en particulier pour les patients en oncologie. J'ai eu l'occasion de travailler avec des technologies d'impression 3D dans le cadre d'un projet de sémiologie destiné à améliorer la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein, qui a abouti à une publication scientifique. Depuis novembre 2023, je travaille sur une thèse centrée sur la formulation, la caractérisation et l'optimisation de la production de médicaments par impression 3D, spécifiquement pour les patients en onco-pédiatrie.

2. Comment l'hôpital Gustave Roussy a-t-il commencé à utiliser l'impression 3D pour la fabrication de médicaments ? Quelles étaient les motivations initiales ?

L'utilisation de l'impression 3D à Gustave Roussy est née de son potentiel pour personnaliser les doses, créer des combinaisons inédites de principes actifs, et offrir une médecine ultra personnalisée. L'hôpital voulait améliorer la prise en charge de ses patients, et l'opportunité s'est présentée dans le cadre du projet clinique OPERA, qui portait sur la production de tamoxifène pour le cancer du sein. Ce projet vise à optimiser les soins post-chirurgicaux, post-chimiothérapie et post- radiothérapie en phase de maintenance.

Le tamoxifène, en effet, présente une forte variabilité interpersonnelle, et l'objectif était de sortir de l'approche « one fits for all » typique de l'industrie pharmaceutique. L'impression 3D a ainsi permis de fabriquer, à partir d'un même intermédiaire de fabrication, des préparations à différents dosages. Cela permet une prise en charge plus précise, réduit les effets indésirables et garantit une meilleure adéquation des doses. Avant la production, toutes les étapes de qualification et de contrôle ont été suivies pour assurer la conformité du produit.

3. Quelles technologies d'impression 3D avez-vous pu utiliser, et pourquoi ces choix spécifiques ?

Nous avons principalement utilisé la technologie SSE (Syringe-based Extrusion), ce qui répondait aux exigences de l'environnement hospitalier. En effet, l'ASTM (American Society for Testing and Materials) avait regroupé les technologies d'impression 3D en trois grandes familles, et nous avons éliminé des options comme le frittage laser ou l'utilisation de poudres, car elles sont peu adaptées au milieu hospitalier : la poudre est par exemple très contaminante, surtout pour les produits cytotoxiques, et nous avons des prérequis environnementaux stricts.

En SSE, nous avons pu formuler un gel stable pour le tamoxifène, extrudé à des températures contrôlées (60-70 °C) pour éviter toute dégradation du principe actif.

Nous avons confirmé la stabilité du tamoxifène en réalisant des études de dégradation forcée, prouvant sa stabilité à 100 °C pendant trois jours. En comparaison, la technologie FDM (Fused Deposition Modeling), bien que plus précise, chauffe entre 180 et 200 °C, ce qui aurait entraîné la dégradation de substances thermosensibles comme le tamoxifène. La FDM reste toutefois une option pour d'autres applications, mais à Gustave Roussy, nous nous concentrons pour le moment sur des polymères à base de gommes (comme la gomme arabique ou alginate), compatibles avec la SSE.

Nous avons également écarté la production de filaments par HME (Hot Melt Extrusion), car obtenir un diamètre et une homogénéité optimaux était difficile, et toute irrégularité impacte la qualité des médicaments. Une autre méthode, l'imprégnation directe des films neutres, s'est révélée inefficace, car elle rend difficile le contrôle de la quantité exacte de substance active adsorbée. En résumé, nous avons sélectionné la technologie qui offrait les meilleures performances avec les contraintes de notre environnement hospitalier, en privilégiant une méthode qui nous permette d'obtenir les doses adéquates, même si cela rend le produit fini moins esthétique.

