



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 029

# IMPRESSION 3D : NOUVELLE TECHNIQUE DE FABRICATION DES MEDICAMENTS

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Monsieur Youssef LEMRANI**

*Né le 09 Août 1997 à Tiddas*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Pharmacie

**Mots Clés :** Impression 3D; Frittage Laser Sélectif; Personnalisation de dose

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelkader LAATIRIS**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Monsieur Sidi Yassir ELALAOUI**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique

**Madame Imane ZAKARIYA**

Professeur de Pharmacognosie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ أَيُّهَا الْمَلِكُ الْعَلِيمُ  
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْعَالَمِينَ

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

***\*Enseignant militaire***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

### PV Rabat

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

### **Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

### ***\*Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**  
**Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

***\*Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUFI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*

***\*Enseignant militaire***

O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat

***\*Enseignant militaire***

Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophthisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*

***\*Enseignant militaire***

Médecine interne  
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale  
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie  
Anesthésie-Réanimation

***\*Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*

Pr. BOUZELMAT Hicham\*

Pr. BOUKHRIS Jalal\*

Pr. CHAFRY Bouchaib\*

Pr. CHAHDI Hafsa\*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*

Pr. DAMIRI Amal\*

Pr. DOGHMI Nawfal\*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham\*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*

Pr. EL KAOUI Hakim\*

Pr. EL WALI Abderrahman\*

Pr. EN-NAFAA Issam\*

Pr. HAMAMA Jalal\*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*

Pr. HJIRA Naouafal\*

Pr. JIRA Mohamed\*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham\*

Pr. MAHFOUD Tarik\*

Pr. MEZIANE Mohammed\*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*

Pr. MOUZARI Yassine\*

Pr. NAOUI Hafida\*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*

Pr. SAOUAB RACHIDA\*

Pr. SBITTI YASSIR\*

Pr. ZADDOUG OMAR\*

Pr. ZIDOUH SAAD\*

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*

Pr. ATOUF OUFAFA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Géynecologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

***\*Enseignant militaire***

Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr. BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Catastrophes  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Noual\*  
 Pr. ELQATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
 Pr. IKEN Maryem  
 Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
 Pr. KHALFI Lahcen\*  
 Faciale  
 Pr. KHEYI Jamal\*  
 Pr. KHIBRI Hajar  
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
 Pr. LABOUDI Fouad  
 Pr. LAHKIM Mohamed\*  
 Pr. MEKAOUI Nour  
 Pr. MOJEMMI Brahim  
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
 Pr. SATTE AMAL\*  
 Pr. SOUHI Hicham\*  
 Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
 Pr. ZAHID Hafid\*  
 Pr. ZAJJARI Yassir\*  
 Pr. ZAKARYA Imane\*

CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des  
  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie  
 Parasitologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
  
 Cardiologie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Chimie Analytique  
 Neurochirurgie  
 Neurologie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Pharmacie Clinique  
 Virologie  
 Hématologie  
 Néphrologie  
 Pharmacognosie

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



# *Dédicaces*



*A Dieu, le tout puissant :*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serai.*

*Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

*A MES CHERS PARENTS*

*Mon amour, mon respect et ma gratitude pour vous ne peuvent être exprimés en un mot ou une phrase. Sans vos prières, votre soutien, votre dévouement et vos précieux conseils, je n'aurais pas été capable de surmonter la pression des études au fil des ans. Vous êtes mon exemple de patience, de persévérance et de droiture. Sachez, mes chers parents, que vous êtes mon bonheur inestimable. Seul Dieu tout -puissant peut vous récompenser. Mon plus grand désir est de vous avoir à mes côtés le plus longtemps possible. Que cette humble œuvre soit le résultat de votre travail et de vos sacrifices. Que Dieu vous protège et vous accorde une bonne santé et une longue vie.*

*A MON ONCLE*

*Je vous remercie d'avoir été là depuis le premier jour, d'avoir toujours été à mes côtés, de votre bénédiction, de votre encouragement, de votre soutien moral et financier, de vos sacrifices et de votre compréhension. Que Dieu le tout –puissant vous remplisse de bonne santé et vous accorde une longue vie de bonheur et de prospérité. Je vous aime et je vous dédie ce travail*

*A MA CHERE SEUR*

*A qui je dois beaucoup pour vos grands cœurs et votre générosité. Que ce travail soit l'expression de mon grand attachement et de ma gratitude. Pour chaque moment de joie partagée ensemble. Que le grand Dieu vous donne un avenir plein de succès et de bonheur.*



# *Remerciements*



*À notre maître et président de thèse*

*Monsieur Abdelkader LAATIRIS*

*Professeur de Pharmacie Galénique*

*Vous m'avez honorée en ayant accepté de présider le Jury de ma soutenance de thèse de doctorat. Je vous en remercie infiniment.*

*Je garderai éternellement le souvenir des cours que vous avez dispensés lors de mon parcours d'études. Vous avez su inculquer les valeurs et la passion de cette spécialité si particulière.*

*Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.*

*À notre maître et directeur de thèse*

*Monsieur Sidi Yassir ELALAOUI*

*Professeur de Pharmacie Galénique*

*C'est un réel honneur de vous avoir comme rapporteur de ma thèse de doctorat.*

*Je ne saurai vous remercier assez pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance.*

*L'encadrement si bénéfique que vous m'avez fournie a contribué à augmenter l'intérêt que je porte envers la pharmacie galénique. Je m'estime chanceux d'avoir pu réaliser ce travail à vos*

*côtés.*

*Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Jaouad EL HARTI*

*Professeur de Chimie Thérapeutique*

*Je vous suis infiniment reconnaissant pour le temps que vous m'avez  
dédiée afin de faire partie du jury de ce travail.*

*Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Mustapha BOUATIA*

*Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie*

*Je vous remercie chaleureusement d'avoir consacré votre temps précieux pour  
faire partie du jury de ce travail.*

*C'est un honneur pour lequel je vous serai éternellement reconnaissant.*

*Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Madame Imane ZAKARIYA*

*Professeur de Pharmacognosie*

*Je vous remercie chaleureusement d'avoir consacré votre temps précieux pour faire partie du  
jury de ce travail. C'est un honneur pour lequel je vous serai éternellement reconnaissant.*

*Que dieu vous protège et vous apporte bonheur et sérénité.*



## *Liste des Abréviations*



# Abréviations

<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>ASTM</b>	: American Society for Testing and Materials
<b>ATU</b>	: Autorisation temporaire d'utilisation
<b>BPP</b>	: Bonnes pratiques de préparation
<b>CAO</b>	: Conception Assistée par Ordinateur
<b>CE</b>	: Conformité européenne
<b>CIJ</b>	: Continuous inkjet
<b>CO</b>	: Monoxyde de carbone
<b>DMLS</b>	: Direct Metal Laser Sintering
<b>DoD</b>	: Drop on demand
<b>DoP</b>	: Drop on powder
<b>DSC</b>	: Calorimétrie différentielle à balayage
<b>EBM</b>	: Fusion par faisceau d'électrons
<b>EDP</b>	: Extrusion directe de poudre
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FDC</b>	: Fixed dose combinations
<b>FDM</b>	: Dépôt de filament fondu
<b>FFF</b>	: Fused filament fabrication
<b>FTIR</b>	: Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
<b>HME</b>	: Extrusion à chaud
<b>HPC</b>	: Hydroxypropylcellulose ;
<b>HPMC</b>	: Hydroxypropylméthylcellulose ;
<b>HPMC</b>	: Hydroxypropyl méthylcellulose
<b>HPMC</b>	: Hydroxypropylmethylcellulose

<b>ICH</b>	: Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
<b>IR</b>	: Laser infrarouge
<b>ISO</b>	: Organisation Internationale de Normalisation
<b>KIR</b>	: Kollicoat® IR
<b>LT</b>	: Epaisseur de la couche
<b>MJF</b>	: Multi-jet fusion
<b>ODF</b>	: Films orodispersibles
<b>PA</b>	: Principe Actif
<b>PCL</b>	: PolyCaproLactone
<b>PLLA</b>	: Poly-L-lactide
<b>PAM</b>	: Microseringues à pression assistée
<b>PEG</b>	: Polyéthylène glycol
<b>PLA</b>	: Acide polylactique
<b>PM</b>	: Mélanges physiques
<b>PUI</b>	: Pharmacie à Usage Intérieur
<b>PVP</b>	: Polyvinylpyrrolidone
<b>QR codes</b>	: Quick Response codes.
<b>SLA</b>	: Stéréolithographie
<b>SLS</b>	: Frittage Laser Sélectif
<b>SSE</b>	: Extrusion de matière
<b>STL</b>	: Standard Tessellation Language
<b>Tg</b>	: Glass transition temperature
<b>Tm</b>	: Température de fusion



## *Liste des illustrations*



## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Schéma d'une imprimante SSE.....	9
<b>Figure 2 :</b> Schéma d'une imprimante SLS .....	10
<b>Figure 3 :</b> Schéma d'une imprimante SLA .....	11
<b>Figure 4 :</b> Têtes d'impression par jet d'encre: (a) thermique, (b) piézoélectrique. ....	13
<b>Figure 5 :</b> Schéma d'une imprimante par jet de liant .....	14
<b>Figure 6 :</b> Schéma d'une imprimante FDM .....	16
<b>Figure 7 :</b> Imprimés de théophylline à dosages croissants fabriqués par FDM .....	18
<b>Figure 8 :</b> Les différentes technologies et approches pour l'impression 3D de polypills. ....	19
<b>Figure 9 :</b> Schéma de la composition du polypill à 3 PA (captopril, glipizide, nifédipine). ....	21
<b>Figure 10 :</b> (a) images par tomographie d'imprimés de théophylline produits à différents taux de remplissage, (b) profils de libération d'imprimés de théophylline produits à différents taux de remplissage (bleu : 25%, rouge : 50%, vert : 75%, mauve : 100%, noire : comprimés obtenus par moulage injection). ....	23
<b>Figure 11 :</b> L'imprimante Novogen MMX, capable de bio imprimer des cellules et tissus humains (www.biotechnika.org).....	26
<b>Figure 12 :</b> Systèmes de déposition de poudre : (a) rouleau contre-rotatif, (b) lame de revêtement ...	30
<b>Figure 13 :</b> Images de l'ondansétron (A) et du paracétamol (B) se désintégrant oralement fabriqués avec Kollidon VA64. (C) Profils de dissolution des médicaments in vitro des imprimés de paracétamol fabriqués à différentes vitesses de balayage laser. Échelle indiquée en cm. ....	37
<b>Figure 14 :</b> A) Images et (B) médicament in vitro des imprimés Kollicoat IR. (C) Images et (D) médicament in vitro des HPMC imprimés. Échelle indiquée en cm. ....	39
<b>Figure 15 :</b> CAO de la structure de la tablette avec le diamètre et l'épaisseur souhaités. ....	42
<b>Figure 16 :</b> Évaluation de la frittabilité des PM à différentes concentrations de colorant. ....	46
<b>Figure 17 :</b> Évaluation de la frittabilité des PM à différentes variations de température d'impression. ....	48

<b>Figure 18</b> :Analyse thermique de (a) colorant, (b) KIR, (c) PM, (d) D 4, (eh) T 1 -T 4. ....	51
<b>Figure 19</b> : Analyse des groupes fonctionnels de (a) KIR, (b) colorant, (c) PM, (d) D 4 , (eh) T 1 - T 4 .....	53
<b>Figure 20</b> : Réalisation d'un comprimé multi-principes actifs par impression 3D selon Khaled et al. Le comprimé contient 5 principes actifs différents : hydrochlorothiazide, aspirine, aténolol, pravastatine et ramipril selon une libération immédiate des deux premiers et une libération prolongée des trois autres principes actifs. ....	58
<b>Figure 21</b> :Nouveau parcours de la médecine personnalisée suite à la mise en oeuvre de l'impression 3D. ....	68

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : classement des technologies de l'impression 3D selon l'ASTM .....	7
<b>Tableau II</b> : avantages et inconvénients des techniques de l'impression 3D .....	17
<b>Tableau III</b> : Absorption ( <i>A</i> ) des polymères thermoplastiques de deux faisceaux laser différents : (a) grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme (Nd:YAG) ( $\lambda = 1,06 \mu\text{m}$ ), et (b) dioxyde de carbone (CO <sub>2</sub> ) ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ). Les données présentées ici sont celles présentés dans les sources originales (Kruth et al., 2003b ; Tolochko et al., 2000). .....	35
<b>Tableau IV</b> : Variations de composition lors de l'évaluation de la frittabilité des PM à différentes concentrations de colorant. ....	43
<b>Tableau V</b> : Variations de température lors de l'évaluation de la frittabilité des PM à différentes températures d'alimentation et de lit d'impression. ....	43
<b>Tableau VI</b> : Dimensions physiques et valeurs de variation de poids des printlets 3D frittés. ....	49
<b>Tableau VII</b> : Caractéristiques et capacités d'impression des technologies adaptées à la réalisation de préparations pharmaceutiques. * la résolution minimale correspond à l'épaisseur la plus fine d'une couche de matière imprimée. SSE : extrusion semi-solide ; EDP : extrusion directe de poudre ; FDM : dépôt de fil fondu ; PEG : polyéthylène glycol ; HPMC : hydroxypropylméthylcellulose ; HPC : hydroxypropylcellulose ; QR codes : <i>Quick Response</i> codes. ....	60



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Impression 3D, techniques utilisées et applications Pharmaceutiques</b> .....	3
I.1 . L'impression 3D .....	4
I.2. Historique .....	4
I.2.1. Émergence de l'impression 3D .....	4
I.2.2. L'impression 3D au 21e siècle .....	5
I.2.3. L'industrie 4.0 .....	6
I.3. Classification des techniques de l'impression 3D .....	6
I.4. Techniques d'impression 3D utilisées en pharmacie .....	8
I.4.1. Extrusion de matière .....	8
I.4.2. Le frittage laser SLS .....	10
I.4.3. Stéréolithographie .....	11
I.4.4. Impression par jet d'encre.....	12
I.4.5. Impression par jet de liant.....	13
I.4.6. Dépôt de filament fondu .....	15
I.5. Avantages et inconvénients .....	17
I.6. Applications pharmaceutiques de l'impression 3D .....	18
I.6.1. Médicaments .....	18
I.6.1.1. Premier médicament fabriqué par impression 3D .....	18
I.6.1.2. Dose personnalisée .....	18
I.6.1.3. Associations de principes actifs .....	19
I.6.1.4. Personnalisation de la libération des principes actifs.....	22
I.6.1.5. Gériatrie .....	24
I.6.1.6. Les orodispersibles .....	24
I.6.2. Dispositifs médicaux .....	24

I.7. Autres applications de l'impression 3D .....	25
I.7.1. Dentisterie .....	25
I.7.2. Tissus et organes .....	25
<b>Chapitre II : Frittage laser sélectif des formes orales sèches .....</b>	<b>27</b>
II.1. Procédé de la SLS.....	28
II.1.1. Fusion de lit de poudre .....	28
II.1.2. Description du procédé de frittage laser sélectif.....	28
II.1.3. Composition d'une imprimante SLS .....	29
II.1.3.1. Système de dépôt de poudre .....	29
II.1.3.2. Laser .....	30
II.2. Paramètres du processus SLS .....	31
II.2.1. Température de chauffage .....	31
II.2.2. Epaisseur de couche.....	32
II.2.3. Taille et forme des particules.....	32
II.2.4. Vitesse de balayage laser .....	33
II.2.5. Faisceau laser.....	33
II.3. Applications pharmaceutiques.....	36
II.3.1. Imprimés orodispersibles.....	36
II.3.2. Imprimés à libération immédiate .....	38
II.3.3. Imprimés à libération contrôlée .....	40
II.4. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge .....	41
II.4.1. résumé du chapitre.....	41
II.4.2. Matériels et méthodes .....	41
II.4.2.1. Matériaux.....	41
II.4.2.2 . Conception CAO .....	41
II.4.2.3. Frittage d'imprimés 3D.....	42

II.4.2.4. Dimensions physiques et variations de poids .....	44
II.4.2.5. Les analyses thermiques .....	44
II.4.3. Résultats de l'étude.....	44
II.4.3.1. Frittage d'imprimés 3D.....	44
II.4.3.1.1. Effet de la concentration de colorant sur le frittage .....	44
II.4.3.1.2. Effet des températures du lit d'impression sur le frittage.....	47
II.4.3.2. Dimensions physiques et variations de poids .....	49
II.4.3.3. Les analyses thermiques .....	50
II.4.3.4. Analyse de groupe fonctionnel .....	52
II.4.4. Conclusion .....	54
<b>Chapitre III : La place des technologies d'Impression 3D dans les pharmacies Hospitalières....</b>	<b>55</b>
III.1. Introduction .....	56
III.2. Activités hospitalières possibles.....	57
III.2.1. Réalisation de préparation .....	57
III.2.2. Création de nouvelles préparations .....	57
III.2.3. Mise en place d'essais cliniques.....	59
III.2.4. Gestion des ruptures des médicaments.....	59
III.3. Les technologies d'impression utilisées dans les pharmacies hospitalières .....	59
III.4. Réglementation.....	61
III.5. Développement et contrôle des préparations réalisées en impression 3D.....	62
III.6. Discussion .....	65
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>69</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>71</b>
<b>Références .....</b>	<b>75</b>



# *Introduction*



L'impression 3D également connue sous le nom de fabrication additive est une technologie de fabrication qui consiste à imprimer des objets en trois dimensions. Cette technique est désormais bien connue comme une vraie révolution. Elle dépasse les limites de fabrication traditionnelle (injection, usinage, moulage, assemblage) et offre la possibilité de fabriquer des pièces très complexes et irréalisables.


L'impression 3D est l'une des dernières technologies à révolutionner le monde de la santé (médicaments, chirurgie, dispositifs médicaux). L'impression à jet d'encre a permis de produire le premier médicament imprimé en 3D autorisé par la FDA sous le nom de Spritam en 2015. Le progrès de l'impression 3D ces dernières années a donné naissance à plusieurs techniques. Parmi eux, l'impression par frittage laser sélectif est prometteuse dans le développement de formes galéniques orales sèches.

Grace à son principe de fonctionnement, l'impression 3D produit des formes complexes du côté géométrique et /ou de composition. Elle révolutionne l'ère de la forme unique et s'oriente vers un traitement centralisé sur le patient ou d'une autre manière un traitement personnalisé.


Dans ce travail de thèse, nous commencerons par un chapitre couvrant les principes généraux de l'impression 3D, une technologie émergente pour la production pharmaceutique. Nous allons détailler les principales techniques étudiées dans la recherche des médicaments, des applications pharmaceutiques, notamment en traitement personnalisé, et dans les autres domaines de la santé.

Au cours du deuxième chapitre, nous étudierons en détail une technique de l'impression 3D qu'est le frittage laser sélectif des formes orales sèches. Le procédé sera étudié en détail mais également les paramètres d'impression et leur effet sur les pièces frittées.

Enfin le dernier chapitre est consacré à l'application de l'impression 3D dans les pharmacies hospitalières et son rôle dans la gestion des ruptures des stocks.



*Chapitre I :*  
*Impression 3D, techniques*  
*utilisées et applications*  
*Pharmaceutiques*



## **I.1 . L'impression 3D :**

L'impression 3D, appelée également fabrication additive, désigne une fabrication d'objets par dépôt d'un matériau au moyen d'une tête d'impression, d'une buse ou d'une autre technologie d'impression. Selon la norme ISO/ASTM 52900:2015 la fabrication additive est « un procédé consistant à assembler des matériaux pour fabriquer des pièces à partir de données de modèles en 3D, en général couche après couche, à l'inverse des méthodes de fabrication soustractive et de fabrication mise en forme » [1].

La première étape commence par la création d'un modèle 3D de l'objet souhaité à l'aide d'un logiciel de CAO (conception assistée par ordinateur). Après avoir enregistré le modèle 3D, le fichier est importé dans un programme de découpage en tranches « slicer ». Dans le slicer, le modèle 3D est décomposé en couches de coupe transversale contenant des informations sur l'objet à imprimer. Ces informations sont ensuite transférées sous forme de fichier G-code (un langage de programmation qui permet à la machine de comprendre les commandes qu'elle doit suivre pour produire la pièce finale) à l'imprimante correspondante, qui démarre le processus d'impression.

