

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

L'impression 3D

une plus-value pour l'officine ?

SIMONIS, Paul

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de médecine

Département de Pharmacie

L'impression 3D : une plus-value pour l'officine ?

Auteur : Paul Simonis

Promoteur(s): Dr. Anna Lechanteur

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences-Pharmaceutiques
à finalité spécialisée

Table des matières

0.	<i>Remerciements.....</i>	4
1.	<i>Abréviations.....</i>	5
2.	<i>Introduction</i>	6
3.	<i>Histoire de la technologie d'impression 3D.....</i>	7
2.1.	<i>Les technologies d'impression 3D</i>	8
2.1.1.	<i>L'impression 3D par dépôt de film fondu (FDM).....</i>	8
2.1.1.1.	<i>Réalisation du filament pour imprimante 3D par FDM.....</i>	11
2.1.1.2.	<i>Excipients utilisés dans la formation du filament.....</i>	14
2.1.1.3.	<i>Design du médicament par impression 3D.....</i>	15
2.1.2.	<i>L'impression 3D par stéréolithographie (SLA).....</i>	16
2.1.3.	<i>L'impression 3D par frittage laser sélectif (SLS)</i>	17
2.1.4.	<i>L'impression 3D par powder binding (PB).....</i>	17
2.1.5.	<i>L'impression 3D par polymérisation à deux photons (TPP)</i>	18
3.	<i>Les opportunités de l'impression 3D par FDM dans le domaine industriel et hospitalier</i>	20
3.1.	<i>Intérêts dans le domaine hospitalier :.....</i>	20
3.2.	<i>Intérêts dans le milieu industriel</i>	21
3.3.	<i>Centres d'impression 3D</i>	22
4.	<i>Intérêts de l'utilisation de l'impression 3D en officine</i>	23
4.1.	<i>Vers une médecine personnalisée</i>	23
4.2.	<i>Amélioration de la pharmacocinétique des PA</i>	25
4.3.	<i>Nouvelle forme pharmaceutique disponible pour l'officine.....</i>	27
4.4.	<i>Rapidité de fabrication.....</i>	28
5.	<i>Difficultés pour l'implémentation des imprimantes 3D en officine</i>	28
5.1.	<i>Réglementation concernant les imprimantes 3D par FDM.....</i>	28
5.2.	<i>Contrôle de qualité.....</i>	29
5.2.1.	<i>Étape de validation d'un appareillage.....</i>	29
5.3.	<i>Propriété intellectuelle.....</i>	31

5.4.	<i>Prix des différents types d'imprimantes 3D</i>	31
6.	<i>Conclusion</i>	32
7.	<i>Recherches bibliographiques</i>	35
8.	<i>Attestation de non-plagiat</i>	35
9.	<i>Bibliographie</i>	36
10.	<i>Annexes</i>	38

Table des figures :

<i>Figure 1 : Schéma d'une imprimante par FDM(Parulski et al., 2021)</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2 : Paramètres critiques du processus d'impression tridimensionnelle par modélisation par dépôt de matière fondue (FDM) (Parulski et al., 2021).....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 3 : Illustration d'une imprimante FDM et de la tête d'impression (Parulski et al., 2021).....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 4 : Différents types de compartiment à l'intérieur d'un comprimé (Parulski et al., 2021)</i>	<i>16</i>
<i>Figure 5 : Schéma tête d'impression par jet d'encre thermique en a et en b par effet piézoélectrique(Vaz and Kumar, 2021).....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 6 : Schéma d'une imprimante par photopolymérisation à double photons (eV, 2012)</i>	<i>19</i>
<i>Figure 7: Scénario de l'industrie (A) avec et (B) sans participation à la pharmacie. En cas d'hospitalisation du patient, la pharmacie de l'hôpital sera impliquée dans le scénario 1 (Beer et al., 2021).....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 8: Biopharmaceutical classification system (Lechanteur, 2020).....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 9: Organigramme du processus d'AM (Food and Drug Administration, 2017)</i>	<i>29</i>

Table des tableaux :

<i>Tableau 1: Caractéristiques d'une imprimante en 2D et 3D (Annereau et al., 2021).....</i>	<i>10</i>
<i>Tableau 2 : Liste des excipients utilisés pour l'impression 3D par FDM (Parulski et al., 2021).....</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 3 : Prix des imprimantes 3D (Filament2Print, 2020)</i>	<i>31</i>

0. Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu pendant la réalisation de ce mémoire :

Tout d'abord, Madame Anna Lechanteur, ma promotrice, pour ses conseils judicieux et ses corrections tout au long de celui-ci.

Mes parents pour leur présence et leur bienveillance durant mon cursus scolaire et plus particulièrement au cours de la rédaction de ce travail.

Madame Marylène Martin, pour sa relecture avisée.

1. Abréviations

AM	Additive manufacturing
AMM	Autorisation de la mise sur le marché
ANSM	Autorité Nationale de Sécurité du Médicament
ASTM	American Society for Testing and Materials
BCS	Biopharmaceutical classification system
BPF	Bonne pratique de fabrication
DPI	Droits de propriété intellectuelles
EXT	Impression 3D par extrusion
FDA	Food and Drug Administration
FDM	Fused deposition melting
HME	Hot melting extrusion
HPC	Hydroxypropyl cellulose
MTI	Médicament de thérapie innovante
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Principe actif
PB	Powder binding
SLA	Stéréolithographie
SLS	Frittage sélectif par laser
TPP	Polymérisation twin photons
UE	Union Européenne

2. Introduction

L'article 7 du code déontologique du pharmacien stipule : « Il est de son devoir de maintenir son niveau de compétence et d'actualiser en permanence ses connaissances scientifiques. » (Ordre des pharmaciens, 2022)

À l'heure actuelle, cela signifie également la mobilisation et la maîtrise des nouvelles technologies par le pharmacien afin de les utiliser pour pouvoir procurer les meilleurs soins possibles à la population.

En 2015, un médicament par impression 3D a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis : le Spritam®. C'est une première et, grâce à cela, une nouvelle porte s'est ouverte pour le secteur pharmaceutique.

La thématique de ce mémoire porte sur le développement d'un nouvel outil pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. Cette approche s'inscrit dans le cadre de la médecine personnalisée qui remplacerait de manière progressive la médecine de masse.

Ce travail se compose des différents chapitres suivants :

- Le premier chapitre résume l'histoire de l'impression 3D et son utilisation dans le domaine médical.
- Le deuxième chapitre présente les différentes technologies d'impression 3D pouvant être utilisées en officine et un focus est réalisé sur l'imprimante 3D par dépôt de film fondu (FDM). Cette technique est la plus adaptée, dans un premier temps, pour l'usage officinal vu sa taille réduite et sa facilité d'utilisation comparée aux autres types d'imprimantes 3D.
- Le troisième chapitre précise les opportunités de l'utilisation de l'impression 3D par FDM dans l'industrie pharmaceutique et le milieu hospitalier.
- Le quatrième chapitre explique les atouts de l'impression 3D en officine en présentant ses progrès en matière de médecine personnalisée et sa rapidité de fabrication.
- Le cinquième chapitre décrit les difficultés de mise en place de l'impression 3D par FDM en officine telle que la législation, les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Ce mémoire se termine par des conclusions et une proposition d'une solution pouvant résoudre certaines des difficultés rencontrées.

3. Histoire de la technologie d'impression 3D

L'impression 3D est une technique de formulation permettant de fabriquer des objets couche par couche à partir du design réalisé à l'aide d'un logiciel de conception assisté par ordinateur (Alhnan *et al.*, 2016). Le premier brevet de l'impression 3D a été obtenu par un groupe composé de Jean-Claude André, Olivier de Witte, et Alain Le Méhauté le 16 juillet 1984 aux États-Unis au nom de l'entreprise CILAS ALCATEL pour l'impression par stéréolithographie (SLA) (Fabulous, 2020).

Durant la même année, une variante de la technologie fut brevetée aux États-Unis le 1er août 1984 pour la stéréolithographie (SLA) développée par Chuck Hull. La SLA consiste au durcissement de matériaux photosensibles. Celle-ci est décrite avec de plus de amples détails dans le point des différents technologies d'impression 3D (cfr. Page 8 à 19). À partir de ce brevet, la première imprimante utilisant la SLA fut produite en 1988 (Fabulous, 2020).

En 1985, une nouvelle technologie d'impression 3D fait son apparition : le frittage¹ laser sélectif (SLS) par l'entreprise DTM corp. Les radiations du laser sont utilisées pour liquéfier partiellement ou totalement, puis fusionner les poudres en couches pour ainsi obtenir une structure.

En 1988, une entreprise américaine invente une nouvelle technique d'impression 3D la fusion par déposition (FDM) par Scott Crump. Celle-ci est à l'origine des imprimantes 3D se trouvant à présent au domicile de particulier pour imprimer divers objets à partir d'image.

Ces différentes technologies d'impression 3D sont utilisées aujourd'hui dans de nombreux domaines et notamment le médical (dentisterie, bio-ingénierie, médecine, sciences pharmaceutiques). Ainsi, à partir de 2009 un ensemble de progrès et de possibilités se sont présentés afin de répondre à des besoins médicaux, tels que la production de prothèse de haute qualité à prix réduit, la réalisation d'organes pour combler le manque de disponibilité de ceux-ci.