4. Avez-vous rencontré des défis lors de l'utilisation de l'impression 3D ? Si oui, comment les avez-vous surmontés ?

Les défis ont été surtout techniques et réglementaires. Nous travaillons en suivant les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), qui constituent un cadre réglementaire assez souple pour des préparations magistrales et hospitalières, en suivant l'article L5121-1 du CSP. Cela nous a permis d'utiliser des protocoles adaptés pour valider notre procédé de fabrication en impression 3D. Par exemple, la pâte de tamoxifène que nous avons formulée est considérée comme un intermédiaire de préparation. Dans le cadre de l'essai clinique OPERA, l'ANSM a analysé notre approche sans relever d'obstacle particulier.

5. Quels protocoles de nettoyage et de stérilisation (si nécessaire) utilisez-vous pour vos équipements d'impression 3D ?

La stérilisation n'est pas nécessaire pour notre application spécifique, mais nous effectuons des décontaminations à la fin de chaque impression pour éviter les contaminations croisées, qu'elles soient d'origine humaine ou liées aux principes actifs manipulés.

6. Pouvez-vous partager des exemples de succès où l'impression 3D a fait une différence significative, en dehors de l'étude clinique OPERA ?

Actuellement, nous travaillons sur des antibiotiques dosés spécifiquement comme adjuvants de chimiothérapie, ainsi que sur des ovules d'immunomodulateurs pour les stades précoces de néoplasie vaginale, et sur des cytotoxiques pour traiter les tumeurs cérébrales chez les enfants. Dans le cas des antibiotiques, par exemple, au lieu de fabriquer une dose unique, nous avons fractionné les doses pour un meilleur suivi de la chimiothérapie, répondant ainsi aux besoins des patients sans créer de comprimés trop volumineux.

7. Quels sont, selon vous, les principaux impacts de l'impression 3D sur la fabrication pharmaceutique jusqu'à présent, et comment envisagez-vous l'avenir de cette technologie dans votre secteur ?

Je pense que l'impression 3D va occuper une place importante pour la personnalisation des médicaments, améliorant l'observance des patients et facilitant l'administration de doses adaptées, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE). Cependant, je pense que cette technologie ne sera pas disponible partout : elle nécessitera des connaissances spécifiques, que ce soit en pharmacie ou en ingénierie. Ainsi, le développement de compétences dans ces domaines sera essentiel, ou bien les pharmacies devront s'appuyer sur des plateformes spécialisées pour la production.

En ce qui concerne les polypills, c'est une idée prometteuse, surtout si elle garantit qualité et stabilité. L'industrie pharmaceutique a déjà exploré des solutions comme les « single tablet release » pour les traitements antirétroviraux, facilitant la prise pour les patients ayant plusieurs principes actifs à ingérer. Nous travaillons également sur cette idée en incluant des médicaments d'accompagnement, comme des antiémétiques, pour les traitements anticancéreux.

Mardi 25 juin 2024 à 14h00

1. Pouvez-vous brièvement présenter votre rôle en tant que Co-Fondateur et CEO de MB Therapeutics ?

En tant que Co-Fondateur et CEO de MB Therapeutics, j'ai des responsabilités multiples. Opérationnellement, je veille à définir une vision stratégique qui offre aux acteurs de la santé la capacité de produire des médicaments personnalisés. J'assure également la supervision du financement et du développement des projets. D'un point de vue commercial, je suis en contact direct avec les pharmacies pour bien comprendre leurs besoins, mener des études de marché et travailler avec elles sur des solutions adaptées.

2. Comment MB Therapeutics a-t-elle commencé à utiliser l'impression 3D pour la fabrication de médicaments ? Quelles étaient les motivations initiales ?

Tout a commencé en 2016 avec une expérience chez Sanofi qui m'a sensibilisé aux défis des premières étapes du développement pharmaceutique. Celles-ci sont coûteuses, longues et génèrent souvent du gaspillage en raison de la fabrication de multiples dosages pour les essais cliniques. Au tant qu'établissement pharmaceutique MB Therapeutics propose une technologie qui intervient dès ces premières étapes du développement, en produisant avec une seule base pharmaceutique (GMP) des solutions multi-dosages, rapides et plus économiques, car il y a moins de perte de matière. Cette technologie permet aussi une grande flexibilité de la phase de développement jusqu'à la production, sauf pour les molécules de gros volume, qui nécessitent les méthodes traditionnelles.

