

Evaluierung der Nutzbarkeit verschiedener Celluloseether zur Herstellung von peroralen Arzneiformen mittels Fused deposition modeling (FDM) 3D-Druck

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

David Hartzke

aus **Bad Homburg v.d.H.**

Marburg/Lahn **2025**

Erstgutachter: **Prof. Dr. Frank E. Runkel**

Zweitgutachterin: **Prof. Dr. Cornelia M. Keck**

Eingereicht am **07.01.2025**

Tag der mündlichen Prüfung am **18.02.2025**

Hochschulkennziffer: 1180

„Mit kleinen Hieben fällt man auch große Bäume.“
— Benjamin Franklin

Kurzfassung

Der „One size fits all“-Ansatz der medizinisch-pharmazeutischen Industrie basiert auf standardisierten Dosierungen und Arzneiformen und berücksichtigt nicht die individuellen Bedürfnisse von Patienten. Dies führt oft zu unzureichendem Therapieerfolg oder unerwünschten Nebenwirkungen. Besonders bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite ist die Standarddosierung problematisch. Des Weiteren ist die konventionelle Arzneimittelherstellung auf Massenproduktion optimiert und kaum flexibel genug, um personalisierte Arzneiformen in kleinen Chargen oder variabler Dosierung überhaupt zu produzieren. Zielsetzung dieser Arbeit war es die Palette an nutzbaren Hilfsstoffen für eine aufstrebende Herstellungstechnologie von personalisierten Arzneiformen, das Fused Deposition Modeling 3D-Druckverfahren, zu erweitern, um eine flexiblere Formulierungsentwicklung von individuellen Darreichungsformen zu ermöglichen.

Das Fused Deposition Modeling (FDM) ist ein additiver Fertigungsprozess, bei dem ein thermoplastisches Material schichtweise aufgetragen wird, um ein dreidimensionales Objekt zu erzeugen. Dabei wird ein Filament erhitzt, durch eine Düse extrudiert und präzise auf eine Bauplattform aufgebracht, wo es abkühlt und aushärtet. In dieser Arbeit wurden verschiedene pharmazeutische Polymere (u.a. verschiedene Hydroxyethylcellulosen (HEC) und Hydroxypropylcellulosen (HPC)) und weitere Hilfsstoffe auf ihre Nutzbarkeit im FDM untersucht. Hierzu wurden sie zunächst auf verschiedene thermische Eigenschaften (Glasübergangs-, Schmelz- und Zersetzungstemperatur) untersucht und anschließend mittels Heißschmelzextrusion (HSE) in Filamente extrudiert. Nachfolgend wurden die Reinstofffilamente auf 3D-Druck-relevante Eigenschaften (u.a. Flexibilität, Oberflächenbeschaffenheit, Durchmesser) untersucht und im 3D-Druck auf ihre Druckbarkeit getestet. Binäre sowie ternäre Mischungen der untersuchten Polymere mit weiteren, weichmachenden Hilfsstoffen wurden ebenfalls extrudiert und unter gleichen 3D-Druck-relevanten Gesichtspunkten analysiert. Abgeschlossen wurde der experimentelle Teil mit der Inkorporation von zwei verschiedenen Wirkstoffmodellen (Diclofenac-Natrium und Fischsperma DNA) in quaternären Mischungen. Diese wurden extrudiert, auf ihre Verwendbarkeit im 3D-Druck analysiert und resultierende 3D-gedruckte Tabletten auf ihre Wirkstofffreisetzung aus den hergestellten Arzneiformen untersucht.

Die Untersuchung zeigten, dass sich Celluloseether hervorragend für die Anwendung in der HSE und im FDM 3D-Druck eignen. Sie können als Reinstoffe bei moderaten Temperaturen zwischen 120 – 155 °C extrudiert werden und bieten des Weiteren auch vielfältige Möglichkeiten in der Formulierungsentwicklung in Kombination mit weiteren weichmachenden Hilfsstoffen wie Glycerol oder Triethylcitrat, so dass eine Extrusion sogar bei Temperaturen unterhalb von 100 °C möglich ist. Die resultierenden Filamente besaßen eine gute Oberflächenbeschaffenheit bei konstantem Durchmesser und guter Flexibilität. In Kombination mit thermosensitiver DNA, welche stellvertretend für Nukleinsäure-basierte Wirkstoffe als Model genutzt wurde, zeigte sich jedoch, dass der Einsatz im

3D-Druck mit Celluloseethern limitiert ist. Aufgrund der unterschiedlichen technischen Beschaffenheit von Heißschmelzextruder und 3D-Drucker waren die benötigten 3D-Drucktemperaturen für die Formulierungen mit 180 °C deutlich höher als bei der zuvor erwähnten Extrusion und sorgten dafür, dass der Wirkstoff thermisch degradierte. Die Formulierungsentwicklung für das thermisch resistenterere Diclofenac-Natrium hingegen verdeutlichte, das Potential von HEC und HPC für den 3D-Druck. So konnten in ternären Mischungen aus verschiedenen HEC-Varianten mit 20 % (w/w) HPC SSL und 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium Filamente mit konstantem Durchmesser, guter Oberflächenbeschaffenheit und teilweise hervorragenden mechanischen Eigenschaften extrudiert werden, die im Anschluss bei 195 °C – 200 °C in reproduzierbare Tabletten verdruckt werden konnten. Darüber hinaus verdeutlichten die Ergebnisse der Freisetzungsforschungen, dass die unterschiedlichen HEC-Varianten eine Steuerung der Freisetzungsdauer und -geschwindigkeit ermöglichen und somit für kontrollierte Freisetzungssysteme aus dem 3D-Drucker mit individualisierbarer Dosierung hervorragend geeignet sind.

Abstract

The "one size fits all" approach in the medical-pharmaceutical industry relies on standardized dosages and drug formulations, failing to consider the individual needs of patients. This often results in insufficient therapeutic success or undesirable side effects. Standardized dosing is particularly problematic for drugs with a narrow therapeutic index. Furthermore, conventional pharmaceutical manufacturing processes are optimized for mass production and lack the flexibility to produce personalized drug formulations in small batches or with variable dosages. The objective of this study was to expand the range of excipients usable in an emerging manufacturing technology for personalized drug formulations, the Fused Deposition Modeling (FDM) 3D printing process, enabling more flexible formulation development of individualized dosage forms.

Fused Deposition Modeling (FDM) is an additive manufacturing process in which a thermoplastic material is applied layer by layer to create a three-dimensional object. A filament is heated, extruded through a nozzle, and precisely deposited onto a build platform, where it cools and solidifies. In this study, various pharmaceutical polymers (e.g., different hydroxyethyl celluloses (HEC) and hydroxypropyl celluloses (HPC)) and other excipients were evaluated for their usability in FDM. These materials were first analyzed for thermal properties (glass transition, melting, and decomposition temperatures) and then extruded into filaments using hot-melt extrusion (HME). Subsequently, the pure filaments were examined for 3D-printing-relevant properties (e.g., flexibility, surface quality, diameter) and evaluated for printability using a 3D printer. Binary and ternary mixtures of the investigated polymers with additional plasticizing excipients were also extruded and analyzed for 3D-printing-relevant characteristics under the same conditions. The experimental part concluded with the incorporation of two drug models (diclofenac sodium and fish sperm DNA) into quaternary mixtures. These formulations were extruded, analyzed for their usability in 3D printing, and the resulting 3D-printed tablets were evaluated for drug release from the fabricated dosage forms.

The investigations showed that cellulose ethers are highly suitable for use in HME and FDM 3D printing. They can be extruded as pure substances at moderate temperatures between 120–155 °C and offer diverse possibilities in formulation development when combined with plasticizing excipients such as glycerol or triethyl citrate, allowing extrusion even at temperatures below 100 °C. The resulting filaments exhibited good surface quality, consistent diameter, and good flexibility. However, in combination with thermosensitive DNA, used as a model for nucleic acid-based drugs, it was found that the application of cellulose ethers in 3D printing is limited. Due to the differing technical requirements of hot-melt extruders and 3D printers, the necessary 3D printing temperatures for these formulations (180 °C) were significantly higher than those for extrusion, causing thermal degradation of the drug. Conversely, formulation development for the thermally stable diclofenac sodium demonstrated the potential of HEC and HPC for 3D printing. Ternary mixtures of various HEC variants with 20% (w/w)

HPC SSL and 5% (w/w) diclofenac sodium produced filaments with consistent diameter, good surface quality, and excellent mechanical properties in some cases, which were subsequently successfully printed into reproducible tablets at 195–200 °C. Additionally, the results of the drug release studies indicated that the different HEC variants enable control over the release duration and rate, making them highly suitable for controlled release systems from 3D printers with customizable dosages.

Inhaltsverzeichnis

KURZFASSUNG	I
ABSTRACT	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
EINLEITUNG	1
THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
Additive Manufacturing - Die 3D-Drucktechnologie.....	3
Fused Deposition Modeling – Aufbau und Funktion	7
Heißschmelzextrusion – Aufbau, Funktion und pharmazeutische Verwendung	9
Heißschmelzextrusion und Fused Deposition Modeling in der Pharmazie.....	12
Cellulose-(ether) und ihre Verwendung im 3D-Druck.....	17
ZIELSETZUNG	20
MATERIAL UND METHODEN	22
Materialien	22
Chemikalien.....	22
Verbrauchsmaterial.....	23
Geräte, Software	23
Methoden	27
Herstellung der Pulvermischungen	27
Heißschmelzextrusion im Einschneckenextruder	27
Heißschmelzextrusion im Doppelschneckenextruder	27
3D-Druck von peroralen Arzneiformen.....	29
Analytische Methoden	30
ERGEBNISSE UND DISKUSSION	37
Voruntersuchungen zur Auswahl von Biopolymeren für die Heißschmelzextrusion	38
Differential Scanning Calorimetry (DSC)	39

Thermogravimetrische Analyse (TGA)	42
Extrusion im Einschneckenextruder	44
Extrusion im Zweisneckenextruder.....	48
Formulierungsentwicklung von 3D-druckbaren Filamenten.....	54
3D-Druck von Reinstofffilamenten	54
Untersuchungen zum Einfluss von Hilfsstoffen	56
Untersuchungen zum Einfluss der Hilfsstoffkonzentration	64
Formulierungsentwicklung von 3D-gedruckten Arzneiformen mit Wirkstoff.....	67
Entwicklung von DNA-haltigen Filamenten	67
Untersuchungen verschiedener Matrixpolymer-Mischverhältnisse auf die Eigenschaften von wirkstoffbeladenen Filamenten.....	68
3D-Druck von Arzneiformen aus Fischsperma-DNA-Filamenten	70
Freisetzungsuntersuchungen aus Fischsperma-DNA-haltigen Filamenten.....	70
Entwicklung von Diclofenac-haltigen Filamenten.....	73
Untersuchung zum Einfluss von verschiedenen Hydroxyethylcellulose-Varianten auf die Eigenschaften von wirkstoffbeladenen Filamenten.....	74
Mechanische Filament-Eigenschaften	75
Diclofenac-Gehaltsbestimmung der Filamente.....	76
3D-Druck von Arzneiformen aus Diclofenac-Filamenten	78
Charakterisierung der 3D-gedruckten Arzneiformen.....	80
Wirkstoff- und Hilfsstoffcharakterisierung innerhalb der gedruckten Arzneiform	81
Diclofenac-Freisetzungsuntersuchungen aus 3D-gedruckten Tabletten	87
Freisetzungsmechanismen der 3D-gedruckten Arzneiformen	89
ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT	91
LITERATURVERZEICHNIS	97
ANHANG.....	113
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	126
TABELLENVERZEICHNIS	130
PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	133

DANKSAGUNG.....	134
LEBENS LAUF.....	135
EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	136

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol
AM	Additive Manufacturing
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ASD	Amorphous Solid Dispersions
BCS	Biopharmaceutic Drug Classes
CAD	Computer-aided Design
cm	Zentimeter
CMC	Carboxymethylcellulose
COM	Compritol 888 ATO
d	Durchmesser
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DS	Degree of Substitution
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EC	Ethylcellulose
etc.	et cetera
F	Kraft
FDA	Food and Drug Administration
FDM	Fused Deposition Modeling
g	Gramm
G-Code	geometric code
GLY	Glycerol
GMS	Glycerolmonostearat
GRAS	Generally recognized as safe
h	Stunde
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HSE	Heißschmelzextrusion
IND	Investigational New Drug
K	Kelvin

k	Geschwindigkeitskonstante
k.A.	keine Angabe
kDa	Kilodalton
kor. R ²	korrigiertes Bestimmtheitsmaß
l	Länge
L	Abstand
M	Drehmoment
MAN	Mannitol
max.	maximal
MC	Methylcellulose
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MPa	Druck
Mw	Molekulargewicht
MW	Mittelwert
N	Newton
n	Konstante für Freisetzungsmechanismus
n.b.	nicht bestimmbar
N-Al	Natrium-Alginat
nm	Nanometer
Nm	Newtonmeter
Ø	Durchmesser
OBJ	Object
PC	Personal Computer
PEG	Polyethylenglycol 6000
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PLA	Poly(lactic acid)
PLGA	Poly(lactic-co-glycolic) acid
PM	Personalisierte Medizin
PVA	Polyvinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
R	Radius
RNA	Ribonukleinsäure
s	Sekunde
SD	Standardabweichung

SOR	Sorbitol
SSE	Semi-solid extrusion
STL	Standard Triangle Language
TEC	Triethylcitrat
T_{ex}	Extrusionstemperatur
T_g	Glasübergangstemperatur
TGA	Thermogravimetrische Analyse
T_m	Schmelztemperatur
T_z	Zersetzungstemperatur
u.a.	unter anderem
vgl.	Vergleich
XAN	Xanthan
XRD	X-Ray Diffraction (Röntgendiffraktometrie)
XYL	Xylitol
z.B.	zum Beispiel
σ_f	Biegespannung
c_t	Wirkstoffkonzentration zum Probenahmezeitpunkt t
Abs_t	Absorption zum Probenahmezeitpunkt t
m	Gemessene Absorption zum Probenahmezeitpunkt t
b	Steigung der Kalibriergerade
M_t	Y-Achsenabschnitt der Kalibriergerade
V_{Vessel}	Wirkstoffmenge zum Probenahmezeitpunkt t
M_{total}	Vesselvolumen

Einleitung

„One size fits all“. Nach diesem Konzept werden seit Jahrzehnten viele Krankheiten behandelt. Es bedeutet grob übersetzt: „eine Größe passt für alle“ und beschreibt die Therapie ein und derselben Krankheit bei unterschiedlichen Patienten mit dem gleichen Wirkstoff, bei gleicher Dosierung und gleicher Einnahmehäufigkeit. Das der Therapieerfolg jedoch nicht nur davon abhängig ist, dass dem Patienten nach der Arzneimittelherstellung eine Arzneiform mit der festgelegten Dosis verabreicht wird, sondern noch viele weitere Faktoren entscheidend sind, das deckt das „One size fits all“-Konzept nicht immer zufriedenstellend ab. Einfluss auf eine erfolgreiche medikamentöse Behandlung haben unter anderem (u.a.) die Patienten-Compliance (Osterberg und Blaschke 2005) und optimale Dosierung des Wirkstoffs oder die Wirkstoff-Verträglichkeit (Reynolds et al. 2007). Gerade bei der Dosierung von Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite (z.B. Warfarin (Reynolds et al. 2007)) wandern Patienten auf einem schmalen Grat. Eine zu geringe Dosierung sorgt für ausbleibenden Therapieerfolg, da keine pharmakologische Wirkung zur Behandlung der Krankheit erreicht wird, eine zu hohe Dosierung kann hingegen zu unerwünschten, potentiell schweren Nebenwirkungen führen (Andreadis et al. 2022). Diese Dosierung muss auf den Patienten individuell abgestimmt sein, um maximalen Therapieerfolg zu ermöglichen. An diesem Punkt setzt die Personalisierte Medizin (PM) an.