¹ « Le frittage est un procédé de fabrication consistant à chauffer une poudre sans atteindre sa température de fusion »(Annereau *et al.*, 2021)

2.1. Les technologies d'impression 3D

2.1.1. L'impression 3D par déposition de film fondu (FDM)

Pour imprimer un médicament, l'imprimante FDM fonctionne de la manière suivante : un filament se trouvant sous forme de bobine est amené dans la tête d'impression à l'aide d'un système d'engrenage. Ensuite, ce filament est chauffé à une température de plus ou moins 220°C dans la tête d'impression. Selon le design sélectionné préalablement par l'opérateur dans le software, l'imprimante FDM dépose de manière successive des couches selon les axes X,Y et Z à l'aide d'une tête d'impression sur une plaque en verre.

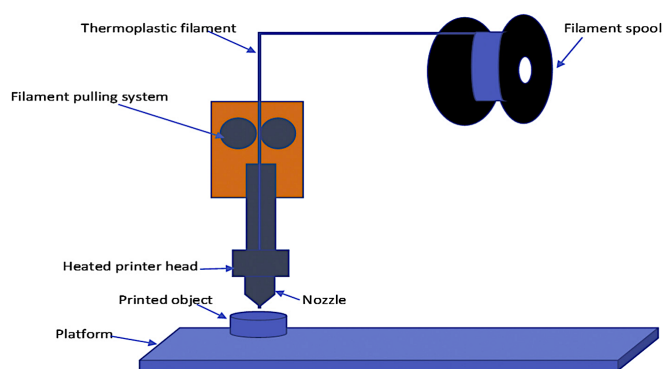


FIGURE 1 : SCHÉMA D'UNE IMPRIMANTE PAR FDM (PARULSKI ET AL., 2021)

Au fil du temps, la taille du médicament augmente à l'aide de l'axe Z donnant la hauteur tandis que la longueur et la largeur du médicament sont définies selon les axes Y et X. (Parulski *et al.*, 2021)

L'avantage de cette méthode d'impression est que l'installation ne coûte pas cher, est peu encombrante et possède une vitesse de fabrication supérieure aux préparations magistrales et officinales. Ce point est détaillé dans le point 4 page 23.

Par contre, la fabrication couche par couche peut fragiliser le médicament réalisé si la machine est peu précise. Les imprimantes 3D à utiliser auront une haute résolution afin d'éviter cette fragilité. Ainsi, le médicament possède une surface suffisamment lisse et peut également bénéficier d'une porosité plus importante si nécessaire.

Ces deux paramètres, surface lisse et porosité, sont importants puisqu'un médicament rugueux est peu agréable à avaler pour le patient et une porosité plus importante permet une vitesse de solubilisation plus rapide. Cependant, seuls les polymères peuvent être utilisés et ceux-ci

doivent résister au chauffage puisque ils sont présents dans le filament (risque de dégradation des composants dans celui-ci). Les constituants (PA et excipients) suivants sont compatibles avec des températures élevées: PEG, hydroxypropyl cellulose (HPC), Eudragit, PVP, etc. (Alhnan *et al.*, 2016).

Une liste d'excipients pouvant être utilisés par FDM est présente dans le tableau 1 en annexe.

De plus, si ce filament est composé de plusieurs PA, il faut s'assurer également que ceux-ci soient compatibles entre eux au point de vue physico-chimique pour garantir que l'effet thérapeutique désiré est conservé.

Afin d'éviter les incompatibilités physico-chimiques, plusieurs buses peuvent être utilisées avec chacune un filament de PA différent.

Avec ce système à double buses la vitesse d'impression peut être grandement accélérée (Parulski *et al.*, 2021).

Les paramètres suivants sont à prendre en compte et à améliorer afin de pouvoir implémenter l'impression 3D en officine (Parulski *et al.*, 2021) :

- Propriété physico-chimique du filament : les matériaux doivent être chauffés et donc les constituants doivent garder leur caractéristique initiale telles que la stabilité après le chauffage dans la tête d'impression et mécaniquement, leur propriété rhéologique.
- Utilisation de l'imprimante de manière optimale par le personnel.
- Qualification du personnel pour opérer l'imprimante 3D.

Le tableau ci-dessous met en évidence les atouts de l'impression 3D par FDM comparée à l'impression 2D. Cette dernière permet de produire uniquement des objets sur un plan et sans possibilité de créer d'objet ayant une hauteur.

TABLEAU 1: CARACTÉRISTIQUES D'UNE IMPRIMANTE EN 2D ET 3D (ANNEREAU ET AL., 2021)

Technique d'impression	Temps d'impression et tailles des lots de production	Accès à l'encre	Dosage maximum imprimable	Résolution minimale	Forme finale imprimable
2D	10 à 90 sec/film 15 à 32 films selon les plateaux des imprimantes et la taille des films	Possibilité de fabriquer sur site et accessoirement sous-traiter la préparation des cartouches si la stabilité est suffisante	30-50 mg	<50 µm	Film orodispersible
3D (FDM)	10 à 60 sec/comprimés selon la résolution	Sous-traitance ou bien développement de plateforme pour la fabrication de fils pharmaceutiques	Pas de limitation	50 µm	Films, comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée, comprimés multi principe

Les paramètres cités sont repris dans le diagramme ci-dessous et sont abordés en détails dans le point suivant :

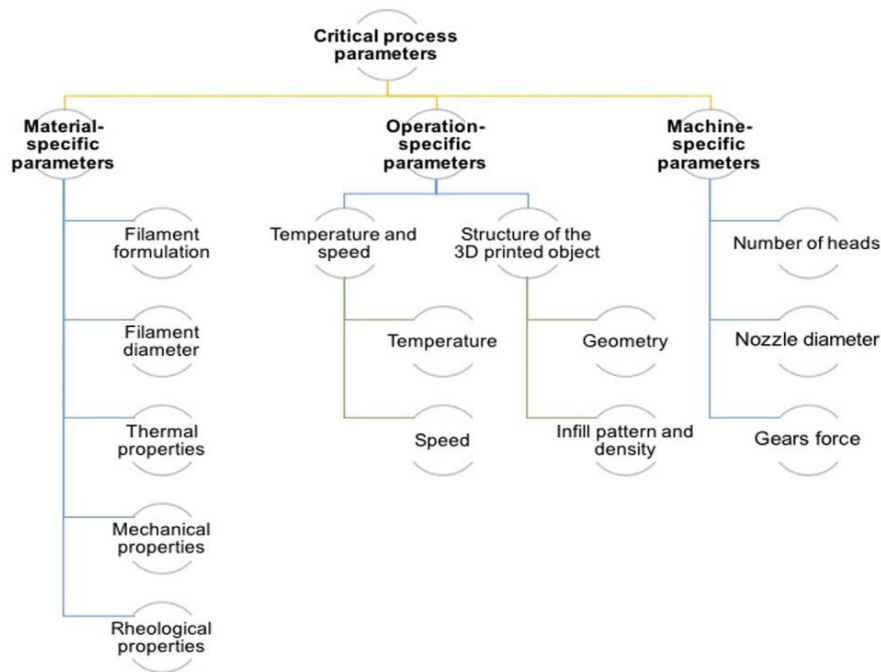


FIGURE 2 : PARAMÈTRES CRITIQUES DU PROCESSUS D'IMPRESSON TRIDIMENSIONNELLE PAR MODÉLISATION PAR DÉPÔT DE MATIÈRE FONDUE (FDM) (PARULSKI ET AL., 2021)

2.1.1.1. Réalisation du filament pour imprimante 3D par FDM

Pour réaliser un filament, il est possible de recourir à la méthode utilisant le principe d'extrusion à chaud (HME) (Académie nationale de Pharmacie, 2016). Celle-ci consiste à former des filaments à partir de polymères et de PA chauffés au-delà de leur température vitreuse². Cette manipulation s'effectue dans deux compartiments chauffants, un pour le PA et l'autre pour l'excipient. Lorsqu'ils ont atteint cette température vitreuse les deux compartiments sont mélangés à l'aide d'une vis pour obtenir un mélange homogène au niveau moléculaire des deux constituants. Ensuite, ce mélange obtenu est forcé de passer au travers d'un trou ayant un diamètre bien défini pour obtenir un filament qui sera séché.

²« une température à laquelle les matières amorphes passent de l'état vitreux/rigide à l'état caoutchouteux » (Protolabs, 2022)

La formulation du filament est l'étape limitante et la plus importante car, si celui-ci ne peut pas être formé, il faut abandonner l'utilisation de la FDM. Pour obtenir un filament de qualité, cinq paramètres sont à prendre en compte : sa formulation, son diamètre ainsi que ses propriétés thermiques, mécaniques et rhéologiques.

Les excipients utilisés consistent en un ensemble de polymères, de plastifiant et de lubrifiant. Ils permettent une diminution du risque de dégradation du filament et permet l'obtention d'un médicament moins friable (Alhnan *et al.*, 2016).

Pour ce faire, différents tests sont réalisés afin de vérifier la miscibilité de l'ensemble des composants du filament et de s'assurer qu'ils peuvent être mélangés entre eux sans incompatibilité physico-chimique.

Pour vérifier la compatibilité des composants, une étude de solubilité est réalisée. Ce contrôle consiste en un test de calorimétrie différentielle à balayage et un test mesurant la température de transition vitreuse. Si on obtient une transition vitreuse, cela signifie que les deux composantes sont miscibles (Food and Drug Administration, 2017).