3. Quelles technologies d'impression 3D utilisez-vous actuellement chez MB Therapeutics, et pourquoi ces choix spécifiques ?

Nous utilisons la technologie Med-U Modular, une plateforme combinant plusieurs technologies d'impression 3D. Elle est conçue pour manipuler différentes consistances de matériaux : liquides, pâtes, gels ou filaments. Pour MB Therapeutics, le gros avantage de cette technologie est sa flexibilité : elle nous permet de changer facilement de configuration pour s'adapter aux différents types de préparations en pharmacie. Cette imprimante est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), avec signature électronique et audit trail, répondant ainsi aux exigences réglementaires.

Deux configurations sont possibles, la MED-U Modular est destinée aux établissements développeurs souhaitant concevoir du filament, des gels, des pâtes et des liquides. La MED-U Prod s'adresse également à ces établissements dans le cadre d'un co-développement, d'un partenariat avec nous, ou d'une solution clé en main où la pharmacie utilise l'encre GMP produite par MB.

4. Quels types de médicaments produisez-vous ou comptez-vous produire avec l'impression 3D, et quels sont selon vous les avantages de cette méthode par rapport aux méthodes traditionnelles ?

Les préparations magistrales et hospitalières, par exemple, bénéficient d'un processus automatisé et sécurisé grâce à notre technologie. L'impression 3D est particulièrement intéressante pour les médicaments personnalisés qui nécessitent un dosage ou une forme spécifique. Nous proposons une base pharmaceutique qui permet d'adapter le dosage en fonction des besoins individuels. Nos clients, comme les officines et les PUI (Pharmacies à Usage Intérieur), peuvent ainsi répondre rapidement aux besoins non satisfaits par l'industrie pharmaceutique.

5. Comment définiriez-vous la médecine personnalisée chez MB Therapeutics ?

Chez MB Therapeutics, la médecine personnalisée se traduit surtout par la création de médicaments individualisés. Notre objectif est de rendre accessibles des médicaments sur mesure, adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient.

6. Pouvez-vous donner des exemples concrets de traitements personnalisés que vous êtes actuellement en train de développer grâce à l'impression 3D ?

Actuellement, nous travaillons sur des préparations magistrales et hospitalières, où nous utilisons une base pharmaceutique pour produire divers médicaments personnalisés, tout en garantissant sécurité et qualité. Par exemple, notre imprimante 3D permet de pré-enregistrer des fichiers pour la dose et la forme, ce qui simplifie la production pour les pharmacies et améliore la réactivité face aux demandes spécifiques.

7. Avez-vous rencontré des défis réglementaires pour l'utilisation de l'impression 3D ? Si oui, comment les avez-vous surmontés ?

En effet, le statut de notre cartouche a été discuté avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) afin d'obtenir une classification réglementaire claire. Nous bénéficions de leur accompagnement pour les étapes de qualification et de validation, et bien que cela représente un défi, rien n'a été bloquant jusqu'ici. Nos imprimantes répondent aux normes GxP pour garantir sécurité et conformité.

8. Quels processus de validation et de contrôle qualité avez-vous mis en place pour assurer la sécurité et l'efficacité de vos médicaments imprimés en 3D ?

La validation de l'imprimante repose sur un dossier complet incluant des qualifications d'installation (QI), opérationnelles (QO) et de performance (QP) pour garantir la reproductibilité et la stabilité des productions. Pour la cartouche pharmaceutique, nous appliquons des processus de contrôle conformes aux standards des établissements pharmaceutiques, en utilisant des méthodes traditionnelles de validation afin d'assurer la même qualité que les procédés habituels.