PM bedeutet, wie der Name bereits vermuten lässt, dass die Behandlung auf den zu behandelnden Patienten zugeschnitten ist. Das Konzept basiert auf der Basis umfassender individueller Diagnostik (u.a. Gendiagnostik) des Einzelnen (Hamburg und Collins 2010) und soll so eine bestmögliche, maßgeschneiderte Therapie ermöglichen. Hierbei werden Faktoren wie die physiologischen, genetischen und pathologischen Eigenschaften des Patienten berücksichtigt, da diese sich von Patient zu Patient unterscheiden können (Vaz und Kumar 2021) jedoch maßgeblichen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Durch die Ergebnisse diagnostischer Tests (z.B. Nachweis eines krankheitsassoziierten Biomarkers) soll es in Zukunft möglich sein, Prognosen hinsichtlich der voraussichtlichen Wirksamkeit, Verträglichkeit und der optimalen Dosierung zu entwickeln, um ein ausgedehntes Vorgehen nach dem „Trail-and-error“-Prinzip zu reduzieren und gleichzeitig die Patienten-Compliance zu erhöhen (Mathur und Sutton 2017). Gerade hinsichtlich der Verträglichkeit eines Wirkstoffs gilt es zu klären, ob ein Patient gut auf einen Wirkstoff anspricht und falls ja, wie dessen optimale Dosierung ist. Um das herauszufinden, muss die individuelle genetische Veranlagung des Patienten genauer untersucht werden und diese mit samt weiterer Faktoren (u.a. Alter, Komedikationen etc.) bei der Entwicklung eines Behandlungskonzepts berücksichtigt werden (Hamburg und Collins 2010). Es kristallisieren sich also zwei essenzielle Faktoren für die PM heraus: Die Bestimmung der individuellen genetischen, zellulären und molekularen Eigenschaften des Patienten sowie die daraus resultierende Herstellung von maßgeschneiderten Arzneiformen – letzteres ist Gegenstand dieser Forschungsarbeit.

Die aktuelle Problematik hinsichtlich der PM ist neben den häufig noch unzuverlässigen Ergebnissen individueller Diagnostikverfahren (Hamburg und Collins 2010), vor allem die Herstellung der Arzneimittel. Aufgrund des „One size fits all“-Ansatzes, ist die pharmazeutische Industrie oftmals sehr limitiert. Konventionelle Herstellungsprozesse zur Produktion von Arzneimitteln (z.B. Tabletten) sind wenig flexibel hinsichtlich der Variation von Form, Größe oder Dosierung, was am Beispiel der Tablettenpresse deutlich wird (Curti et al. 2020). Wenngleich sich gepresste Tabletten über viele Jahre bewährt haben und die perorale Einnahme die häufigste Applikationsart darstellt (Alqahtani et al. 2021), ist die Auslegung der Produktionsmaschinen dahingehend optimiert, große Stückzahlen von identischen Formulierungen schnell und kosteneffizient herzustellen (Andreadis et al. 2022). Im Fall von personalisierten Arzneimitteln, die z.B. in kleineren Chargen und komplexeren Formen hergestellt werden müssen, scheint die Nutzung dieser Prozesse derzeit noch unwirtschaftlich und arbeitsaufwändig (Trenfield et al. 2018). Die Entwicklung neuer flexibler Herstellungstechnologien ist daher essenziell, um individuelle Therapieansätze zu verwirklichen. Eine solch flexible Technologie stellt das *Additive Manufacturing* bereit.

Theoretische Grundlagen

Additive Manufacturing - Die 3D-Drucktechnologie

Das Additive Manufacturing (kurz: AM, deutsch: additive Fertigung) ist heutzutage die formelle Bezeichnung des ursprünglichen Rapid Prototyping-Begriffs, also der schnellen Modellfertigung (Bourell et al. 2020). AM beschreibt nach Definition der American Society for Testing and Materials (heutige Bezeichnung: ASTM International) „einen Prozess, der, im Gegensatz zu subtraktiven Verfahren (= Entfernen von Material, z.B. Fräsen), durch schichtweises Verbinden (= addieren) von Material, Objekte nach Vorgabe von 3D-Modelldaten herstellt“ (ASTM International 2012). AM ist heute auch weitläufig unter dem Begriff „3D-Druck“ bekannt (Bourell et al. 2020), welcher nachfolgend stellvertretend genutzt wird.

Im Zuge der Weiterentwicklung von Personal-Computern (kurz: PC) Anfang der 1980er Jahre, erlebte der computerbasierte 3D-Druck seinen schnellen, kommerziellen Aufstieg (Bourell et al. 2020). Ursprünglich für die flexible und kostengünstige Herstellung von Prototypen im Bereich der Automobilteileherstellung genutzt (Bourell et al. 2020), fand der 3D-Druck seinen Einzug in die pharmazeutische Industrie erst gegen Mitte der 1990er Jahre (Jamróz et al. 2018). Heute ist der 3D-Druck in vielen weiteren Sektoren (u.a. Baugewerbe, Medizinprodukte etc.) vertreten. Die Herstellung der unterschiedlichsten Produkte, mit teilweise sehr unterschiedlichen 3D-Druck-Fertigungsverfahren basiert jedoch auf einem grundlegenden Prozess.

Der allgemeine 3D-Druckprozess

Um von einem computergestützten Modell (englisch: Computer-aided design, kurz: CAD) zu einem fertigen Produkt zu kommen, werden einige Arbeitsschritte benötigt. Die Anzahl der Schritte ist, je nach Komplexität des gewünschten Produkts (Geometrie, Fertigungstoleranzen etc.) unterschiedlich (Gibson et al. 2021). Insgesamt kann man den 3D-Druck in vier grundlegende Prozessschritte unterteilen, wobei die Nachbearbeitung optional ist (Abbildung 1).

1. Entwurf des CAD-Modells

Das Modell wird mit Hilfe einer CAD-Modellierungssoftware am PC, entsprechend den erforderlichen Maßen und der gewünschten Geometrie oder auch Farbe angefertigt. Das fertige Modell wird anschließend exportiert. Hierfür werden zwei spezielle Dateiformate (STL - standard triangle language (Bourell et al. 2020) oder OBJ - Object) genutzt, die alle notwendigen Informationen zum entworfenen Modell für eine exakte Visualisierung in der 3D-Drucksoftware, auch Slicer-Software (englisch: Schneide-Software) genannt, ermöglichen.

2. Einstellung der 3D-Druckerparameter in der Slicer-Software

In der Slicer-Software, welche über den PC direkt mit dem 3D-Drucker kommuniziert, werden die Modelldaten geladen und das Modell grafisch visualisiert. Hier ist es nun möglich, grundlegende Druckbedingungen zu definieren. Neben allgemeinen Parametern, wie dem Einstellen der Dicke der einzelnen Schichten des Objekts, lassen sich u.a. auch druckerspezifische Einstellungen wie der verwendete Düsendurchmesser (beim Material Extrusion-Verfahren), die verwendete Wellenlänge zum Bestrahlen (beim Vat Polymerization-Verfahren) oder die Sprühgeschwindigkeit der Bindeflüssigkeit (beim Binder Jetting-Verfahren) festlegen (Tabelle 1). Sind alle Einstellungen getroffen, findet das so genannte Slicing (deutsch: Schneiden) des Modells in einzelne Schichten statt. Hierbei werden die einzelnen Schichten auf Basis aller erhaltenen Informationen (Modell- und Druckparameter) berechnet, visualisiert und die benötigte Druckdauer und der Materialverbrauch ermittelt. Das Resultat der Berechnungen ist der G-Code (englisch: geometric code), eine Programmiersprache, die dem Drucker vorgibt, welche Aufgaben er wann und wie auszuführen hat, damit das entworfene Modell ordnungsgemäß gedruckt werden kann. Beispielweise definiert der G-Code wann, wie schnell und entlang welchen Pfades sich der Druckkopf des Druckers bewegen soll während er Material extrudiert. Ist das Slicing abgeschlossen wird der G-Code zum Starten des Drucks an den Drucker gesendet.

3. Druckvorgang des Modells

Der Druckprozess selbst ist ein vollautomatisierter Vorgang auf Basis des vorliegenden G-Codes, bei dem unter Berücksichtigung aller getroffenen Einstellungen das ursprüngliche CAD-Modell schichtweise in seine physische Form überführt wird. Die gewählten Druckparameter (z.B. Druckgeschwindigkeit, Schichtdicke etc.) werden hierbei strikt umgesetzt, bis das gewünschte Produkt fertig ist.

4. Optional: Fertiges Objekt nachbearbeiten

Nach Beendigung des Druckvorgangs wird das fertige Objekt von der Druckplatte entfernt und je nach Anwendungszweck und verwendetem 3D-Druck-Fertigungsverfahren noch nachbearbeitet oder weiterverarbeitet. Das Nachbearbeiten kann beispielsweise die Reinigung des Objekts, die Oberflächenbehandlung oder auch das Entfernen von nicht benötigten Stützstrukturen sein.

**CAD-Software:
Modell erstellen**

**Slicer-Software:
Druckparameter festlegen/
Slicen**

**3D-Drucker:
Modell drucken**

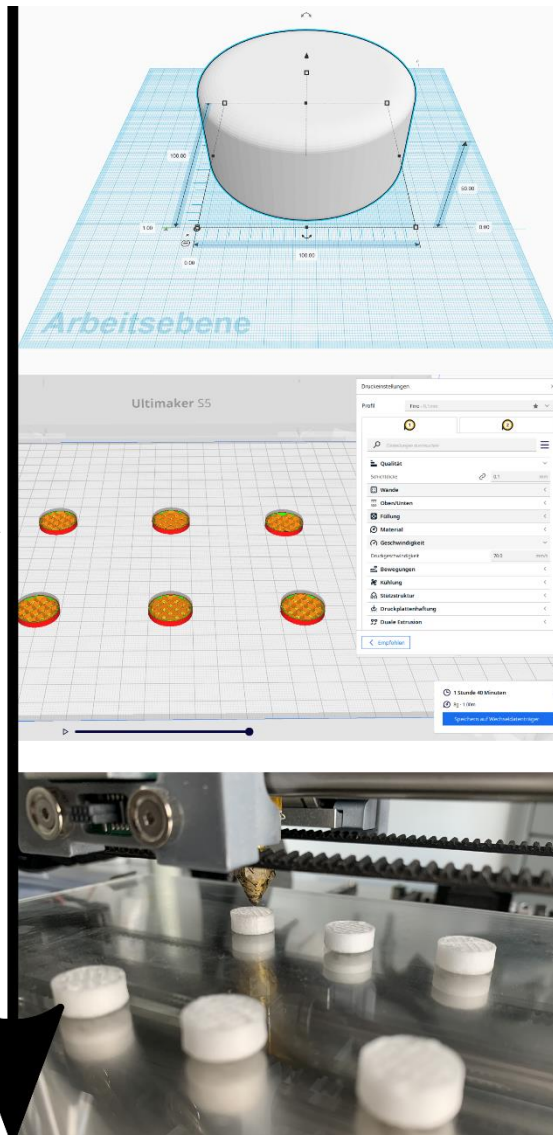


Abbildung 1: Übersicht der notwendigen Prozessschritte zur Herstellung eines 3D-gedruckten Produktes am Beispiel der Tablettenherstellung mittels Fused Deposition Modeling-Technologie. Oben: Erstellung des 3D-Modells mittels CAD-Software, Mitte: Festlegung der 3D-Druckparameter (z.B. Druckgeschwindigkeit) in der Slicer-Software, unten: 3D-Druck der Tablette auf Basis der 3D-Modelldaten.

Wenngleich der Verfahrensablauf für den 3D-Druck allgemeingültig ist, unterscheiden sich die entwickelten 3D-Druck-Fertigungsverfahren welche nach ISO-ASTM 52900 (ISO/ASTM) in sieben verschiedene Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 1) deutlich voneinander. Die Kategorisierung erfolgt hierbei nach dem zugrunde liegenden Bindemechanismus zum Herstellen der einzelnen Schichten der gewünschten Produkte.

Tabelle 1: Übersicht und Fertigungsprinzip der kategorisierten 3D-Druck-Fertigungsverfahren gemäß ISO-ASTM 52900 (ISO/ASTM).