## **I.2. Historique :**

### **I.2.1. Émergence de l'impression 3D :**

Pour mieux situer l'impression 3D et les innovations apportées par les avancées technologiques et l'arrivée du numérique, il était important de donner un rappel historique pour raconter l'évolution des recherches et procédés de fabrication additive du 20<sup>e</sup> siècle à nos jours. En 1903, l'Américain G.J Peacock pose sans le connaître les bases de la fabrication additive en publiant un brevet intitulé "Method for Synthesizing Horseshoes". Il a décrit la fabrication d'un fer à cheval en empilant des couches de tissus. Ce n'est qu'un demi-siècle plus tard que les premières recherches sur les résines photopolymérisables ont eu lieu lorsque Wyn Kelly Swainson a déposé en 1968 un brevet intitulé « Method of producing a 3D figure by holography » dans lequel il décrit le durcissement d'une résine liquide sous l'action de deux lasers. La communauté de l'impression 3D attribue l'impression 3D à Charles Hull, l'actuel vice-président de 3D Systems, qui a déposé, en août 1984, un brevet intitulé «

Apparatus for production of three-dimensional by stereolithography », dans lequel il a développé le principe de la stéréolithographie, dont la première machine industrielle (SLA-1) sera commercialisée en 1987. Ce n'est que peu après en 1989 que l'entreprise Stratasys a déposé le premier brevet du FDM (fused depositing modeling), qui est aujourd'hui la technique d'impression la plus répandue, et commercialise en 1992 la première machine appelée le 3-D modeler. Le prototypage rapide devient une réalité commerciale et industrielle au début des années 1990 favorisée par l'usage des approches agiles et méthodes de conception traditionnelles en design, notamment l'utilisation de la fabrication additive dans la réalisation de moules. Beaucoup de travaux ont été faits pour améliorer et développer la technologie, du premier effort d'impression 3D au MIT en 1993 à l'implantation d'une vessie artificielle (Wake forest institute for regenerative medicine) rendue possible en 1999. [2]

### **I.2.2. L'impression 3D au 21<sup>e</sup> siècle :**

L'entrée dans le nouveau millénaire marque un véritable tournant pour l'impression 3D, que ce soit sur le plan technologique, organisationnel, économique ou encore sociétal, ce que ce rapport aura l'occasion de le préciser. Si le 20<sup>e</sup> siècle a été marqué par des révolutions liées à l'impression 3D, le 21<sup>e</sup> siècle place la fabrication additive dans un système plus complexe. Ainsi les avancées technologiques ont permis aux entreprises de repenser leurs modèles de développement et de production, et les entreprises et industriels peuvent développer de nouvelles communautés notamment à travers la naissance des Fablabs. Le début de 21<sup>e</sup> siècle est également le signe d'un véritable enthousiasme économique et financier de l'industrie de l'impression 3D, symbole de la révolution industrielle en cours. Il est néanmoins probable que la technologie suive le hype cycle (Linden et Fenn, 2003), c'est-à-dire qu'elle passe de ce moment d'engouement à une forme de « désillusion », surtout avec la prise de conscience que toutes les promesses miroitées n'avaient pas de réels fondements. La technologie augmentera ensuite petit à petit en puissance pour atteindre son potentiel. Selon le rapport Gartner de 2015 sur les hype cycles, l'impression 3D personnelle est au bord de ce pic de désillusion, et l'impression 3D professionnelle est en bord d'atteindre son plateau de productivité d'ici quelques années. Même si l'impression 3D ne peut remplacer la production traditionnelle de pièces qui reste plus attractive en termes de coût, elle pourrait diversifier la production en amenant de nombreuses entreprises et startups à reconsidérer leur position sur le marché. [3]

### **I.2.3. L'industrie 4.0 :**

L'industrie 4.0 est un projet créé à l'origine par des industriels allemands et soutenu par le plan d'action "High-Tech Strategy 2020" du gouvernement allemand pour promouvoir l'informatisation de la fabrication. L'objectif est une usine intelligente hyper-connectée pour une grande adaptabilité, une efficacité matérielle et énergétique, une performance environnementale et une meilleure intégration des clients et des fournisseurs dans la chaîne de valeur. L'impression 3D est l'une des principales technologies de l'Industrie 4.0. La première utilisation de l'impression 3D était pour le prototypage, car ces techniques étaient trop chères, trop lentes, et les produits étaient trop fragiles pour être utilisés en production. Mais récemment, l'utilisation industrielle de cette technologie a considérablement augmenté. Dans le secteur aérospatial, un certain nombre d'entreprises ont annoncé le début de la production d'impression 3D et de la certification de nouvelles pièces d'avion. L'un des exemples les plus notables est l'injecteur de carburant introduit par GE Aviation et Safran en 2016. Ce sont les premières pièces imprimées en 3D pour un moteur d'avion. [4]

### **I.3. Classification des techniques de l'impression 3D :**

L'American Society for Testing and Materials (ASTM) classe les technologies d'impression 3D en six catégories de machines en fonction du processus additif impliqué : l'extrusion de matériau, le jet de matériau, la fusion sur lit de poudre, le jet de liant, le durcissement en cuve, et l'impression dirigée. Dépôt d'énergie (tableau 1). [5]

**Tableau I** : classement des technologies de l'impression 3D selon l'ASTM [5]

Catégorie ASTM	Technologies	Matériaux	Mécanisme de formation
Jet de liant	Impression par jet d'encre sur lit de poudre : Theriform™, ZipDose®	Particules solides (plastique, métal, sable, polymère)	Un liant liquide est déposé de manière sélective pour joindre les particules de poudre
Photopolymérisation en cuve	Stéréolithographie Traitement numérique de la lumière (DLP: digital light processing). Production d'interface liquide continue (CLIP: continuous liquid interface production)	Résine liquide (photopolymère)	Le photopolymère liquide dans une cuve est sélectivement durci à la suite d'une polymérisation activée par la lumière
Fusion de lit de Poudre	Frittage laser sélectif (SLS : selective laser sintering) Frittage laser direct des métaux (DMLS: direct metal laser sintering) Fusion laser sélective (SLM: selective laser melting) Fusion par faisceau d'électrons (EBM: electron beam melting)	Particules solides (métal, céramique, polymère)	L'énergie thermique fusionne de manière sélective les régions d'un lit de poudre
Extrusion de matière	Fusion par dépôt de filament fondu (FDM : fused deposition modeling) Extrusion semi-solide (SSE : semi-solid extrusion)	Filament de polymère thermoplastique Pâte, résine, système semi-solide	La matière est distribuée de manière sélective par une buse
Jet de matière	Impression par jet d'encre: Polyjet, Thermojet ... etc	Liquide (polymère, photopolymère, cire ... etc.)	Les gouttelettes du matériau liquide sont déposées de manière sélective
Dépôt d'énergie Dirigé	Fabrication directe par faisceau d'électrons Outillage métallique direct (DMT: direct metal tooling)	Métal	L'énergie thermique focalisée est utilisée pour fusionner des matériaux en les faisant fondre au fur et à mesure de leur dépôt

## **I.4. Techniques d'impression 3D utilisées en pharmacie :**

Depuis l'obtention de l'AMM par la FDA du premier médicament 3D. Les chercheurs s'intéressaient à de nouvelles techniques de fabrication Des médicaments. Actuellement, cinq techniques sont disponibles :

- Le dépôt de matières fondues
- L'extrusion directe de la poudre
- La stéréolithographie
- La technologie de frittage sélectif
- L'impression à jet d'encre

### **I.4.1. Extrusion de matière :**

Le processus connu sous le nom d'extrusion de matériaux, de fabrication de filaments fondus ou d'impression par jet de plastique a été développé par Stratasys à la fin des années 1980 et commercialisé pour la première fois en 1991. C'est le procédé le plus ancien après la stéréolithographie et a gagné en popularité avec l'avènement des imprimantes personnelles, telles que les projets RepRap ou les imprimantes MakerBot. Il est en grande partie responsable de la popularité de l'impression 3D. [6]

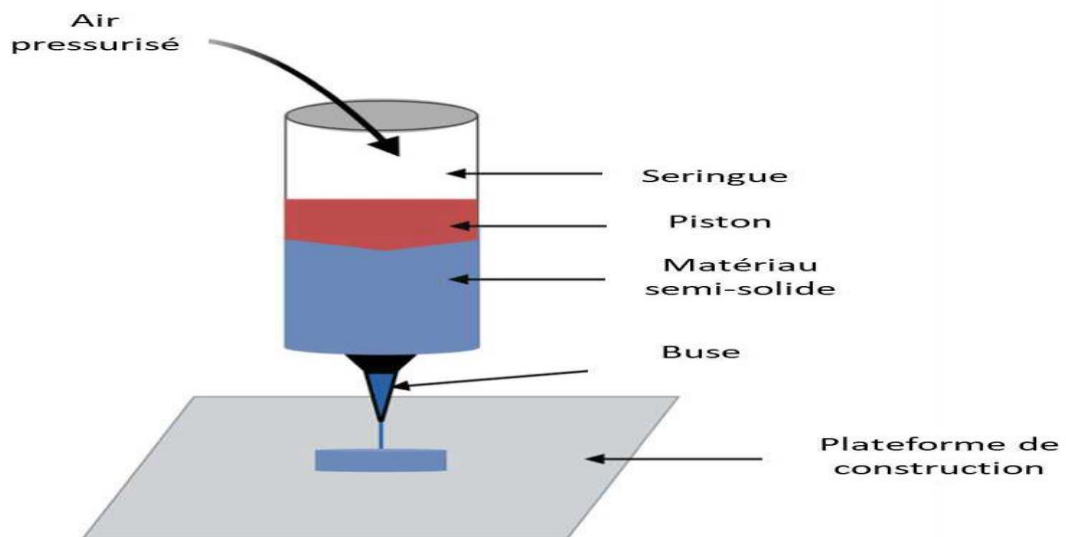
Contrairement à d'autres procédés de fabrication additive, les systèmes d'extrusion sont peu coûteux (seulement quelques dollars pour produire une pièce d'échecs) et relativement faciles à utiliser, ce qui témoigne en partie de leur succès auprès des particuliers et des petites entreprises. Ils représentent les types de machines les plus largement utilisés dans l'impression 3D grand public aujourd'hui. [6]

La plupart des systèmes d'extrusion sont équipés d'une seule tête, mais des machines à deux ou trois extrudeuses sont également disponibles. L'impression 3D commence par le préchauffage de la tête d'extrusion (environ 200°C), nécessaire pour transformer le matériau d'un état solide à un état malléable (température de moulage). Une fois la machine chauffée, des brins de matière, d'environ 1,75 à 3 mm de diamètre, sont ensuite extrudés sur la plate-

forme à travers des buses qui se déplacent sur deux ou trois axes, selon le plateau fixe ou mobile. Sur certains modèles, la plateforme peut également se déplacer horizontalement. Chaque fois qu'une nouvelle couche est appliquée, elle descend d'un niveau jusqu'à la fin de l'impression de l'objet. [6]

Afin d'éviter la déformation de certaines parties de la partie en porte-à-faux, les supports imprimés sur la même partie maintiennent celle-ci lors de l'impression. Généralement, un support est requis lorsque l'angle négatif est supérieur à 30 degrés. Ces supports sont retirés soit manuellement (par découpe ou brossage) soit chimiquement (par dissolution) lors de la phase de finition lorsque l'objet est terminé (phase post-impression). [6]

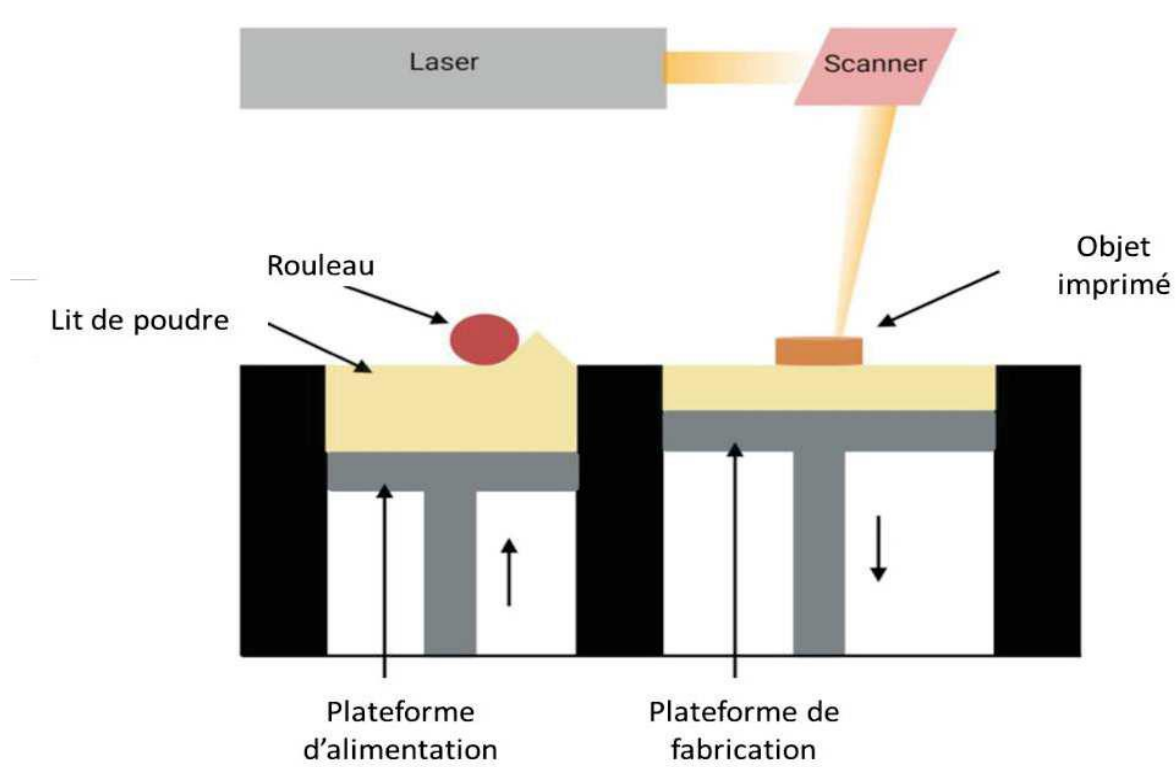
Auparavant principalement limitée à quelques polymères thermoplastiques, la technologie est désormais compatible avec une large gamme de matériaux composites, notamment les filaments constitués d'un mélange à 60 % de polymère et de bois (LayWood), la pierre (composite de pierre et de polyester : LayBrick), voire céramique. En ajustant la tête d'extrusion, les matériaux alimentaires peuvent également être imprimés. Aussi utile que le prototypage rapide et la modélisation, malgré des délais de fabrication lents, l'extrusion est courante dans de nombreux domaines, de la construction à l'électronique, en passant par la cuisine et le textile. [6]



**Figure 1:** Schéma d'une imprimante SSE. [7]

### I.4.2. Le frittage laser SLS:

Le frittage laser est une technique de fabrication additive qui implique l'utilisation d'un laser pour chauffer de fines particules de plastique, de métal, de céramique ou de poudre de verre. Il existe deux techniques de frittage laser, SLS (Selective Laser Sintering) et DMLS (Direct Metal Laser Sintering). Le procédé SLS utilise des poudres polymères comme matériau structurel principal, comme le nylon (polyamide). Le laser chauffe sélectivement la couche de poudre, fusionnant les particules de poudre ensemble pour former la première partie de l'objet. Pour chaque nouvelle couche, le plateau est abaissé et une nouvelle couche de poudre est déposée au-dessus de la première couche. Lorsque la deuxième tranche est créée, elle fusionne avec la première tranche pour former un objet solide. Ce processus est répété jusqu'à ce que l'objectif soit complètement atteint. [8]



**Figure 2** : Schéma d'une imprimante SLS [9]

### I.4.3. Stéréolithographie:

Le procédé de stéréolithographie, également connu sous le nom de vat polymérisation, a été inventé en 1986 par Charles Hull, fondateur de 3D Systems. L'une des formes les plus courantes de stéréolithographie est la photopolymérisation (SLA) ou photopolymérisation en cuve, qui consiste à focaliser un faisceau de lumière (dans la plupart des cas un laser UV) dans une cuve rempli de photopolymère, dont les molécules sont synthétisées en durcissant avec la lumière UV sous l'action de photopolymères. Ainsi, le laser déplace et durcit le matériau à la surface du bac, formant la première feuille. La plate-forme supportant le plateau est progressivement abaissée le long de l'axe z, permettant au laser de polymériser la tranche suivante jusqu'à l'obtention du modèle final. [10]

L'étape de post-presse est nécessaire. Les pièces obtenues doivent être nettoyées au solvant. Il peut également être durci à l'aide d'un four UV. Ce processus a abouti au format d'impression STL (Standard Tessellation Language), qui est maintenant considéré comme une référence dans la communauté de l'impression 3D. [10]

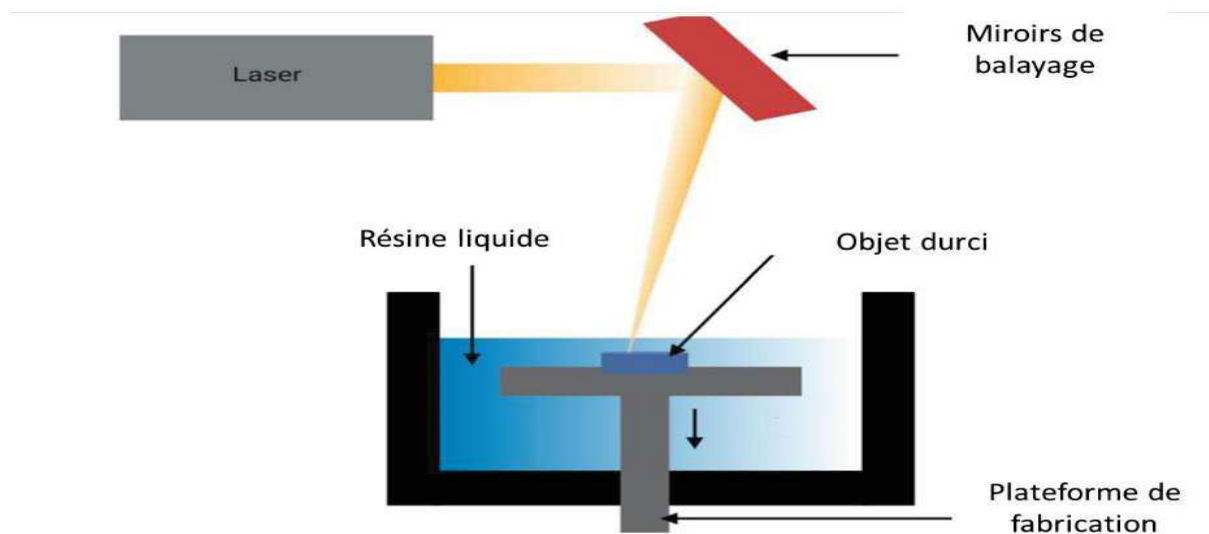


Figure 3 : Schéma d'une imprimante SLA [11]

#### **I.4.4. Impression par jet d'encre:**

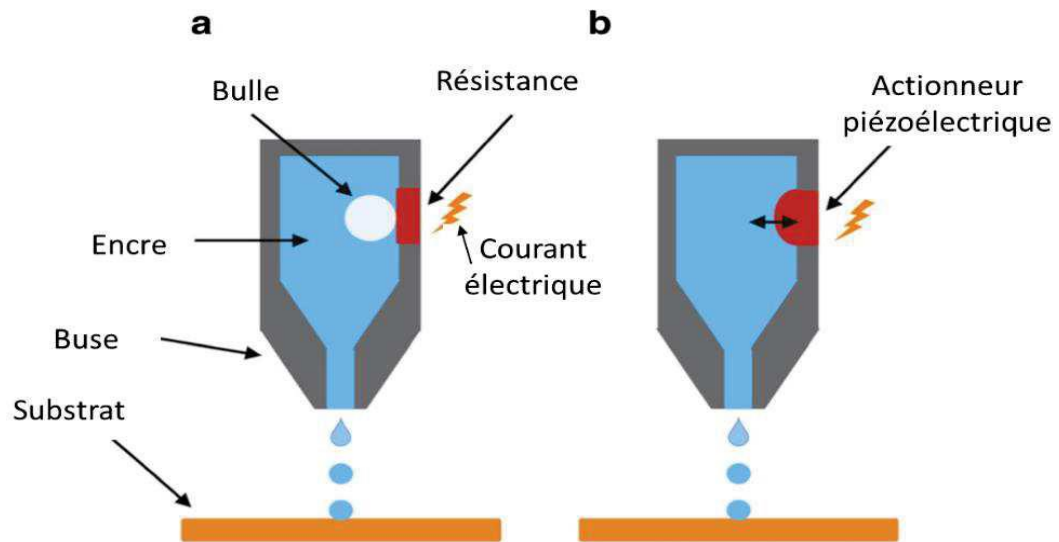
L'impression jet d'encre, également appelée impression 2D, est basée sur le flux de gouttelettes sur un substrat. Dans le développement de médicaments, ces encres consistent généralement en un mélange d'excipients et d'ingrédients actifs. Il existe une différence entre le jet d'encre continu (CIJ : jet d'encre continu) et la goutte à la demande (DoD : goutte à la demande). Comme leur nom l'indique, les imprimantes CIJ éjectent en continu un flux de gouttelettes sur le substrat. Une onde de pression est créée dans le jet d'encre, qui est décomposée en gouttelettes de taille égale, qui sont ensuite éjectées de la buse. Cette technique cause beaucoup de gaspillage d'encre lorsque les gouttelettes sont éjectées. [12]

Dans les systèmes DoD, les gouttelettes sont tirées de la tête d'impression uniquement lorsque cela est requis par un signal de déclenchement. Ce type d'imprimante contient généralement de nombreuses buses dans une seule tête d'impression. Contrairement aux imprimantes CIJ, l'éjection des gouttelettes est causée par une pression externe, alors que dans les imprimantes DoD, les gouttelettes reçoivent de l'énergie cinétique d'une source à l'intérieur de la tête d'impression. Cette technologie est relativement simple, caractérisée par une haute précision et un prix bas. Il dépose avec précision de petites gouttelettes de taille contrôlée tout en minimisant la perte d'encre. Cela explique pourquoi il est plus populaire que l'impression CIJ.[12]

Les imprimantes DoD sont classées à leur tour, selon le type de tête d'impression, en imprimante à jet d'encre thermique et imprimante à jet d'encre piézoélectrique. [12]

Les imprimantes à jet d'encre thermique utilisent l'énergie thermique pour éjecter des gouttelettes d'une buse. La tête d'impression est équipée de résistances qui sont en contact direct avec le liquide et génèrent de la chaleur en induisant un courant électrique. Cette chaleur amène le liquide volatil à former des bulles, qui se dilatent et éjectent une petite partie de la buse, formant des gouttelettes. La principale limitation de cette technique est que l'utilisation de températures élevées (200-300 ° C) peut entraîner une dégradation du PA résistant à la chaleur. Les imprimantes à jet d'encre piézo comprennent un élément piézoélectrique (un actionneur qui change de forme en réponse à une tension électrique). Cela augmente la pression, ce qui fait que le liquide s'écoule de la buse. Lorsque l'élément reprend

sa forme d'origine, la buse est remplie de liquide et prête à être réactivée. Le principal avantage de cette technique est son utilisation. Utilisez des liquides moins volatils et plus biocompatibles à température ambiante. [12]