9. Quels protocoles de nettoyage et de stérilisation utilisez-vous pour vos équipements d'impression 3D ?

Nous cherchons à limiter au maximum le nettoyage pour optimiser le temps et les coûts. Par exemple, nous imprimons sur un film plastique (certifié FDA) recouvrant le plateau, ce qui permet de retirer facilement le film après chaque lot. Pour la cartouche, toute matière restante est retirée et stockée, et la tête d'impression est nettoyée selon une procédure spécifique. MB Therapeutics propose une solution clé en main qui intègre les procédures de nettoyage nécessaires pour simplifier le processus pour les utilisateurs.

10. Quelle formation spécifique est nécessaire pour le personnel travaillant avec les technologies d'impression 3D ?

Le personnel suit une formation standard complétée par un support et une habilitation spécifique à l'impression 3D, mais rien de particulier ou d'extraordinaire n'est requis au-delà de ces bases.

11. Quels sont les coûts initiaux et récurrents associés à l'utilisation de l'impression 3D, et comment évaluez-vous la rentabilité à long terme de cette technologie ?

Les détails restent confidentiels, mais les coûts englobent la cartouche, la main-d'œuvre (pharmacien ou préparateur), les matières premières et les analyses nécessaires à la libération des lots. Pour l'officine, l'investissement dans l'imprimante 3D est rapidement amorti grâce aux gains en sécurité (système GxP), en temps (optimisation de 20 à 50 %) et en productivité. Avec une capacité d'environ 1800 formes orales par heure, l'imprimante permet un travail en temps masqué, éliminant les étapes de pesée grâce au développement de l'encre pharmaceutique en QbD et à la libération paramétrique des préparations réalisées.

En outre, pour les préparations destinées à plus de 10 patients, l'uniformité de teneur n'est plus nécessaire, car l'encre est fournie avec un certificat d'analyse (COA) et une évaluation des teneurs. Ce travail en temps masqué réduit également l'exposition aux matières premières grâce aux filtres à charbon actif. La diminution des déchets permet une économie de 20 à 60 % par rapport aux préparations manuelles.

Enfin, avec les trois molécules prévues pour 2026, le retour sur investissement (ROI) pour une pharmacie de taille moyenne sera d'un an pour rentabiliser la machine.

12. Pouvez-vous partager des exemples de succès où l'impression 3D a fait une différence significative dans vos processus de fabrication, que ce soit pour une officine, une PUI et/ou un laboratoire (études cliniques) ?

Ces informations sont confidentielles, mais nous avons publié, en collaboration avec Ian Soulairol, des recherches sur le chlorhydrate d'Amiodarone, comparant la fabrication par impression 3D de gélules et de suspensions buvables, dans le cadre d'études cliniques non interventionnelles.

13. Quels sont, selon vous, les principaux impacts de l'impression 3D sur la fabrication pharmaceutique jusqu'à présent, et comment envisagez-vous l'avenir de cette technologie dans votre secteur ?

L'impression 3D reste principalement orientée vers la R&D actuellement. Toutefois, avec notre solution clé en main, nous espérons accélérer son adoption dans les préparations magistrales et hospitalières. Par exemple, la production de médicaments orodispersibles pédiatriques, difficilement réalisable par les méthodes traditionnelles, devient possible grâce à l'impression 3D, répondant ainsi à des besoins spécifiques auxquels l'industrie ne propose pas de solution.

2 septembre 2024 à 13h30

1. Présentation de votre rôle à l'université et au Laboratoire Technologique Pharmaceutique et Biopharmaceutique (LTPB) ?