3D-Druck-Fertigungsverfahren	Prinzip
Vat Polymerization	Punktuelle Bestrahlung der Oberfläche eines flüssigen lichtempfindlichen Polymers mit einer definierten Wellenlänge zum Einleiten einer chemischen Vernetzungsreaktion.
Material Jetting	Punktuelles Sprühen einzelner Tropfen eines flüssigen Materials (z.B. lichtempfindliches Polymer) auf eine Druckplatte und ggf. Aushärten des Polymers mittels UV-Licht.
Powder Bed Fusion	Punktuelles Verschmelzen von Partikeln eines Pulverbettes mit thermischer Energie (z.B. Laser-, Elektronen- oder Lichtenergie).
Direct Energy Deposition	Abscheiden von pulverförmigem oder festem Material über eine Düse auf eine Druckplatte. Das Material wird während des Abscheidens von einer thermischen Energiequelle (Laser, Elektronenstrahl oder Plasmalichtbogen) verschmolzen.
Binder Jetting	Punktuelles Sprühen einer Bindeflüssigkeit auf Partikel eines Pulverbettes (z.B. Polymere).
Sheet Lamination	Aufeinanderschichten und verschmelzen von sehr dünnen Materialbögen (z.B. Papier, Polymere).
Material Extrusion	Punktuelle Extrusion eines Materials (z.B. geschmolzen oder halbfest) aus einer Düse/Kanüle auf eine Druckplatte.

Mittlerweile haben sich innerhalb der kategorisierten 3D-Druck-Fertigungsverfahren eine Vielzahl an Untervarianten entwickelt, die dem jeweiligen Fertigungsprinzip unterliegen, sich allerdings hinsichtlich bestimmter Faktoren (z.B. verwendbares Material, maschineller Aufbau etc.) unterscheiden können. In Bezug auf die Herstellung von personalisierten Arzneiformen sind nicht alle Verfahren geeignet. Neben Varianten der laserbasierten Fertigungstechnologien Vat Polymerization (z.B. SLA – Stereolithography) und Powder Bed Fusion (z.B. SLS – Selective Laser Sintering), die sich v.a. durch ihre extrem hohe Auflösung aufgrund der exakt positionierbaren Laserstrahlen auszeichnen, aber auch den Nachteil von toxischen Rohstoffen (u.a. lichtempfindliche Polymere beim SLA) mitbringen, gehören die verschiedenen Varianten der Material Extrusion (u.a. FDM - Fused Deposition Modeling oder SSE - Semi-solid extrusion), zu den häufig genutzten 3D-Druck-Fertigungsverfahren für die Arzneimittelforschung (Curti et al. 2020; Serrano et al. 2023). Ihre Vorteile liegen in der hohen mechanischen Stärke der Produkte sowie der Nutzbarkeit nicht-toxischer pharmazeutischer Rohstoffe. Hierbei ist speziell das Fused Deposition Modeling am weitesten verbreitet und wird auch in der vorliegenden Arbeit genutzt.

Fused Deposition Modeling – Aufbau und Funktion

Fused Deposition Modeling (kurz: FDM, deutsch: Schmelzschichtung) wurde erstmals im Jahr 1988 beschrieben (Curti et al. 2020) und gehört zu den Materialextrusionsverfahren.

Beim FDM werden Ausgangsmaterialien in Form von zylinderförmigen Filamenten genutzt, die je nach herstellerbedingter Druckerauslegung einen bestimmten Durchmesser aufweisen müssen. Die Filamente, die hauptsächlich aus thermoplastischen Materialien bestehen, werden über ein motorbetriebenes Zahnradgetriebe, auch Feeder genannt, in einen Druckkopf (Beweglich in X-/Y-Richtung) gefördert, geschmolzen und durch eine beheizte Düse gedrückt (Abbildung 2). Der Düsendurchmesser, der Einfluss auf die Auflösung des gedruckten Objektes hat, kann hierbei individuell gewählt werden, wobei gängige Durchmesser zwischen 0,25 mm – 0,8 mm liegen.

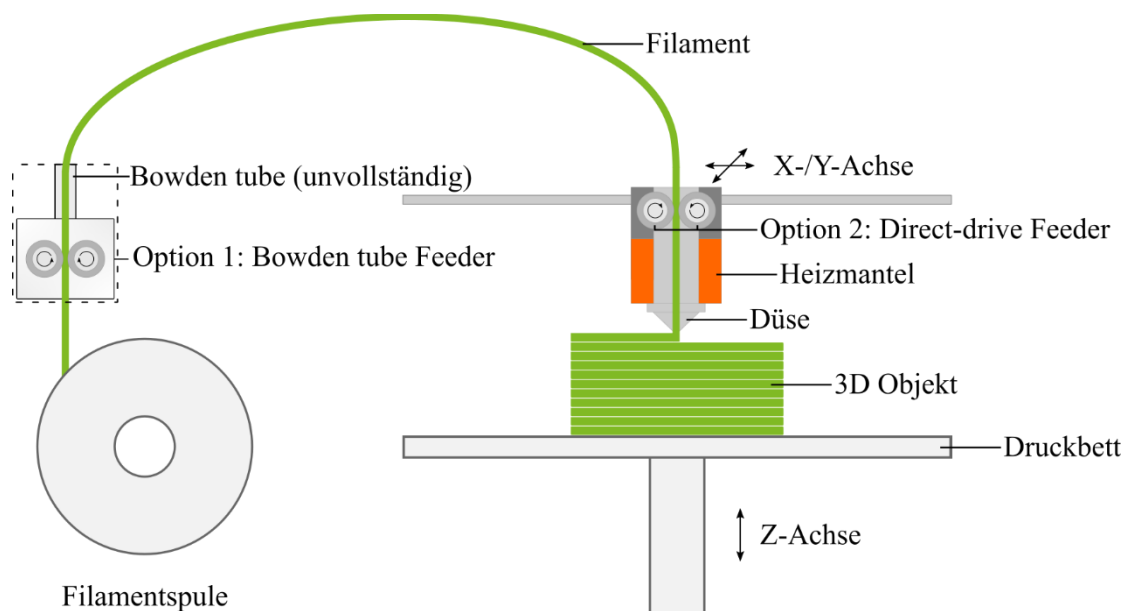


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Fused Deposition Modeling 3D-Druckverfahrens mit zwei möglichen Feeder-Konfigurationen. Option 1: Bowden tube-Feeder, bei dem das Filament vom Feeder bis in den Druckkopf über einen Schlauch (hier unvollständig dargestellt) gefördert wird. Option 2: Direct-Drive-Feeder, bei dem das Filament direkt am Druckkopf in die beheizte Düse gefördert wird.

Geräteabhängig ist es auch möglich durch mehrere Feeder und Düsen (z.B. dual extrusion, deutsch: Doppelsextrusion), unterschiedliche Materialien während eines Druckprozesses zu nutzen. Je nach Einbauposition des Feeders im Drucker unterscheidet man außerdem zwischen Bowden tube (deutsch: Bowdenschlauch) Mechanismus (Abbildung 2, Option 1) oder Direct-Drive (deutsch: Direktantrieb) Mechanismus (Abbildung 2 Option 2). Beim Bowden tube-Mechanismus ist der Feeder zumeist am Druckergehäuse befestigt und das Filament wird über einen Verbindungsschlauch, dem so genannten Bowden tube in den Druckkopf fördert. Beim Direct-Drive-Mechanismus sitzt der Feeder direkt am Druckkopf und fördert das Filament über eine minimale Wegstecke direkt in die beheizte Düse. Durch die jeweilige Positionierung ergeben sich einige Unterschiede. Neben einer langsameren Ansprechzeit

des eingehenden G-Codebefehls bis zur Ausführung (Moetazedian et al. 2021) sind Bowden tube-Feeder auch weniger gut für sehr flexible Materialien geeignet, da diese aufgrund des längeren Transportweges durch den Schlauch zusammengedrückt werden oder aufgrund von Reibungen an der Schlauchwand einen unbeständigen Materialfluss verursachen können (Schouten et al. 2021). Allerdings ist der Druckkopf und somit der Druckprozess mit Bowden tube-Feedern, aufgrund des reduzierten Gewichts des Druckkopfs, schneller und akkurater (Cailleaux et al. 2021).

Sobald das geschmolzene Material die Düse verlässt und auf dem beheizbaren Druckbett (beweglich in Z-Richtung) abkühlt, beginnt die Verfestigung. Durch präzises Extrudieren und Übereinanderschichten des Materials entsteht die gewünschte geometrische Form.

Standardfilamente bestehen z.B. aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer (kurz: ABS), Polymilchsäure (englisch: poly(lactic acid), kurz: PLA), Polyvinylalkohol (kurz: PVA) oder Nylon und sind kommerziell verfügbar (Jamróz et al. 2018). Sie werden mit einigen Ausnahmen (u.a. PLA), vor allem aufgrund ihrer Zytotoxizität (z.B. ABS und Polycarbonat (Farcas et al. 2019)), nicht im medizinisch-pharmazeutischen Bereich genutzt. Während Biokunststoffe wie PLA oder PLGA (Poly(lactid-co-glycolid)) in medizinischer Qualität als gebrauchsfertige Filamente verfügbar sind (z.B. Resomer® Filament L oder LG von Evonik Industries AG) und u.a. in der regenerativen Medizin für die Herstellung von Implantaten verwendet werden (Kirsch et al. 2020), sind wirkstoffhaltige Filamente zur direkten Fertigung von Arzneimitteln bislang nicht erhältlich (Jamróz et al. 2018). Nichtsdestotrotz ist die Entwicklung von wirkstoffbeladenen Filamenten zur Herstellung von Arzneimitteln mittels FDM gerade in den letzten Jahren stark in den Fokus gerückt. Nicht zuletzt, weil man sich für die Herstellung der wirkstoffbeladenen Filamente einer bereits etablierten Methode bedienen kann, der Heißschmelzextrusion.

Heißschmelzextrusion – Aufbau, Funktion und pharmazeutische Verwendung

Die Heißschmelzextrusion (kurz: HSE), findet ursprünglich breite Verwendung in der Kunststoffindustrie bevor sie u.a. auch Einzug in die pharmazeutische Branche erhält (Lang et al. 2014). HSE beschreibt einen Prozess, bei dem unter kontrolliertem Einsatz von thermischer Energie und Druck, Material zunächst innerhalb einer Kammer erweicht oder geschmolzen wird und dann durch eine Öffnung gedrückt wird (Tan et al. 2018). Der maschinelle Aufbau eines Extruders (Abbildung 3) besteht aus einer Motor- und Getriebeeinheit die eine, zwei oder mehr rotierende Schnecken innerhalb eines beheiz- und kühlbaren Barrels (deutsch: (Extrusions)-zylinder) antreibt. Das Ende des Barrels ist mit einer Öffnung versehen, an die verschiedene Düsen (z.B. Runddüse, Schlitzdüse etc.) befestigt werden können (Patil et al. 2016).

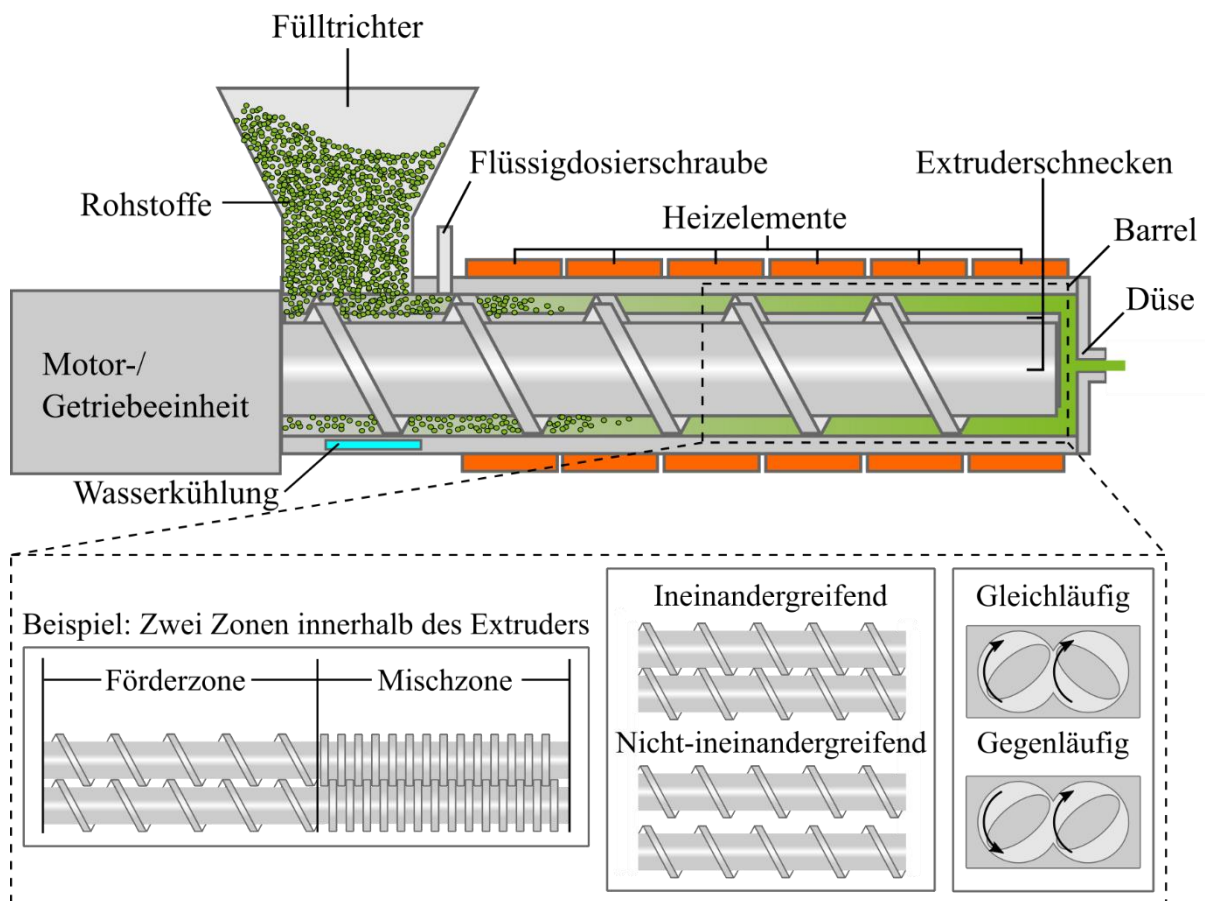


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Heißschmelzextrusion (HSE) anhand eines Doppelschneckenextruders (oben) mit Förderelementen. Bild-im-Bild: Beispiel zur Zoneinteilung durch Wahl der modularen Schneckensegmente (unten links), Möglichkeiten zur Auslegung der Schnecken (unten mittig und rechts).