Pour vérifier la solubilité, une méthode alternative consiste en un calcul des paramètres de solubilité. Il s'agit de la méthode de contribution de groupe de Van Krevelen et Hoftyzer (Food and Drug Administration, 2017).

En plus de la solubilité des composants, ceux-ci doivent être répartis de manière homogène à l'intérieur du filament pour garantir la quantité de PA du médicament fabriqué et ainsi garantir l'effet thérapeutique.

Comme expliqué dans le fonctionnement d'une imprimante 3D par FDM, les composants du filament doivent résister à des températures élevées et variables selon leur composition.

Le filament doit avoir un diamètre précis, ni un diamètre trop petit, ni trop grand. Si le diamètre est trop petit le filament sera fragile. Si le diamètre est trop grand, il peut induire un blocage dans la tête d'impression.

Le dernier paramètre que doit posséder le filament est une certaine résistance mécanique afin qu'il ne se dégrade pas dans l'engrenage amenant le filament dans la tête d'impression comme illustré dans le schéma ci-dessous.

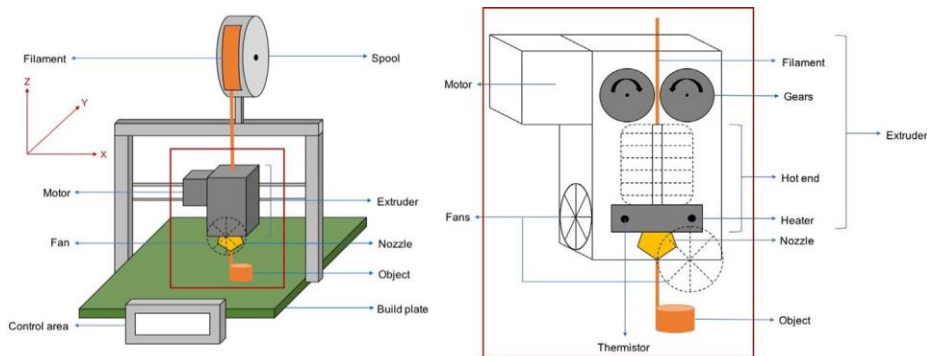


FIGURE 3 : ILLUSTRATION D'UNE IMPRIMANTE FDM ET DE LA TÊTE D'IMPRESSION (PARULSKI ET AL., 2021)

L'incorporation du PA dans le filament peut être réalisée de deux manières différentes :

- 1) La première méthode pour obtenir un filament constitué de PA et d'excipient consiste à placer un filament sans PA dans un solvant organique saturé pendant 24 heures. Le filament se concentre en PA à l'aide du principe de gradient du solvant saturé en PA au filament non concentré en PA jusqu'à obtenir un équilibre de concentration entre les deux compartiments. Enfin, le filament est séché pour obtenir le produit final.

Cette méthode possède une limite, le filament ne peut être concentré en grande quantité de PA (<2%) car elle dépend de la solubilité du PA dans le solvant organique utilisé. De plus, il y a un risque de dégradation du PA due à la longue période où il se trouve dans le solvant organique ou tout autre solvant (permettant la solubilisation du PA dans le filament et de permettre le principe de diffusion passive) utilisé selon la nature du PA. Il ne doit pas dégrader le filament et cela réduit le nombre de solvants pouvant être utilisés (Food and Drug Administration 2017).

2) La deuxième méthode est l'extrusion à chaud (cfr. point 2.1.1.1. page 11)

Ce procédé HME peut provoquer la dégradation des principes actifs (PA) en raison de l'utilisation de hautes températures. C'est pourquoi, seuls les PA non thermosensibles peuvent être utilisés pour l'HME (Alhnan et al., 2016).

Par ailleurs, le diamètre de la buse peut également être adapté pour varier le remplissage/surface de dépôt. Avec une buse de faible diamètre, le collage résiste à de plus hauts niveaux de compression mais, à moins de porosité à la surface, cela diminue la vitesse de dissolution du PA contenu dans le médicament et diminue l'effet thérapeutique (Alhnan *et al.*, 2016).

Cette combinaison permet également de créer à l'intérieur du médicament différents compartiments avec un PA différent. Grâce à ce compartimentage, la prise d'un seul médicament devient possible.

2.1.1.2. Excipients utilisés dans la formation du filament

Comme précisé plus haut, les excipients utilisés pour la FDM doivent être thermo-compatibles et aussi compatibles avec les principes actifs utilisés. En utilisant deux buses d'impression, il est possible d'éviter ce problème de non compatibilité entre eux.

Ci-dessous, vous trouverez une liste d'excipients pouvant être utilisés :

TABLEAU 2 : LISTE DES EXCIPIENTS UTILISÉS POUR L'IMPRESSION 3D PAR FDM (PARULSKI ET AL., 2021)

Polymer	State
Butylated methacrylate copolymer (Eudragit® E) [19,27,28]	Amorphous [66]
Ethylated acrylate copolymer (Eudragit® RL and RS) [27,46]	Amorphous [66]
Ethylcellulose (EC) [47]	Amorphous [66]
Hydroxypropyl cellulose (HPC) [47]	Semi-crystalline [77]
Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) [47,48]	Amorphous [48,66]
Hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS) [41]	Amorphous [66]
Methylated acrylate copolymer (Eudragit® L) [73]	Amorphous [66]
Poloxamer 407[49]	Semi-crystalline [78]
Polyethylene glycol (PEG) [49,56]	Semi-crystalline [19]
Polyethylene oxide (PEO) [50,56]	Semi-crystalline [19]
Polylactic acid (PLA) [51]	Semi-crystalline [45]
Polyvinylalcohol (PVA) [19,52-56]	Semi-crystalline [19]
Polyvinyl caprolactam – polyvinyl acetate – polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus®) [19,47]	Amorphous [19]
Polyvinylpyrrolidone (PVP) [49,57]	Amorphous [66]
Polyvinylpyrrolidone – polyvinylacetate copolymer [49,57]	Amorphous [66]
Thermoplastic polyurethanes (TPU) [58]	Semi-crystalline [79]

2.1.1.3. Design du médicament par impression 3D

La FDM permet de remplir l'intérieur du médicament en utilisant différents motifs pour modifier la quantité de principes actifs (PA) présents dans le médicament. Selon le design réalisé, la dose en PA varie et ainsi la posologie peut être adaptée à chaque personne selon leurs besoins. Par exemple, le design peut être en forme de nid d'abeille, en diamant, en croix, etc.

Il faut savoir que, selon le pourcentage de remplissage, la résistance à la compression du comprimé est modifiée. Si elle est élevée, le comprimé résiste beaucoup plus à la compression mais se dissout moins rapidement dans le milieu de dissolution et inversement.

Par ailleurs, grâce au design, les chercheurs peuvent modifier la cinétique de libération du PA. Si le médicament est peu rempli, la vitesse de dissolution augmente permettant ainsi un effet

thérapeutique plus rapide ou une libération prolongée au cours de la journée si le médicament est plus rempli.

Les couches ne doivent pas être constamment présentes sur les côtés. Il faut laisser des mini porosités pour que le paterne interne soit en contact avec le liquide de dissolution. Ainsi, si le pourcentage de remplissage du médicament est élevé, les côtés du comprimé présentent peu de porosités et inversement. De ce fait, le milieu de dissolution ne peut entrer dans le médicament et être en contact avec le PA, ce qui diminue la vitesse de dissolution car la surface de contact entre les deux est faible. La cinétique de libération ne peut être modifiée si la porosité des surfaces est insuffisante (Sadia *et al.*, 2016; Parulski *et al.*, 2021).

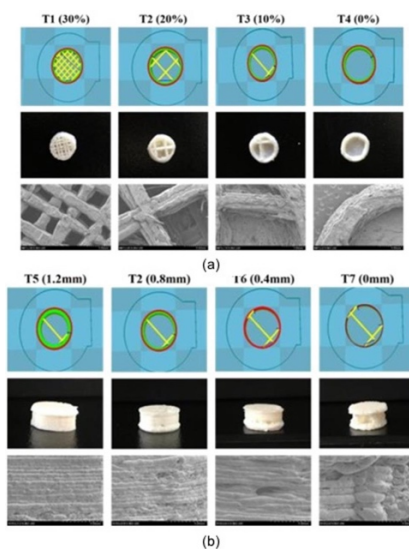


FIGURE 4 : DIFFÉRENTS TYPES DE COMPARTIMENT À L'INTÉRIEUR D'UN COMPRIMÉ (PARULSKI ET AL., 2021)

Le tableau 2 dans les annexes décrit l'ensemble des formes pharmaceutiques pouvant être réalisées par FDM.

2.1.2. L'impression 3D par stéréolithographie (SLA)

L'impression 3D par stéréolithographie permet le durcissement des matériaux photosensibles à l'aide de la photopolymérisation pour produire un objet en 3D. Le durcissement des polymères est généralement effectué à l'aide de lumière ultraviolette ou à l'aide d'une technique de projection de lumière numérique. La technique SLA utilise un dispositif de miroir numérique

pour initier une réaction chimique dans le photopolymère provoquant la gélification de la zone exposée. Ce processus est répété couche après couche pour générer les différentes parties de l'objet.

Une étape supplémentaire en post-impression est nécessaire pour polymériser et permettre l'association des dernières parties non encore durcies par la photopolymérisation.