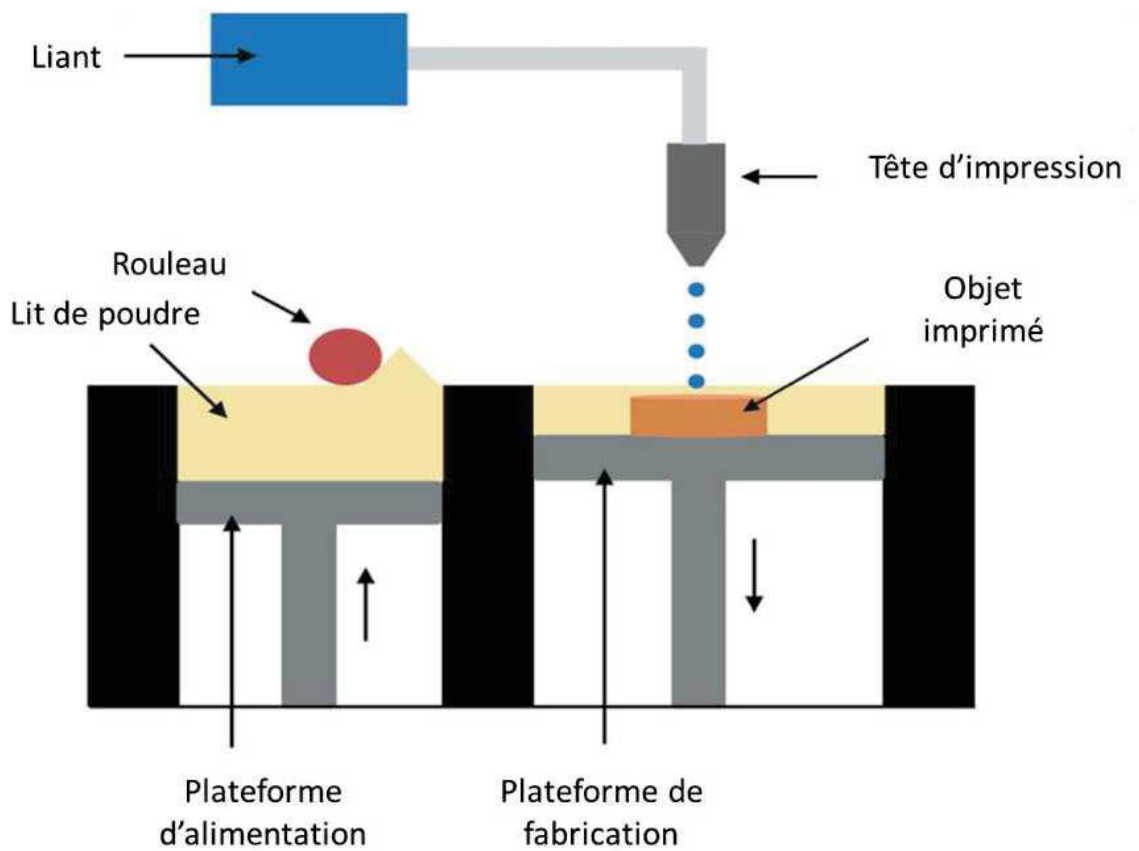


**Figure 4 :** Têtes d'impression par jet d'encre: (a) thermique, (b) piézoélectrique. [13]

#### I.4.5. Impression par jet de liant:

L'impression par jet de liant, également connue sous le nom de goutte sur poudre (DoP : Drop on Powder), est issue de l'impression par jet d'encre. La tête d'impression peut ici être thermique ou piézoélectrique. Il se compose de lits de poudre fusionnés en couches. Une buse d'imprimante contenant du liant (et/ou du PA) est programmée pour éjecter du liquide sur le lit de poudre en se déplaçant le long du plan xy. La poudre est ensuite mouillée par les gouttelettes, provoquant la solidification de la couche. Cette solidification se produit soit par la formation de liaisons entre particules, soit par dissolution et recristallisation des particules. La plate-forme de construction descend l'axe z et la plate-forme d'alimentation monte. Ensuite, un rouleau enduit la couche préalablement collée d'une nouvelle couche de poudre. Répétez ce processus en continu pour construire des objets 3D. Enfin, les objets sont retirés du lit de poudre et la poudre libre est récupérée. Spritam®, le premier médicament imprimé

en 3D mis sur le marché, développé à l'aide de la technologie "Zip Dose" à base de jet adhésif. Le type et la concentration des excipients utilisés dans l'impression par jet de liant ont un impact majeur sur les propriétés des imprimés. Par exemple, il a été démontré que les charges à haute solubilité dans l'eau, les agents mouillants à haute teneur en eau et les liants à haute viscosité en solution augmentent la dureté et le temps de désintégration des imprimés. [14]



**Figure 5 :** Schéma d'une imprimante par jet de liant [15]

#### **I.4.6. Dépôt de filament fondu :**

L'impression par dépôt de filament fondu (FDM : fused deposition modeling) ou la fabrication de filaments fondus (FFF : fused filament fabrication) est la technique d'impression 3D la plus utilisée. Le filament de polymère thermoplastique est introduit dans l'imprimante, fondu à une température spécifique et extrudé à travers une buse. La tête d'impression se déplace sur la plate-forme de construction et les filaments extrudés sont distribués selon le modèle spécifié par le code G, ce qui donne la première couche d'objets. Des couches successives sont ensuite déposées en abaissant à chaque fois la plateforme pour permettre le dépôt des filaments extrudés. La couche déposée se refroidit et se lie à la couche précédente. Répétez ce processus pour créer l'objet final. Pour l'impression de formes galéniques, les filaments remplis de PA doivent être préparés à l'avance. Ces filaments peuvent être produits directement par extrusion à chaud (HME) à partir d'un mélange de polymères thermoplastiques et de principes actifs, ou par trempage de filaments préfabriqués dans une solution/suspension pour diffusion. [16]

Parmi les nombreux polymères pharmaceutiques explorés en FDM, nous pouvons citer le polyvinylpyrrolidone (PVP), qui a démontré une imprimabilité à une température relativement basse (110 °C) et une libération accélérée du PA. [16]

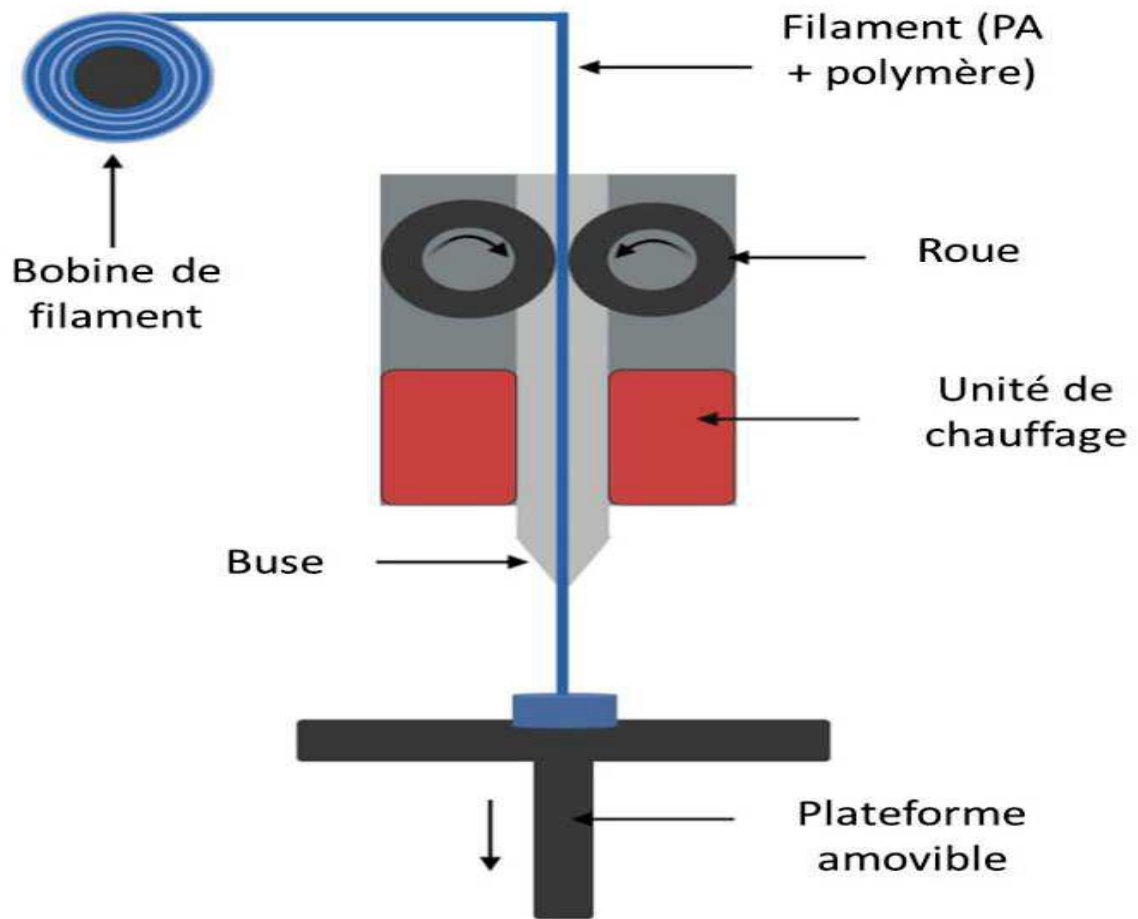


Figure 6 : Schéma d'une imprimante FDM [17]

## I.5. Avantages et inconvénients :

Le tableau II résume les avantages et inconvénients de chacune des techniques présentées ci-dessus. [8, 18]

**Tableau II:** avantages et inconvénients des techniques de l'impression 3D [8, 18]

Technique	Avantages	Inconvénients
Extrusion de matière	résistance des pièces, prix peu élevé et choix des matériaux (thermoplastiques, verre, chocolat, etc.), souvent recyclables.	comportement anisotrope (les propriétés diffèrent en fonction de la direction considérée), qualité de l'impression et temps de fabrication important, technologie difficile à maîtriser, petits volumes d'impression.
Frittage laser SLS	résistance, formes complexes qui ne sont pas soumises aux mêmes contraintes gravitationnelles que le FFF, volume de construction important, diversité des pièces produites, possibilité de faire des pièces articulées ou avec des inclusions d'éléments.	surface granuleuse (problème esthétique et structurel : amorce de fissures problématiques en surface et coûts importants).
Stérolithographie	précision de l'impression jusqu'à 6,35 µm, excellente finition, impression de pièces transparentes, plage de rigidité importante (flexible à très rigide).	volumes internes problématiques, fragilité des matériaux, vieillissement des pièces (photosensible et durcissement lorsqu'exposé aux UV ambiants).
Impression par jet d'encre	CII prévient l'obstruction de la buse DoD offre une meilleure précision et minimise le gaspillage	CII : résolution basse et moins économique Le jet d'encre thermique peut dégrader les PA thermolabiles
Impression par jet de liant	A température ambiante Une gamme large de matières premières Taux d'incorporation de PA élevé Usage simultané de plusieurs encres possible Production de formes à désagrégation Rapide	Séchage post-impression nécessaire Usage de solvants organiques Gaspillage de poudre Imprimés fragiles Impression d'objets creux impossible
Dépôt de filament fondu	Processus rentable Absence de solvant Pas de séchage nécessaire Imprimés avec de bonnes propriétés mécaniques Taux d'incorporation de PA élevé Impression simultanée de deux matériaux Possible	La chaleur peut dégrader les PA thermolabiles Les polymères doivent être thermoplastiques Préparation préalable de filaments Résolution limitée par le diamètre de la buse et l'épaisseur de couche

## I.6. Applications pharmaceutiques de l'impression 3D :

### I.6.1. Médicaments :

#### I.6.1.1. Premier médicament fabriqué par impression 3D :

SPRITAM est le premier médicament fabriqué issu de l'impression 3D au monde par l'entreprise américaine Aprexia Pharmaceuticals . Il a obtenu son approbation en 2015 par la FDA. De part sa composition, il contient le lévétiracétam comme principe actif. Il est prescrit sur ordonnance pour soigner les crises partielles, myocloniques et les crises tonico-cloniques généralisées chez les adultes et les enfants épileptiques. SPRITAM se présente sous forme de comprimés à libération rapide (libération du principe actif en 11s), les dosages disponibles allant de 250, 500, 750 et 1000mg. Zip Dose est la technologie utilisée pour fabriquer SPRITAM.

#### I.6.1.2. Dose personnalisée :

L'impression 3D permet un ajustement flexible de la dose en fonction des besoins du patient. Les nourrissons et les enfants, en particulier, ont besoin d'une flexibilité de dose importante car les doses thérapeutiques varient considérablement dans la population pédiatrique en fonction de l'âge et du poids. Par conséquent, la technologie d'impression 3D est un moyen de personnaliser le dosage, la forme et la taille des imprimés. La figure ci-dessous montre des imprimés de théophylline avec différentes doses, formes et tailles. [19]

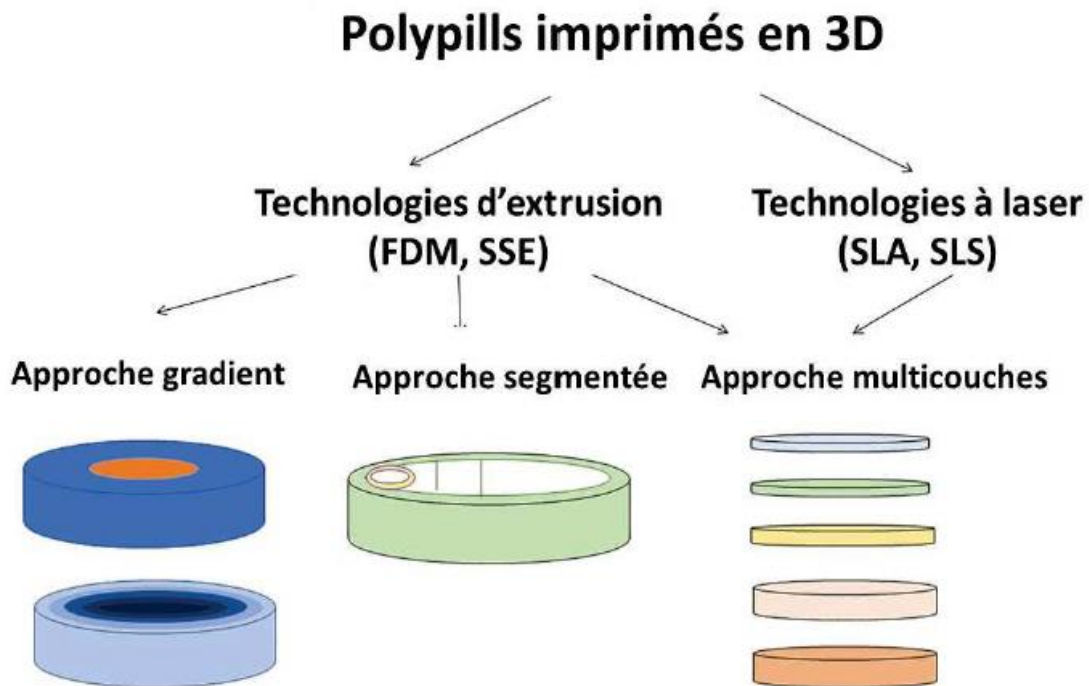


**Figure 7 :** Imprimés de théophylline à dosages croissants fabriqués par FDM [20]

### I.6.1.3. Associations de principes actifs :

Les associations à dose fixe (FDC : Fixed-dose combinations) ou Polypills (sont les médicaments multi-principes actifs) sont des formes qui contiennent au moins deux principes actifs différents. Ils sont conçus pour les patients atteints de plusieurs maladies et de plusieurs médicaments, car ils améliorent l'observance du traitement en réduisant l'apport quotidien. L'association de plusieurs PA dans une même formulation galénique peut entraîner de nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. [21]

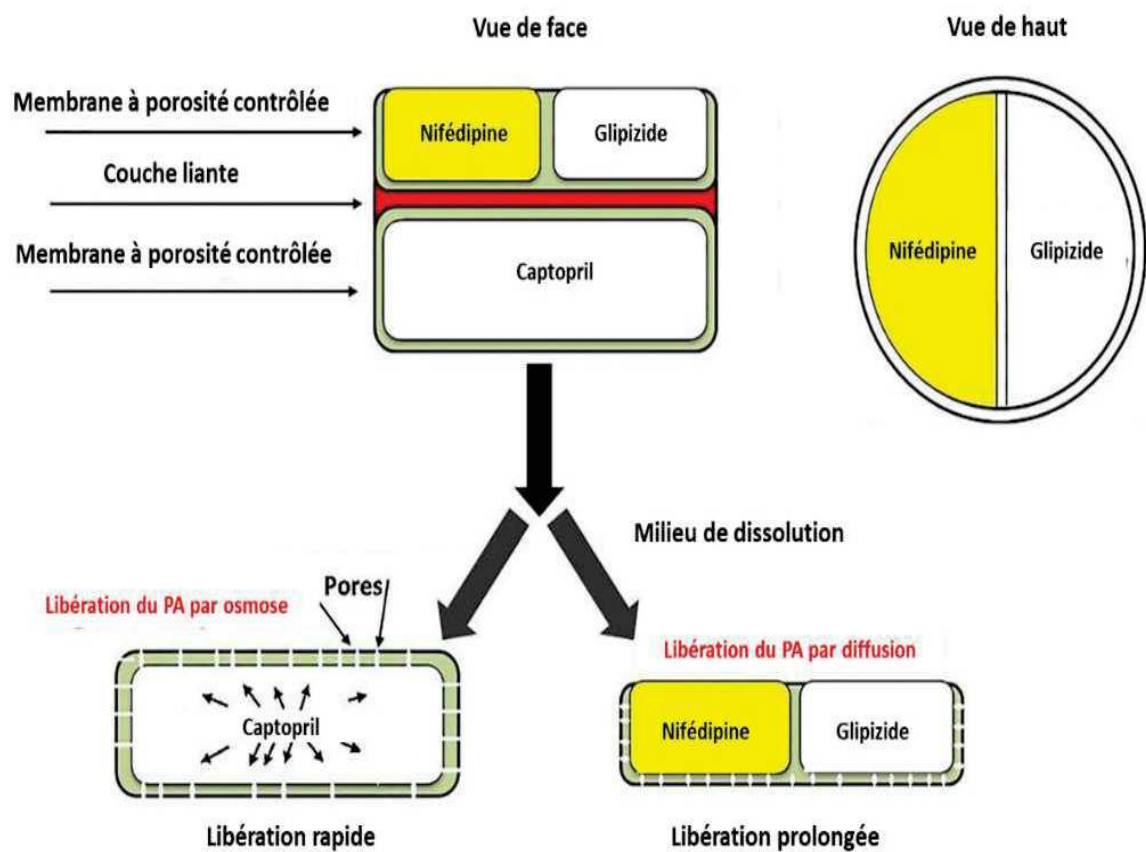
L'impression 3D ouvre de nouvelles possibilités pour le FDC en s'attaquant aux limitations associées aux procédés de fabrication plus traditionnels (granulation, compression, extrusion à chaud). Cependant, il existe différentes stratégies pour réussir l'impression de ces polypills : l'approche du gradient, l'approche segmentée, et enfin l'approche multicouches ou sandwich. [21]



**Figure 8** : Les différentes technologies et approches pour l'impression 3D de polypills. [22]

La stratégie la plus couramment utilisée est la technologie multicouche, qui repose sur un principe couche par couche, avec des compartiments à libération immédiate situés dans les couches supérieure et inférieure, d'abord exposés au milieu de dissolution, et formant une structure sandwich avec le compartiment à libération retardée. Cette stratégie peut être utilisée avec les différentes techniques d'impression 3D : FDM, PAM, SLA et SLS. [21]

La technologie SSE est utilisée pour produire des pilules composées contenant trois PA différents et deux profils de libération différents pour les patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension. Le polypill combine les techniques de segmentation et de sandwich. Le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) se trouve dans une couche du comprimé et présente une libération prolongée et constante quelle que soit la concentration. Ce profil de libération a été obtenu par l'ajout de mannitol pour créer un environnement osmotique avec une cinétique de dissolution d'ordre zéro. Sur une autre couche, le glipizide (hypoglycémiant) et la nifédipine (bloqueur des canaux calciques) sont placés dans une barrière en deux étapes constituée d'une matrice hydrophile contenant une chambre d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (agent épaississant) pour une libération prolongée avec une cinétique de premier ordre. Les deux couches sont reliées à travers une couche d'acétate de cellulose. L'objectif principal de cette couche intermédiaire est la décomposition rapide due à l'ajout de croscarmellose sodique, de glycolate d'amidon sodique (agent désintégrant), de polyvinylpyrrolidone (agent désagrégant) et de mannitol, permettant différents profils de dissolution. [21]