Beim so genannten Schneckenextruder unterscheidet man vornehmlich zwischen Einschnecken- und Doppelschneckenextruder, seltener sind auch mehr als zwei Schnecken installiert (Patil et al. 2016). Die achsparallelen Schnecken im Doppelschneckenextruder können modular austauschbare, kurze

Schneckenelemente (Förder-, Knet- oder Mischelemente) besitzen, die durch Aneinanderreihung gleicher Elemente entsprechende Zonen (z.B. Förderzone aus Förderelementen, Mischzone aus Misch-/Knetelementen, Abbildung 3, unten links) innerhalb des Barrels bilden und so je nach Anforderung einen optimalen Extrusionsprozess ermöglichen. Doppelschnecken können entweder gleichläufig (gleiche Rotationsrichtung) oder gegenläufig (entgegengesetzte Rotationsrichtung) konfiguriert sein (Abbildung 3, unten rechts). Gegenläufige Schnecken entwickeln u.a. höhere Scherkräfte, da das Material durch die Lücke zwischen den benachbarten Schnecken gequetscht wird (Tan et al. 2018). Weiterhin unterscheidet man zwischen ineinandergreifenden und nicht-ineinandergreifenden Schnecken (Abbildung 3, unten mittig) die sowohl gleich- als auch gegenläufig angeordnet sein können. Ineinandergreifende Schnecken ermöglichen aufgrund der räumlichen Nähe zueinander, eine Selbstreinigung des Extruders und somit einen Vorteil hinsichtlich Materialverbrauch und -verweilzeit gegenüber dem Einschneckenextruder (Tan et al. 2018). Der Doppelschneckenextruder wird in der pharmazeutischen Industrie, wenngleich er aufgrund seines modularen Schneckendesigns wartungsaufwendiger und hochpreisiger ist als der Einschneckenextruder vor allem wegen seiner exzellenten Mischeffizienz und seiner höheren Produktivität bevorzugt eingesetzt (Patil et al. 2016).

Heißschmelzextruder werden vor allem zur Herstellung von *amorphous solid dispersions* (kurz: ASD, deutsch: amorphe Feststoffdispersion) verwendet. ASDs ermöglichen die Löslichkeitsgeschwindigkeit von Wirkstoffen zu erhöhen und somit die Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Wirkstoffen zu verbessern (Lang et al. 2014). Studien zu Folge sind knapp 60-70 % (Patel et al. 2022; LaFontaine et al. 2016) der derzeit untersuchten neuen Wirkstoffe, sowie 40 % (LaFontaine et al. 2016; Patel et al. 2022) der kommerziell erhältlichen Wirkstoffe in den Klassen II oder IV des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (englisch: Biopharmaceutic Drug Classes, kurz: BCS) wiederzufinden. Vor allem die schlechte Löslichkeit vieler Wirkstoffe stellt dabei ein großes Problem dar (LaFontaine et al. 2016). Das BCS (Tabelle 2) teilt Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Löslichkeit in wässriger Lösung als auch ihrer gastrointestinalen Permeabilität in vier verschiedene Klassen ein (Amidon et al. 1995). Beide Faktoren sind maßgeblich für die Wirkstoffabsorption im Körper verantwortlich und sollten im Idealfall hoch sein (Klasse I) (Amidon et al. 1995).

Tabelle 2: Übersicht der Klasseneinteilung anhand der Wirkstofflöslichkeit und Wirkstoffpermeabilität im Gastrointestinaltrakt nach dem Biopharmazeutischem Klassifizierungssystem (Amidon et al. 1995).

BCS-Klassen	Permeabilität hoch	Permeabilität niedrig
Löslichkeit hoch	Klasse I	Klasse III
Löslichkeit niedrig	Klasse II	Klasse IV

Bei ASDs liegt der Wirkstoff in seiner amorphen Form innerhalb einer inerten Polymermatrix vor (Janssens und van den Mooter 2009). Die amorphe Form ist ein thermodynamisch instabiler Zustand, der deutlich mehr freie Energie besitzt als die stabilere, hochgeordnete kristalline Form (Janssens und

van den Mooter 2009). Die zumeist kristallinen Wirkstoffe werden während der HSE geschmolzen oder in einer Polymermatrix gelöst oder molekulardispers verteilt, wodurch sie in einen thermodynamisch instabilen Zustand überführt werden. Dieser Zustand wird dann durch schnelles Abkühlen der hochviskosen Matrix thermodynamisch stabilisiert, so dass der Wirkstoff in amorpher Form gehalten wird (LaFontaine et al. 2016). Aufgrund der fehlenden Fernordnung der amorphen Struktur, der geringen Dichte und hohen freien Energie ist ein amorpher Wirkstoff schneller löslich als die kristalline Form (Babu und Nangia 2011). Allerdings kann dieser instabile Zustand durch thermischen, mechanischen oder chemischen Stress (Gurunath et al. 2013) verändert werden und zu einer Rekristallisation des Wirkstoffs führen.

Die Möglichkeiten, die die HSE im Hinblick auf eine Löslichkeitsverbesserung bietet, adressiert somit ein vorherrschendes Problem der modernen Arzneimittelentwicklung. Diese Möglichkeiten in Kombination mit den Vorteilen einer maßgeschneiderten Arzneiform aus dem 3D-Drucker kann für weitere symbiotische Effekte in der Arzneimittelherstellung sorgen und möglicherweise zu zukünftigen Therapieerfolgen beitragen, wie eine erste Arzneimittelzulassung bereits angedeutet hat (U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2015).

Heißschmelzextrusion und Fused Deposition Modeling in der Pharmazie

Die Herstellung von 3D-gedruckten Arzneimitteln erreichte 2015 durch die erste und bis heute einzige Zulassung eines Arzneimittels (Spritam[®] von Aprelia[®] Pharmaceuticals) durch die U.S. Food and Drug Administration (kurz: FDA) seinen vorläufigen Höhepunkt (U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2015). Wenngleich die Herstellung auf dem Binder Jetting-Fertigungsverfahren (Tabelle 1) basiert (West und Bradbury 2019), sorgte die Zulassung für große Zuversicht innerhalb des pharmazeutischen 3D-Drucksektors und verstärkte die Hoffnung zukünftig weitere 3D-gedruckte Arzneimittel mit 3D-Fertigungsverfahren zur Marktzulassung zu bringen (Jamróz et al. 2018). Mittlerweile haben weitere 3D-gedruckte Produkte der Firma Triastek Inc. so genannte IND-Zulassungen (Investigational new drug) und befinden sich in klinischen Studien (Alqahtani et al. 2023).

Vor allem das FDM-Verfahren macht seit 2014 den größten Anteil an wissenschaftlichen Publikationen zum Thema 3D-Druck von festen Arzneiformen für die PM aus (Curti et al. 2020; Melocchi et al. 2020). Die breite Nutzung ist vor allem in der kompakten Druckergröße (Jamróz et al. 2018), den vergleichsweise günstigen Anschaffungskosten der Drucker, sowie der einfachen Prozessführung begründet (Cui et al. 2021). Dies ermöglichte bislang die Herstellung vielfältiger pharmazeutischer Produkte. Hierzu zählen u.a. Tabletten (Zhang et al. 2017), Kapseln (Eleftheriadis et al. 2020), Schmelztabletten/-filme (Jamróz et al. 2017), transdermale Mikronadeln (Khosraviboroujeni et al. 2022) oder auch subkutane Implantate (Stewart et al. 2020). Die Möglichkeiten des FDM hinsichtlich der Entwicklung von festen pharmazeutischen Darreichungsformen (Tabelle 3) und die damit einhergehenden Vorteile im Rahmen der PM sind der entscheidende Ansporn für die intensive Forschung (Awad et al. 2018).

Tabelle 3: Übersicht der Ziele in der personalisierten Arzneimittelherstellung und der Möglichkeiten des FDM Fertigungsverfahren zur Herstellung von festen Arzneimitteln (modifiziert nach (Awad et al. 2018)).

Ziele in der personalisierten Arzneimittelherstellung	Möglichkeiten des FDM 3D-Drucks
Personalisierte Wirkstoffdosierung	Schnelle und flexible Anpassung der Dosierung durch Veränderung von Größe oder Füllgrad der Darreichungsform (Pietrzak et al. 2015).
Personalisierte Darreichungsformen	Herstellung individueller Darreichungsformen mit hoher Patienten-Compliance (Flexible Größe, Geometrie etc.) (Goyanes et al. 2017).
Modifizierte Wirkstofffreisetzung	Herstellung von Darreichungsformen mit maßgeschneiderten Freisetzungprofilen durch Variation der Matrixzusammensetzung (Hartzke et al. 2022) oder internen und externen Geometrie (Arafat et al. 2018).
Wirkstoff-kombinierte Darreichungsformen („Polypill“)	Kombination mehrerer Wirkstoffe innerhalb einer Darreichungsform (Pereira et al. 2019).
Anpassung an medizinische Produkte	Herstellung von individualisierten Vaginalringen (Fu et al. 2018), transdermalen Mikronadeln (Luzuriaga et al. 2018) etc..

Methoden der Wirkstoffbeladung

Ein wesentlicher Bestandteil in der Herstellung von 3D-gedruckten Arzneimitteln ist das Einarbeiten des Wirkstoffs in die Arzneiform. Hierbei haben sich seit Forschungsbeginn die Methoden der Wirkstoffintegration stetig weiterentwickelt (Cailleaux et al. 2021).

Im Jahr 2014 wurde erstmals eine Strategie beschrieben, bei der ein kommerzielles PVA-Filament für 24 h in eine ethanolhaltige Fluorescein-Natrium-Modelllösung (2 % w/v) gelegt wurde um es damit zu imprägnieren (Goyanes et al. 2014). Das beladene Filament wurde anschließend getrocknet und in eine Tablette verdrückt. Zwar ermöglichte diese Methode den Aufwand und somit auch die Kosten gering zu halten, allerdings resultierte sie auch in einer niedrigen Wirkstoffbeladung ($0,29 \pm 0,01$ % w/w). Das gleiche Problem zeigte sich auch für eine ähnliche Methode, bei der die bereits gedruckte poröse Arzneiform in eine Suspension aus wirkstoffbeladenen Nanopartikeln gelegt wurde um die Poren zu beladen (Beladungseffizienz < 1 %) (Beck et al. 2017). Weitere Studien zu beiden Beladungsstrategien wurden im Review-Artikel von Cailleaux et al. zusammengefasst und offenbarten eine Wirkstoffbeladung im Bereich von 0,06 – 2,07 % (Cailleaux et al. 2021).

Zur Herstellung von Arzneiformen mit höherer Wirkstoffbeladung entwickelte sich eine zweite Strategie. Sie basiert auf dem Druck einer leeren Arzneiformhülle aus thermoplastischen Materialien, in dessen Kern der flüssige oder pulverförmige Wirkstoff während (Okwuosa et al. 2018) oder nach dem Druck (Linares et al. 2019) eingefüllt wird. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform wird so maßgeblich durch die verwendeten Materialien der Hülle bestimmt. Durch diese Strategie können hohe Wirkstoffbeladungen erzielt werden und durch geeignete Auswahl der Materialien der Arzneiformhülle auch unterschiedliche Freisetzungverläufe (sofortige oder retardierende Freisetzung) ermöglicht werden (Cailleaux et al. 2021). Im Vergleich zur vorher beschriebenen Methode stellt der 3D-Druck bei diesem Verfahren nur einen Teilprozess dar, um eine entsprechende Arzneiformhülle herzustellen, vergleichbar mit einer Hartkapsel. Dennoch ermöglicht die geschickte Wahl der Hilfsstoffe die Anpassung des Freisetzungsverhaltens. Nachteilig sind hier die zusätzlichen Prozessschritte, die zum Befüllen notwendig sind.

Die dritte und gängigste Strategie (Cailleaux et al. 2021) ist allerdings die Kombination aus HSE und FDM. Sie wurde erstmals 2015 genutzt und beschreibt die Herstellung von wirkstoffbeladenen Filamenten mittels HSE und den anschließenden 3D-Druck mittels FDM (Pietrzak et al. 2015). Hierbei werden zumeist pulverförmige Wirkstoffe und Hilfsstoffe gemischt und mittels HSE in wirkstoffbeladene Filamente extrudiert. Die Filamente werden anschließend in die gewünschte Arzneiform gedruckt. Diese Strategie besitzt vor allem für kristalline Wirkstoffe die oral verabreicht werden den Vorteil, dass sie durch die thermische Verarbeitung in der HSE bzw. dem FDM in die amorphe Form überführt werden können und somit, wie bereits beschrieben, ihre Löslichkeitsgeschwindigkeit verbessert wird. Des Weiteren werden im Vergleich zur Imprägnierungsmethode höhere Wirkstoffbeladungen zwischen 1 – 50 % erzielt (Cailleaux et al. 2021). Grund dafür ist, dass der Wirkstoffgehalt bereits durch den prozentualen Gewichtsanteil in der physikalischen Pulvermischung gesteuert werden kann. Der größte Nachteil von HSE und FDM-Kopplung ist die zweifache thermische Beanspruchung der Bestandteile, welche für wärmeempfindliche Hilfs- und Wirkstoffe problematisch ist, da thermisch induzierte Degradation auftreten kann. Um eine thermische Degradation zu vermeiden, ist die Wahl geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe während der Formulierungsentwicklung somit von entscheidender Bedeutung.