Il faut donc utiliser des polymères sensibles à la lumière pour pouvoir obtenir des objets (Alhnan *et al.*, 2016).

Cette technologie d'impression utilise un laser pour transformer la résine liquide en matière solide grâce à la photopolymérisation³.

Elle permet une grande résolution et une grande précision. Les bords des médicaments sont peu rugueux ainsi plus agréables pour le patient. Cependant, les matériaux utilisés sont généralement cancérigènes et des tests supplémentaires s'imposent.

2.1.3. L'impression 3D par frittage laser sélectif (SLS)

Cette technologie d'impression 3D est similaire à l'impression 3D de poudre (PB) mais elle utilise les radiations du laser pour fusionner la poudre. Il s'agit d'une fusion des poudres couche par couche, similaire à la déposition de film fondu où l'objet sera produit couche par couche.

Les poudres n'ayant pas été frittées par le laser ne font pas partie de l'objet final étant donné qu'elles ne sont pas mises au contact avec les radiations du laser.

La SLS est plutôt utilisée pour les métaux (Alhnan *et al.*, 2016).

2.1.4. L'impression 3D par powder binding (PB)

L'impression PB est similaire à l'impression 3D SLS puisque l'objet est imprimé par plusieurs couches de poudre fusionnées successivement. Avec cette méthode, la fusion n'est pas réalisée par frittage au laser mais des gouttes de solvant permettent la liaison entre les poudres. Elles

³ « procédé de développement photographique non argentique qui fait appel à des polymères photosensibles que la transformation par irradiation rend insolubles » (Cordialis, 2022)

sont projetées par une tête d'impression de type jet d'encre ou de type piézoélectrique⁴ (Alhnan *et al.*, 2016).

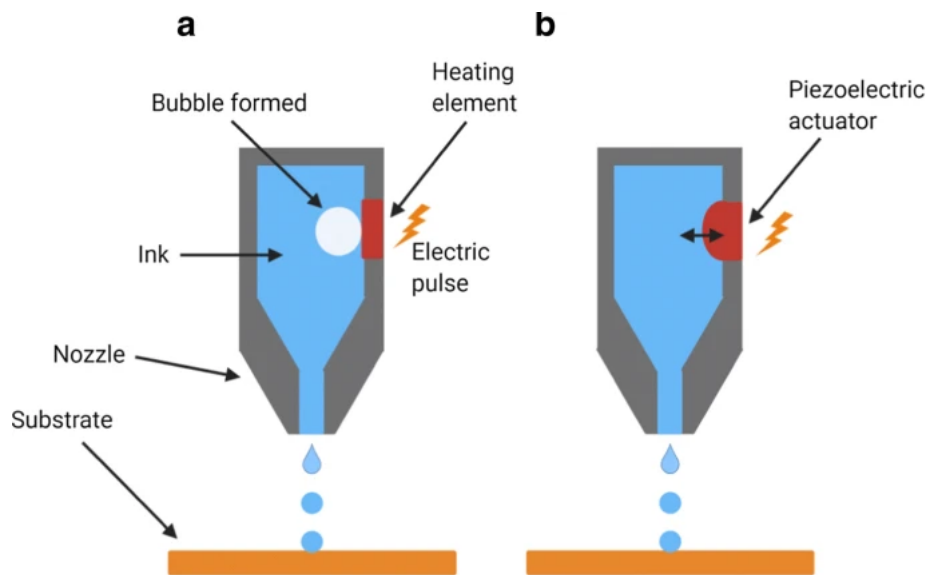


FIGURE 5 : SCHÉMA TÊTE D'IMPRESSON PAR JET D'ENCRE THERMIQUE EN A ET EN B PAR EFFET PIÉZOÉLECTRIQUE(VAZ AND KUMAR, 2021)

L'impression par PB est utilisée pour l'impression de tissus organiques et dans le domaine pharmaceutique. Elle permet la fabrication d'implants et de formes orales en distribuant une fine couche de poudre. La cohésion entre celles-ci est réalisée avec des gouttes de solvant à partir d'une tête d'impression thermique ou par effet piézoélectrique. Elle permet d'avoir une grande porosité au sein du comprimé permettant de cette manière une augmentation de la solubilité du PA (Vaz and Kumar, 2021).

Elle est principalement utilisée pour la fabrication de tablettes, de comprimés à libération rapide dans le domaine pharmaceutique.

2.1.5. L'impression 3D par polymérisation à deux photons (TPP)

Ce type d'impression est similaire à la photopolymérisation des résines (SLA) mais utilise des impulsions à laser femtosecondes ultracourtes dans le proche infrarouge pour solidifier la résine et ainsi réaliser des réseaux de micro-aiguilles de polymères (Cordeiro *et al.*, 2020).

⁴ « Lorsqu'une tension est appliquée sur cet élément, il se déforme et génère des ondes de pression conduisant à l'éjection du fluide » (Annereau *et al.*, 2021).

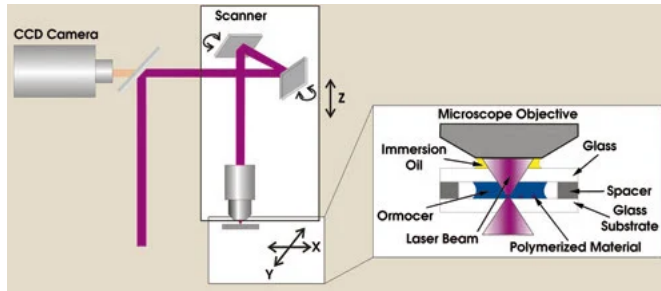


FIGURE 6 : SCHÉMA D'UNE IMPRIMANTE PAR PHOTOPOLYMÉRISATION À DOUBLE PHOTONS (EV, 2012)

Ces moules sont obtenus à partir des matrices en métal ou en silicium fabriqués à l'aide de lithographie, gravure ou de laser. Les matrices sont le plus souvent obtenues par frittage sélectif au laser (Cordeiro *et al.*, 2020).

La TPP a un meilleur contrôle de la géométrie, ainsi qu'une haute résolution, réduisant les coûts d'équipement, d'installation et de maintenance par rapport à d'autres technologies d'impression (Cordeiro *et al.*, 2020).

L'impression par TPP est surtout utilisée pour fabriquer des objets à l'échelle micro ou nanométrique telles que des matrices de polymères. Cependant, ces matrices ne sont pas adaptées pour réaliser des réseaux complexes de polymères.

3. Les opportunités de l'impression 3D par FDM dans le domaine industriel et hospitalier

L'impression 3D par FDM suscite l'intérêt de l'industrie pharmaceutique et du secteur hospitalier. Ils investissent dans le développement de cette technologie en raison des opportunités qui se profilent.

En effet, l'industrie pharmaceutique sera le fournisseur des filaments d'impression pour les futures imprimantes 3D en officine et commercialisera les médicaments qu'elle aura produits elle-même avec cette technologie.

De leur côté, les hôpitaux pourront utiliser ces imprimantes comme en officine et auront la possibilité de réaliser des formes pharmaceutiques spécifiques à leurs domaines ainsi que des futures prothèses.

L'impression 3D par FDM a permis de développer de nombreuses innovations en hôpital et en industrie pharmaceutique.

3.1. Intérêts dans le domaine hospitalier :

Depuis la crise COVID-19, les hôpitaux ont produit grâce à l'impression 3D des équipements (par exemple des machines d'assistance respiratoire), des préparations pharmaceutiques et des prothèses.

En utilisant cette technologie, les hôpitaux pourraient avoir une meilleure efficacité thérapeutique et offrir une sécurité plus importante du médicament en comparaison aux préparations magistrales classiques utilisées auparavant. « Cela représente un avantage important, notamment pour la pédiatrie et pour la gériatrie, car de nombreuses préparations ne sont pas adaptées au point de vue de la posologie dans ces spécialités » (Annereau *et al.*, 2021).

Par ailleurs, en utilisant l'impression 3D, des comprimés ont pu être réalisés dans de courts délais selon le type d'imprimantes, le nombre de buses d'impression et la complexité de la forme pharmaceutique.

Les médicaments réalisés par impression 3D sont classés en préparation magistrale pouvant être fabriquée si aucune autre spécialité n'est accessible (pas d'AMM) selon l'ANSM (Autorité

Nationale de Sécurité du Médicament). Le fait d'être fabriqués sur le site, représente une sécurité et permet d'assurer le suivi du traitement même en cas de pénurie.

3.2. Intérêts dans le milieu industriel

Les industries pharmaceutiques sont fort intéressées par cette technologie puisqu'elles pourront proposer de nouveaux médicaments avec des avantages tels que la modification du profil de pharmacocinétique⁵, l'adaptation également de la posologie de PA présente dans la forme pharmaceutique. De plus, elle permet d'élargir l'accès des médicaments à de nouvelles populations (pédiatrie, gériatrie, femme enceinte) pour lesquelles il n'y avait que peu de recherches dans les maladies les touchant.

En Europe, les médicaments réalisés par impression 3D sont classés dans la catégorie des médicaments de thérapie innovante (MTI) selon le règlement européen n° 1394/2007. Ils n'ont pas encore de classe médicamenteuse et il n'y a toujours pas eu de directive émise par l'Union Européenne (UE) pour la régulation de l'impression 3D. Les États Unis possèdent déjà de nombreux standards sur les différentes techniques d'impression 3D.