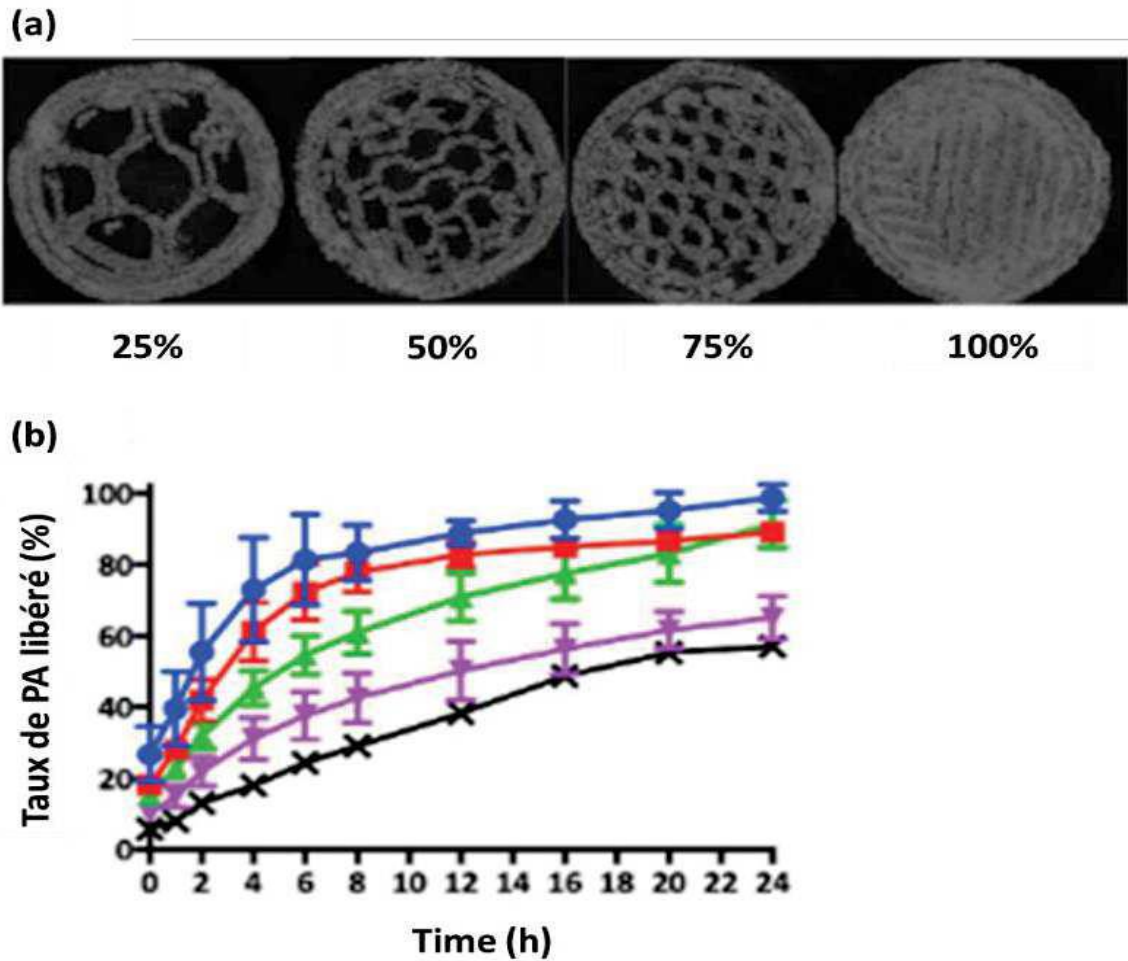
**Figure 9** : Schéma de la composition du polypill à 3 PA (captopril, glipizide, nifédipine).[23]

#### **I.6.1.4. Personnalisation de la libération des principes actifs:**

L'impression 3D permet la production de formes posologiques orales sèches avec différentes propriétés de libération contrôlée pour répondre aux besoins de chaque patient. L'une des techniques pour y parvenir consiste à faire varier la taille et la géométrie des imprimés. Par exemple, l'impression à libération instantanée peut être obtenue en réduisant l'épaisseur de la conception 3D ou en incorporant des vides dans la forme de la conception. Dans une autre étude, le paracétamol a été produit sous des formes cubiques, cylindriques, sphériques, pyramidales et toriques (beignet). L'étude a conclu que la libération de PA était plus rapide lorsque le rapport surface/volume et/ou la masse des imprimés augmentait indépendamment de la géométrie et de la surface. [24]

L'un des changements géométriques est le taux de remplissage disponible sur les trancheuses d'imprimantes à extrusion (FDM et PAM). Les pièces fabriquées par extrusion sont généralement imprimées en plaçant d'abord une enveloppe, puis en remplissant cette dernière avec une géométrie de remplissage prédéfinie. A 0% de remplissage, la pièce restera dans son intégralité creuse, et à 100% de remplissage, la pièce sera totalement solide. [24]

Verstraete et al. ont montré que les impressions avec de faibles taux de remplissage présentaient une résolution plus rapide. [24]



**Figure 10** : (a) images par tomodensitométrie d'imprimés de théophylline produits à différents taux de remplissage, (b) profils de libération d'imprimés de théophylline produits à différents taux de remplissage (bleu : 25%, rouge : 50%, vert : 75%, mauve : 100%, noire : comprimés obtenus par moulage injection). [25]

### **I.6.1.5. Gériatrie :**

Les patients âgés souffrent de diverses maladies, ils doivent donc utiliser plusieurs médicaments pendant une longue période. Cette combinaison médicamenteuse peut être traitée par des pilules combinées d'impression 3D qui sont fabriquées selon les besoins du patient, comme détaillé ci-dessus. Les patients âgés peuvent également oublier de prendre leurs médicaments, ce qui peut affecter l'observance du traitement. D'autre part, la dysphagie est un problème majeur chez la plupart des personnes âgées et affecte l'observance du traitement. Par conséquent, la solution à ce problème est d'utiliser des formes posologiques orales sèches avec des films à désintégration rapide ou orodispersibles qui peuvent être produites par impression 3D. [26]

### **I.6.1.6. Les orodispersibles :**

Les films orodispersibles (ODF) sont considérés comme une forme médicamenteuse centrée sur le patient. La technique utilisée pour préparer les ODF est la coulée au solvant (solvant casting). Elle consiste à dissoudre le principe actif et les excipients dans un solvant approprié, généralement de l'eau. La solution est ensuite versée, séchée et coupée à la taille souhaitée. Les films orodispersibles sont l'une des principales applications pharmaceutiques de l'impression jet d'encre. Cette technologie permet une meilleure adaptation de la dose par rapport à la coulée avec un solvant en optimisant les paramètres d'impression, la composition polymérique de l'encre et le nombre de couches imprimées.[26]

### **I.6.2. Dispositifs médicaux :**

L'impression 3D peut également être utilisée pour créer des dispositifs médicaux personnalisés. À ce jour, la fabrication sur mesure d'implants et de prothèses est devenue la référence pour de nombreux patients nécessitant des conceptions spécifiques. En particulier, l'impression 3D est très utilisée pour fabriquer des dispositifs médicaux orthopédiques. Inversement à d'autres processus de production, l'impression 3D est une méthode de fabrication simple et économique, où le produit fini est adapté aux conditions anatomiques et physiologiques spécifiques du patient. [27]

Les implants chargés de PA peuvent délivrer avec succès des molécules sur le site d'action. Les implants avec des conceptions préfabriquées peuvent fournir des concentrations élevées de PA à des zones spécifiques sur une période de temps prolongée. La surface a été développée à partir de PLA (acide polylactique) dans une imprimante FDM pour l'administration locale du médicament anticancéreux, le cyclophosphamide. [27]

## **I.7. Autres applications de l'impression 3D :**

### **I.7.1. Dentisterie :**

À ce jour, l'impression 3D a été largement utilisée en dentisterie pour une gamme d'applications, de la création de modèles pour la chirurgie orthodontique à la fabrication de couronnes dentaires. La technologie d'impression 3D la plus connue en dentisterie est Invisalign®, un appareil dentaire imprimé en 3D transparent qui réorganise les dents comme des appareils métalliques traditionnels. [28]

### **I.7.2. Tissus et organes :**

Le "bioprinting" est une technique permettant de créer des tissus humains par le biais d'imprimantes 3D. Des cellules humaines provenant de biopsies de patients ou de cellules souches sont cultivées dans des milieux de croissance à l'aide de techniques standard, ce qui leur permet de proliférer. Une fois que les ensembles de cellules sont suffisamment grands en raison des divisions successives, ils sont collectés et chargés dans des cartouches pour fabriquer du "BioInk" (bio-encre). La bioencre est chargée dans les imprimantes Novogen MMX avec des cartouches d'hydrogel ou des cartouches contenant un mélange de sucre et d'eau qui agit comme un adhésif temporaire entre les couches de cellules qui se chevauchent pendant le processus d'impression. La machine 3D imprime une couche de gel à base d'eau, puis une couche de cellules bioink, et ainsi de suite. [29]



**Figure 11** : L'imprimante Novogen MMX, capable de bio imprimer des cellules et tissus humains  
([www.biotechnika.org](http://www.biotechnika.org)). [30]



*Chapitre II :*  
*Frittage laser sélectif*  
*des formes orales sèches*



## II.1. Procédé de la SLS

### II.1.1. Fusion de lit de poudre

La fusion de lit de poudre « *powder bed fusion* », telle que définie par la norme ASTM/ISO 52900, englobe toute technologie de fabrication couche par couche qui permet de relier des particules de poudre par l'usage combiné d'une température élevée et d'une source de rayonnement électromagnétique. [31]

La fusion de lit de poudre se divise en quatre sous-types: le frittage laser sélectif (SLS : *selective laser sintering*), la fusion laser sélective (SLM : *selective laser melting*), la fusion par faisceau d'électrons (EBM : *electron beam melting*) et la fusion par jets multiples (MJF : *multi-jet fusion*). Ces techniques diffèrent par le type de matériaux utilisés, mais aussi par le type et la quantité de lumière mobilisée pour transférer de l'énergie au lit de poudre.

La SLM utilise comme matière première des métaux ou des poudres d'alliages. L'EBM utilise des poudres de métaux et d'alliages comme matière première principale et l'énergie nécessaire pour fritter les particules ici est fournie par un faisceau d'électrons au lieu d'un faisceau laser. La MJF utilise une lampe infrarouge (IR) comme source d'énergie.

Deux composants supplémentaires en plus de la matière première, sont nécessaires dans la MJF :

- un agent de fusion, qui est déposé avec précision par une buse à jet d'encre sur les zones d'impression, et
- un agent de détail, qui est responsable de l'absorption de la chaleur au niveau des bords de l'objet. L'ajout de l'agent de détail diminue la propagation de la chaleur aux régions voisines et améliore la précision de l'impression.

### II.1.2. Description du procédé de frittage laser sélectif

Le frittage laser est une technique de fabrication additive qui implique l'utilisation d'un laser pour chauffer de fines particules de plastique, de métal, de céramique ou de poudre de verre. Il existe deux techniques de frittage laser, SLS (Selective Laser Sintering) et DMLS

(Direct Metal Laser Sintering). Le procédé SLS utilise des poudres de polymères telles que le nylon (polyamide) comme matériau structurel principal. Le laser chauffe sélectivement la couche de poudre, fusionnant les particules de poudre ensemble pour former la première partie de l'objet. Pour chaque nouvelle couche, le plateau est abaissé et une nouvelle couche de poudre est déposée au-dessus de la première couche. Une fois la deuxième tranche créée, elle est fusionnée avec la première tranche pour former un objet solide. Ce processus est répété jusqu'à ce que l'objectif soit complètement atteint. [8]

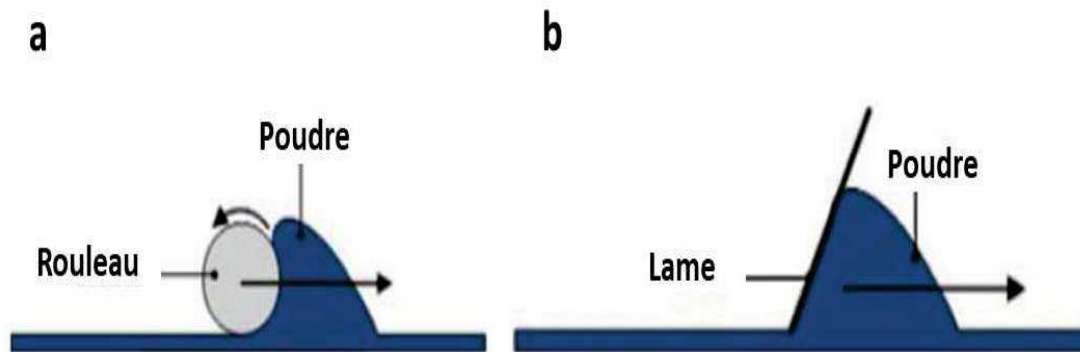
### **II.1.3. Composition d'une imprimante SLS**

L'imprimante SLS est généralement composée de six parties :

- une plateforme de fabrication, sur laquelle l'objet 3D est fabriqué;
- un laser, responsable du processus de frittage ;
- des miroirs réfléchissants, qui sont utilisés pour diriger le faisceau laser vers les positions d'impression correctes ;
- une plateforme d'alimentation de poudre, qui contient de la poudre fraîche ;
- un rouleau ou une lame qui répand et aplatit la poudre fraîche sur la plateforme d'alimentation ; et
- une cuve de récupération de poudre non frittée. [9]

#### **II.1.3.1. Système de dépôt de poudre :**

Deux types de système de dépôt de poudre sont utilisés : les rouleaux contre-rotatifs et les lames de revêtement. Les rouleaux contre-rotatifs compressent la poudre lorsqu'ils la traversent, formant un lit de poudre plus dense avec moins de rugosité. Les lames de revêtement ont du mal à compresser uniformément les poudres fines en raison de l'agglomération des grains de poudre.



**Figure 12** : Systèmes de déposition de poudre : (a) rouleau contre-rotatif, (b) lame de revêtement [33]

### II.1.3.2. Laser

La plupart des imprimantes SLS industrielles sont conçues pour fonctionner avec un ou plusieurs lasers à dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ) d'une puissance comprise entre 50 et 200 W. Ce sont des lasers à gaz contenant un mélange de CO<sub>2</sub> excité par un courant électrique. [34]

Les imprimantes SLS de bureau, utilisent des lasers à diode ( $\lambda$  variable) ou à fibre ( $\lambda = 1,064 \mu\text{m}$ ), qui fournissent tous deux une puissance laser comparable aux lasers CO<sub>2</sub> et sont moins chers. [34]

Les lasers à fibre utilisent un laser d'amorçage pour induire un faisceau amplifié dans une fibre de verre excitée par une pompe à diode. Les lasers à fibre ont des diamètres de faisceau plus étroits pour des densités d'énergie plus élevées et des temps de frittage de poudre plus courts. [34]

Les lasers à diode utilisent des semi-conducteurs attachés à des fibres ou des miroirs qui provoquent un rayonnement laser. Le type de semi-conducteur sélectionné détermine la longueur d'onde du faisceau laser émis. [34]

## II.2. Paramètres du processus SLS

Les paramètres du processus SLS peuvent influencer significativement les propriétés des pièces imprimées.

### II.2.1. Température de chauffage

Il n'est pas recommandé d'utiliser le faisceau laser seul pour fournir de l'énergie nécessaire pour le frittage de poudre car il induit des différences de température importantes entre les particules balayées par le laser et les particules adjacentes, ce qui peut provoquer une courbure (curling) de la pièce lors de l'impression. [34]

Pour des résultats de frittage optimaux, les poudres de polymère doivent souvent être chauffées dans le lit de poudre, à la fois pendant le processus de frittage proprement dit, et pendant un temps suffisant avant l'exposition au laser et après l'impression de la pièce. [34]

La température du lit de poudre est réglée de façon pratique. Des travaux importants ont été effectués pour prédire la température du lit de poudre à partir des propriétés thermiques mesurées du polymère.

Pour des polymères amorphes, la température du lit est généralement fixée à la température de transition vitreuse ( $T_g$  : *glass transition temperature*) ou juste au-dessus. Dans le cas des polymères cristallins, la solidification est obtenue en fixant la température du lit quelques degrés en dessous de la température de fusion ( $T_m$  : température de fusion). [34]

Si la température du lit est trop basse, les bords de la couche frittée se courberont et la pièce se déformera. La courbure bloque la trajectoire de la lame ou du rouleau, éloignant la pièce de sa position d'origine sur le lit, empêchant les couches suivantes d'être scannées dans leur position correcte sur la pièce. A l'inverse, si la température du lit de poudre est trop élevée, la poudre support peut durcir autour de la pièce et former ce que l'on appelle un gâteau de poudre.[35]

Sur les machines SLS, il existe deux paramètres liés à la température du lit de poudre : la température de surface, qui fait référence à la température des couches superficielles de poudre sur la plate-forme de fabrication, et la température de surface de la chambre, qui correspond à la température à l'intérieur de la chambre d'impression. [36]

Le lit de poudre est chauffé en surface par des lampes au-dessus des plateformes de construction et d'alimentation. Des circuits conducteurs sont utilisés pour assurer le chauffage général du lit de poudre. Par conséquent, les lampes chauffantes sont généralement réglées à des températures plus élevées que les circuits conducteurs. [37]

La température du lit de poudre est un facteur important influençant la précision dimensionnelle et la dureté des pièces imprimées. Tontowi et Childs ont remarqués que les basses températures provoquent une faible densité de pièces imprimées. Cependant, il peut y avoir une distribution de température hétérogène dans les machines commerciales, entraînant des différences dans les propriétés mécaniques des pièces frittées en fonction de l'endroit où elles sont fabriquées dans le lit de poudre. [38]

### **II.2.2. Epaisseur de couche**

L'épaisseur de couche (LT : Layer Thickness) fait référence à la hauteur de chaque couche de dépôt de poudre. Il est contrôlé en définissant la profondeur à laquelle la plateforme de construction est abaissée avant d'appliquer à nouveau le revêtement. Comme pour les autres techniques d'impression 3D, plus les couches sont fines, meilleure est la résolution d'impression. En revanche, plus la couche est épaisse, plus la surface est rugueuse et plus la résolution d'impression est faible. Pour garantir la précision, l'épaisseur de la couche doit être supérieure à la taille moyenne des particules de la poudre, sinon une ségrégation des particules peut se produire lorsqu'une nouvelle couche est déposée. Notez également que la résolution d'impression est proportionnelle au temps d'impression ; plus la résolution d'impression est élevée, plus le temps d'impression est long. [39]

### **II.2.3. Taille et forme des particules**

La morphologie des particules joue un rôle majeur dans le processus de frittage (Williams et al. 2005). Pour obtenir un frittage optimal, un équilibre doit être trouvé entre la taille et la forme optimales des particules de poudre. Si les particules sont trop grosses, elles nécessiteront plus d'énergie pour un bon frittage. De plus, les particules plus grosses laissent de plus grands espaces vides entre elles, ce qui entraîne des propriétés mécaniques plus faibles, que des énergies laser plus élevées ne peuvent pas toujours surmonter. D'autre part, les propriétés d'écoulement des très petites particules sont souvent entravées par des forces électrostatiques élevées, conduisant à leur agglomération (Schulze, 2008). Plus important

encore, la taille des particules de distribution doit être étroite pour assurer une absorption d'énergie uniforme. De même, des formes de particules irrégulières peuvent conduire à un frittage non uniforme, entravant la fluidité. Idéalement, les particules de poudre doivent être sphériques et avoir une taille comprise entre 58 et 180  $\mu\text{m}$  (Leong et al. 2006). Cela donne un bon écoulement et même un transfert d'énergie entre les lits de poudre. [40]

#### II.2.4. Vitesse de balayage laser

La vitesse de balayage laser ( ; également connue sous le nom de vitesse du faisceau) fait référence à la vitesse à laquelle le faisceau laser se déplace lors du dessin du modèle 3D. La vitesse de balayage laser peut influencer fortement la densité d'énergie laser à la surface de la poudre, où la relation entre les deux paramètres peut être expliquée à l'aide de l'équation (Kumar, 2020):

$$Ev = Vs \times P / Sd$$

Où  $Ev$  fait référence à la densité d'énergie du laser,  $P$  est la puissance du laser et  $Sd$  est la taille du laser.

En général, la réduction de la vitesse de balayage laser entraîne une densité laser élevée et un temps de contact supérieur entre le lit de poudre et le faisceau laser (Fred et al. 2014). Cela permet un transfert d'énergie plus élevé vers le lit de poudre, ce qui entraîne un degré de frittage plus élevé et la production d'objets plus denses. L'inconvénient est que cela entraîne des temps d'impression plus longs. Des vitesses de balayage laser plus élevées entraînent une densité d'énergie plus faible et moins d'énergie délivrée à la poudre, ce qui entraîne moins de frittage et des objets plus poreux. [41]

#### II.2.5. Faisceau laser

L'absorption fait référence à l'efficacité d'un matériau à absorber l'énergie et définie comme le rapport de l'énergie radiante absorbée à la puissance radiante incidente (Tolochko et al. 207 2000). L'absorbance ( $A$ ) est généralement calculée en mesurant la réflexion ( $R$ ) du matériau, ce dernier étant défini comme le rapport entre le rayonnement réfléchi et le rayonnement incident. La relation entre les deux valeurs est dérivée à l'aide de ce qui suit :  $= 1 - R$ . [42]

Typiquement, l'absorbance dépendra de plusieurs facteurs, y compris le laser, longueur d'onde ( $\lambda$ ), le type de matériau utilisé, la morphologie des particules de poudre, la nature du

gaz ambiant au sein de l'atmosphère contrôlée et la température du lit. Chaque laser a une longueur d'onde définie ; généralement, dans le cas des métaux, plus la longueur d'onde diminue, plus leur absorption est élevée (Bergström, 2008; Schuöcker, 1998). Dans le cas des polymères, leur absorption augmente avec l'augmentation de la longueur d'onde (Kruth et al. 2003b ; Tolochko et al. 2000). De plus, la tendance générale suivie par la plupart des matériaux est que plus le matériau est dense, plus la profondeur d'absorption est petite et vice versa. Une exception concerne les matériaux transparents, où la lumière peut traverser le matériau, ce qui entraîne une absorption limitée de la lumière. Dans le cas des poudres libres, le rayonnement incident est réparti entre la surface de la particule de poudre supérieure et la particule de poudre inférieure du fait de la présence de pores entre les particules de poudre. Par conséquent, l'énergie est absorbée plus profondément par rapport aux matériaux denses. [42]

Les premiers modèles d'imprimantes SLS utilisaient des lasers Nd: YAG ( $\lambda = 1,064 \mu\text{m}$ ). Ces sont des lasers à cristal qui sont pompés en excitation à l'aide d'une source externe (par exemple flash lampe ou diodes). Cependant, les lasers Nd:YAG ont une courte durée de vie, nécessitant un remplacement constant. Ainsi, la majorité des imprimantes SLS industrielles sont conçues pour fonctionner avec un ou plusieurs lasers à dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ), avec plages de puissance entre 50 et 200 W. [42]

Ce sont des lasers à gaz qui contiennent un mélange de  $\text{CO}_2$  excité par un courant électrique. Certaines plates-formes SLS industrielles plus récentes utilisent des lasers au monoxyde de carbone ( $\text{CO}$ ) avec des tailles de point ultrafines (telles que le diamètre du faisceau laser) qui sont la moitié de celles des lasers  $\text{CO}_2$ , permettant une plus grande précision d'impression et la fabrication d'objets plus fins. Le système utilise des lasers à diode ( $\lambda$  est variable) ou à fibre ( $\lambda = 1,064 \mu\text{m}$ ), qui peuvent tous deux fournir une puissance laser comparable aux lasers  $\text{CO}_2$  mais sont beaucoup moins chers (Formlabs, 2020b). Les lasers à fibre fonctionnent en utilisant un laser qui produit un faisceau de lumière amplifié dans une fibre de verre entraînée par une pompe à diode.