Je suis à la fois enseignante-chercheuse (l'équivalent en France de maître de conférences), avec des missions d'enseignement et de recherche, ainsi que des responsabilités de service à la communauté. Dans le cadre de mes enseignements, j'encadre les travaux pratiques du cours de galénique et technologie pharmaceutique, qui traitent de la formulation des médicaments, et j'enseigne aussi les bonnes pratiques pharmaceutiques officinales, axées sur la qualité en pharmacie communautaire. Sur le plan de la recherche, je supervise deux principaux axes de travail : d'une part, la production de poudres inhalables par séchage par atomisation, en particulier des formulations sans transporteur de lactose ; d'autre part, les travaux en impression 3D des médicaments.

2. Motivations initiales pour l'utilisation de l'impression 3D ?

Nous avons commencé l'impression 3D dans le cadre d'une collaboration avec le professeur Brigitte Evrard, qui travaille depuis longtemps sur la solubilisation des molécules BCS 2 et BCS 4, avec un focus sur leur amorphisation. Pour cela, nous disposons de plusieurs équipements d'amorphisation, y compris pour l'extrusion à chaud, une technologie que nous avons utilisée pour des thèses sur l'amorphisation par extrusion. Cette expertise en extrusion nous a menés à acheter trois imprimantes 3D fonctionnant par modélisation par dépôt fondu (FDM). Le processus FDM utilise des filaments extrudés chargés en principes actifs pour produire des médicaments imprimés.

3. Technologies d'impression 3D employées et raisons de ces choix ?

Notre laboratoire utilise la technologie FDM, ou modélisation par dépôt fondu, dans laquelle le filament, contenant le principe actif, est chauffé et déposé couche par couche. Cela permet de créer des formes orales solides, notre sujet de recherche actuel. Notre objectif est de maintenir les dispersions solides amorphes durant l'impression, ce qui est essentiel pour garantir la biodisponibilité du principe actif. Toutefois, la FDM présente certains défis techniques : le filament doit posséder des propriétés mécaniques spécifiques, une viscosité adaptée à l'état fondu, et la molécule active doit rester stable sous l'effet de la chaleur. De plus, le contrôle du diamètre du filament est crucial pour une impression réussie. Pour pallier ces contraintes, nous explorons également la Direct Powder Extrusion (DPE), une technique qui fonctionne bien dans notre contexte. La FDM reste notre choix principal, car elle est en cohérence avec notre expertise de longue date en extrusion à chaud.

4. Partenariats avec l'industrie pharmaceutique et publications ?

Nous avons publié plus d'une dizaine d'articles dans des revues de renom, portant notamment sur le cannabidiol et l'hydrocortisone. Ces recherches démontrent que la FDM en impression 3D peut être utilisée dans le cadre de la médecine personnalisée. Par ailleurs, nous collaborons avec des pharmacies d'officine pour produire des formes orales solides comme les gélules. En Belgique, toutes les pharmacies d'officine réalisent encore des préparations magistrales, et l'ajout de la fabrication additive à leurs moyens techniques représente un atout considérable. Nous travaillons en étroite collaboration avec l'Association Pharmaceutique Belge (APB), dirigée techniquement par M. Jan Saevels, afin de déterminer les molécules présentant un intérêt thérapeutique prioritaire, comme les corticoïdes faiblement dosés. L'impression 3D permet une uniformité de teneur, un aspect plus difficile à garantir en préparation manuelle. En parallèle, nous collaborons avec plusieurs pharmacies hospitalières en France, notamment Gustave Roussy et Grenoble, qui nous sollicitent pour répondre à des besoins spécifiques ou ailleurs comme l'Erasmus MC de Rotterdam. Notre objectif est de résoudre ces problématiques concrètes, ce qui rend notre recherche résolument appliquée, au-delà de la recherche fondamentale.