À ce jour, seuls les États-Unis ont un médicament ayant obtenu une AMM par la FDA, le Spritam®. Celui-ci a été réalisé par la firme Aprelia Pharmaceuticals en utilisant la technologie zipdose (Aprelia Pharmaceuticals, 2022).

Cette forme pharmaceutique réalisée par impression 3D présente l'avantage d'une désintégration rapide du PA (levetiracetam) en moins de dix secondes pour une dose de 1000mg.

⁵ L'étude du devenir du médicament dans le corps

3.3. Centres d'impression 3D

Une autre option serait la mise en place de centres d'impression 3D et cette piste a suscité des avis favorables d'experts interrogés lors d'une étude par rapport à cette idée (Parulski *et al.*, 2021) :

- Premièrement, ce type de centres éviterait les coûts de formation des employés des officines pour l'utilisation de ces machines en vue d'assurer la qualité du médicament imprimé.
- Deuxièmement, les délais d'attente seraient réduits pour le patient devant recevoir son traitement. Il est important de noter qu'une personne devant recevoir, par exemple, son anti hypertenseur et son anti agrégeant plaquettaire ne peut pas s'en passer pendant plusieurs jours, sans quoi celle-ci sera hospitalisée.

Cependant, l'industrie pharmaceutique s'oppose à la création de ces centres par crainte de perdre leur monopole en tant que détenteur unique de la fabrication de ces nouveaux médicaments par imprimantes 3D. La perte du monopole par l'industrie aurait un impact économique négatif important. En conséquence, elle ralentira toutes les procédures d'accès et de développement d'imprimantes 3D adaptés pour l'officine et ces centres d'impression.

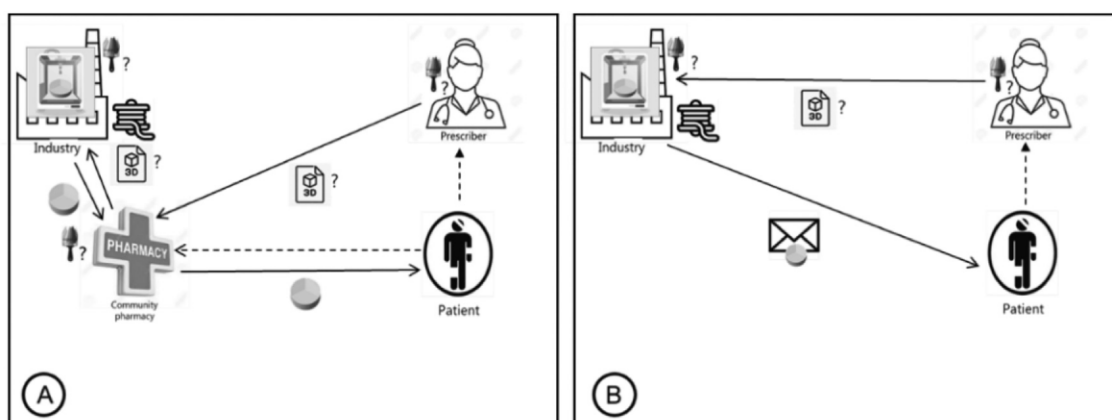


FIGURE 7: SCÉNARIO DE L'INDUSTRIE (A) AVEC ET (B) SANS PARTICIPATION À LA PHARMACIE. EN CAS D'HOSPITALISATION DU PATIENT, LA PHARMACIE DE L'HÔPITAL SERA IMPLIQUÉE DANS LE SCÉNARIO I (BEER ET AL., 2021)

Cette figure ci-dessus illustre les étapes nécessaires pour recevoir une boîte de médicaments selon deux scénarios. Suite à la modification de la posologie par le médecin, l'industrie doit modifier sa ligne de production afin de produire ce médicament à la posologie indiquée. Cela génère une augmentation du temps nécessaire pour la production. La mise en place de l'impression 3D en officine permet de réduire ce délai et d'adapter directement la posologie.

La mise à disposition d'imprimante 3D chez les patient est improbable. Ceux-ci seraient responsables de la qualité finale du produit, de la bonne utilisation de l'imprimante 3D avec des risques de mauvais dosages. Les risques encourus seraient élevés selon le type de traitement.

De plus, la probabilité d'aggraver leurs conditions de santé serait élevée. Le coût que représente l'installation est trop élevé pour la majorité des médicaments que prendra le patient. C'est pourquoi, elles doivent être utilisées par du personnel formé (Beer *et al.*, 2021).

4. Intérêts de l'utilisation de l'impression 3D en officine

L'impression 3D en officine apporte de nombreuses solutions à certains problèmes existant à l'heure actuelle comme le problème d'adhésion aux traitements, la polymédication, le manque d'observance pouvant engendrer une augmentation des interactions médicamenteuses et le manque d'efficacité des traitements dû à une mauvaise posologie.

Tous ces avantages sont décrits dans les points suivants.

4.1. Vers une médecine personnalisée

La médecine personnalisée est une approche médicale dont le but est de prescrire un traitement personnalisé à chaque patient en prenant en compte ses antécédents, ses traitements, ses comorbidités et son mode de vie afin de lui procurer le meilleur traitement possible tout en réduisant les effets indésirables (Eupati, 2022).

L'utilisation de l'impression 3D rend possible l'amélioration de l'adhésion thérapeutique du patient en proposant une médecine personnalisée. La posologie peut être adaptée à l'aide du software de manière très précise en modifiant la quantité de PA dans le médicament.

En effet, l'impression 3D par FDM permet d'avoir un dosage en PA de manière très précise. C'est un atout majeur pour le pharmacien d'officine car, lorsqu'il doit réaliser des préparations magistrales ou officinales dans lesquelles la quantité unitaire des PA est $\leq 10\text{mg}$, il est nécessaire de faire un surdosage de 5% pour s'assurer d'avoir le bon dosage. Or, cette mesure n'est pas suffisante pour garantir la posologie adéquate.

Un test réalisé en 2016 chez des pharmaciens volontaires par l'Association des Pharmaciens Belges a démontré que les triturations à base de corticostéroïdes étaient plus difficiles à réaliser correctement en raison de la perte de PA et cela pouvait engendrer une mauvaise posologie réelle car la quantité de PA n'était pas comprise entre 90 et 110% de la quantité théorique (APB, 2018).

En réalisant un design unique pour le PA, il est possible de modifier le profil de libération du PA ainsi que la quantité de PA présente dans la forme pharmaceutique. À titre d'illustration, pour les patients ayant des douleurs chroniques, l'impression 3D permet de libérer le PA de manière prolongée pour soulager le patient durant toute la journée sans provoquer de surdosage ou un sous-dosage au cours du temps.

Par exemple, à l'aide de cette technologie, il est possible d'assurer un sevrage optimal des benzodiazépines en diminuant de manière très précise la quantité de PA dans le médicament et ainsi d'éviter les effets indésirables du sevrage tels que l'anxiété et l'insomnie.

Par ailleurs, en utilisant une imprimante 3D, des subdivisions spécifiques à chaque PA peuvent être réalisées au sein même du médicament et cela peut ainsi éviter des contre-indications physico-chimiques entre celles-ci comme dans les préparations magistrales. En effet, il est possible d'obtenir un médicament composé de plusieurs PA ne nécessitant plus qu'une prise (Annereau *et al.*, 2021).

Le dosage peut aussi être adapté selon le patient. Par exemple, des formes pharmaceutiques de cinétique d'ordre 0 peuvent être réalisées : libération continue du PA permettant de maintenir la concentration optimale dans la fenêtre thérapeutique durant toute la journée alors qu'une cinétique d'ordre 1 la vitesse d'absorption est lente puis rapide jusqu'à atteindre un maximum puis suit une phase d'élimination (Le Manuel numérique max - Belin Education, 2020).

De plus, la quantité présente à l'intérieur du médicament peut être adaptée spécifiquement à n'importe quelle population, telle que les enfants, les personnes âgées, les personnes en surpoids et les femmes enceintes. Ces populations ont souvent représenté un défi majeur car les

doses de PA ne sont pas les mêmes que pour un adulte standard et elles sont peu représentées dans les essais cliniques.

Il ne suffit pas de réduire la dose ou l'augmenter car tous les paramètres de pharmacocinétique sont différents : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination sont impactées par l'âge et la condition physique du patient.

À cause de cela, les posologies ne sont pas adaptées. Les effets indésirables spécifiques à ces populations sont également non connus lors de l'AMM.

4.2. Amélioration de la pharmacocinétique des PA

Les nouveaux PA sont souvent peu solubles ou peu lipophiles engendrant une faible biodisponibilité⁶. Les molécules sont ainsi peu disponibles / présentes en faible concentration au niveau des récepteurs où ils exercent leurs activités thérapeutiques.

Les molécules peu solubles en milieu aqueux sont présentes en faible concentration dans le liquide gastrique où le médicament se désagrège puis se dissout. Si le PA ne se dissout pas, il y a une faible concentration de PA pouvant être disponible au niveau des récepteurs.

Si elles n'interagissent pas avec ceux-ci, les effets thérapeutiques ne peuvent être obtenus. Le patient se retrouve dans l'obligation de multiplier les prises par jour de ses médicaments. L'observance est réduite puisque le patient doit penser à prendre le médicament à des intervalles réguliers pour obtenir l'activité thérapeutique désirée.