Par rapport aux lasers  $\text{CO}_2$  de puissance similaire, les lasers à fibre ont des lasers plus fins, qui peuvent fournir une plus grande densité de puissance laser et réduire le temps nécessaire au frittage de la poudre (Shellabear et Nyrhilä, 2004 ; Yasa et al. 2012). Les lasers à diode utilisent des semi-conducteurs connectés à des fibres optiques ou à des miroirs pour

induire une lumière laser irradiée. Le type de matériau semi-conducteur choisi détermine la longueur d'onde du faisceau laser émis. Ainsi, les lasers à diode peuvent couvrir la région infrarouge à ultraviolette (UV) du spectre. En raison de leur efficacité plus élevée et de leur densité d'énergie plus faible, les lasers à diode présentent une plus grande cohérence dans les régions de fusion et de chauffage par rapport aux lasers Nd:YAG, à fibre et CO2 (Bergmann et al. 2013 ; Zavala-Arredondo et al. 2017). [42]

En raison de leurs propriétés optiques, les matériaux ne peuvent absorber que certaines énergies. Par conséquent, chaque type de laser convient à une gamme différente de matériaux. Pour les polymères thermoplastiques, une plus grande absorption est obtenue à des longueurs d'onde plus élevées. Par conséquent, les lasers CO2 sont considérés comme plus efficaces car une absorption plus élevée peut être obtenue avec des énergies plus faibles (tableau III). Dans certains cas, le matériau lui-même ne peut pas être suffisamment fritté. Ces matériaux nécessitent l'ajout de liants temporaires pour améliorer le processus de frittage. Une fois le processus de frittage terminé, un liant supplémentaire peut être retiré du four (Kruth et al. 2003b). [42]

**Tableau III** : Absorption (*A*) des polymères thermoplastiques de deux faisceaux laser différents :(a) grenat d'yttrium et d'aluminium dopé au néodyme (Nd:YAG) ( $\lambda = 1,06 \mu\text{m}$ ), et (b) dioxyde de carbone (CO2) ( $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ ). Les données présentées ici sont celles présentés dans les sources originales (Kruth et al., 2003b ; Tolochko et al., 2000). [42]

<b>Thermoplastic polymer</b>	Nd:YAG absorptance	CO2 absorptance
<b>Polytetrafluoroethylenes</b>	0,05	0,73
<b>Polymethylacrylates</b>	0,06	0,75
<b>Epoxyethers</b>	0,09	0,94

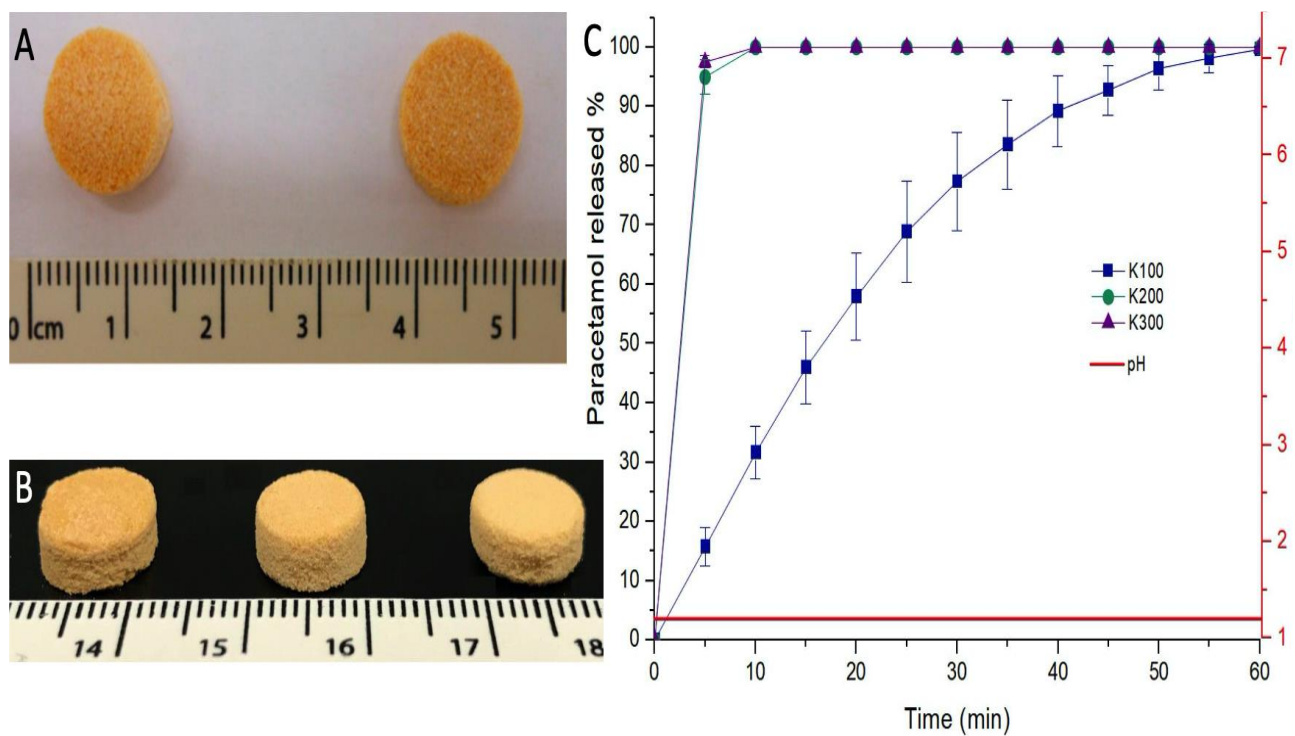
La longueur d'onde du faisceau laser est l'un des rares paramètres qui ne peut pas être ajusté. Au lieu de cela, pour maximiser l'absorption du polymère, la fourniture d'énergie du faisceau laser est réglée en modulant sa puissance et sa vitesse de balayage. La puissance laser (*P*) fait référence à la puissance à la surface du lit de poudre. Pour assurer le frittage, la puissance du laser doit être affinée pour obtenir une surface de lit adaptée à la température. Cela affecte également le temps d'impression global. [42]

## II.3. Applications pharmaceutiques

Depuis l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis en 2015 du premier médicament issu de l'impression 3D : Spritam, cette technologie de fabrication des médicaments a évolué rapidement en diversifiant ses applications pharmaceutiques vers les formes orodispersibles, à libération immédiate et contrôlée. Du côté réglementaire, il n'existe pas encore une loi qui recadre l'autorisation de mise sur le marché des médicaments issus de l'impression 3D mais au contraire pour les dispositifs médicaux et chirurgicaux une dizaine de décrets ont été publiés.

### II.3.1. Imprimés orodispersibles

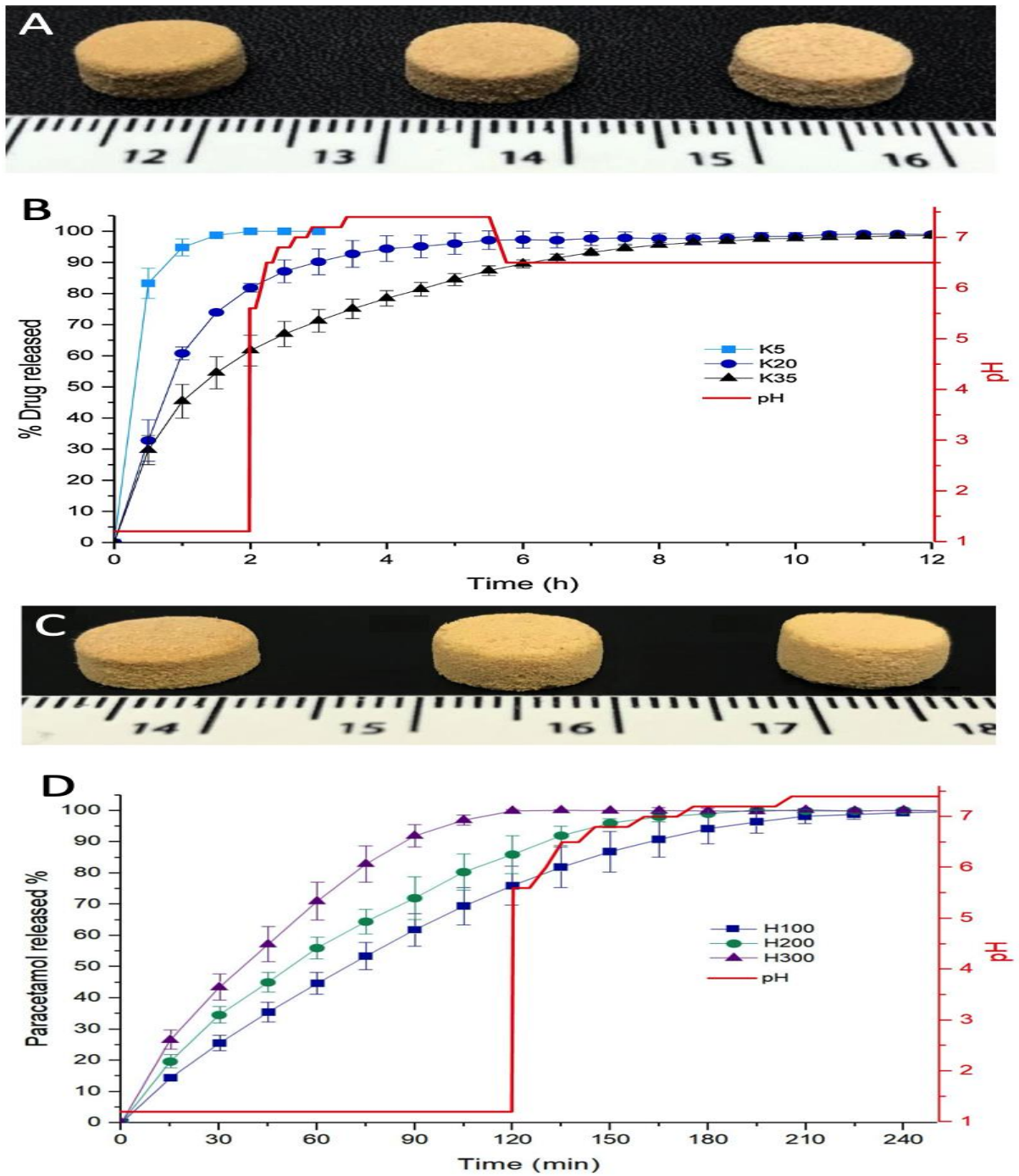
La SLS ne peut former des objets 3D qu'en liant de manière lâche des particules de poudre aux surfaces, ce qui donne des imprimés (les médicaments fabriqués par impression 3D sont appelés imprimés) hautement poreux et à dissolution rapide. Les imprimés sont très poreux en raison du manque de force de compression. Par conséquent, une fois dispersés dans l'eau, les molécules d'eau pénètrent rapidement dans les imprimés, provoquant leur désintégration. Cet effet est renforcé en augmentant la vitesse de balayage laser pour le frittage. Cela réduit le temps de contact entre le faisceau laser et la surface du lit de poudre et produit des impressions avec des propriétés mécaniques acceptables et des temps de désintégration rapides. Sur cette base, un imprimé contenant du Kollidon VA64, un copolymère vinylpyrrolidone-acétate de vinyle, a été fabriqué (Figure 13A et B). Les temps de désintégration des imprimés vont de supérieur à 600 s (lors de l'impression à une vitesse de balayage laser de 100 mm/s) à 15 et 4 s (lors de l'impression à une vitesse de balayage laser de 200 et 300 mm/s). Par conséquent, les imprimés fabriqués à 100 mm/s ont nécessité 1 heure pour dissoudre complètement le médicament, tandis que les imprimés fabriqués à 200 et 300 mm/s ont obtenu la libération du médicament en 5 minutes et ont été formulés avec 30 % de diclofénac sodique pour réduire l'effondrement du médicament. Cela nécessite l'ajout de lactose monohydraté pour ajuster les propriétés mécaniques et le temps de désagrégation des imprimés. Les images de concentration des moindres carrés partiels (PLS) des imprimés affichaient une uniformité de couleur, indiquant que le médicament est uniformément distribué dans les imprimés. [43]



**Figure 13** : Images de l'ondansétron (A) et du paracétamol (B) se désintégrant oralement fabriqués avec Kollidon VA64. (C) Profils de dissolution des médicaments in vitro des imprimés de paracétamol fabriqués à différentes vitesses de balayage laser. Échelle indiquée en cm.. [43]

### II.3.2. Imprimés à libération immédiate

En sélectionnant des polymères avec des propriétés de libération immédiate, des imprimés avec des propriétés de libération immédiate peuvent être produits. Un exemple est Kollicoat IR, qui a des propriétés indépendantes du pH. Les imprimés peuvent être fabriqués pour inclure divers pourcentages de chargement de médicament allant de 5 % à 35 %, tous préparés dans les mêmes conditions d'impression telles que la température et la vitesse de balayage laser (figure 14A). Selon la dose, les imprimés ont tendance à avoir une absorption d'énergie différente et sont donc plus efficaces. Selon la quantité de médicament, les imprimés ont tendance à avoir une absorption d'énergie différente et donc des comportements de libération différents. Plus la charge médicamenteuse est élevée, plus l'absorption est importante et plus le profil de libération est lent. Ainsi, les imprimés avec une charge de médicament de 5 % ont obtenu une libération complète du médicament en 2 heures, tandis que les imprimés avec une charge de médicament de 35 % ont nécessité 8 heures (figure 14B). Cependant, il convient de noter que cet effet peut varier en fonction de la composition du mélange du médicament. De même, HPMC a été utilisé pour fabriquer des imprimés à libération immédiate à différentes vitesses de balayage laser, notamment 100, 200 et 300 mm/s (Figure 14C) . Les imprimés se sont désintégrés en plus de 600 secondes et ont obtenu une libération complète du médicament en 4 heures. Libération complète du médicament en 4 heures, 3 heures et 2 heures (Figure 14D. [44]



**Figure 14** : A) Images et (B) médicament in vitro des imprimés Kollicoat IR. (C) Images et (D) médicament in vitro des HPMC imprimés. Échelle indiquée en cm. [44]

### **II.3.3. Imprimés à libération contrôlée**

La SLS a le potentiel de créer des formes avec des microstructures poreuses prédéterminées, mures et denses. il est possible de concevoir des systèmes à libération contrôlée avec cinétique d'ordre zéro. Plus précisément, il est possible de créer des imprimés cylindriques avec des régions externes denses, qui agissent comme des barrières de diffusion, et des noyaux poreux permettant un chargement de médicaments élevé. Dans une étude, il a été démontré que le PCL(PolyCaproLactone) et le PLLA (poly-L-lactide) avaient des caractéristiques avec des densités et porosités en fonction de la puissance laser, vitesse de balayage et température du lit de poudre. Dans une autre approche, Eudragit L100-55, qui est un polymère dépendant du pH, a été incorporé pour conférer des propriétés de libération prolongée. Les imprimés ont été formulés pour inclure différentes charges de médicaments, dont 5 %, 20 % et 35 % p/p. Au cours des 2 premières heures, les imprimés ont affiché une libération limitée de médicament (inférieur à 20 %) dans un milieu acide. Une fois dans des conditions intestinales, les imprimés présentaient une augmentation de la libération du médicament, avec libération complète du médicament en 12 h. Fait intéressant, la libération de médicament était indépendante de la charge de médicament. [45]

## **II.4. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge**

### **II.4.1. résumé du chapitre**

Ce chapitre traitera un exemple d'une étude qui vise à comprendre la faisabilité de l'utilisation d'un laser à diode infrarouge (IR)/rouge avec une longueur d'onde de 808 nm pour le frittage laser sélectif (SLS), la modification de la composition du colorant et les changements de température pour les matériaux d'impression 3D. Les colorants absorbants Kollicoat® IR (KIR) et laser infrarouge (IR) ont été mélangés physiquement à différentes concentrations et frittés par SLS pour obtenir des imprimés 3D en faisant varier la température d'impression (charge et lit d'impression) à un rapport de puissance laser fixe. Initialement, la concentration de colorant souhaitée a été sélectionnée en fonction de ses propriétés de frittage, et la même concentration a été utilisée pour fritter le mélange physique (PM) et imprimer à différentes températures du lit d'alimentation (100 °C à 130 °C), en maintenant le rapport de puissance laser constant (1,0). Les imprimés obtenus à partir des conditions ci-dessus ont montré la précision dimensionnelle la plus optimale. De plus, aucune dégradation physique/thermique ou chimique des imprimés 3D frittés n'a été observé lorsque les groupes thermiques et fonctionnels ont été analysés séparément. [46]

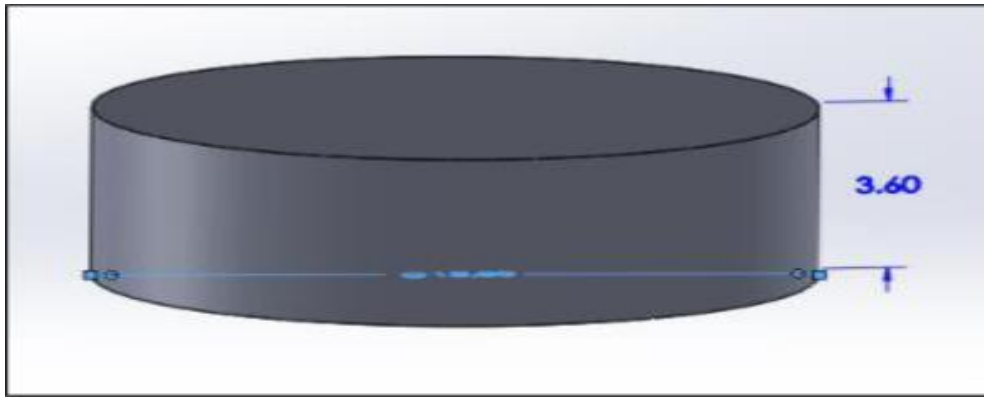
### **II.4.2. Matériels et méthodes**

#### **II.4.2.1. Matériaux**

Kollicoat® IR (KIR), un copolymère greffé macrogol-poly (alcool vinylique) et un copolymère greffé alcool polyvinylique-polyéthylène glycol, a été utilisé comme formateur de matrice/polymère à des fins de frittage . [47]

#### **II.4.2.2 . Conception CAO**

Une structure de comprimé de forme cylindrique ayant des dimensions de 10,0 mm de diamètre × 3,6 mm d'épaisseur (Fig. 13) a été conçue à l'aide d'un logiciel de CAO. Le fichier CAO a été converti en un fichier lisible dans le logiciel de l'imprimante. [47]



**Figure 15** : CAO de la structure de la tablette avec le diamètre et l'épaisseur souhaités. [47]

### II.4.2.3. Frittage d'imprimés 3D

Durant cette étude les chercheurs ont mélangés 0,00 %, 0,04 %, 0,60 % et 1,25 % w/w du colorant absorbant l'infrarouge avec le KIR. Le mélange colorant-polymère a été bien mélangé et filtré à travers un filtre métallique. Le mélange physique (PM) a ensuite été transféré sur le lit d'alimentation d'une imprimante SLS équipée d'un laser IR ( $\lambda$ -808 nm), en frittant le matériau. Le CAO de la tablette est exporté sous forme de fichier de stéréolithographie (.stl) dans le logiciel d'impression SLS-3D. Au cours de ce processus, la matière première du lit d'alimentation de l'imprimante est déplacée vers le lit d'impression, et une couche uniforme d'une épaisseur de 0,125 mm est formée sur le lit d'impression. La température du lit d'alimentation et la température du lit d'impression (température d'impression) ont été fixées à 90°C-130°C et 110°C-150°C, respectivement. Un laser avec une longueur d'onde de 808 nm est autorisé à atterrir de manière sélective sur des zones spécifiques du lit d'impression où la pièce imprimée en 3D doit être frittée. Le rapport de puissance laser utilisé tout au long du processus de frittage a été maintenu à 1,0. Une fois qu'une couche est complètement frittée, le lit d'alimentation monte et le lit d'impression descend, formant une autre couche d'épaisseur uniforme fixe au-dessus de la couche précédente. Ce processus de frittage couche par couche se poursuit jusqu'à ce que l'imprimé 3D final soit fritté. Les changements de composition lors de l'évaluation de la frittabilité (un procédé de solidification d'un matériau par exemple une poudre par une source d'énergie thermique, avec un laser sans provoquer la fusion de l'un des constituants) PM à différentes concentrations de colorant et les changements de température lors de l'évaluation de la frittabilité PM à différentes températures d'alimentation et de lit d'impression sont présentés dans les tableaux IV et V respectivement. [47]

**Tableau IV** : Variations de composition lors de l'évaluation de la frittabilité des PM à différentes concentrations de colorant. [47]

Code de teinture	KIR(% P/P)	Colorant(% W/W)	Température du lit d'alimentation (°C)	Température du lit d'impression (°C)	Rapport de puissance laser	Performances de frittage
D <sub>1</sub>	100	0,00	90	110	1.0	Non fritté
D <sub>2</sub>	99,96	0,04	90	110	1.0	
D <sub>3</sub>	99,40	0,60	90	110	1.0	
D <sub>4</sub>	98,75	1.25	90	110	1.0	Fritté

**Tableau V** : Variations de température lors de l'évaluation de la frittabilité des PM à différentes températures d'alimentation et de lit d'impression. [47]