5. Vision pour le "Point of Care Manufacturing" en officine ?

L'objectif à long terme est de développer des techniques directement exploitables par les pharmaciens, ce que l'on appelle le « Point of Care Manufacturing » (fabrication au point de soins). Cette approche permettrait d'imprimer directement en officine et en pharmacie hospitalière. Cependant, les aspects réglementaires sont encore flous, notamment pour les cartouches SSE (pâtes semi-solides) ou pour les filaments FDM. Les différences réglementaires entre pays pourraient également poser des difficultés d'implémentation. C'est un domaine où la recherche et les perspectives économiques progressent en parallèle, mais plusieurs questions restent à trancher avant une application pratique en pharmacie.

6. Défis rencontrés avec l'impression 3D : réglementation, qualité et analytique ?

Les principaux défis réglementaires concernent l'approbation de la machine, des matériaux, et des filaments. Par exemple, aucun filament vendu aujourd'hui n'est encore approuvé pharmaceutiquement. Lever ces barrières réglementaires est un enjeu crucial pour permettre des avancées significatives dans le domaine. Pour la recherche, la réglementation n'est pas une contrainte directe, mais nos études visent à valoriser les techniques afin d'éventuellement dépasser ces limites. Par ailleurs, il n'existe pas de monographie spécifique pour les contrôles qualité des produits imprimés. Dans nos propres recherches, nous pouvons réaliser des tests destructifs pour évaluer l'uniformité de masse et de teneur ou vérifier la stabilité amorphe du principe actif. Pour les formes amorphes, nous réalisons des tests de dissolution, en suivant la pharmacopée européenne pour les comprimés non enrobés, et ces tests confirment la conformité de nos produits, prouvant la robustesse de la technologie. Pour les pharmaciens d'officine ou hospitaliers, ces contrôles qualité destructifs sont

impraticables, mais des techniques non destructives telles que l'analyse infrarouge ou Raman peuvent aider à évaluer la qualité sans détruire l'échantillon. Ces techniques sont en cours d'évaluation dans notre laboratoire pour les formes imprimés.

7. Avantages économiques potentiels de l'impression 3D ?

Nous collaborons avec l'Erasmus MC de Rotterdam, qui a réalisé une étude comparative (pas encore publiée) entre les coûts de fabrication de gélules par FDM, SSE, et d'autres techniques. Les résultats montrent que l'impression 3D, bien qu'elle ne soit pas nécessairement plus économique, n'entraîne pas non plus de coût supplémentaire significatif. Cette technologie offre une souplesse et des bénéfices pratiques (réduction des effets indésirables) qui justifient grandement son utilisation.

8. Perspective d'évolution de la FDM vers d'autres formes galéniques ?

La FDM est actuellement utilisée pour produire des formes compactes et dures, mais nous avons montré qu'en modifiant la morphologie de l'objet imprimé, on peut influencer la vitesse de dissolution et la libération de la substance active. Plus le produit imprimé est poreux, plus sa dissolution est rapide. Cependant, la technologie FDM ne permet pas la production de formes orodispersibles ou effervescentes. Pour cela, la technologie SSE, encore en développement, pourrait offrir une solution. En revanche, la FDM est la méthode de choix pour produire des formes à libération modifiée, des polypills ou encore des dispersions solides amorphes.

Nous avons également lancé un projet sur les formes implantables, telles que des systèmes flottants libérant continuellement des bactériophages (virus attaquant des bactéries), pour traiter les mammites chez les bovins. Ces bactéries infectant les mamelles des vaches nécessitent une libération contrôlée et continue, ce qui nécessite des techniques compatibles avec la sensibilité thermique des phages.

9. Partenariats industriels pour l'impression 3D ?

Nous collaborons avec plusieurs partenaires industriels, notamment Fabrx pour les imprimantes GLP et Roquette pour les excipients. Le choix des excipients dépend de notre expertise en polymères, mais chaque changement de principe actif entraîne des adaptations. Actuellement, nous pouvons charger le filament avec environ 20 % de principe actif, mais ce pourcentage varie en fonction de la dose thérapeutique. Par exemple, avec l'hydrocortisone, la quantité de principe actif dans le filament doit être ajustée pour garantir la flexibilité et la stabilité du produit final.