Dans les faits, le suivi des recommandations est rare. Comme l'indique l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 50% des gens ayant un traitement à long terme ne le suivent pas correctement (Sabaté and World Health Organization, 2003). C'est pourquoi des méthodes de formulation permettant d'améliorer la solubilité du PA ont un grand intérêt thérapeutique.

Ces PA peu solubles peuvent être très lipophiles ou peu lipophiles. Si ils sont très lipophiles, le seul paramètre à améliorer sera sa solubilité en milieu aqueux comme indiqué dans l'équation de Noyes-Whitney (Lechanteur, 2020) :

⁶ «C'est la fraction de la dose administrée qui arrive de manière inchangée dans la circulation sanguine et la vitesse à laquelle se réalise ce processus ».(Lechanteur, 2020)

$$\frac{dm}{dt} = A \cdot \left(\frac{D}{h} \right) \cdot (C_s - C)$$

- « dm/dt = vitesse de dissolution de la forme solide
- A = surface d'échange (cm²) disponible entre le PA non dissout et le solvant
- D = coefficient de diffusion du PA dissout dans le solvant (change en fonction de la viscosité du solvant)
- h = épaisseur de la couche de diffusion stationnaire (=solution saturée en PA dissout) autour de la forme solide □ si milieu agité, couche h diminue, vitesse de dissolution augmente
- C_s = concentration en PA dans la couche de solvant qui entoure le PA solide non dissout (proche de la concentration à saturation)
- C_t = concentration en PA dissous en temps t dans le volume total de solvant
- $C_s - C_t$ = gradient de concentration entre la couche de diffusion et le reste de la solution » (Lechanteur, 2020)

Ces PA étant peu solubles mais lipophiles sont classés en BCS 2, tandis que ceux étant peu solubles et peu lipophiles sont classés en BCS 4 comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

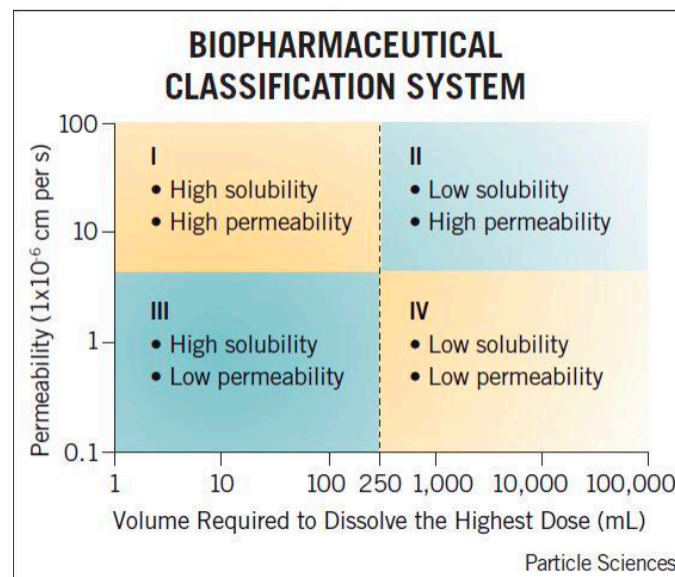


FIGURE 8: BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM (LECHANTEUR, 2020)

Les PA solubles mais peu lipophiles font partie de la classe BCS 3 et présentent également des difficultés pour obtenir la concentration suffisante au niveau des récepteurs pour avoir l'effet thérapeutique. Dans ce cas-ci, ils se dissolvent peu mais diffusent aisément au travers de la membrane et atteignent ainsi leurs récepteurs, mais la concentration n'est pas suffisante pour avoir l'effet thérapeutique désiré.

C'est la raison pour laquelle l'utilisation de l'impression 3D apporte un intérêt. A l'aide du filament réalisé par HME, cette technologie améliore la solubilité aqueuse des PA de classe BCS2 en produisant une dispersion solide amorphe grâce à l'amorphisation produite par HME.

La dispersion solide amorphe obtenue augmente la solubilité de ses PA peu solubles en milieu aqueux en diminuant la cohésion initiale de la structure du PA et ainsi augmente la surface de contact avec le milieu de dissolution.

En optimisant le design des médicaments, les profils de dissolution seront adaptés à la pathologie et aux besoins du patient.

4.3. Nouvelle forme pharmaceutique disponible pour l'officine

L'implémentation d'imprimante 3D en officine permet d'ajouter de nouvelles formes pharmaceutiques, telles que les comprimés, les implants.

Le comprimé est une forme pharmaceutique qui ne peut être réalisée qu'en milieu industriel vu le procédé de fabrication nécessitant de nombreux appareils différents, volumineux et la présence de techniciens qualifiés pour les utiliser. A l'aide de l'impression 3D, le pharmacien d'officine a accès à un équipement de taille réduite et facilement utilisable.

Il y a aussi la possibilité d'imprimer des implants contenant le PA libéré de manière prolongée. Ce procédé est par exemple utilisé dans les implants contraceptifs pour les femmes (Shaqour *et al.*, 2020).

Par ailleurs, la mise à la disposition des comprimés au patient permettra de mettre en forme des PA n'ayant jamais pu être vendus sous cette forme alors qu'elle facilite la prise et la compliance du patient (Annereau *et al.*, 2021).

L'ajout de comprimés et d'implants à l'arsenal du pharmacien d'officine offre une plus grande possibilité d'adapter le traitement du patient. Le comprimé est facile à prendre, avec la possibilité de modifier le profil de pharmacocinétique selon les besoins du patient et de sa pathologie et de combiner plusieurs PA en un seul comprimé comme expliqué au point précédent.

Enfin, les comprimés et les implants ont une durée de conservation, bien supérieure à celle d'une crème et d'une solution dont la durée est souvent limitée à 2 mois, alors qu'un comprimé peut être utilisé pendant plus de 3 ans sans risque de perte d'activité thérapeutique.

4.4. Rapidité de fabrication

La vitesse d'impression d'un comprimé dépend de la résolution, du type d'imprimante, du nombre de buses. En général, le temps d'impression d'un comprimé est compris entre 2 et 4 minutes mais, avec plusieurs buses, on peut rapidement réaliser une boîte de comprimés par rapport à une préparation magistrale (Annereau *et al.*, 2021; Parulski *et al.*, 2022).

Cette vitesse permet également de délivrer rapidement le médicament au patient. En cas de modification de la posologie, (par exemple diminuer les doses de benzodiazépines au fur et à mesure) cela peut être réalisé rapidement sans devoir attendre la commande de benzodiazépines à moindre dose.

Ce gain de temps optimise le travail du pharmacien en officine : il réalise davantage de préparations et il s'octroie du temps pour se concentrer sur d'autres tâches, par exemple sur la vérification des ordonnances et des schémas de traitement.

La mise en place d'imprimante 3D en officine impacte également le rôle et les tâches des assistants. En effet, ils pourront se concentrer sur la prise en charge des patients de manière plus importante qu'auparavant.

5. Difficultés pour l'implémentation des imprimantes 3D en officine

Avant d'arriver à l'implémentation des imprimantes 3D en officine, de nombreux paramètres sont à résoudre tant dans le monde industriel qu'au niveau officinal.

5.1. Réglementation concernant les imprimantes 3D par FDM

Un ensemble de lois et de directives⁷ doivent être rédigées, approuvées par les différents pays européens. Les directives devront être retranscrites dans le système législatif de chaque pays

⁷ Directive : « c'est une retranscription au niveau national d'une idée que l'Union Européenne (UE) à l'aide des outils juridiques de chacun des pays faisant partie de l'UE » (Union Européenne, 2022)

membre de l'UE. A noter qu'après un délai de 7 ans, une loi est applicable à tous, sans retranscription de la directive.

De plus, ces lois devront être flexibles car il y a plusieurs possibilités d'additive manufacturing (AM), la concentration en PA est constamment modifiée.

5.2. Contrôle de qualité

Des protocoles et des règles doivent être établies afin de contrôler et de garantir la qualité du produit fini, des matières premières et des produits intermédiaires (filament). Des pistes pour cette problématique, proposées par la FDA et l'EMA, pourront être utilisées de manière transitoire en attendant que des directives de l'Union Européenne soient disponibles.

La répétabilité est mise en question pour les imprimantes utilisant des buses en raison d'un risque d'imperfection, de face rugueuse, etc. De même, les étapes de séchage et la vitesse de celui-ci peut influencer la qualité du comprimé mais la FDM permet de produire des formes très résistantes et avec une grande précision. La qualité est garantie et supérieure à ce qu'un pharmacien ou assistant peut réaliser vu la précision de la machine.

Il faut également valider l'imprimante 3D pour garantir la qualité d'impression.

5.2.1. Étape de validation d'un appareillage

Le schéma ci-dessous permet d'identifier les différentes étapes de validation qui seront également établies pour l'impression 3D en officine. Les idées principales sont détaillées pour chacune des cases ainsi que le type de tests pour vérifier la validité.