Code de température	KIR(% P/P)	Colorant(% W/W)	Température du lit d'alimentation (°C)	Température du lit d'impression (°C)	Rapport de puissance laser	Performances de frittage
T <sub>1</sub>	98,75	1.25	100	120	1.0	Pauvre
T <sub>2</sub>	98,75	1.25	110	130	1.0	Modéré
T <sub>3</sub>	98,75	1.25	120	140	1.0	Modéré
T <sub>4</sub>	98,75	1.25	130	150	1.0	Bien

#### **II.4.2.4. Dimensions physiques et variations de poids**

Les diamètres et les épaisseurs des imprimés 3D frittés ont été mesurés. Le poids de chaque comprimé de tous les prototypes d'imprimés a été mesuré (en mg). [47]

#### **II.4.2.5. Les analyses thermiques**

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été utilisée pour caractériser le polymère (KIR), les colorants absorbant l'infrarouge et les imprimés 3D frittés (D 4, T 1 -T 4). Les échantillons ont été soumis à une analyse DSC dans une plage de chauffage de 30 à 250°C à une vitesse de chauffage de 10°C/min. [47]

### **II.4.3. Résultats de l'étude**

#### **II.4.3.1. Frittage d'imprimés 3D**



Les PM ont été frittés à l'aide d'un laser infrarouge ( $\lambda$  - 808 nm) à l'aide d'un logiciel, et la frittabilité des PM à différentes concentrations de colorant et à différentes températures d'alimentation et d'écoulement ont été évalués simultanément. Pour mieux évaluer la frittabilité des PM, les effets de différentes concentrations de colorant, des températures du lit d'alimentation et du lit d'impression sur le processus de frittage, la précision dimensionnelle, le changement de poids, l'analyse thermique (DSC) et l'analyse des groupes fonctionnels des pièces imprimées en 3D frittées ont été systématiquement étudiés (FTIR). Par conséquent, nous avons divisé notre recherche en deux sous-étapes principales. Dans chaque sous-étape, le frittage du mélange de poudres est autorisé à garder tous les paramètres constants et une seule variable. Enfin, nous avons constaté que des facteurs tels que la frittabilité, la précision dimensionnelle, la qualité de surface/sous surface et les propriétés mécaniques des imprimés frittés variaient avec ces paramètres de processus, comme indiqué par d'autres. [47, 48]

##### **II.4.3.1.1. Effet de la concentration de colorant sur le frittage**

Le faisceau laser est la source d'énergie thermique de l'imprimante 3D. Pour que les particules se frittent et forment des jonctions, elles doivent absorber la lumière de la même longueur d'onde du laser de l'imprimante. Dans cette expérience, la température du lit d'alimentation était maintenue à 90°C, la température du lit d'impression était de 110°C et le

rapport de puissance laser était réglé sur 1,0. Cependant, nous avons constaté que le KIR (D 1) seul ne pouvait pas absorber suffisamment du faisceau laser de longueur d'onde de 808 nm, qui est nécessaire pour les imprimés 3D en raison de la disponibilité nulle de colorants absorbant les infrarouges. [48]

Ainsi, il y avait un échec complet à être fritté. Après cela, nous avons progressivement augmenté la concentration du colorant absorbant les infrarouges de 0,04 à 1,25 % en poids dans le mélange de poudre de polymère avec le colorant en maintenant la température du lit d'alimentation à 90 °C, la température du lit d'impression à 110 °C et en gardant la constante du rapport de puissance laser, comme indiqué dans le tableau IV. Le colorant absorbant les infrarouges a agi comme un activateur absorbant le laser, avec une absorption maximale ( $\lambda_{\max}$ ) entre 811 et 830 nm. Les matériaux contenant de faibles concentrations de ce colorant, tels que D<sub>2</sub>-0,04% et D<sub>3</sub>-0,60%, n'ont pas pu fritter correctement en raison de la concentration insuffisante du colorant utilisé, qui n'a pas pu absorber efficacement le laser et transmettre la chaleur dans tout le lit d'impression. En revanche, les compositions contenant (D<sub>4</sub>) 1,25 % de colorant ont commencé à fritter les matériaux en poudre, entraînant la formation d'imprimés 3D médiocres (**Fig. 14**). Cependant, cette enquête indique qu'une concentration de colorant de 1,25 % est suffisante pour fritter la charge d'alimentation du lit KIR, car une concentration de colorant de 1,25 % a présenté un effet de frittage sur la charge d'alimentation en poudre avec des effets de frittage médiocres. Par conséquent, pour améliorer le frittage et obtenir des imprimés 3D bien formés, nous avons en outre vérifié l'effet de la température du lit d'impression et d'alimentation sur le frittage en faisant varier les températures des deux plateformes. [48]

Dye Code	Sintering Performance	Remarks
D <sub>1</sub>		Non-sintered
D <sub>2</sub>		
D <sub>3</sub>		
D <sub>4</sub>		Sintered but Poor



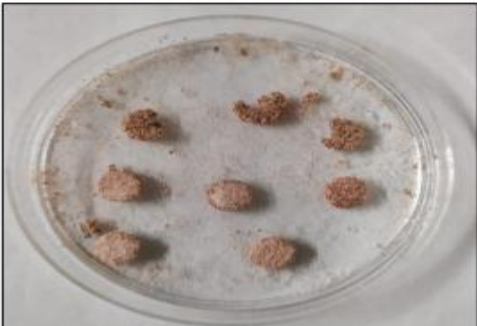

**Figure 16** :Évaluation de la frittabilité des PM à différentes concentrations de colorant. [49]

#### II.4.3.1.2. Effet des températures du lit d'impression sur le frittage

Au cours du processus SLS, les couches de polymère sont déposées les unes sur les autres dans ce que l'on appelle le dépôt "couche par couche". Les particules de polymère doivent être entièrement fondues au-dessus de la couche de poudre et collées à la couche préalablement frittée. Cela signifie que dans le cas des polymères semi-cristallins utilisés dans le traitement SLS, la cristallisation doit être supprimée dans au moins certaines des couches frittées. Par conséquent, la température du lit doit être contrôlée avec précision entre la température de fusion et la température de cristallisation d'un polymère particulier. [48]

Dans cette étude, le KIR fixe, la concentration de colorant et la puissance laser (1,0) ont été maintenus constants, comme indiqué dans le tableau V, mais la température d'impression modifiée. Ici, nous avons évalué la capacité de frittage de différentes températures de lit d'impression pour fritter des imprimés 3D allant de 100 à 130 ° C comme température du lit d'alimentation et de 120 à 150 ° C comme température du lit d'impression. Ces plages de température ont été sélectionnées sur la base de la fenêtre de frittage KIR. [48]

Dans le cas de prototypes frittés tels que le code D<sub>4</sub>, T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub> (sauf T<sub>4</sub>), nous avons constaté que les printlets 3D obtenus présentaient une faible résistance mécanique, ce qui peut être dû à une moindre consolidation et à un volume de vide interparticulaire élevé ( **Fig.14** et **Fig. 15** ). Ces prototypes basés sur un code dépendant de la température présentaient un frittage médiocre ou modéré ( **tableau V** et **fig. 15** ). Fait intéressant, dans le cas de T<sub>4</sub>, nous avons observé que les imprimés obtenus avaient une bonne résistance mécanique, une surface lisse et des imprimés 3D bien formés, indiquant l'absence de toute poudre non frittée sur leur surface, avec une structure compacte décente en raison du faible volume de vide interparticulaire et de la forme souhaitée sans présenter de défauts de compression. D'après les résultats obtenus, la formulation T<sub>4</sub> peut être considérée comme ayant la température d'impression optimale dans la fenêtre de frittage du KIR. Ces résultats indiquent que la température d'impression est un paramètre crucial qui détermine si la charge d'alimentation frittera les imprimés avec les caractéristiques souhaitées ou générera des imprimés cassables avec une faible résistance mécanique et des comprimés recouverts de particules de poudre non frittées. Ces observations suggèrent que des températures d'impression optimales sont nécessaires pour un frittage correct des imprimés. Par conséquent, une température du lit d'alimentation de 130 ° C et une température du lit d'impression de 150 ° C, en maintenant le rapport de puissance laser (1,0) constant, T<sub>4</sub> a fourni des imprimés frittés de bonne qualité, comme illustré à la **Fig. 15** . [48]

Temperature Code	Sintering Performance	Remarks
T <sub>1</sub>		Poor
T <sub>2</sub>		Moderate
T <sub>3</sub>		Moderate
T <sub>4</sub>		Good

**Figure 17** :Évaluation de la frittabilité des PM à différentes variations de température d'impression. [49]

### II.4.3.2. Dimensions physiques et variations de poids

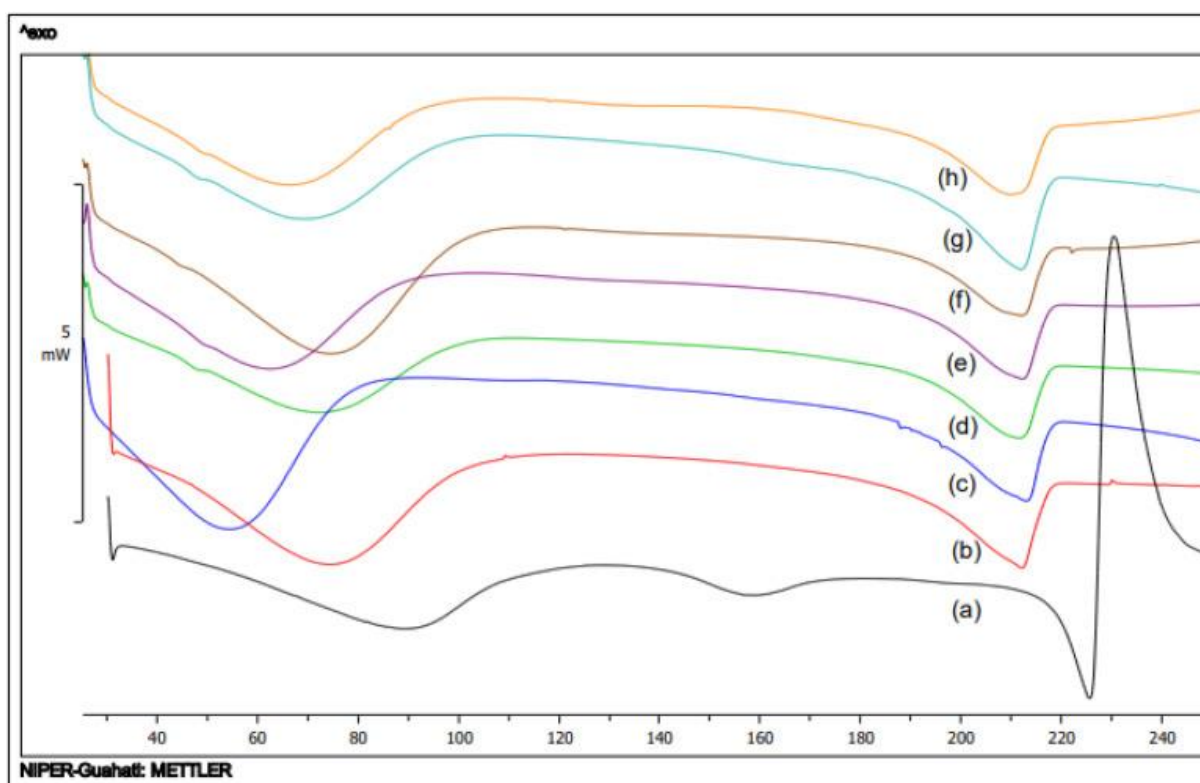
Les données dimensionnelles physiques pour le diamètre et l'épaisseur (en mm) des imprimés 3D frittés sont présentés dans le tableau III, indiquant que les valeurs obtenues sont répétables, peu variables et cohérentes avec les dimensions CAO virtuelles données du prototype. Pour les imprimés frittés telles que les codes D 4, T 1 -T 3 (sauf T 4), nous avons constaté que les imprimés 3D résultants manquaient de précision dimensionnelle par rapport à la structure CAO de la tablette. Tous les imprimés 3D ont des diamètres moyens inférieurs par rapport au modèle CAO donné, probablement en raison du rétrécissement du matériau. Les imprimés 3D à médiation SLS présentent une réduction de la dimension standard en raison des phénomènes de rétrécissement, qui sont le résultat des variations signalées de la température d'impression, d'autres paramètres de processus et de la cristallisation. Dans le cas de T4, nous avons finalement observé que les imprimés obtenus présentaient la précision dimensionnelle moyenne la plus élevée en référence aux dimensions CAO fournies. Des tests de variation de poids (en mg) ont également été effectués sur les imprimés 3D frittés, où il (Tableau VI) a montré que la variation moyenne était inférieure à  $\pm 4,56$ , ce qui suggère que l'imprimante 3D basée sur SLS produit uniformément des imprimés 3D à poids presque fixe. [50]

**Tableau VI:** Dimensions physiques et valeurs de variation de poids des printlets 3D frittés. [51]

Code de colorant et de température	Diamètre(mm)	Épaisseur(mm)	Poids (mg)
D <sub>4</sub>	8,06 $\pm$ 0,25	3,03 $\pm$ 0,21	69,56 $\pm$ 3,02
T <sub>1</sub>	8,60 $\pm$ 0,36	3,27 $\pm$ 0,15	67,63 $\pm$ 2,80
T <sub>2</sub>	8,19 $\pm$ 0,42	3,43 $\pm$ 0,14	77,30 $\pm$ 1,94
T <sub>3</sub>	8,68 $\pm$ 0,24	3,49 $\pm$ 0,05	77,93 $\pm$ 3,64
T <sub>4</sub>	9,31 $\pm$ 0,30	3,56 $\pm$ 0,04	77,45 $\pm$ 4,56

### II.4.3.3. Les analyses thermiques

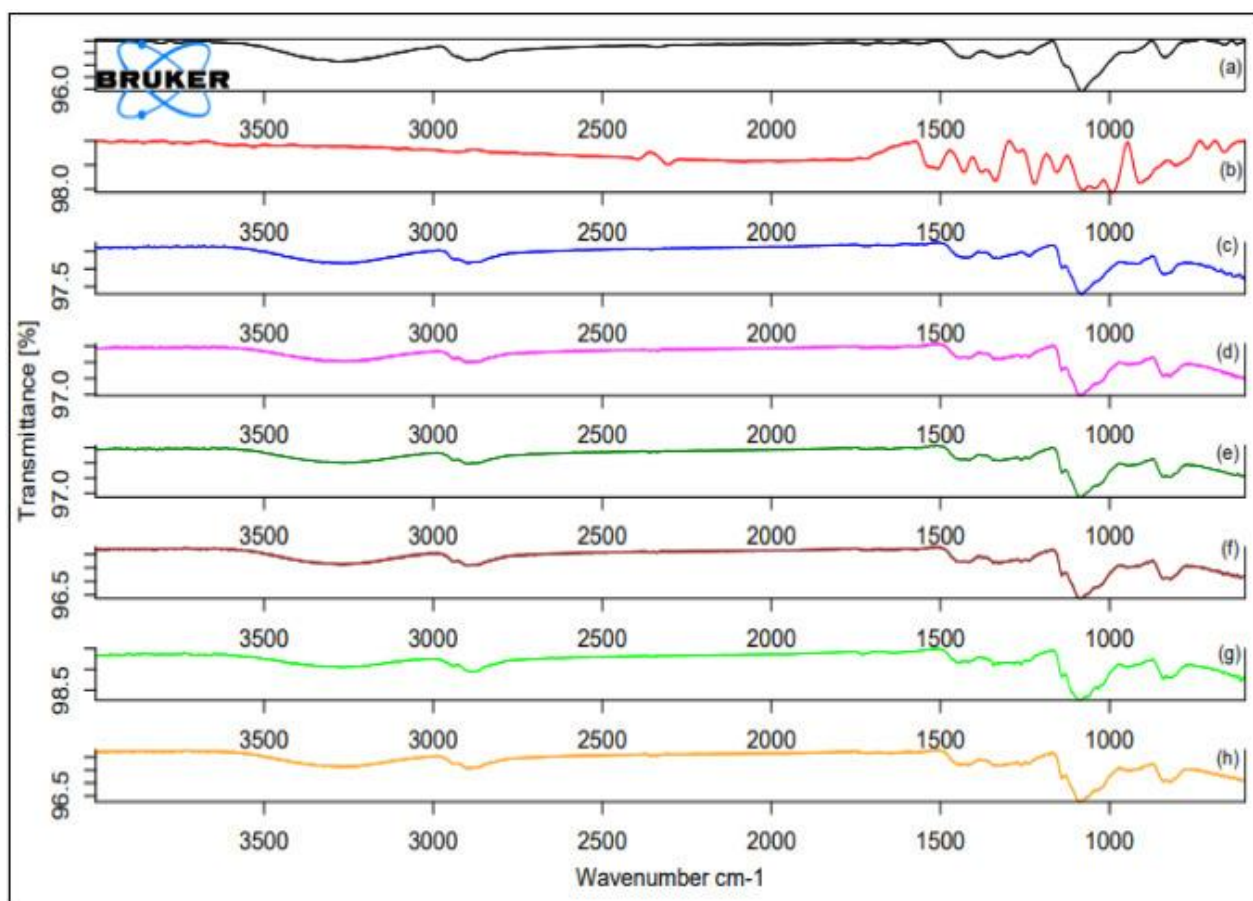
Les thermogrammes DSC du colorant pur et du KIR pur ont montré des pics endothermiques à 225,64°C et 211,98°C, respectivement (Figure 16a et Figure 16b). Le thermogramme DSC des PM montre un pic KIR caractéristique à 212,84°C (Figure 16c) avec un très léger changement endothermique. Cependant, les pics de colorant caractéristiques sont complètement absents dans les PM, ce qui peut être attribué à la dispersion uniforme du colorant. De plus, un endotherme étendu a été observé avant 100 ° C pour tous les échantillons, ce qui peut indiquer que la perte d'eau sous forme de KIR est de nature hygroscopique. Enfin, sur la base des résultats ci-dessus, nous notons que le KIR pur et les colorants purs ne montrent pas d'interactions physiques/thermiques significatives. D'un autre côté, les thermogrammes DSC de tous les imprimés frittés n'ont montré aucune interaction thermique significative à différentes températures d'impression entre 110 °C et 150 °C (Fig. 16d–16h) à l'exception du pic caractéristique de KIR en raison de sa présence à forte concentration. A partir de ces thermogrammes, nous avons constaté que des endothermes de fusion des imprimés frittés ont été observés à différentes températures dans la plage comprise entre 209,88°C et 213,33°C, ce qui indique les pics caractéristiques de KIR, comme décrit ci-dessus. Étonnamment, les pics caractéristiques des colorants purs sont complètement absents dans d'autres matériaux, y compris les PM (Fig. 16c-16h), ce qui peut être dû à la faible concentration ou à la dispersion uniforme des colorants purs dans les PM. Par conséquent, aucune interaction physique ou thermique n'est observée dans les imprimés frittés. Sur la base d'une étude d'analyse thermique globale, nous avons observé que des pics endothermiques caractéristiques de KIR étaient observés dans une plage de température similaire dans le cas des médicaments frittés utilisant différentes températures d'impression. Cela montre que le KIR et les colorants purs sont compatibles. De plus, des études d'analyse thermique ont montré que le KIR et les colorants purs ne se dégradent pas en raison des changements de température d'impression. [49,50].



**Figure 18** :Analyse thermique de (a) colorant, (b) KIR, (c) PM, (d) D 4, (eh) T 1 -T 4. [51]

#### II.4.3.4. Analyse de groupe fonctionnel

Le spectre FTIR du KIR pur (Fig. 17a) montre un pic caractéristique à 1082 cm<sup>-1</sup> et un fort pic large à 3280 cm<sup>-1</sup>, ce qui est dû à la présence d'étirement CO des groupes éther aliphatique et des groupes alcool aliphatique dans la structure KIR. Le spectre FTIR du colorant pur (Fig. 17b) montre des pics caractéristiques à 804,06 cm<sup>-1</sup> en raison de l'étirement CCl, 1337,49 cm<sup>-1</sup> en raison de l'étirement CN des amines aromatiques, 1378,01 cm<sup>-1</sup> en raison de S = O du groupe d'étirement du trioxyde de soufre. Les spectres FTIR des PM ont montré un spectre additif comprenant les pics caractéristiques des principaux composants du KIR et du colorant (**Fig. 17 c**). Les spectres FTIR des imprimés frittés à différentes températures d'impression, comme le montre la **Fig. 17 d – 17 h**, étaient similaires à ceux des PM de KIR et de colorant (**Fig. 17 c**). Par conséquent, ces observations n'indiquent aucune interaction chimique entre le KIR et le colorant pur avant et pendant le processus de frittage. Sur la base d'une étude d'analyse de groupe fonctionnel, nous avons constaté qu'un laser infrarouge avec une longueur d'onde de 808 nm est compatible avec le frittage des médicaments. De plus, cette étude a suggéré qu'une large gamme de températures d'impression (110 ° C à 150 ° C) n'entraînait pas de dégradation chimique des médicaments frittés. [51]



**Figure 19** : Analyse des groupes fonctionnels de (a) KIR, (b) colorant, (c) PM, (d) D 4 , (eh) T 1 - T 4 [52]

#### **II.4.4. Conclusion :**

L'objectif de cette étude était de montrer la fabrication des médicaments imprimés par impression 3D en utilisant un laser IR/diode rouge. Cette étude est faite en se basant sur la variation du poids, la précision dimensionnelle, et l'analyse des groupes thermiques et fonctionnels. Les paramètres étudiés durant cette étude sont importants pour le frittage des médicaments. La concentration du colorant est essentielle pour le frittage car une faible concentration de la matière première est incapable de fritter les médicaments. La température d'impression (température du lit d'alimentation et température du lit d'impression) est essentielle durant le processus d'impression. Les imprimés obtenus à partir des conditions ci-dessus ont montré la précision dimensionnelle la plus optimale. De plus, aucune dégradation physique/thermique ou chimique des imprimés 3D frittés n'a été observé lorsque les groupes thermiques et fonctionnels ont été analysés séparément. Sur la base de ces observations, les chercheurs ont conclu qu'un laser infrarouge (IR) pouvait fritter des printlets de haute qualité à une concentration de colorant fixe avec des températures d'impression optimales.