10. Avantages de l'impression 3D par rapport aux méthodes traditionnelles de préparation magistrale ?

Pour les préparations magistrales, l'impression 3D offre une précision supérieure en matière de dosage, ce qui est crucial pour les principes actifs à faible concentration. De plus, elle permet de fabriquer des mini-formes adaptées à la pédiatrie et d'assurer un sevrage progressif des benzodiazépines, dans le cadre d'un programme initié par l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité) qui est le système de remboursement en Belgique. Ce programme favorise la réduction progressive des doses, facilitée par l'impression 3D. Enfin, cette technologie permet de produire des gélules à libération prolongée, solution actuellement impossible à réaliser dans les préparations magistrales conventionnelles. Elle est également bénéfique pour faire face aux pénuries de médicaments.

11. Applicabilité de la fabrication additive aux antibiotiques et autres molécules de haute dose ?

Les antibiotiques nécessitant des doses élevées posent un défi pour l'impression 3D de type FDM. Par exemple, pour des doses de 1 g, la quantité d'excipient nécessaire serait trop élevée, ce qui produirait des « printlets » (formes imprimées) trop volumineux. Cela est fonction de la technologie utilisée car c'est réalisable avec la SSE. Les doses pouvant être imprimées sont donc très vastes allant de quelques microgrammes à plusieurs centaines de milligrammes.

Vendredi 30 août 2024 à 14h00

1. Pouvez-vous brièvement présenter votre rôle au sein de Certech ?

Je suis chargé de projet et responsable de la gestion du service industriel. Mon travail consiste à superviser les prestations privées ainsi que des projets à long terme pour l'entreprise. Je gère plusieurs portefeuilles de projets, dont notamment le projet Inside 3D, en collaboration avec la Faculté de Pharmacie de Lille. Mon rôle implique la gestion de divers projets orientés vers l'utilisation et le développement de polymères dans différents contextes industriels.

2. Comment Certech a-t-elle commencé à utiliser l'impression 3D ? Quelles étaient les motivations initiales ?

Je fais partie de l'équipe depuis quatre ans seulement, mais je pense que cela était en discussion avant mon arrivée. Notre cœur de métier est la formulation, la compréhension, la caractérisation, l'amélioration et le développement de matériaux, ce qui nous vaut une reconnaissance dans notre domaine. Concernant le projet Inside 3D, notre rôle principal est de travailler sur la formulation de matériaux par extrusion, un domaine dans lequel nous possédons une solide expertise avec les polymères. Nous avons une variété de machines d'extrusion. Bien que ce projet soit notre première expérience en impression 3D, nous avons été sollicités pour notre expertise en extrusion et formulation.

3. Quelles technologies d'impression 3D utilisez-vous actuellement chez Certech, et pourquoi ces choix spécifiques ?

Nous nous concentrons principalement sur la technologie d'extrusion et n'avons jamais travaillé avec la technologie de poudres. Nous nous orientons donc exclusivement vers des procédés utilisant des polymères en matière première.

4. Souhaitez-vous produire des polymères utilisables pour la fabrication additive ou bien produire des polymères grâce à l'impression 3D ?

Notre objectif est de collaborer avec des pharmaciens et d'autres collaborateurs pour déterminer les propriétés spécifiques nécessaires des matériaux, en fonction des exigences du cahier des charges. Par exemple, dans le cadre du projet Inside 3D, nous visons la production de filaments et/ou de granulés pouvant être imprimés en 3D. Pour y parvenir, nous procédons à des formulations, des tests et des ajustements progressifs afin de garantir la conformité aux besoins du projet.