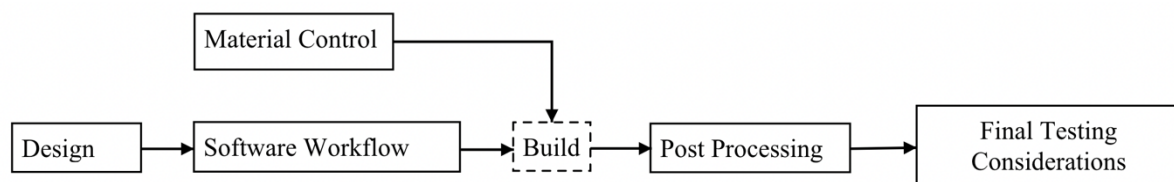


FIGURE 9: ORGANIGRAMME DU PROCESSUS D'AM (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017)

L'intérêt de la standardisation est de fabriquer des médicaments de très haute qualité afin d'assurer la sécurité du patient, de garantir l'efficacité thérapeutique et de comprendre la cause

d'une déviation⁸ si celle-ci apparaît. Ce type problème peut être dû à une erreur apparue dans les étapes précédentes de fabrication.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ne sont pas définies puisqu'il n'existe pas le moindre standard établi mais une partie des BPF sont déjà valides vu que les filaments utilisés pour l'impression 3D sont fabriqués en industrie. Les pharmaciens d'officine ou des centres spécialisés devront également être formés aux BPF.

En cas d'erreur ou de médicament non conforme, la responsabilité doit être clarifiée entre les acteurs impliqués dans le processus.

Plusieurs composants de l'impression 3D peuvent être à l'origine d'un défaut de qualité pour un médicament et ceux-ci sont sous la responsabilité de différents acteurs : l'opérateur (pharmacien), le filament, la machine, la calibration, le logiciel réalisant le design des médicaments, le médecin prescripteur et le fournisseur.

C'est pourquoi travailler dans un cycle fermé permet de définir la responsabilité de chacun et de réduire la probabilité de déviation lors de la production du médicament.

Le problème vient du fait que les méthodes de fabrication ne sont pas validées, ni standardisées par la FDA ou par l'EMA. « Les différentes étapes de la préparation doivent l'être telles que la production des matières premières, le contrôle du design des produits 3D, la validation de la manufacture, le logiciel utilisé et le produit fini. » (Magistrelli, 2016)

L'EMA permet pour les thérapies avancées (ATMP) de fabriquer des médicaments personnalisés ; ils sont classés dans les MIT. Cela peut servir de base pour établir un cadre de régulation pour ces aspects : la conception, les besoins industriels, la qualité des pièces fabriquées, la sécurité, l'éducation et le contrôle de qualité du produit fini (Food and Drug Administration, 2017).

Un autre paramètre à prendre en compte est la protection de la propriété intellectuelle.

⁸ « Une déviation qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle ». (Soudant-Depelchin, 2012)

5.3. Propriété intellectuelle

Ce point important devra également être établi puisque la protection et la garantie de l'innovation /du développement dépend de la capacité de protéger les DPI. Une des craintes des industries est le piratage des imprimantes 3D et donc que des concurrents aient accès à des données sensibles (par exemple le design du comprimé).

L'obtention de brevet en Europe et les délais pour l'obtention sont plus élevés et plus longs que dans d'autres pays, comme les États-Unis.

Les fichiers et les données en format électronique augmentent la difficulté à les protéger des concurrents qui pourraient les utiliser pour produire leurs propres médicaments.

De nouveau, la standardisation est nécessaire afin d'empêcher les barrières mises en place par les industries et de définir clairement ce qui est autorisé ou non par la législation.

5.4. Prix des différents types d'imprimantes 3D

TABLEAU 3 : PRIX DES IMPRIMANTES 3D (FILAMENT2PRINT, 2020)

/	Dépôt de Filament Fondu (FDM)	Stéréolithographie (SLA)	Frittage Laser Sélectif (SLS)
Coûts d'équipement	Le prix des appareils de bureau démarre à 880€	Le prix des imprimantes de bureau démarre à 3500€	Uniquement en industriel entre 18500€ et 100000€

Le prix des imprimantes 3D sera certainement plus élevé pour l'utilisation en officine puisque la résolution doit être plus importante et plus précise au risque d'avoir des posologies non adaptées et dangereuses pour la santé des patients. Le coût sera plus élevé au début en raison de l'émergence de cette nouvelle technologie, pour se démocratiser par la suite.

Le prix des filaments pour les FDM est également à prendre en compte car cette technologie sera la plus utilisée au début vu son accessibilité et sa capacité à être adaptable facilement selon les besoins du patient.

Ces appareils devront répondre aux normes de conformités CE (Conformité Européenne) et devront également être qualifiés et validés pour ces 3 paramètres : installation, opérationnalité et performance.

À l'heure actuelle, ces produits ne sont pas encore classés par la FDA dans les médicaments bio-imprimés mais plutôt dans médicaments, biologiques, appareils médicaux ou produits combinés.

Les méthodes de fabrication n'étant pas validées, ni standardisées par la FDA, la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments imprimés ne peuvent pas être garanties. « Les différentes étapes de la préparation doivent l'être telles que la production des matières premières, le contrôle du design des produits 3D, la validation de la manufacture, le software utilisé et le produit fini. » (Magistrelli, 2016)

L'un des plus gros problèmes pour pouvoir standardiser la méthode est qu'il faut connaître la concentration mais la concentration est constamment changée. Il est donc nécessaire de modifier / adapter ce paramètre pour ce type de médicament personnalisé.

6. Conclusion

L'impression 3D est une technique de fabrication additive réalisant des objets à partir d'un design réalisé à l'aide d'un ordinateur. Dans ce travail, nous avons vu que la technologie pourrait apporter une plus-value à l'officine puisqu'elle permet d'améliorer de nombreux points dans la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, elle améliore la précision de la posologie, la compliance du patient, la pharmacocinétique, la vitesse de réalisation de préparation. Dans le milieu officinal, l'impression 3D permet la réalisation de préparations non réalisables actuellement par le pharmacien, telles que les comprimés et les implants.

Elle constitue donc bien une avancée majeure pour le domaine pharmaceutique dans la prise en charge thérapeutique des patients tout en répondant aux besoins d'une médecine personnalisée.

Cependant, la mise en place de l'imprimante 3D en officine n'est pas possible actuellement en raison de l'absence de lois régulant son utilisation dans le domaine pharmaceutique en Europe.

Cette législation doit d'abord être disponible dans le domaine industriel puis en officine. Tous les matériaux, y compris le filament de l'imprimante 3D par FDM, seront réalisés en industrie

initialement. C'est pourquoi l'idée d'imprimer des médicaments en officine n'est pas envisageable de nos jours car il faut mettre en place des standards pour cette technologie et les valider afin de garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament.

En raison des difficultés actuelles et selon l'avis d'experts, l'impression 3D pourrait être accessible dans un premier temps sous forme de centre d'impression avant d'être disponible en officine, et garantissant ainsi un niveau de qualité élevé.

Le centre d'impression est l'option la plus réaliste pour régler le problème du coût des imprimantes ainsi que la nécessité de disposer de personnel qualifié opérant sur cette machine. L'objectif ultime est de mettre en place les appareils 3D en officine et de permettre un suivi supérieur et une adaptation immédiate du traitement selon le feedback des patients/pharmaciens/médecins (Beer *et al.*, 2021).

Les limitations principales actuelles pour cette implémentation restent le coût de la machine, la nécessité de former pharmaciens et assistants pharmaceutico-techniques.

Pour s'assurer que des personnes qualifiées opèrent sur les imprimantes, il faut mettre en place des centres d'information ou implémenter des cours sur la thématique. Pour les assistants pharmaceutico-techniques déjà diplômés, des formations peuvent être mis en place pour une mise à jour des connaissances.

De plus, le centre d'impression permettra d'avoir une rapidité plus importante d'adaptation de la forme pharmaceutique/posologie et une distribution de ces nouveaux médicaments dans des délais courts (durant la journée de la demande).

Il permettra également de distribuer les médicaments imprimés à l'ensemble d'une région définie, ce centre sera en lien direct avec les pharmacies et pourra répondre rapidement à leurs demandes.

Lorsque le nombre de pharmaciens qualifiés et d'assistants pharmaceutico-techniques formés sera suffisant, ces centres serviront de backup quand la demande de médicaments est trop importante ou que la pharmacie rencontre un problème avec son équipement. Il pourra également servir de service d'entretien et de réparation pour les machines en service.

Ainsi, ces centres sont une étape intermédiaire donnant accès à l'impression 3D et à ses bénéfices aux pharmaciens et aux patients en attendant une législation adaptée pour son utilisation en officine.

7. Recherches bibliographiques

J'ai centré mes recherches en utilisant les mots clés suivants : impression 3D, FDM, législation, pharmacocinétique, standardisation, histoire de l'impression 3D... Pour affiner ma recherche, j'ai également utilisé les différents points du sommaire comme mots clés.

À partir de différents documents dont celui recommandé par Madame Lechanteur, j'ai consulté les documents référencés dans la bibliographie pour diversifier mes sources.

J'ai utilisé différents moteurs de recherche tels que PubMed, ScienceDirect, google scholar.

J'ai également consulté les sites officiels des autorités de régulation : AFMPS, EMA, APB.

De cette manière, je n'ai conservé que les articles scientifiques issus notamment de revues systématiques comme l'International Journal of Pharmaceutics.

Par ailleurs, j'ai croisé les informations récoltées afin d'en garantir la qualité.

8. Attestation de non-plagiat



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

.....Paul
Simonis.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

L'impression 3D une plus-value pour l'officine ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Marche-en-Famenne , le 29/01/2023

Signature de l'Etudiant,

9. Bibliographie

Académie nationale de Pharmacie (2016) 'Extrusion — acadpharm'. Available at: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Extrusion> (Accessed: 19 September 2022).