*Chapitre III :*  
*La place des technologies*  
*d'Impression 3D dans*  
*les pharmacies Hospitalières.*



### III.1. Introduction

Actuellement, certaines pharmacies hospitalières produisent des médicaments personnalisés pour les patients. Ces médicaments sont principalement des crèmes topiques, qui sont plus courantes pour la pédiatrie. De plus, certaines pharmacies produisent des gélules et des formes liquides de médicaments. Cependant, la fabrication de comprimés spécialement conçus pour des patients individuels reste rare. L'utilisation de l'impression 2D-3D peut aider à développer cette tendance en raison des progrès technologiques causés par l'évolution des imprimantes tridimensionnelles. Ces imprimantes ont été utilisées pendant la pandémie de Covid-19 pour produire du matériel médical dans les hôpitaux. [53]

Des médicaments spécifiques peuvent être produits à l'aide de technologies d'impression grâce à la nécessité de les mettre à jour. Il existe un nombre limité de traitements et de remèdes pour des maladies spécifiques. Pour certaines maladies, aucune thérapie alternative appropriée n'est disponible. Cependant, en utilisant la technologie d'impression 3D, il serait possible de créer des prescriptions individualisées conçues pour répondre aux besoins spécifiques du patient. Cette méthode de traitement serait significativement différente de la norme actuelle consistant à traiter tous les patients atteints de la même maladie. L'objectif est de proposer un traitement individualisé à chaque patient, d'une part en se fondant sur un nombre de paramètres mesurables (notamment génomique, protéomique, activité enzymatique, moniteurs d'activité physique), d'autre part en permettant une adaptation du traitement, ou en essayant de faire coïncider le plan de prise avec les habitudes et besoins du patient. Dans ce contexte, le médecin essaye de définir un traitement sur-mesure pour le patient, mais reste aujourd'hui limité par les présentations galéniques et dosages présents sur le marché. [53]

Les imprimantes 2D-3D permettent de produire des doses individualisées, notamment adaptées aux paramètres spécifiques du patient et de sa pathologie. En rendant théoriquement possible la fabrication d'une dose individuelle et personnalisée, les sous et surdosages médicamenteux seront non seulement évités mais l'observance des patients au traitement sera également améliorée. [53]

Ces questions se posent fréquemment en oncologie, en pédiatrie et en gériatrie. Pour répondre à cette demande croissante de traitement personnalisé. Les médicaments doivent pouvoir être déposés en pharmacie (PUI) à usage interne dans un établissement de santé. L'objectif de cette revue est d'identifier les différentes technologies d'impression utilisées pour préparer les produits pharmaceutiques, de sélectionner celles qui paraissent particulièrement adaptées aux activités PUI. [53]

## **III.2. Activités hospitalières possibles**

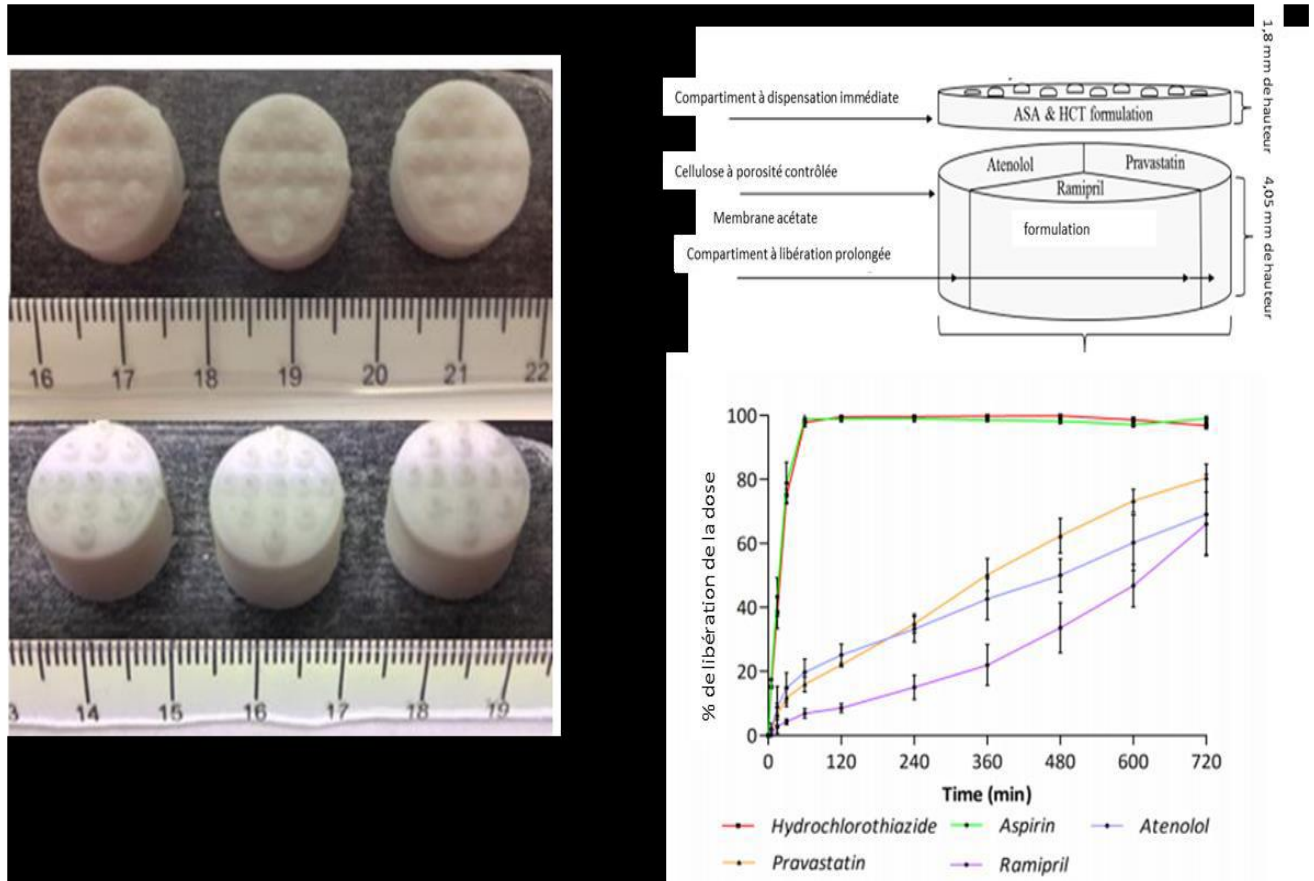
### **III.2.1. Réalisation de préparation**

L'intérêt le plus évident de ces technologies réside dans la production de formulations locales et hospitalières où il existe déjà une demande. Ces imprimantes peuvent être considérées comme une méthode de fabrication moderne. Outre la préparation de formes galéniques sèches à libération immédiate, elles sont également disponibles sous des formes variées, notamment du fait de la souplesse dans le choix des excipients, qui peuvent être préparés en assurant un profil de libération modifié. Pour la même raison, des formes orodispersibles, telles que des comprimés ou des films orodispersibles, peuvent également être réalisées. Dans cette optique, une équipe néerlandaise a identifié plus de 30 molécules non adaptées à une utilisation à doses pédiatriques, et l'impression 2D représenterait une solution pour produire des formulations adaptées. [61]

### **III.2.2. Création de nouvelles préparations**

Ces imprimantes permettent la création de préparations galéniques produites jusqu'alors uniquement par l'industrie pharmaceutique. L'application de ces technologies en PUI permettra la production de petites séries de formulations, facilitant ainsi le développement de traitements pour des populations de patients aux besoins non satisfaits, comme c'est souvent le cas en pédiatrie ou en gériatrie. De plus, ces imprimantes peuvent produire des comprimés multi-principes actifs (Figure 17). En effet, grâce à la modélisation 3D, l'imprimante peut créer des "zones" 3D associées à chaque molécule d'intérêt, permettant d'isoler ces molécules les unes des autres, de faire face à d'éventuelles incompatibilités physico-chimiques, ou de développer des "zones" améliorées et chacune à un profil de libération spécifique.

Cela permettrait d'avoir de nombreuses combinaisons de traitements, permettant à une population de plus en plus vieillissante et de diminuer le nombre de prises journalières et favoriser ainsi l'observance. [63]



**Figure 20** : Réalisation d'un comprimé multi-principes actifs par impression 3D selon Khaled et al. Le comprimé contient 5 principes actifs différents : hydrochlorothiazide, aspirine, aténolol, pravastatine et ramipril selon une libération immédiate des deux premiers et une libération prolongée des trois autres principes actifs. [64]

### **III.2.3. Mise en place d'essais cliniques**

Ces technologies pourront également trouver leur place dans les essais cliniques, notamment dans un premier temps pour la production de médicaments expérimentaux sous forme de placebos. Dans un deuxième temps, il est également possible d'envisager l'impression de comprimés directement sur place pour les essais cliniques de phase I et de phase II, afin de servir plus rapidement les patients. La maladie étant rare et le déploiement étant hospitalier, cette disponibilité rapide sera d'autant plus intéressante.[63].

### **III.2.4. Gestion des ruptures des médicaments**

Les ruptures de stock de médicaments sont de plus en plus fréquentes (871 médicaments étaient en rupture de stock en France en 2018). Lorsque PUI doit prendre le relais pour pallier ces perturbations, plusieurs problématiques se posent, comme la disponibilité des principes actifs et des chaînes de production. L'impression 3D apporte une réponse au deuxième scénario, car la simplicité de l'impression et la sécurité du procédé permettent d'envisager la création de plateformes pour produire des médicaments essentiels en temps de crise. [63]

## **III.3. Les technologies d'impression utilisées dans les pharmacies hospitalières**

Pour répondre aux différents types d'utilisation décrits ci-dessus, tous les procédés d'impression ne sont pas adaptés à une application hospitalière. Ainsi, seules les technologies répondant aux caractéristiques suivantes sont concernées (tableau II) :

- compatibilité avec la réalisation des préparations actuellement réalisées ;
- simplicité d'utilisation ;
- rapidité d'impression ;
- facilité d'accès à l'encre pharmaceutique ou intermédiaire d'impression.

Pour répondre à ces 4 critères, les technologies d'impressions 2D semblent prometteuses, ainsi que les technologies d'impression 3D, comme la SSE, l'extrusion directe de poudre et la FDM. [65]

**Tableau VII :** Caractéristiques et capacités d'impression des technologies adaptées à la réalisation de préparations pharmaceutiques. \* la résolution minimale correspond à l'épaisseur la plus fine d'une couche de matière imprimée. SSE : extrusion semi-solide ; EDP : extrusion directe de poudre ; FDM : dépôt de fil fondu ; PEG : polyéthylène glycol ; HPMC : hydroxypropylméthylcellulose ; HPC : hydroxypropylcellulose ; QR codes : *Quick Response* codes. [62]

Technique d'impression	Temps d'impression et tailles des lots de production	Dose maximale imprimable	Dose par dépôt	Résolution Minimale	Exemples d'excipients pour impression	Forme finale imprimable	Ref
<b>2D</b>	10 à 90 sec/film 15 à 32 films selon les plateaux des imprimantes et la taille des films	30-50 mg	10 <sup>-12</sup> g	<50 µm	Mélange éthanol/eau/PEG	Support pour l'encre (film orodispersible en général) +/- QR codes	[54] [55]
<b>SSE</b>	20 à 200 sec/comprimés selon la résolution 28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)	Pas de limitation	10 <sup>-6</sup> g	100-400 µm	HPMC ; Glycolate d'amidon sodique ; Eudragit	Films, comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée, comprimés multi-principes actifs	[56] [57]
<b>EDP</b>	20 à 200 sec/comprimés selon la résolution 28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)	Pas de Limitation	10 <sup>-6</sup> g	100 µm	HPC	Comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée, comprimés multi-principes actifs	[58]
<b>FDM</b>	10 à 60 sec/comprimés selon la résolution 28 comprimés minimum par série (dépend de la taille des comprimés)	Pas de Limitation	10 <sup>-6</sup> g	50 µm	Hypromellose ; Acétate succinate ; Alcool polyvinylique	Films, comprimés, comprimés orodispersibles, comprimés à libération modifiée, comprimés multi-principes actifs	[59] [60]

### III.4. Réglementation

L'impression 3D de dispositifs médicaux a retenu l'attention ces dernières années, notamment grâce au développement de dispositifs médicaux tels que les implants crâniens, les articulations artificielles du genou et les prothèses vertébrales qui peuvent être personnalisés pour chaque patient. Ces produits sont commercialisés conformément aux réglementations actuelles de la FDA en raison de leur similitude avec les dispositifs médicaux existants [66]. En 2017, la FDA a publié des directives pour la fabrication de dispositifs médicaux et d'implants, mais il n'existe actuellement aucune directive réglementaire pour l'impression 3D d'autres produits [67,68].

Les brevets de nombreuses technologies d'impression 3D ont expiré au cours de la dernière décennie, ce qui a été un facteur déterminant dans l'accès à ces technologies par le public et l'industrie pharmaceutique [69]. L'un des obstacles à l'utilisation de ces technologies dans l'industrie est le processus de brevetabilité, en particulier les droits de propriété intellectuelle impliquant l'impression 3D de produits pharmaceutiques, qui devraient être accordés aux procédés ou produits innovants [70]. En ce qui concerne la formulation, la question qui se posera sera de savoir s'il est possible de formuler un médicament encore sous brevet. [72]

Quant aux équipements, ils doivent au moins répondre aux critères de la marque européenne de conformité (CE) et passer par les étapes de qualification et de validation de tout outil de fabrication, c'est-à-dire l'installation, le fonctionnement et la qualification des performances. Cela fait partie de la préparation d'une analyse des risques de processus. [72]

Selon la réglementation française, l'utilisation de l'impression 3D pour réaliser des préparations entre dans le cadre des préparations magistrales et hospitalières. Ce dernier autorise la production de petits lots de formes galéniques dans des conditions particulières décrites par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Ces situations correspondent à l'absence de spécialité pharmaceutique adaptée et disponible, c'est-à-dire à l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), d'Autorisation d'Utilisation Temporaire (ATU) ou d'Autorisation d'Importation [71]. La production de ces formulations en PUI est soumise aux bonnes pratiques de fabrication dont la dernière version est en attente

de publication au Journal Officiel (prévue 2021). Cela nécessitera la mise en place de contrôles qualité adaptés aux formes produites selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPP) et la Pharmacopée Européenne, ainsi qu'une analyse préalable et spécifique des risques aux points clés de l'impression additive. [72]

### **III.5. Développement et contrôle des préparations réalisées en impression 3D**

L'impression 2D-3D ne change pas la méthode de contrôle de la fabrication. En effet, le procédé est incontestablement innovant par rapport à ceux existant dans le secteur pharmaceutique, en revanche les préparations galéniques obtenues sont encore traditionnelles et donc conformes aux exigences de contrôle des BPP et d'enregistrement à la Pharmacopée Européenne. Les étapes de contrôle sont divisées en deux parties : les contrôles liés au développement et les contrôles liés à la production. [81]

Une première étape intéressante du processus de développement concerne les propriétés physiques des matières premières, telles que la taille des particules, la teneur en humidité et la viscoélasticité. Toute matière première, ainsi que chaque grade d'excipients, a son propre niveau d'acceptation de ces propriétés, qui sont ici très intéressantes car elles affectent l'imprimabilité du mélange mais aussi la cohésion de la forme imprimée [73]. [81]

Lors de l'élaboration de ces formes imprimées, l'interaction entre le principe actif et l'excipient doit être vérifiée par analyse thermique (par exemple calorimétrie différentielle à balayage) ou spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ou éventuellement par diffraction des rayons X. Ce dernier permettra de vérifier que la substance active dispersée dans les différentes matrices polymères testées est à l'état dissous, amorphe ou cristallin, également de vérifier l'absence de polymorphisme, et également de s'assurer que l'état observé lors de l'impression est constant/contrôlé . Par conséquent, l'objectif est de s'assurer que l'ingrédient actif ne se dégrade pas et d'examiner son état cristallin pour des changements ou des changements plus larges qui peuvent affecter sa vitesse de dissolution et sa biodisponibilité [74].

Toutes ces étapes permettront de concevoir la forme finale à imprimer. En plus d'utiliser un logiciel d'impression pour créer un plan de fabrication de produits pharmaceutiques, il est nécessaire de maîtriser les techniques d'impression pour obtenir des formulations à la hauteur des attentes. Pour faciliter ces étapes potentiellement complexes, l'équipe propose des algorithmes sur la faisabilité des mélanges d'impression [73]. Une autre solution est de concevoir les plans de fabrication et le médicament avec les fournisseurs d'imprimantes car certains proposent dans leur solution de l'accompagnement sur la conception, l'impression du médicament final, et l'évaluation de la stabilité (Fabrx, Dihesys...). [81]

Lors de la conception de ces formes galéniques classiques (films, comprimés, comprimés dispersibles, etc.), une attention particulière doit être portée à leur stabilité chimique et physique. Il faut s'intéresser à ces paramètres d'impression des intermédiaires et des produits finis au niveau de la cartouche. Concernant la forme finale, il faut s'assurer du respect des paramètres physiques de la forme sèche obtenue. A cet effet, des tests de dureté, de dissolution et de désintégration doivent être effectués conformément aux réglementations des tests de la Pharmacopée Européenne. Ces deux étapes (produit intermédiaire et produit final) devront suivre les recommandations spécifiques du Comité international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) et les exigences techniques de la Pharmacopée européenne [75,76]. Les seuils de stabilité acceptables dépendront de la molécule (dose journalière, toxicité, etc.) et du taux d'impuretés retrouvées selon les recommandations de l'ICH Q3B et Q6A. En pratique, une diminution de 5 à 10 % de la teneur en substance active est généralement tolérée pour un médicament pendant sa date de péremption, cependant, selon le produit ou la substance active, ce rapport de tolérance peut être réduit.[81]

Pour la forme « film orodispersible », il est nécessaire de réaliser un suivi spécifique supplémentaire afin de vérifier l'intégrité de sa matrice dans le temps en l'absence de monographie détaillée [77].

Dans le processus de production, l'identification des étapes critiques liées au processus par l'analyse des risques et le contrôle de l'uniformité du contenu du mélange avant l'impression, doit être effectuée au minimum. Lors de la production, les étapes de contrôle

proposées par Goyanes et al peuvent être envisagées. : Ils recommandent l'utilisation de la microscopie proche infra rouge car elle a l'avantage d'être sensible même pour les comprimés multi-principes actifs, et elle est spécifique et non destructive [78]. Certaines imprimantes 2D peuvent être dotées d'un système d'enregistrement par caméra haute définition du dépôt des gouttes [79-80]. En post-production, au moins des tests d'uniformité de contenu et de masse doivent être effectués, et certaines imprimantes enregistrent le poids de chaque comprimé pendant et après l'impression pour garantir l'uniformité de la masse des produits imprimés [81]. Enfin, l'homogénéité des teneurs peut être obtenue par dosage non destructif des principes actifs dans le produit final par chromatographie liquide couplée à un détecteur adapté, ou par spectroscopie infrarouge.[78]. [81]

### III.6. Discussion

Les technologies d'impression additive reposent sur un même principe mais présentent différents avantages et inconvénients qui leur permettront de trouver une place complémentaire dans les utilisations faites par les PUI. [82]

L'impression 2D produit essentiellement des films orodispersibles, et cette nouvelle formulation galénique a l'avantage d'être très adaptée à la pédiatrie, la gériatrie et les personnes dysphagiques. De plus, cette méthode permet de distribuer des doses très précises et personnalisées. De plus, l'impression 2D peut être imprimée sous la forme d'un code QR (Quick Response Code) à l'aide d'encre colorées avec des informations relatives au patient, au produit, à la posologie et même à la date de péremption, ce qui est un atout majeur. Le circuit de distribution de ces médicaments personnalisés. Cependant, les limites sont les faibles doses (40-50 mg maximum) déposées par cette technique, et la disponibilité de films orodispersibles comme matières premières. En effet, s'il est possible de fabriquer soi-même des films orodispersibles à l'aide d'équipements complexes, la solution la plus simple est d'utiliser des films neutres du marché, mais actuellement seuls deux fournisseurs fabriquent ce produit et il y a un risque que cette technologie ne puisse évoluer en l'absence d'autres fabricants. [82]