Nutzung pharmazeutischer Hilfsstoffe im FDM

Pharmazeutische Hilfsstoffe sind im Gegensatz zu den Wirkstoffen, auch *active pharmaceutical ingredient* (kurz: API) genannt, pharmakologisch inert und machen einen deutlich höheren Mengenanteil in einer Arzneiform aus (van der Merwe et al. 2020). Hierbei können sie unterschiedliche Funktionen einnehmen. In konventionell gepressten Tabletten können sie u.a. Sprengmittel, zum schnelleren Freisetzen des Wirkstoffs, löslicher oder unlöslicher Füllstoff oder auch oberflächenaktiver Hilfsstoff, zum besseren Benetzen und Lösen des Wirkstoffs in wässriger Umgebung sein und somit für

eine bessere Bioverfügbarkeit sorgen (van der Merwe et al. 2020). Wenngleich sie vielfältige Aufgaben in einer Arzneiform erfüllen und in herkömmlichen Herstelltechnologien wie der Direktverpressung von Tabletten hervorragend etabliert sind, eignen sich nicht alle dieser Hilfsstoffe für sämtliche pharmazeutische Herstellmethoden wie am Beispiel des FDM deutlich wird. Das pharmazeutische FDM hat nämlich trotz vielversprechender Forschung weiterhin ein grundlegendes Problem: Die überschaubare Auswahl an Materialien mit pharmazeutischer Qualität (Patil et al. 2024).

In einer Studie von Govender et. al. (Govender et al. 2021) wurden ca. 70 pharmazeutische Polymere identifiziert, die für die Herstellung von peroralen Arzneimitteln mittels unterschiedlicher AM-Technologie in Frage kommen könnten, bislang aber noch nicht hinreichend untersucht wurden. Von den identifizierten Polymeren werden im FDM lediglich ca. 20 mehr oder weniger regelmäßig genutzt. Polyvinylpyrrolidon (PVP), PVA und PLA zählen hierbei zu den am häufigsten genutzten Hilfsstoffen (Azad et al. 2020). Weiterhin werden auch Cellulose-Derivate als Füllstoffe bzw. Matrixpolymere und Polyethylenglykole (PEG) oder Poloxamere als Weichmacher oder Löslichkeitsverstärker eingesetzt (Quodbach et al. 2021; Patil et al. 2024). Bei den genannten Stoffen handelt es sich um Polymere, die sich durch ihre guten thermoplastischen Eigenschaften (z.B. niedrige Schmelztemperatur und Schmelzviskosität) auszeichnen (Xue et al. 2023) und deshalb bevorzugt im FDM genutzt werden.

Zusätzlich zu den erwähnten thermophysikalischen Eigenschaften, (Glasübergangs- (T_g), Schmelz- (T_m) und Zersetzungstemperatur (T_z)) sind weitere Eigenschaften der Ausgangsmaterialien wie z.B. ein thixotropes Verhalten von Vorteil für die HSE- und FDM-Nutzung (Tabelle 4) wodurch einige traditionelle Hilfsstoffe ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: Übersicht einiger vorteilhafter Polymer und Hilfsstoffeigenschaften zur Nutzung in der Heißschmelzextrusion und dem Fused Deposition Modeling [modifiziert nach (Quodbach et al. 2021)].

Vorteilhafte Hilfsstoffeigenschaften
Hohe Mischbarkeit von API und Polymer
Hohe Zersetzungstemperatur
Niedrige Glasübergangstemperatur
Niedrige Schmelztemperatur
Moderate Schmelzviskosität

Ein weiteres wichtiges Kriterium, das für die HSE vernachlässigbar aber für das FDM entscheidend ist, sind die resultierenden mechanischen Filament-Eigenschaften (z.B. Brüchigkeit). Viele der bislang ungenutzten, als auch der häufiger genutzten Polymere besitzen als extrudiertes Filament eine schlechte mechanische Stabilität, so dass der Einsatz von weiteren Hilfsstoffen z.B. Weichmachern notwendig wird (Quodbach et al. 2021; Patil et al. 2024). Die unzureichende Stabilität der Filamente sorgt während

des Druckprozesses häufig für Druckdefekte oder -abbrüche. Zu brüchige Filamente zerbrechen unter dem Druck des Feeders während zu weiche Filamente sich im Feeder verformen können (Quodbach et al. 2021). Somit sind geeignete Hilfsstoffe für die HSE nicht gleichzeitig auch für das FDM geeignet, was das Feld an nutzbaren Hilfsstoffen weiter einschränkt. Im Gegensatz zu den unterschiedlichen mechanischen Anforderungen in beiden Prozessen sind die sehr ähnlichen thermischen Prozessanforderungen ein Ausschlusskriterium für einige Hilfsstoffe. Viele Polymer besitzen hohe Glasübergangs- und Schmelztemperaturen (Azad et al. 2020), was ihren Einsatz in HSE und FDM prinzipiell nicht ausschließt, ihre Nutzung im Kombination mit thermisch sensitiven Wirkstoffen jedoch problematisch macht, da das Risiko der thermisch induzierten Wirkstoffdegradation erhöhen wird. Es zeigt sich also, dass die Nutzbarkeit von Hilfsstoffen im FDM individuellen Anforderungen unterliegt.

Um jedoch speziell die Möglichkeiten des FDM weiter zu untersuchen und auszuschöpfen ist es wichtig, die Auswahl an Polymeren und Hilfsstoffen zu erweitern. Hierbei bietet vor allem die passende Formulierungsentwicklung noch viel Potential. Durch geschickte Kombination etablierter 3D-Druck Hilfsstoffe mit zunächst ungeeignet erscheinenden Hilfsstoffen lassen sich möglicherweise nachteilige Eigenschaften (z.B. sehr hohe Schmelzviskosität) der bislang nicht genutzten Hilfsstoffe ausgleichen, so dass die vorteilhaften Eigenschaften jener in der Arzneiform zum Tragen kommen können. Für solch eine Formulierungsentwicklung bieten u.a. die Ether-Derivate der Cellulose großes Potential, da sie eine FDA-Zulassung besitzen, biokompatibel, biologisch abbaubar und in einer Vielzahl an unterschiedlichen Molekulargewichten und Modifikationen verfügbar sind (Pereira et al. 2020). Studien zur Nutzung vom HSE-kombiniertem FDM konnten bereits zeigen, dass Cellulose-Derivate vielversprechende Hilfsstoffe für die Arzneiformherstellung sind. Neben Theophyllin beladenen Hydroxypropylcellulose-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung (Giri et al. 2020) konnten weitere Arzneiformen mit sofortiger (Arafat et al. 2018) oder retardierender Freisetzung (Yang et al. 2018) aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Ethylcellulose hergestellt werden.

Cellulose-(ether) und ihre Verwendung im 3D-Druck

Die Cellulose ist eines der weltweit am weitverbreitetsten Polysaccharide. Es findet sich in nahezu allen Pflanzen der Erde wieder und besitzt dort wichtige Funktionen u.a. hinsichtlich der Zellwand-Stabilität (Atalla und Isogai 2010). Chemisch betrachtet besteht das natürliche Biopolymer aus D-Glucopyranose-Molekülen, die linear mittels β -1,4-glykosidischen Bindungen miteinander verknüpft sind (Abbildung 4) (Atalla und Isogai 2010). Cellulose gilt gemeinhin als biokompatibel und ist biologisch abbaubar, wobei es vom Menschen nicht metabolisiert werden kann (Arca et al. 2018). Durch Wasserstoffbrückenbindungen der starren Polymerketten kann Cellulose ein engmaschiges Kristallgitter ausbilden, das unter anderem für die schlechte Löslichkeit in Wasser sorgt (Arca et al. 2018). Weiterhin ist Cellulose für thermische Anwendungen ungeeignet, da sie sich zersetzt, bevor sie schmilzt (Arca et al. 2018). Trotz dieser Limitationen findet die Cellulose bereite industrielle Verwendung, da sie hervorragende chemische Modifizierbarkeit bietet. Ihre entstehenden Derivate, u.a. Celluloseether oder -ester, verfügen über eine Vielzahl an neuen, verbesserten Eigenschaften.

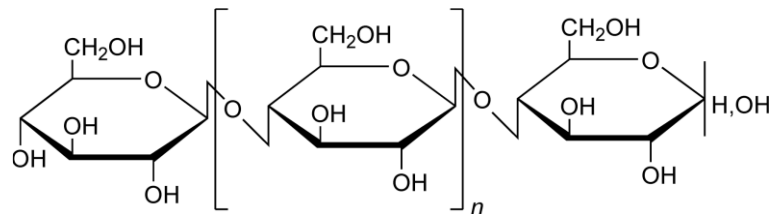


Abbildung 4: Chemische Strukturformel der Cellulose (Atalla und Isogai 2010). Grundbaustein der Cellulose sind D-Glucopyranose-Monomere, die über eine β -1,4-glykosidische Bindung miteinander zu einem linearen Polymer verknüpft sind.

Celluloseether

Celluloseether entstehen zumeist durch Veretherung einer Alkalicellulose. Die Cellulose wird zunächst alkalisch behandelt und anschließend bei ca. 60 °C in An- oder Abwesenheit von Alkanolen und verethernden Substanzen umgesetzt. Die chemische Modifikation der Cellulose findet zumeist an den drei Hydroxylgruppen der D-Glucopyranose-Molekülen statt, wodurch der Substitutionsgrad (englisch: Degree of Substitution, kurz: DS) maximal drei betragen kann (Atalla und Isogai 2010; Arca et al. 2018).

Neben einer stark verbesserten Löslichkeit der meisten Celluloseether in wässrigem Medium verfügen sie auch über verbesserte thermische Prozessierbarkeit (Arca et al. 2018). Zu den wichtigsten Celluloseether gehören neben der Carboxymethylcellulose (CMC), Methyl (MC)- sowie Ethylcellulose (EC) auch die Hydroxyethylcellulose (HEC) und Hydroxypropylcellulose (HPC). Viele von ihnen finden Anwendung in der HSE und dem FDM (Patil et al. 2024).

Ethylcellulose

Die Ethylcellulose (EC) ist ein nicht-toxisches Ether-Derivat der Cellulose und verfügt je nach DS über eine Löslichkeit in Wasser. Je niedriger der DS ($\sim 0,8$ – $1,3$ (Wasilewska und Winnicka 2019)), desto

besser die Wasserlöslichkeit. Typische DS-Werte für kommerzielle EC liegen zwischen 2,15 – 2,60 (Wasilewska und Winnicka 2019) was gleichbedeutend mit einer schlechten Wasserlöslichkeit ist. EC ist größtenteils amorph und besitzt je nach DS einen T_g zwischen 128 °C (Verhoeven et al. 2008) und 140 °C (DS: 2,3) (Arca et al. 2018) und einen T_m zwischen 140-160 °C (Arca et al. 2018).

Seine guten thermoplastischen Eigenschaften machen EC zu einem geeigneten Kandidaten für pharmazeutische Anwendungen bei denen thermische Verfahren zum Einsatz kommen. EC wird in der Pharmazie unter anderem als Binder, Filmformer oder auch als Coating-Material eingesetzt (Giri et al. 2021). In Wirkstoff-Freisetzungssystemen kann EC auch als Freisetzungsmodifikator genutzt werden, unabhängig davon, ob es direkt gepresst, feuchtgranuliert oder auch heißschmelzextrudiert wird. (Wasilewska und Winnicka 2019) Gerade in Bezug auf die HSE von schlecht löslichen Arzneistoffen fördert der Einsatz von EC die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, da EC in der Lage ist ASDs zu bilden (Arca et al. 2018). Aufgrund der eher schlechten EC-Löslichkeit in Wasser findet die Bildung der ASDs allerdings häufig in Anwesenheit eines hydrophilen Hilfsstoffs z.B. PVP (Everaerts et al. 2022) statt. Durch die guten thermischen Eigenschaften wird EC im 3D-Druck verwendet. Als Einzelpolymer (Zhang et al. 2019) oder in Kombination mit Wirkstoffen (z.B. Acetaminophen (Zhang et al. 2019)) und/oder Weichmachern (z.B. Triethylcitrat (Melocchi et al. 2016), Triacetin (Kempin et al. 2017)) lassen sich 3D-gedruckte Freisetzungssysteme herstellen. Auch hier erfüllt EC, aufgrund der schlechten Löslichkeit in Wasser die Funktion eines Freisetzungsmodifikators oder Coatings.

Hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose (HPC) ist ein nicht-ionisches, nicht-toxisches, halbkristallines Polymer und besitzt aufgrund der Hydroxypropyl-Gruppen eine exzellente Löslichkeit in Wasser (Giri et al. 2021). Weiterhin besitzt es einen niedrigen zweiphasigen T_g ($T_{g1} = -4,5$ °C, $T_{g2} = 130$ °C (Giri et al. 2021; Crowley et al. 2007)) und eine gute thermoplastische Verarbeitbarkeit. HPC ist in unterschiedlichen Molekulargewichten und Substitutionsgraden erhältlich und eignet sich dadurch als gute Matrix zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung in Freisetzungssystemen (Giri et al. 2021).

Es findet vielfältige Anwendung in der Pharmazie, beispielsweise als Binder, Coating oder auch Verdicker (Giri et al. 2021). Durch seine vorteilhaften thermischen Eigenschaften wird es auch für die Anwendung im 3D-Druck genutzt (Pereira et al. 2020). Hierbei kann es auch komplett ohne Hilfsstoffe verwendet werden (Reddy Dumpa et al. 2020) und ermöglicht je nach Mw schnelle (Arafat et al. 2018) als auch kontrollierte (Giri et al. 2020) Wirkstofffreisetzungen aus 3D-gedruckten Tabletten.

Hydroxyethylcellulose

Genau wie die EC ist die HEC ein Ether-Derivat der Cellulose. Sie besitzt aufgrund der Hydroxyethyl-Gruppen eine deutlich bessere Wasserlöslichkeit als EC. HEC ist ein nicht-ionisches und nicht-toxisches Polymer, das in vielen unterschiedlichen Mw und DS erhältlich ist. Es verfügt über vergleichsweise schlechte thermoplastische Eigenschaften (Arca et al. 2018). Die amorphe Struktur zeigt in thermischen

Untersuchungen einen T_g von knapp 127 °C bei einem Molekulargewicht von 250 kDa (Owusu-Ware et al. 2016).