Alhnan, M.A. *et al.* (2016) 'Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges', *Pharmaceutical Research*, 33(8), pp. 1817–1832. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>. (Accessed: 2 August 2022)

Annereau, M. *et al.* (2021) 'Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières : quels rôles et quels challenges ?', *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 79(4), pp. 361–374. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.01.002>. (Accessed: 22 February 2022)

APB (2018) 'Surdosages_Triturations.pdf'. Available at: http://www.appl.be/Upload/Surdosages_Triturations.pdf (Accessed: 15 January 2023).

Aprecia Pharmaceuticals (2022) 'SPRITAM ® (levetiracetam)'. Available at: <https://spritam.com/> (Accessed: 18 September 2022).

Beer, N. *et al.* (2021) 'Scenarios for 3D printing of personalized medicines - A case study', *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 4, p. 100073. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100073>. (Accessed: 17 March 2022)

Belin Education (2020) 'Le Manuel numérique max - Belin Education' Available at: https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c05-118-a_a-loi-de-vitesse-d-ordre-1 (Accessed: 11 November 2022).

Commission européenne (2022) 'Règlements, directives et autres actes législatifs'. Available at: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/law/types-legislation_fr (Accessed: 21 September 2022).

Cordeiro, A.S. *et al.* (2020) 'Two-Photon Polymerisation 3D Printing of Microneedle Array Templates with Versatile Designs: Application in the Development of Polymeric Drug Delivery Systems', *Pharmaceutical Research*, 37(9), p. 174. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02887-9>. (Accessed: 11 December 2022)

Cordialis (2022) 'Définition : photopolymérisation - Le dictionnaire Cordial, Dictionnaire de français, nom'. Available at: <https://www.cordial.fr/dictionnaire/definition/photopolym%C3%A9risation.php> (Accessed: 2 July 2022).

Eupati (2022) *Médecine personnalisée, EUPATI Toolbox*. Available at: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/medecine-personnalisee/?lang=fr> (Accessed: 14 January 2023).

Fabulous (2020) 'Impression 3 D - Son histoire', *Fabulous*. Available at: <https://www.fabulous.com.co/guide-impression-3d/en-bref/histoire/> (Accessed: 3 October 2022).

- Food and Drug Administration (2017) 'Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff', p. 31. (Accessed: 9 October 2022)
- Lechanteur A. (2020) 'Chapitre 1 - Introduction et aspects biopharmaceutiques.pdf'. (Accessed 17 July 2022).
- Magistrelli G. (2016) *Réglementation fabrication additive impression 3D*, *A3DM Magazine*. Available at: <https://www.a3dm-magazine.fr/magazine/toutes-industries/reglementation-fabrication-additive-impression-3d> (Accessed: 22 February 2022).
- Okafor-Muo, O.L. *et al.* (2020) '3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(12), pp. 3535–3550. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>. (Accessed: 7 September 2022)
- Ordre des Pharmaciens (2022) 'Code de déontologie pharmaceutique, Ordre des Pharmaciens'. Available at: <https://ordredespharmaciens.be/fr/deontologie/code> (Accessed: 4 January 2023).
- Parulski, C. *et al.* (2021) 'Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: Where are we now?', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175, p. 113810. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.020>. (Accessed: 26 July 2022)
- Parulski, C. *et al.* (2022) 'Fused deposition modeling 3D printing of solid oral dosage forms containing amorphous solid dispersions: How to elucidate drug dissolution mechanisms through surface spectral analysis techniques?', *International Journal of Pharmaceutics*, 626, p. 122157. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122157>. (Accessed: 30 June 2022)
- Protolabs (2022) 'Température de transition vitreuse des polymères'. Available at: <https://www.protolabs.com/fr-fr/ressources/conseils-de-conception/temperature-de-transition-vitreuse-des-polymeres/> (Accessed: 11 November 2022).
- Sabaté, E. and World Health Organization (eds) (2003) *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization. (Accessed 29 May 2022)
- Sadia, M. *et al.* (2016) 'Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets', *International Journal of Pharmaceutics*, 513(1), pp. 659–668. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.050>. (Accessed: 19 June 2022)
- Shaour, B. *et al.* (2020) 'Production of Drug Delivery Systems Using Fused Filament Fabrication: A Systematic Review', *Pharmaceutics*, 12(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060517>. (Accessed: 19 June 2022)
- Soudant-Depelchin, C. (2012) 'La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique', p. 61. (Accessed 26 July 2022)

Vaz, V.M. and Kumar, L. (2021) ‘3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine’, *AAPS PharmSciTech*, 22(1), p. 49. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>. (Accessed 15 July 2022)

10. Annexes

TABLEAU 1 : LISTE DES EXCIPIENTS UTILISÉS POUR L’IMPRESSION 3D PAR FDM (PARULSKI ET AL., 2021)

Polymer	State
Butylated methacrylate copolymer (Eudragit® E) [19,27,28]	Amorphous [66]
Ethylated acrylate copolymer (Eudragit® RL and RS) [27,46]	Amorphous [66]
Ethylcellulose (EC) [47]	Amorphous [66]
Hydroxypropyl cellulose (HPC) [47]	Semi-crystalline [77]
Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) [47,48]	Amorphous [48,66]
Hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS) [41]	Amorphous [66]
Methylated acrylate copolymer (Eudragit® L) [73]	Amorphous [66]
Ploxamer 407[49]	Semi-crystalline [78]
Polyethylene glycol (PEG) [49,56]	Semi-crystalline [19]
Polyethylene oxide (PEO) [50,56]	Semi-crystalline [19]
Polylactic acid (PLA) [51]	Semi-crystalline [45]
Polyvinylalcohol (PVA) [19,52-56]	Semi-crystalline [19]
Polyvinyl caprolactam – polyvinyl acetate – polyethylene glycol graft copolymer (Soluplus®) [19,47]	Amorphous [19]
Polyvinylpyrrolidone (PVP) [49,57]	Amorphous [66]
Polyvinylpyrrolidone – polyvinylacetate copolymer [49,57]	Amorphous [66]
Thermoplastic polyurethanes (TPU) [58]	Semi-crystalline [79]

Tableau 2: Formes pharmaceutiques réalisables par impression FDM (Alhnan et al., 2016)

Fused Deposition Modelling (FDM) 3D printing	Tablets	Feasibility of fabricating personalized-dose medicines or unit dosage forms with controlled-release profiles	Fluorescein/ PVA
	Tablets	Feasibility of using FDM to print tablets with different shapes	Acetaminophen/ PVA
	Capsular devices	Fabrication of novel swellable /erodible capsule shells able to achieve a pulsatile release	Acetaminophen/ Hydroxypropyl cellulose (HPC) and PEG 1500
	Tablets	Fabrication of modified-release drug loaded tablets	5-Aminosalicylic acid (5-ASA) or 4-aminosalicylic acid (4-ASA)/ PVA
	Tablets	Feasibility of using FDM to print and control the dose of extended release tablets	Prednisolone/ PVA
	Tablets	Development of a flexible dose tablet system able to print tablets with immediate and/or extended drug release	Theophylline/Eudragit RL, RS, E and HPC
	Circular Discs	Development of medical devices that are capable of preventing biofilm formation	Nitrofurantoin/ PLA
	Circular Discs	Feasibility of producing drug eluting implants	Nitrofurantoin/ PLA and hydroxyapatite nanoparticles
	Reservoir Matrix structures	Development of controlled drug	Methylenes blue drug (unmodified)

L'article 7 du code de déontologie du pharmacien stipule : « Il est de son devoir de maintenir son niveau de compétence et d'actualiser en permanence ses connaissances scientifiques. »

Que signifie cette obligation aujourd'hui à l'heure des nouvelles technologies ?

La thématique de ce mémoire porte sur l'opportunité de l'utilisation d'un nouvel outil dans le domaine de la pharmacie: l'impression 3D. Cette technologie constitue-t-elle une plus-value pour l'officine ?

Afin d'apporter une réponse à cette question, ce travail aborde l'histoire de l'impression 3D ainsi que son utilisation dans le domaine médical. Les différentes technologies d'impression 3D pouvant être utilisées en officine y sont développées avec un focus sur l'impression 3D par déposition de filament fondu en tant que technique la plus adaptée pour l'usage en officine, du moins dans un premier temps.

Ensuite, un chapitre précise les opportunités de l'utilisation de l'impression 3D par FDM dans l'industrie pharmaceutique, tant dans le milieu hospitalier qu'en officine.

Enfin, un chapitre est dédié aux défis à surpasser afin d'implémenter l'impression 3D en officine.

Pour conclure, il apparaît que cette technologie apporterait bien une plus-value à l'officine en améliorant la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, elle apporterait des progrès en matière de médecine personnalisée avec une plus grande précision de la posologie, une compliance du patient, la pharmacocinétique et une rapidité de fabrication.

Article 7 of the Code de déontologie pharmaceutique states that pharmacists have a duty to maintain their level of competence and to constantly update their scientific knowledge.

What does this obligation mean today in the age of new technologies?

This thesis deals with the opportunity of using a new tool in the field of pharmacy: 3D printing. Does this technology create any added value for the pharmacy?

To answer this question, this work addresses the history of 3D printing and its use in the medical field. The different 3D