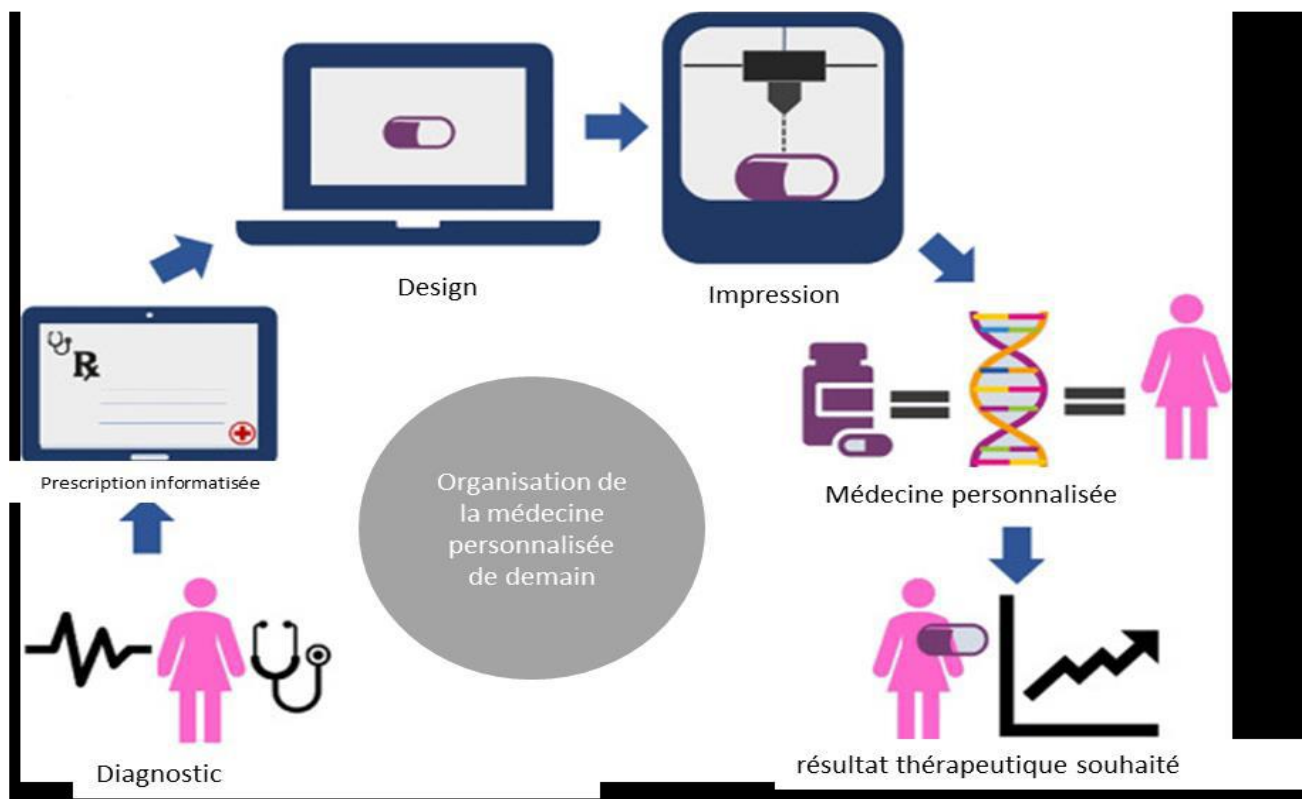
L'impression 3D comporte de nombreuses technologies pour la réalisation des médicaments. Ces technologies vont permettre aux PUI de réaliser des formes galéniques variées et adaptées au besoin du patient (Fig. 18) [82], Ces formes vont d'un seul comprimé contenant la substance active à des comprimés contenant plusieurs substances actives avec ou sans libération modifiée, ou pour la réalisation de films orodispersibles. Lors de la conception, il est nécessaire de s'assurer que les propriétés physiques de la tablette (notamment contrainte de rupture radiale, fragilité) sont respectées. Bien que ces techniques varient, elles ont aujourd'hui un facteur limitant commun, la résolution minimale (y compris entre 50 et plus de 100  $\mu\text{m}$ ), ce qui peut limiter les aspects du médicament, mais à l'inverse, ces technologies ont le potentiel de créer des doses plus élevées par rapport à l'impression 2D. La technologie d'impression 2D et 3D a la capacité de modifier la technologie médicale dans les hôpitaux, mais aussi la pharmacie clinique, car elle permet des ajustements plus fins et plus spécifiques à la prise en charge des patients qu'il n'est possible aujourd'hui (Figure 18). Ces technologies

pourraient même devenir centrales dans un avenir proche, grâce au développement de pharmacies personnalisées de plus en plus connectées. Le nombre croissant de paramètres biologiques, génétiques ou physiques servant à aider les médecins à diagnostiquer des pathologies ou à prescrire des ordonnances, ces imprimantes peuvent être associées à des ordonnances afin que les pharmaciens puissent délivrer les doses exactes nécessaires aux patients, comme suggéré par Lamichane et al. La technologie d'impression 2D-3D devrait augmenter la possibilité de prescrire en termes de précision des doses en regard de pharmacocinétique, mais cela doit s'accompagner de nouvelles recommandations et d'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient. [83]

La position des autorités sur ces technologies reste à clarifier. Ces technologies offrent une sécurité dans la pratique tout en apportant des solutions thérapeutiques adaptables à chaque patient pour combler les lacunes du marché. Ils offrent une flexibilité entre la standardisation et la personnalisation du traitement. Ces éléments sont conformes à l'opinion probablement favorable des autorités. De plus, les premiers commentaires de la FDA, qui évalue actuellement ces technologies, ont encouragé leur développement, ce qui pourrait avoir un impact positif sur la réponse des autorités françaises ou européennes. Dans le même temps, la position des autorités peut être similaire à celle émise lors de la mise en place de la robotique dans le cadre de la préparation des chimiothérapies, à savoir que ces dispositifs nécessiteront une analyse de risque spécifique, liée à des contrôles spécifiques et une surveillance par des systèmes qualité appropriés. [83]

Cependant, ces techniques ne résolvent pas les problèmes existants d'obtention de principes actifs de qualité pharmaceutique en petits lots, et d'autre part augmentent la nécessité de rendre ces matériaux imprimables. Une des solutions à ce problème est de permettre à de nouveaux acteurs d'entrer sur le marché de la distribution de principes actifs ou intermédiaires imprimés (mélanges principes actifs + excipients, fils, notamment cartouches liquides). Certains fournisseurs d'imprimantes (Fabrx et Diheasys), également ou associés à des laboratoires pharmaceutiques, proposent une certification de leurs intermédiaires et de leurs matières premières pour l'impression pharmaceutique. Ce pas vers l'avant a permis d'accéder à de petites quantités du principe actif, prêt à être imprimé par les pharmacies hospitalières. [83]

Si aucun intermédiaire n'est disponible, une possibilité est de développer des encres standardisées ou des intermédiaires pharmaceutiques dans les pharmacies hospitalières. Pour ce faire, l'équipe pionnière devra mettre au point l'ensemble du procédé utilisant des principes actifs, depuis le contrôle physico-chimique et la compatibilité du mélange à imprimer, jusqu'à l'évaluation de la forme finale, sa stabilité et son profil de libération pour assurer une forme galénique maîtrisée. Compte tenu de la généralisation de la technologie d'impression exposée dans un futur proche, il semble important d'aborder un certain nombre de problématiques : la robustesse du procédé liée à la facilité d'utilisation, le développement des cartouches/intermédiaires pour l'impression, l'arrivée d'acteurs sur le marché, et la disponibilité d'un avis favorable par les autorités sanitaires. Lorsque les derniers points seront évoqués, l'utilisation de l'impression médicamenteuse permettra de créer de nouveaux parcours patients (Fig. 18). [84]



**Figure 21** :Nouveau parcours de la médecine personnalisée suite à la mise en oeuvre de l'impression 3D. [84]



## *Conclusion générale*



L'impression 3D est une technique de fabrication des médicaments de plus en plus étudiée en recherche pharmaceutique. Ce procédé de production doit être maîtrisé afin d'explorer ses multiples applications en pharmacie. Le frittage laser sélectif (Selective Laser Sintering : SLS) est la technique la plus utilisée vu le nombre de publications qui augmente chaque année. La SLS a permis d'obtenir des médicaments imprimés en 3D dans plusieurs applications pharmaceutiques mais cette technique a des limites surtout dans les formes orales sèches vu le manque de données dans la littérature scientifique.

En plus de ces applications en industrie pharmaceutique, cet ensemble de technologies s'applique aussi dans les pharmacies hospitalières. L'impression 3D permet de personnaliser les doses suite à une personnalisation de l'impression, ceci permet de limiter les effets indésirables. Elle permet aussi la fabrication des médicaments pour les services cliniques et pour des maladies rares. Enfin, cette technologie participera au développement du traitement personnalisé en plus de ces applications en ingénierie tissulaire, fabrication des dispositifs médicaux.



## *Résumés*



## Résumé

**Titre :** L'impression 3D : nouvelle technique de fabrication des Médicaments

**Auteur :** LEMRANI Youssef

**Directeur de la thèse :** Pr. Sidi Yassir ELALAOUI

**Mots clés :** Impression 3D, Frittage laser sélectif, Personnalisation de dose

L'impression 3D regroupe l'ensemble des technologies permettant de fabriquer des objets à partir de modèles numériques. Cette technique a vu ses applications augmenter ces dernières années comme un autre pilier de fabrication des médicaments. Les médicaments fabriqués par impression 3D peuvent servir à la personnalisation de dose, ainsi associer plusieurs principes actifs dans une seule forme galénique.

Le frittage laser sélectif est une technique très utilisée de l'impression 3D très utilisées pour fabriquer des médicaments. Ce procédé de fabrication a permis de développer des formes à libération contrôlée et immédiate de principes actifs.

L'une des applications importantes de l'impression 3D est sa présence dans les pharmacies hospitalières. Elle a permis de résoudre beaucoup de problèmes en milieu hospitalier allant de la réalisation de préparations et la mise en place des essais cliniques à la gestion des ruptures de stock des médicaments.

## **Abstract**

**Title:** 3D printing: new technique for manufacturing Medications

**Author:** LEMRANI Youssef

**Thesis supervisor:** Prof. Sidi Yassir ELALAOUI

**Keywords:** 3D printing, Selective laser sintering, Personalization Dose

3D printing brings together all the technologies allowing To manufacture objects from digital models. This technique has seen its applications increase in recent years like another mainstay of drug manufacturing. Medicines made by 3D printing have the feature of being custom dose, combine several active ingredients in a single tablet.

Selective laser sintering is one of the techniques of 3D printing widely used to make medicines. This manufacturing process has made it possible to develop controlled and immediate release forms of active principles.

One of the important applications of 3D printing is its presence in hospital pharmacies. It made it possible to solve many problems in the hospital setting ranging from carrying out from preparations, implementation of clinical trials to the management of drug stock-outs.

## ملخص

**العنوان:** الطباعة ثلاثية الأبعاد: تقنية جديدة لتصنيع الأدوية

**المؤلف:** لمراني يوسف

**مدير الرسالة:** أ.د / سيدي ياسر العلوي

**الكلمات الأساسية:** الطباعة ثلاثية الأبعاد، تليد الليزر الانتقائي، تخصيص الجرعة

تجمع الطباعة ثلاثية الأبعاد جميع التقنيات التي تسمح بـ تصنيع الأشياء من النماذج الرقمية. لقد شهدت هذه التقنية ازدياد التطبيقات في السنوات الأخيرة مثل الدعامة الأساسية الأخرى لصناعة للدواء الأدوية المصنوعة بواسطة الطباعة ثلاثية الأبعاد لها خاصية الوجود

جرعة مخصصة، الجمع بين العديد من المكونات النشطة في قرص واحد التليد الانتقائي بالليزر هو أحد تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد تستخدم على نطاق واسع في صناعة الأدوية. عملية التصنيع هذه جعل من الممكن تطوير أشكال إطلاق خاضعة للرقابة وفورية

من المبادئ النشطة أحد التطبيقات المهمة للطباعة ثلاثية الأبعاد هو وجودها في صيدليات المستشفيات. جعل من الممكن حل العديد من المشاكل في إعداد المستشفى بدءًا من الاستعدادات، تنفيذ التجارب السريرية لإدارة نفاذ مخزون الأدوية



## *Références*



- [1] ISO/ASTM. ISO/ASTM 52900:2015 : Fabrication additive - Principes généraux Terminologie. (2015).
- [2] L'impression 3D : de l'émerveillement technique aux enjeux organisationnels,Économiques et sociétaux, P 4, Disponible [https://www.researchgate.net/publication/321035633].
- [3] L'impression 3D : de l'émerveillement technique aux enjeux organisationnels, Économiques et sociétaux, P 4,5, Disponible sur [https://www.researchgate.net/publication/321035633].
- [4] Industrie 4.0 : Les technologies de l'Industrie du Futur arriveront-elles un jour dans les usines ? , P 3,6,7 Disponible sur [https://www.club-mes.org/wp-content/uploads/Livre-blanc-IoT-impression-3D-Ces-nouvelles-technologies-atteindron....pdf].
- [5] S.J. Trenfield, A. Awad, C.M. Madla, G.B. Hatton, J. Firth, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare, Expert Opinion on Drug Delivery. 16 (2019) 1081–1094. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
- [6] L'impression 3D : de l'émerveillement technique aux enjeux organisationnels, Économiques et sociétaux, P9, 10, Disponible [https://www.researchgate.net/publication/321035633].
- [7] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 39. Disponible sur [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document].
- [8] L'impression 3D : de l'émerveillement technique aux enjeux organisationnels, Économiques et sociétaux, P 10, 11 .Disponible [https://www.researchgate.net/publication/321035633].
- [9] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 37. Disponible sur [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document].

- [10] L'impression 3D : de l'émerveillement technique aux enjeux organisationnels, Économiques et sociétaux, P 11 .Disponible [<https://www.researchgate.net/publication/321035633>].
- [11] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 38. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [12] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 33,34. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [13] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 34. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [14] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 34,35. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [15] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P35. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [16] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 35,36. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [17] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P36. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [18] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P40. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].

- [19] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 47. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [20] K. Pietrzak, A. Isreb, M.A. Alhnan, A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 96 (2015) 380–387. DOI: [10.1016/j.ejpb.2015.07.027](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027)
- [21] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 50, 51,52. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [22] R. Fernández-García, M. Prada, F. Bolás-Fernández, M.P. Ballesteros, D.R. Serrano, Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing, *Pharm Res.* 37 (2020) 132. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3>.
- [23] S.A. Khaled, J.C. Burley, M.R. Alexander, J. Yang, C.J. Roberts, 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles, *International Journal of Pharmaceutics*. 494 (2015) 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>
- [24] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 47,48. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [25] R. Fernández-García, M. Prada, F. Bolás-Fernández, M.P. Ballesteros, D.R. Serrano, Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing, *Pharm Res.* 37 (2020) 132. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3>.
- [26] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 54. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].

- [27] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 56. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [28] C.L. Ventola, Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses, D Printing. (n.d.) 8.
- [29] Thèse: L'impression 3D, fonctionnement et perspectives en chirurgie dentaire. P 28. Disponible sur [<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>].
- [30] L'imprimante Novogen MMX, capable de bio imprimer des cellules et tissus humains ([www.biotechnika.org](http://www.biotechnika.org))
- [31] ASTM International, International Organization for Standardization (ISO), Additive manufacturing General principles — terminology, 52900, 2015.
- [32] F. Sillani, R.G. Kleijnen, M. Vetterli, M. Schmid, K. Wegener, Selective laser sintering and multi jet fusion: Process-induced modification of the raw materials and analyses of parts performance, Additive Manufacturing. 27 (2019) 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.02.004>.
- [33] D. Drummer, M. Drexler, K. Wudy, Density of Laser Molten Polymer Parts as Function of Powder Coating Process during Additive Manufacturing, Procedia Engineering. 102 (2015) 1908–1917. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.01.331>.
- [34] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 71,72. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [35] Mcalea KP, Forderhase PF, Booth RB., Selective laser sintering of polymer powder of controlled particle size distribution. 5817206, 1998
- [36] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A.W. Basit, 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, International Journal of Pharmaceutics. 586 (2020) 119594. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.

- [37] C.A. Chatham, T.E. Long, C.B. Williams, A review of the process physics and material screening methods for polymer powder bed fusion additive manufacturing, *Progress in Polymer Science*. 93 (2019) 68–95. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.03.003>
- [38] A.E. Tontowi, T.H.C. Childs, Density prediction of crystalline polymer sintered parts at various powderbed temperatures, *Rapid Prototyping Journal*. 7 (2001) 180–184. <https://doi.org/10.1108/13552540110395637>
- [39] Thèse : Etude de l'impression 3D par frittage laser sélectif pour la conception et le développement de formes pharmaceutiques orales sèches, P 75. Disponible sur [<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03419619/document>].
- [40] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.
- [41] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>.
- [42] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>
- [43] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P 27-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>
- [44] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P 28-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>
- [45] Atheer Awad, Fabrizio Fina, Alvaro Goyanes, Simon Gaisford, Abdul W. Basit. 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. P 29-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119594>

- [46] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 1. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [47] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 2. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [48] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 3. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [49] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 5. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [50] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 4. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [51] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 6. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [52] Srushti Lekurwale †Tukaram Karanwad †Subham Banerjee. Frittage laser sélectif (SLS) d'imprimés 3D à l'aide d'une imprimante 3D composée d'un laser IR/diode rouge. P 7. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2022.100054>
- [53] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? P 3. <https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [54] Buanz A , Saunders M, Basit A.W, Gaisford S, Preparation of Personalized-Dose Salbutamol Sulphate Oral Films With Thermal Ink-Jet Printing ; Pharm Res. 2011 Oct;28(10):2386-92

- [55] Takala M, Helkiö H, Sundholm J, Genina N, Kiviluoma P, Ink-jet printing of pharmaceuticals 8th International DAAAM Baltic Conference (2012)
- [56] Jeffrey L, Daniel C, Michael H, Maxim L, Warren P, et al. Fab@home model 2: towards ubiquitous personal fabrication devices. Ithaca: Cornell University; 2009. <https://sffsymposium.engr.utexas.edu/Manuscripts/2009/2009-08-Lipton.pdf>
- [57] Azad M, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza A, Hossain S et al. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective ; *Pharmaceutics* 2020,12, 124
- [58] Goyanes A ; Allahhama N, Trenfield S, Stoyanov E ; Gaisford S, et.al ; Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process *International Journal of Pharmaceutics* 567 (2019) 118471.
- [59] Saviano, M.; Aquino, R.P.; Del Gaudio, P.; Sansone, F.; Russo, P. Poly (vinyl alcohol) 3D printed tablets: The effect of polymer particle size on drug loading and process efficiency. *Int. J. Pharm.* 2019, 561, 1–8.
- [60] Pereira, B.C.; Isreb, A.; Forbes, R.T.; Dores, F.; Habashy, R.; et al. ‘Temporary Plasticiser’: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular ‘Polypill’ architectures. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 135, 94–103.
- [61] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Am´ elie Dufaˆ y Wojcicki Sophie Dufaˆ y Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitali`eres: quels r ˆoles et quels challenges? P 10.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [62] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Am´ elie Dufaˆ y Wojcicki Sophie Dufaˆ y Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitali`eres: quels r ˆoles et quels challenges? P 13.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [63] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Am´ elie Dufaˆ y Wojcicki Sophie Dufaˆ y Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitali`eres: quels r ˆoles et quels challenges? P 11.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>

- [64] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.* 2015; 494(2): 643-50
- [65] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? *P* 12.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [66] Di Prima, M.; Coburn, J.; Hwang, D.; Kelly, J.; Khairuzzaman, A.; Ricles, L. Additively manufactured medical products—The FDA perspective. *3D Print Med.* 2016, 2, 1.
- [67] Madla, C.M.; Trenfield, S.J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing technologies, implementation and regulation: An overview. In *3D Printing of Pharmaceuticals*, 1st ed.; Basit, A., Gaisford, S., Eds.; Springer: London, UK, 2018; Volume 31, pp. 21–40.
- [68] Economidou, S.N.; Lamprou, D.A.; Douroumis, D. 3D printing applications for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2018, 544, 415–424
- [69] Awad A., Trenfield S.J., Gaisford S., Basit A.W. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *Int. J. Pharm.* 2018;548:586–596. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.024
- [70] Stones, J.A.; Jewell, C.M. 3D printing of pharmaceuticals: Patent and regulatory challenges. *Pharm. Pat. Anal.* 2017, 6, 145–149
- [71] Site de l'ANSM [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1) consulté le 22/10/2020
- [72] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? *P* 15.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>

- [73] Elbadawi M, Castro B, Gavins F, Ong J.J, Gaisford S, Gilberto P, Abdul W Basit, Cabalar P, Goyanes A, M3DISEEN: A novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines Int J Pharm. 2020 Sep 20;590:119837
- [74] Skowyrza J, Pietrzak K, Alhnan M; Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing European Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 68, 20 February 2015, Pages 11-17.
- [75] Methodological guideline for stability studies of hospital pharmaceutical preparation, edition 2013. <https://www.gerpac.net/platform/course/index.php?categoryid=8>
- [76] Vigneron J; Stability Studies: A Scientific Mission of the Hospital Pharmacist Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy | Volume 2: Issue 4
- [77] Wasilewska K; How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications Acta Pharm. 69 (2019) 155–176
- [78] Trenfield SJ ; Goyanes A ; Telford R, Wilsdon D, Rowland M ; et al.; 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach International Journal of Pharmaceutics Volume 549, Issues 1–2, 5 October 2018, Pages 283-292.
- [79] Site de Pixdro disponible <https://www.suss.com/en/products-solutions/inkjet-printing/lp50>
- [80] T Wanga T, Kwokb T, Zhoua C, In-situ Droplet Inspection and Control System for Liquid Metal Jet 3D Printing Process Procedia Manufacturing 10 ( 2017 ) 968 – 981
- [81] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Am´ elie Dufa¨y Wojcicki Sophie Dufa¨y Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitali`eres: quels r ^oles et quels challenges? P 16-17. <https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>

- [82] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? P 18.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [83] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? P 19.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>
- [84] Maxime Annereau Balthazar Toussaint Amélie Dufaÿ Wojcicki Sophie Dufaÿ Raul Diaz Salmeron Vincent Boudy. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges? P 19,20.<https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.01.002>



# Serment de Galien

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

القسم بذكره كعظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وذكره على ما أقول شهيدا



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 029

سنة: 2023

# الطباعة ثلاثية الأبعاد: تقنية جديدة لتصنيع الأدوية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

## من طرفه

السيد يوسف لمрани  
المزداد في 09 غشت 1997 بتيداس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الطباعة ثلاثية الأبعاد؛ تليد الليزر الانتقائي؛ تخصيص الجرعة

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة  
مدير الأطروحة  
عضو  
عضو  
عضو

السيد عبد القادر لعتريس  
أستاذ في الصيدلة الغالينية  
السيد سيدي ياسر العلوي  
أستاذ في الصيدلة الغالينية  
السيد جواد الحارثي  
أستاذ في الكيمياء العلاجية  
السيد مصطفى بوعطية  
أستاذ في الكيمياء التحليلية  
السيدة إيمان زكرياء  
أستاذة في علم الأدوية والعقاقير