In der pharmazeutischen Industrie wird es vornehmlich als Gelbildner (Ho et al. 2022), Verdickungsmittel oder auch Coating (Kapoor et al. 2020) eingesetzt. Aufgrund seiner mäßigen Thermoplastizität wurde HEC in thermischen Verfahren wie dem FDM-basierten 3D-Druck bislang nur unzureichend untersucht. Hierbei diene es als Verdickungsmittel bzw. viskositätserhöhender Bestandteil (Fina et al. 2020) oder aber als Freisetzungsmodifikator (Sanoufi et al. 2020) in niedrigen Einsatzkonzentrationen. Dennoch besitzt HEC aufgrund der Vielzahl an verfügbaren Mw, seiner toxischen Unbedenklichkeit und seiner hervorragenden Gelbildner-Eigenschaft Chancen für die Nutzung im FDM, so dass eine Formulierungsentwicklung in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen, die seine thermoplastischen Eigenschaften verbessern, großes Potential bietet.

Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, das Portfolio an verwendbaren pharmazeutischen Polymeren für das FDM zu erweitern und gleichzeitig die Nutzbarkeit der Polymere als Matrixpolymer in 3D-gedruckten Arzneistofffreisetzungssystemen für unterschiedliche Wirkstoffklassen zu evaluieren. Hieraus haben sich zwei unterschiedliche Aufgabenfelder abgeleitet:

Ein Fokus lag auf der Identifizierung geeigneter biologisch abbaubarer Polymere für die generelle pharmazeutische Nutzbarkeit im FDM sowie die Untersuchung zum Einfluss der Polymere auf das Freisetzungsverhalten aus einer festen, 3D-gedruckten Darreichungsform.

Der zweite Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit war die Evaluation der Nutzbarkeit dieser Polymere in Kombination mit einem thermisch-sensitiven Wirkstoff zur Arzneimittelherstellung mittels FDM.

Häufig haben Polymere, die für das FDM genutzt werden sollen, den Nachteil, dass die nach der Extrusion hergestellten Filamente ungeeignete mechanische Stabilität besitzen und zu brüchig und unflexibel für die Anwendung sind. Des Weiteren besitzen sie häufig sehr hohe Glasübergangs- oder Schmelztemperaturen. Darüber hinaus sind viele der genutzten Polymere nicht für eine pharmazeutische Anwendung zugelassen, was die Auswahl an geeigneten Hilfsstoffen auf diesem Gebiet eingrenzt. Jedoch besitzen auch die pharmazeutisch zugelassenen Polymere im Hinblick auf das FDM oftmals ähnliche schlechte thermische Eigenschaften, was ihren Einsatz in Kombination mit thermisch instabilen Wirkstoffen nahezu unmöglich macht und wenig Spielraum für eine passende Formulierungsentwicklung lässt. Dies offenbart eine Lücke, die geschlossen werden muss, um zukünftige Innovationen für 3D-gedruckte Arzneiformen und die personalisierte Medizin zu ermöglichen.

Für die Identifizierung geeigneter biologisch abbaubarer Polymere wurde zunächst ein Screening von verschiedenen, im 3D-Druck wenig bis gar nicht genutzten Biopolymeren hinsichtlich ihrer Extrudierbarkeit zu Filamenten und deren Nutzbarkeit im FDM durchgeführt. Die Polymere wurden u.a. auf ihre thermischen Eigenschaften untersucht und anschließend ihr Extrusionsverhalten analysiert. Hierbei war die Optimierung der Prozessparameter entscheidend für eine erfolgreiche Evaluation der Filamente, welche anhand definierter und für das FDM wichtiger Kriterien (u.a. Flexibilität, Filamentdurchmesser, etc.) erfolgte. Des Weiteren wurde der Einfluss von weiteren Hilfsstoffen in Form von Weichmachern untersucht, um die hergestellten Filamente hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften und Extrusionstemperaturen zu optimieren. Das Ganze wurde mit dem Ziel durchgeführt unterschiedliche Wirkstoffklassen in einer Arzneiform zu verdrucken und die Steuerbarkeit der Wirkstofffreisetzung durch geeignete Formulierungsentwicklung zu untersuchen.

Mit DNA aus Fischsperma wurde ein natürlicher Stoff als Wirkstoffersatzmodell für biologische Wirkstoffe genutzt. Aufgrund der strukturellen Gemeinsamkeiten und den daraus resultierenden

ähnlichen physikochemischen Eigenschaften zu neusten, innovativen biologischen DNA- und RNA-Wirkstoffen wurde er stellvertretend für diese Wirkstoffklasse verwendet. Nach der thermischen Charakterisierung des Wirkstoffersatzmodells wurde die Formulierung mit den untersuchten biologischen Matrixpolymeren für die HSE optimiert. Anschließend wurde die Nutzbarkeit der biologischen Matrixpolymere in Kombination mit dem thermisch-sensitiven Wirkstoffersatzmodells für das FDM analysiert, wobei der degradationsfreie Druck einer DNA-haltigen Arzneiform im Vordergrund stand.

Des Weiteren wurde aus der Wirkstoffgruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika mit Diclofenac-Natrium ein thermisch stabiler, synthetischer Wirkstoff untersucht. Nach Bestätigung der hohen Thermostabilität des Wirkstoffs wurde sein Einfluss auf den Extrusionsprozess und die resultierenden wirkstoffbeladenen Filamente analysiert, bevor die Filamente in eine Arzneiform verdrückt wurden. Aufgrund der sehr hohen Thermostabilität von Diclofenac-Natrium lag der Fokus der Untersuchungen vor allem auf dem Einfluss der verschiedenen Matrixpolymere auf die Steuerbarkeit der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform und der Evaluation des Freisetzungsverlaufs in Abhängigkeit des eingesetzten Polymer-Molekulargewichts.

Final wurde die Nutzbarkeit der untersuchten Matrixpolymere in den verschiedenen Szenarien (Nutzung mit thermisch stabilem und thermisch instabilem Wirkstoff) verglichen und hinsichtlich potenzieller Anwendungsgebiete zur Erweiterung der nutzbaren Hilfsstoffe im pharmazeutischen FDM kritisch diskutiert.

Material und Methoden

Materialien

Chemikalien

Tabelle 5: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Chemikalien.

Produkt	CAS-Nummer	Lieferant/Hersteller
Acetonitril	75-05-8	VWR International, Darmstadt, Deutschland
Carboxymethylcellulose Natriumsalz	9004-32-4	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Compritrol 888 ATO	77538-19-3	Gattefossé SAS, Saint-Priest, Frankreich
Diclofenac Natrium	15307-79-6	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
di-Natriumhydrogenphosphat	7558-79-4	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
DNA aus Fischsperma	100403-24-5	SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Ethylcellulose 200 cP	9004-57-3	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Glycerol, wasserfrei	56-81-5	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Glycerolmonostearat 40 - 55 % (Typ II)	85251-77-0	Fagron GmbH & Co. KG, Glinde, Deutschland
Hydroxyethylcellulose 250 G Pharm	9004-62-0	Ashland Industries Europe, Schaffhausen, Schweiz
Hydroxyethylcellulose 250 HX Pharm	9004-62-0	Ashland Industries Europe, Schaffhausen, Schweiz
Hydroxyethylcellulose 250 L Pharm	9004-62-0	Ashland Industries Europe, Schaffhausen, Schweiz
Hydroxyethylcellulose 250 M Pharm	9004-62-0	Ashland Industries Europe, Schaffhausen, Schweiz
Hydroxypropylcellulose SL	9004-64-2	Nippon Soda Co. LTD, Tokio, Japan
Hydroxypropylcellulose SSL	9004-64-2	Nippon Soda Co. LTD, Tokio, Japan
Mannitol	69-65-8	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Natrium-Alginat aus Braunalge	9005-38-3	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat Monohydrat	10049-21-5	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Polyethylenglykol 6000	25322-68-3	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Sorbitol	50-70-4	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland

Triethylammoniumacetat	5204-74-0	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Triethylcitrat	77-93-0	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Xanthan	11138-66-2	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Xylitol	87-99-0	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland

Verbrauchsmaterial

Tabelle 6: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Verbrauchsmaterialien.

Produkt	Spezifikation	Lieferant/Hersteller
Aluminiumtiegel	Standard (40 µl)	Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland
Flaschenaufsatzfilter	Nalgene™ Rapid-Flow™ Porengröße: 0,45 µm	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
HPLC Micro-Insert	0,1 ml	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
HPLC Vials	N9, flach	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland
Insulinspritze 1 ml	1407012	Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland
Reagiergefäß	SafeSeal 1,5 ml Polypropylen Protein Low Binding	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
Reagiergefäß	Protein LoBind® Tubes	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
RP-HPLC Säule	DNAPac™ RP, 4 µm 2,1x100mm	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Spritzenvorsatzfilter	Filtropur S Porengröße: 0,2 µm	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland

Geräte, Software

Tabelle 7: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Geräte.

Produkt	Spezifikation	Lieferant/Hersteller
3D-Drucker	Ultimaker S5	Ultimaker B.V., Utrecht, Niederlande
Analysenwaage	XPE206DR d = 0,005 mg (81 g) d = 0,01 mg (220 g)	Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland

Analysenwaage	SECURA 225D-1S d = 0,001 g (120 g)	Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen, Deutschland
Analysenwaage	BP211D d = 0,01 mg (80 g) d = 0,1 mg (210 g)	Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen, Deutschland
CCD-Lasermikrometer	IG-028	Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland
Dissolution-Autosampler	850-DS Sampling Station	Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland
Dynamisches Differenzkalorimeter	DSC 1 Star System DSC/700/304	Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland
Einschneckenextruder	Noztek Touch Düsendurchmesser: 3 mm	Dongzheng Motor Co. LTD, Dongyang, China
Flachbodendosiergerät des Zweischneckenextruders	ZD 12 FB-C-1M-200/100	Three-Tec GmbH, Seon, Schweiz
Förderband des Zweischneckenextruders	ZE5	Three-Tec GmbH, Seon, Schweiz
Freisetzungssapparatur	708-DS Dissolution Apparatus	Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland
HPLC	Hitachi LaChrom Elite® Dioden-Array Detektor L-2455	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
HPLC	Hitachi LaChrom Elite® Fluoreszenz Detektor L-2485	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
HPLC	Hitachi LaChrom Elite® Säulenofen L-2300	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
HPLC	Hitachi LaChrom Elite® Autosampler L-2200	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
HPLC	Hitachi LaChrom Elite® Pumpe L-2130	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Magnetrührer	MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland

Material und Methoden

Magnetrührer	Variomag Poly15	HP Labortechnik GmbH, Oberschleißheim, Deutschland
Messschieber	Messbereich: 0-150 mm Auflösung: 0,01 mm	Deqing LUFEN Electronic & Technology Co. LTD, Deqing, China
Mikrowaage	MC 5	Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen, Deutschland
Minizentrifuge	mySPIN™ 6	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Multipette®	8er Multipette Xplorer	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Multipette®	E3x	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
pH-Meter	Education Line EL 20	Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland
Präzisionswaage	PCB 2500-2 d = 0,01 g (2500 g)	Kern & Sohn GmbH, Balingen- Frommern, Deutschland
Röntgendiffraktometer	D2 Phaser	Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Schlauchdosierpumpe	flocon 1B.1003-R/65	Petro Gas Ausrüstungen Berlin GmbH, Berlin Deutschland
Stereomikroskop	VisiScope® SZT250	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Thermogravimeter	TG 209 F1 Iris®	NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb, Deutschland
Tischzentrifuge	Mega Star 600R	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Ultraschallbad	Elmasonic S 180 H	Elma Schmidbauer GmbH, Singen, Deutschland
Universalprüfmaschine	inspekt table 10 kN	Hegewald & Peschke Mess- und Prüftechnik GmbH, Nossen, Deutschland
UV-Vis-Spectrophotometer	Cary 60 UV-Vis- Spectrophotometer	Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland

Vortexer	Vortex-Genie™ 2	Scientific Industries Inc., Bohemia, USA
Wasseranlage	Puranity PU 15 UV/UF	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Zweischneckenextruder	ZE 12 HMI	Three-Tec GmbH, Seon, Schweiz

Tabelle 8: Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten Softwareanwendungen.

Software	Version	Hersteller
Cary WinUV	V. 5.1.3.1042	Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland
Diffraction Commander	V. 7.5.0	Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland
EZChrom Elite	V. 3.2.2 SP2	Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Waldbronn, Deutschland
GraphPad Prism	V. 5.01	GraphPad Software, Boston, MA, USA
LabMaster	V. 2.3.5.9	Hegewald & Peschke Mess- und Prüftechnik GmbH, Nossen, Deutschland
Microsoft Excel	Microsoft 365	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
MikroCamLab 7	V. 7	Bresser GmbH, Rhede, Deutschland
Proteus®-Software	V. 6.1.0	NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb, Deutschland
STAR ^e -Software	V. 14.00	Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Deutschland

Methoden

Herstellung der Pulvermischungen

Pulverbestandteile wurden vor jeder Mischung für 24 h bei 60 °C getrocknet und anschließend gesiebt (125 µm), um mögliche Agglomerate zu zerkleinern. Alle Bestandteile einer Pulvermischung wurden entsprechend der prozentualen Zusammensetzung des Batches eingewogen (Präzisionswaage PCB 2500-2, d = 0,01 g, Kern & Sohn GmbH, Deutschland). Die Herstellung der finalen Pulvermischung wurde mittels geometrischer Verdünnung mit einem Mörser und Pistill durchgeführt, um eine homogene Mischung herzustellen.

Heißschmelzextrusion im Einschneckenextruder

Die pulverförmigen Rohstoffe (Tabelle 9) wurden manuell in jeweils 10 g Ansätzen in einen Einschneckenextruder (Noztek Touch, Dongzheng Motor Co. LTD, China) mit einer 3 mm Runddüse dosiert.

Tabelle 9: Verwendete Reinstoffe zur Heißschmelzextrusion im Einschneckenextruder .