5. Pouvez-vous expliquer le projet Inside 3D ?

Inside 3D est un projet collaboratif avec l'université de Lille, la Faculté de Pharmacie. Cette collaboration permet un échange d'expertises. Nous apportons notre savoir-faire en formulation et extrusion ainsi que notre plateforme de caractérisation des matériaux : spectrométrie, chromatographie, microscopie, etc., pour analyser les granulés, les filaments et les produits, qu'ils soient finis ou semi-finis. Nous développons également nos capacités en impression 3D grâce à l'acquisition d'une imprimante 3D, ce qui nous permettra ensuite de travailler sur des prototypes de polypills.

6. Avez-vous déjà analysé ou caractérisé des produits ou médicaments issus d'une imprimante 3D ?

Oui, nous avons déjà travaillé sur de tels produits, notamment dans une démarche de reverse engineering. L'objectif est de reformuler des filaments en partant de références commerciales, pour comprendre leur composition et en déduire les propriétés des différents matériaux utilisés.

7. Avez-vous rencontré des défis réglementaires pour le développement de vos polymères ? Si oui, comment les avez-vous surmontés ?

Personnellement, je n'ai pas été impliqué directement dans les étapes finales de validation réglementaire. Toutefois, il existe déjà des matériaux validés par des autorités comme la FDA et des normes USP. Nous avons accès à ces matériaux, souvent proposés par de grands fournisseurs, et orientons nos choix vers ceux qui respectent les standards réglementaires, puisque notre mission n'est pas de développer de nouveaux matériaux mais de travailler avec ceux qui sont conformes.

8. Comment vous projetez-vous économiquement avec l'acquisition de l'imprimante 3D ? Pensez-vous que cela vous apportera davantage de projets à l'avenir ? Quelle est votre vision des perspectives futures ?

Inside 3D est un projet d'envergure qui touche à plusieurs domaines : produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux, aspects réglementaires, et inclut également une analyse technico-économique. En ce qui nous concerne, nous avons la partie technique, mais le volet économique et les perspectives futures seront évalués tout au long du projet par d'autres partenaires.

9. Quel est votre avis personnel et global sur l'imprimante 3D ?

Il y a quelque temps, l'impression 3D était perçue comme une technologie révolutionnaire avec un fort potentiel. Aujourd'hui, je pense qu'elle trouve progressivement sa place dans des domaines précis pour lesquels elle est véritablement adaptée : la production en petites séries, les pièces complexes et sur mesure. En termes de production de masse, elle n'a peut-être pas eu l'essor que l'on imaginait. Néanmoins, je pense qu'elle continuera de jouer un rôle important dans l'innovation, notamment dans le secteur de la santé, pour les applications nécessitant une personnalisation.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : HARIR

Prénom : NOUR EL ISLEM

Titre de la thèse : La fabrication additive : l'avenir d'une perspective industrielle.

Mots-clés : Impression 3D, Industrie pharmaceutique, Fabrication médicamenteuse, Médecine personnalisée, Réglementation, Qualité, Impact, Innovation pharmaceutique, Besoin des patients.

Résumé :

Cette thèse constitue un inventaire de l'état de l'art en matière d'impression 3D, explorant ses technologies principales, ainsi que son rôle croissant dans la médecine personnalisée. Elle met en lumière l'utilisation actuelle de cette technologie et ses perspectives, tout en examinant son intégration dans des domaines variés tels que l'hôpital, la recherche et l'industrie, à travers des cas concrets et des interviews semi-dirigées d'intervenants clés.

Par ailleurs, un axe réglementaire et qualité a été développé pour analyser les barrières et lacunes existantes, tout en évaluant les opportunités qu'offre l'impression 3D au regard des directives actuelles. Une réflexion sur la rentabilité économique vient compléter l'analyse, soulignant les avantages compétitifs de cette technologie et son potentiel pour optimiser les processus de production.

Membres du jury :

Président : Susanne Florin Muschert, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Lucas Denis, Pharmacien Hospitalier, Hôpital Gustave Roussy. Damien Lannoy, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Eugénie Cabot-Urnous, Pharmacienne, Pharmacie d'officine Paris 15ème.