Celluloseether	Weitere
Carboxymethylcellulose (CMC)	Natrium-Alginat (N-Al)
Ethylcellulose (EC)	Xanthan (XAN)
Hydroxyethylcellulose HX (HEC HX)	
Hydroxypropylcellulose SL (HPC SL)	
Hydroxypropylcellulose SSL (HPC SSL)	
Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	

Die HSE erfolgte mit einer Drehzahl von 18 rpm. Die Temperaturen der zwei Heizzonen waren während der gesamten Versuchsdurchführung identisch. Die Starttemperatur wurde auf Basis von Literaturwerten bezüglich T_m oder T_g oder eigenen Werteermittlungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) der jeweiligen Stoffe festgelegt. Die Extrusionstemperatur wurde nach jedem Durchlauf um 5 °C reduziert, bis der Extruder sich aufgrund eines zu hohen Drehmoments abschaltete. Die ermittelten minimalen Extrusionstemperaturen bildeten die Grundlage für die nachfolgende HSE im Doppelschneckenextruder.

Heißschmelzextrusion im Doppelschneckenextruder

Alle Heißschmelzextrusionen zur Herstellung der Filamente im Doppelschneckenextruder liefen nach einer gleichbleibenden Durchführung ab, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben wird. Eingestellte Extrusionsparameter (z.B. Temperaturen der Heizzonen, Dosierate, Schneckendrehzahl oder gewählte Extrusionsdüse) können sich je nach Experiment unterscheiden und werden im jeweiligen Ergebnisteil aufgeführt.

Allgemeine Durchführung

Die hergestellte Pulvermischung wurde durch zwei gleichläufige Förderschnecken (\varnothing : 12 mm, Steigung: 12 mm) einer gravimetrischen Dosiereinheit (ZD12 FB-C-1M-200/100, Three-Tec GmbH, Schweiz) über ein Fallrohr in die wassergekühlte Einzugszone des vorgeheizten, gleichläufigen Doppelschneckenextruders (ZE12 HMI, Three-Tec GmbH, Abbildung 5) dosiert. Die zwei Extruderschnecken (Länge-zu-Durchmesser: 40:1) bestanden bei allen Versuchen aus Förderelementen (\varnothing : 12 mm, Steigung: 12 mm). Die Dosierrate ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$), Extrusionsgeschwindigkeit (Schneckendrehzahl in rpm) und Temperaturen ($^{\circ}\text{C}$) der sechs HZ des Extruders wurden je nach Versuch variiert. Die Dosierrate und Extrusionsgeschwindigkeit wurden hierbei immer aufeinander abgestimmt, um einen kontinuierlichen Abtransport der zudosierten Bestandteile im Fallrohr zu ermöglichen. Die Extrusion erfolgte durch eine Kreisdüse (\varnothing 2,85 mm, Three-Tec GmbH). Das Extrudat wurde über ein geschwindigkeitsgeregeltes Förderband (ZE5, Three-Tec GmbH) abtransportiert und abgekühlt. Die hergestellten Extrudate wurden bis zur weiteren Verwendung luftdicht, trocken und lichtgeschützt gelagert.

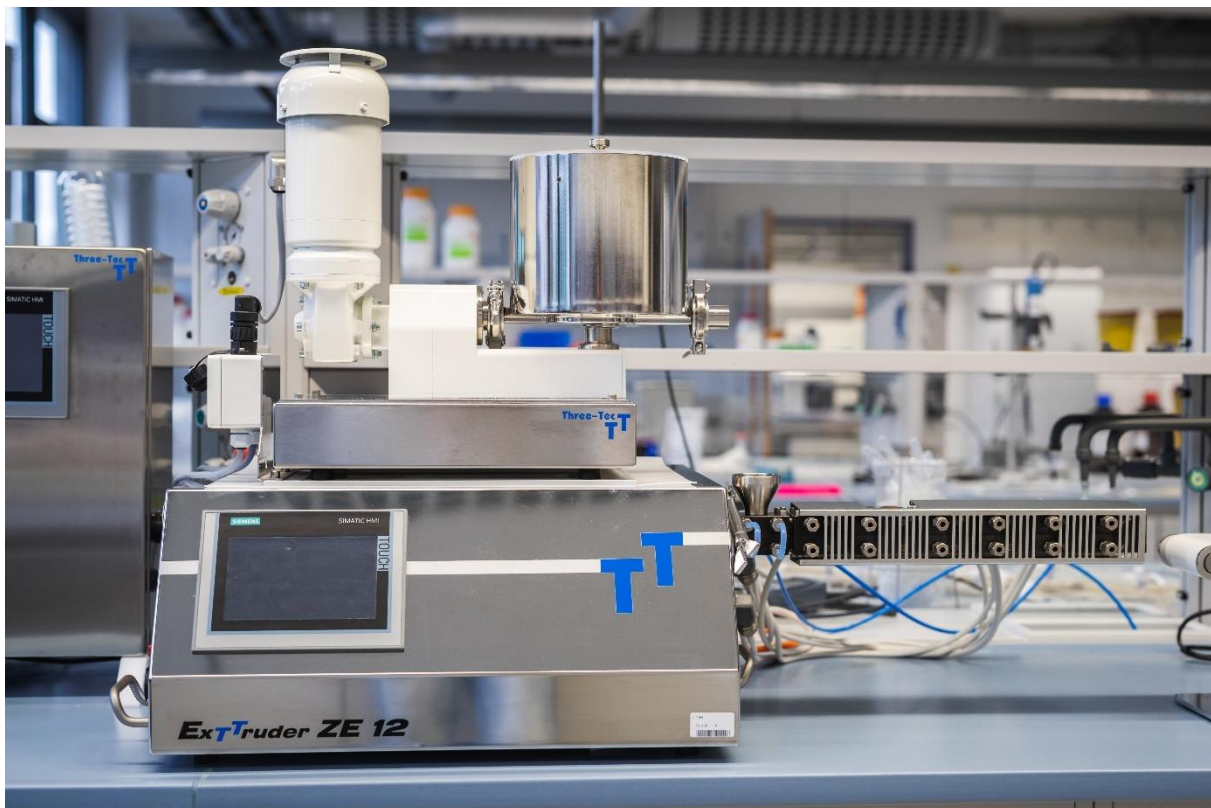


Abbildung 5: Zweischnellenextruder ZE12 mit gravimetrischem Dosierer ZD12 der Firma Three-Tec GmbH.

Für den Einsatz von flüssigen Hilfsstoffen in der HSE wurde eine Schlauchpumpe (flocon 1B.1003-R/65, Petro Gas Ausrüstungen Berlin, Deutschland) in den Prozess implementiert. Die Dosierung mittels Silikonschlauch ($\varnothing_{\text{innen}}$ 1 mm) in die Einzugszone des Barrels erfolgte über den vorhandenen Flüssigkeitsdosierport. Die Schlauchpumpe wurde für jede genutzte Flüssigkeit im Vorfeld der

Extrusion kalibriert (s. Anhang - Tabelle 35 und Abbildung 27). Zur Überprüfung der zudosierten Flüssigkeitsmenge wurde das Entnahmegefäß der Flüssigkeit vor und nach jedem Extrusionsprozess gewogen (Präzisionswaage PCB 2500-2, d = 0,01 g, Kern & Sohn GmbH, Deutschland).

3D-Druck von peroralen Arzneiformen

In dieser Arbeit wurde der FDM-Drucker Ultimaker S5 (Ultimaker B.V., Niederlande) verwendet. Er wurde mit einem Bowden-tube Feeder und mit einer 0,4 bzw. 0,8 mm Düse betrieben und unterstützt eine herstellerbedingte Verwendung von 2,85 mm-Filamenten. Als Slicer-Software wurde Cura (V. 4.4 und neuer) verwendet. Die eingestellten Druckparameter werden im jeweiligen Ergebnisabschnitt der einzelnen Versuche detailliert aufgeführt. Falls im Ergebniskapitel nicht anderweitig gekennzeichnet, basierten alle einstellbaren Druckparameter zum Druck der Arzneiformen auf den softwareinternen Standardeinstellungen für PLA. (Tabelle 10).

Tabelle 10: Standardeinstellungen für den Druck von PLA mittels Cura-Software im Ultimaker S5.

Parameter	Wert
Schichtdicke	0,15 mm
Wanddicke	0,8 mm
Anzahl Wandlinien	2
Obere/untere Dicke	1,0 mm
Obere Dicke	1,0 mm
Oberer Schichten	7
Untere Dicke	1,0 mm
Untere Schichten	7
Infill/Fülldicke	20,0 %
Füllmuster	Dreiecke
Drucktemperatur	200 °C
Druckbetttemperatur	60 °C
Druckgeschwindigkeit	70,0 mm·s ⁻¹
Einzug aktivieren	Ja
Z-Sprung beim Einziehen	Ja
Kühlung für Drucken aktivieren	Ja
Lüfterdrehzahl	100,0 %
Stützstrukturen generieren	Nein
Einzugstropfen aktivieren	Nein
Druckplattenhaftung	Brim
Duale Extrusion	Nein

Allgemeine Durchführung

Ein dreidimensionales CAD-Modell der zylinderförmigen Arzneiform (\varnothing : 10 mm, Höhe: 5 mm) wurde mittels CAD-Software (Autodesk®Tinkercad®, Autodesk Incorporation, USA) entworfen und in ein 3D-Druck-kompatibles .STL-Dateiformat exportiert. Das Modell wurde anschließend in die verwendete Slicer-Software importiert. Die einstellbaren und versuchsabhängigen Druckparameter (Drucktemperatur, Druckbetttemperatur, Druckgeschwindigkeit, Schichtdicke, Infill und Infilldruckgeschwindigkeit) wurden festgelegt und der resultierende G-Code generiert. Anschließend wurde der G-Code an den Drucker gesendet und der 3D-Druck gestartet. Der Druck erfolgte direkt auf die individuell beheizte Druckplatte.

Analytische Methoden

Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Die Zersetzungstemperaturen (T_z) der verwendeten Rohstoffe wurde mittels thermogravimetrischer Analyse (TG 209 F1 Iris®, Netzsch-Gerätebau GmbH, Deutschland) untersucht. Hierfür wurden ~10 mg der Probe in Aluminiumoxid-Tiegel (Mettler-Toledo GmbH, Deutschland) eingewogen. Die Proben wurden von 25 °C mit einer Heizrate von 20 K·min⁻¹ unter N₂-Schutzatmosphäre (20 ml·min⁻¹) auf bis zu 400-500 °C aufgeheizt und anschließend für 3 Minuten isotherm gehalten. Bei flüssigen Rohstoffen wurde die maximale Aufheiztemperatur auf 220 °C begrenzt, um die Siedepunkte nicht zu überschreiten. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Proteus®-Software (V. 6.1.0, Netzsch-Gerätebau GmbH), wobei der prozentuale Masseverlust in Abhängigkeit der Temperatur aufgetragen und T_z gemäß DIN EN ISO 11358-1 mittels Onset-Verfahren ermittelt wurde.

Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Zur Bestimmung vorhandener T_m , T_g oder Kristallisationstemperaturen (T_c) wurden alle in dieser Arbeit verwendeten Rohstoffe, Extrudate und Tabletten mittels DSC (DSC 1, Mettler-Toledo GmbH) untersucht. Hierfür wurde zunächst das Leergewicht des 40 μ L Aluminiumtiegels (Mettler-Toledo GmbH) bestimmt, dieser anschließend mit ~10-15 mg Probe befüllt und mit einem gepiercten Deckel verschlossen. Ein weiterer, leerer Referenztiegel wurde ebenfalls gewogen und verschlossen. Rohstoffe wurde immer in zwei Heiz-/Kühlzyklen untersucht, wobei lediglich der zweite Heizzyklus zur Bestimmung thermischer Effekte genutzt wurde. Die individuellen Versuchsbedingungen sind dem jeweiligen Ergebnisteil zu entnehmen. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels STAR^e Software (V. 14.00, Mettler-Toledo GmbH).

Röntgenbeugungsanalyse

Zur zerstörungsfreien Charakterisierung der Stoffeigenschaften hinsichtlich amorpher oder kristalliner Strukturen wurden die pulverförmigen Rohstoffe, Pulvermischungen und 3D-gedruckte Scheiben (\varnothing 25 mm, Höhe 1 mm) mittels Röntgenbeugungsanalyse (engl.: X-ray diffraction – XRD) untersucht. Hierfür wurden der PMMA-Probenhalter (\varnothing 25 mm, Bruker AXS GmbH, Deutschland) vollständig mit

dem jeweiligen Untersuchungsgegenstand präpariert. Bei pulverförmigen Bestandteilen wurden diese in den Probenhalter gefüllt und mit einer kleinen Plexiglasscheibe vorsichtig verdichtet, so dass die Pulverschicht eine glatte Oberfläche besaß. Die 3D-gedruckten Scheiben wurden ohne weitere Fixierung passgenau im Probenhalter platziert. Das Röntgendiffraktometer (D2 Phaser, Bruker AXS GmbH) wurde mit einer Kupfer-Röhre (1,54184 Å) und einem SSD 160-2 Detektor im 1D Modus betrieben. Die Spannung betrug 30 kV und der Strom 10 mA. Die jeweiligen Proben wurden mit Einstellungen aus Tabelle 11 analysiert.

Tabelle 11: Messeinstellungen des Röntgendiffraktometers (D2 Phaser) zur Messung von pulverförmigen Bestandteilen und 3D-gedruckten Scheiben. PSD: position sensitive detector (deutsch: Optischer Positionssensor).

2Theta	Zeit/Schritt	Schrittweite	Scantyp	Scanmodus	PSD Öffnung
5-50°	1 s	0,02°	Coupled TwoTheta/Theta	Continuous PSD fast	5,80°

Zur Auswertung und Identifizierung amorpher und kristalliner Probenanteile wurden die Rohdaten in GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) geplottet und die Diffraktogramme miteinander verglichen.

Mechanische Analyse der Filamente

Manuelle, kategorische Flexibilitätsuntersuchung

Zu Beginn der Arbeiten wurden extrudierte Filamente hinsichtlich ihrer Flexibilität kategorisch analysiert. Hierfür wurde ein manuell durchführbarer Flexibilitätstest entwickelt (Abbildung 6A), der auf der maximal auftretenden Biegebeanspruchung im Bowden tube des Ultimaker S5 3D-Druckers (Ultimaker B.V., Niederlande) basierte. Das Filament wurde in 60 cm lange Abschnitte zerkleinert. Zur Durchführung (n = 3) wurde ein Ende des Filaments am linken unteren Rand des Testers fixiert (Abbildung 6B) und dann vollständig um den Tester gebogen. Die Auswertung erfolgte kategorisch, so dass die Filamente zunächst in flexibel (Filament bricht nicht während des Tests) und nicht flexibel (Filament bricht während des Tests) unterschieden wurden.

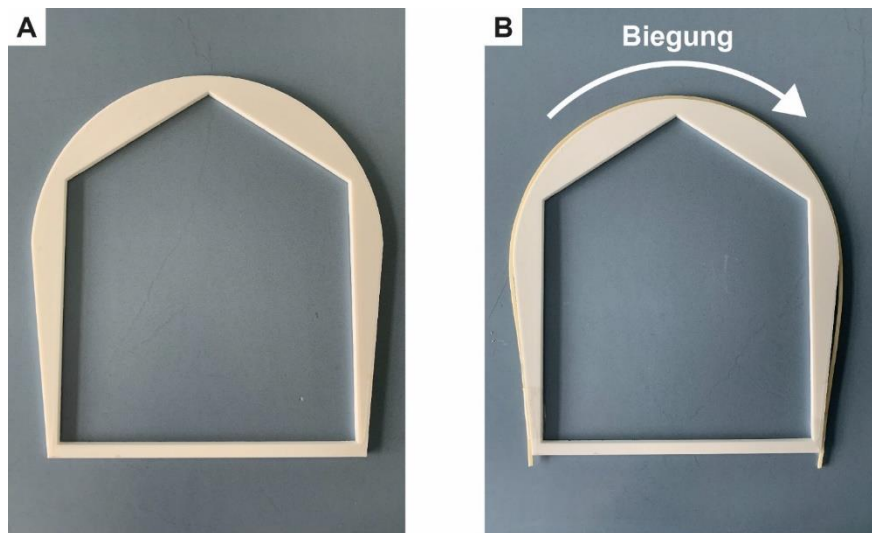


Abbildung 6: Flexibilitätstester zur manuellen, kategorischen Bestimmung der Flexibilität von Filamenten.

3-Punkt-Biegeversuch

Im Verlauf der Arbeit wurde mit einer Universalprüfmaschine (inspekt table 10 kN, Hegewald & Peschke Mess- und Prüftechnik GmbH, Deutschland) ein 3-Punkt-Biegeversuch (Abbildung 7) zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften hergestellter Filamente etabliert. Die Probenlänge l der Filamentproben (1) betrug 50 mm und der Probendurchmesser $d = 2,85$ mm. Die Proben wurden mittig in der 3-Punkt-Biegevorrichtung (ZV 708, Hegewald & Peschke Mess- und Prüftechnik GmbH) platziert. Die Auflager (2) hatten einen Abstand L von 30 mm und besaßen je einen Radius R_1 von 1 mm. Die Druckfinne (3) hatte einen Radius R_2 von 10 mm.

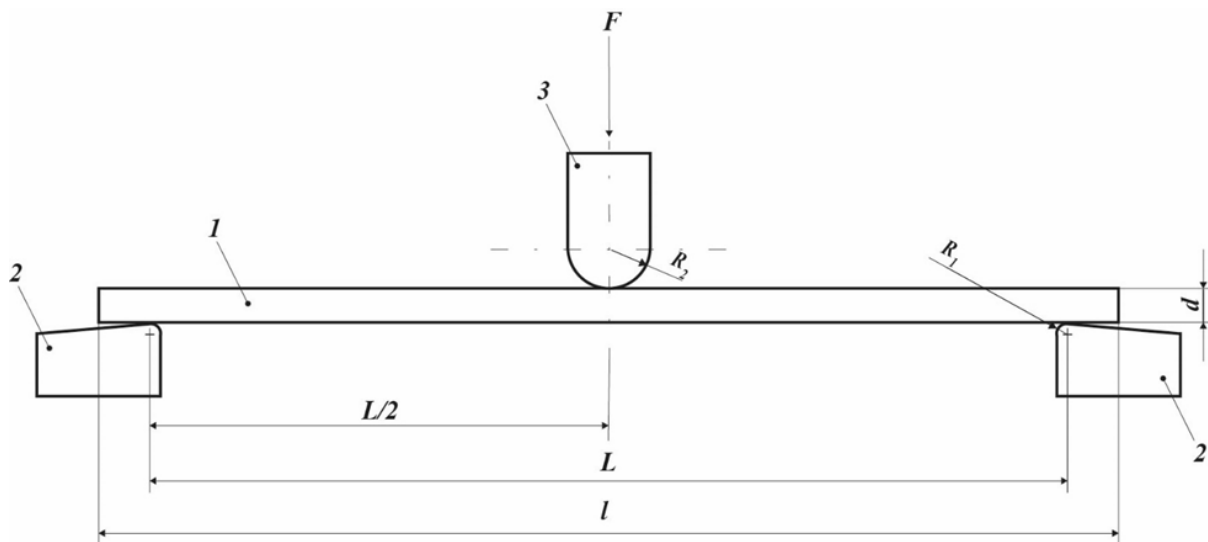


Abbildung 7: Schematische Darstellung des verwendeten 3-Punkt-Biegeversuchs. Die Filamentprobe (1) mit einer Länge (l) und einem Durchmesser (d) wird mit einer Kraft (F) durch die Druckfinne (3), welche einen definierten Radius (R_2) besitzt, belastet. Dabei liegt die Filamentprobe mittig auf den Auflagern (2) die einen definierten Abstand (L) zueinander haben und deren Auflagepunkte einen definierten Radius (R_1) besitzen.

Der Testgeschwindigkeit während der Beanspruchung der Filamentproben betrug $10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$. Der Test wurde beendet, sobald die Probe gebrochen war oder bis die maximale Wegstrecke (hier: 20 mm) der Druckfinne erreicht wurde, sofern die Probe nicht gebrochen ist. Gemessen wurden, die aufzubringende Kraft (F) und die dadurch erzielte Durchbiegung (s) der Probe bis zum Eintreten der genannten Kriterien. Die Rohdaten der LabMaster-Software (V. 2.3.5.9, Hegewald & Peschke Mess- und Prüftechnik GmbH) wurden in GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) weiterverarbeitet. Zur Berechnung der Biegespannung σ_f ($n = 5$) wurden nachfolgende Formeln verwendet (Đuranović et al. 2021):

$$\sigma_f = \frac{8 \cdot F \cdot L}{\pi \cdot d^3} \quad (\text{für runde Querschnitte}) \quad (1)$$

σ_f = Biegespannung in MPa.

F = Kraft in N.

L = Abstand der Aufleger in mm.

d = Durchmesser der Probe in mm.

Stereomikroskopie

Die Filamente wurden zur optischen Beurteilung mittels Stereomikroskop (VisiScope® SZT250, VWR International GmbH, Deutschland) bei 1-facher optischer Vergrößerung untersucht und fotografisch dokumentiert (MikroCamLab 7, Bresser GmbH, Deutschland).

Bestimmung des Filamentdurchmessers und der Tablettengeometrie

Filamente

Der Filamentdurchmesser wurde sowohl manuell, mit Hilfe eines digitalen Messschiebers (Preciva, Auflösung: 0,01 mm, Deqing LUFEN Electronic & Technology Co. LTD, China) an zufällig gewählten Stellen ($n = 3$), als auch durch eine kontinuierliche, computergestützte inline-Durchmesserbestimmung ($n > 150$) mittels CCD-Lasermikrometer (IG-028, Genauigkeit: $\pm 10 \mu\text{m}$, Keyence Deutschland GmbH) bestimmt.

Tablettengeometrie

Neben dem Durchmesser wurde ebenfalls die Höhe der 3D-gedruckten Tabletten mit einem digitalen Messschieber (Preciva, Auflösung: 0,01 mm, Deqing LUFEN Electronic & Technology Co. LTD) bestimmt.

Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen

Die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen erfolgte in Anlehnung an die Ph. Eur. 10.0, Testmethode 2.9.5. Hierfür wurden $n = 10$ Tabletten einzeln gewogen (Analysenwaage

XPE206DR, d = 0,005 mg, Mettler-Toledo GmbH, Deutschland) und der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Massen gebildet.

Gehaltsbestimmung von Tabletten

Für die Gehaltsbestimmung (n = 3) von Diclofenac wurden Tabletten unter kontinuierlichem Rühren (Magnetrührer MR 3001 K, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Deutschland) für 2 h bei Raumtemperatur in Phosphatpuffer (Ph. Eur. 10.0, pH 6,8) vollständig aufgelöst. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Absorption mittels UV-Vis Spektrophotometer (Cary 60 UV-Vis-Spectrophotometer, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG) bei 276 nm. Die Daten wurden mittels Cary WinUV-Software (V. 5.1.3.1042, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Deutschland) aufgezeichnet und die Auswertung der Wirkstoffkonzentration erfolgte mittels GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) auf Basis einer zuvor berechneten 7-Punkt-Kalibriergerade von Diclofenac (0,001 – 0,1 mg·ml⁻¹) in Phosphatpuffer (Ph. Eur. 10.0, pH 6,8).

Friabilitätsuntersuchung der Tabletten

Die Friabilitätsprüfung (n = 10) erfolgte in Anlehnung an die Ph. Eur. 10.0, Testmethode 2.9.7. Hierfür wurden die Tabletten gewogen (Analysenwaage XPE206DR, d = 0,005 mg, Mettler-Toledo GmbH, Deutschland), in die Trommel des Friabilitätstesters (TAR 120, Erweka GmbH, Deutschland) gelegt und bei 100 Umdrehungen in 4 Minuten beansprucht. Anschließend wurden Staub und Abrieb entfernt und die prozentuale Gewichtsabweichung der Tabletten nach erneutem wiegen bestimmt.

In vitro Wirkstofffreisetzung

Zur Überprüfung der *in vitro* Wirkstofffreisetzung (n = 3) aus den jeweiligen Applikationsformen (Extrudat, Tablette) wurde eine Wirkstofffreisetzung gemäß Ph. Eur. 10.0, Testmethode 2.9.3, durchgeführt. Hierfür wurde eine Freisetzungapparatur (708-DS Dissolution Apparatus, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Deutschland) unter Verwendung von Blattrührern (Apparatur 2) genutzt. Die Rührgeschwindigkeit der Blattrührer lag bei 100 rpm und die Temperatur der zuvor mittels Ultraschallbad (Elmasonic S 180 H, Elma Schmidbauer GmbH, Deutschland) entgasten Prüfflüssigkeiten (Tabelle 12) in den Vessels (V = 200 ml) bei 37,0 ± 0,5 °C.

Tabelle 12: Übersicht der verwendeten Prüfflüssigkeit zur Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen gemäß Ph. Eur. 10.0.

Prüfflüssigkeit gemäß Ph. Eur. 10.0	Spezifikation
0,2 M Natriumphosphatpuffer	pH: 6,80 ± 0,05

Die automatisierte Probennahme (850-DS Sampling Station, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG) erfolgte zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 24 h. Nach Probenahme wurde das entnommene Volumen, äquivalent durch frische Prüfflüssigkeit ergänzt. Die Proben wurden anschließend direkt analysiert oder eingefroren gelagert.

UV-Vis-Analytik von Diclofenac-haltigen Freisetzungspuben

Die UV-Vis-Analyse der Freisetzungspuben (n = 3) von Diclofenac-haltigen Darreichungsformen wurde mit einem UV-Vis Cary 60 Spektrophotometer (Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG) durchgeführt. Hierfür wurde die unbehandelte Probe (1 ml) in eine Quarzglasküvette gefüllt und bei 276 nm vermessen. Die Daten wurden mittels Cary WinUV-Software (V. 5.1.3.1042, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Deutschland) aufgezeichnet und die Auswertung der Wirkstoffkonzentration erfolgte mittels GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) auf Basis einer zuvor ermittelten 7-Punkt-Kalibriergerade von Diclofenac (0,001 – 0,1 mg·ml⁻¹) in Phosphatpuffer (Ph. Eur 10.0, pH 6,8).

RP-HPLC-Analytik von DNA-haltigen Freisetzungspuben

Die Analyse der Freisetzungspuben (n = 3) von DNA-haltigen Darreichungsformen wurde in einer Hitachi LaChrom Elite®-HPLC durchgeführt.

Zur Analyse wurde eine RP-HPLC Methode von Baek et al. (Baek et al. 2016) wie folgt modifiziert: Eine 2,1 x 100 mm DNAPac RP-Säule (Thermo Fisher Scientific, Deutschland) wurde mit einer 2,1 x 10 mm DNAPac RP-Vorsäule (Thermo Fisher Scientific) kombiniert. Die UV-Detektion (Hitachi LaChrom Elite® Dioden-Array Detektor L-2455, VWR International GmbH) erfolgte bei 260 nm und die Eluenten bestanden aus 0,1 M TEAA in gereinigtem Wasser (Eluent A) und 0,1 M TEAA in einem 50:50 (v/v)-Gemisch aus gereinigtem Wasser und Acetonitril (Eluent B). Die Flussrate lag bei 0,6 ml·min⁻¹ (Hitachi LaChrom Elite® Pumpe L-2130, VWR International GmbH) und die Temperatur des Säulenofens (Hitachi LaChrom Elite® Säulenofen L-2300, VWR International GmbH) bei 65 °C. Die zeitabhängige Zusammensetzung der Gradientenelution findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Zeitabhängige Zusammensetzung des RP-HPLC-Gradienten für die Analyse von Fischsperma DNA in einer Hitachi LaChrom Elite®- HPLC. Eluent A: 0,1 M TEAA in gereinigtem Wasser. Eluent B: 0,1 M TEAA in einem 50:50 (v/v)-Gemisch aus gereinigtem Wasser und Acetonitril.

Zeit [min]	Eluent A [%]	Eluent B [%]
0	100	0
7	0	100
8	100	0
14	100	0

Die Daten wurden mittels EZChrom Elite-Software (V. 3.2.2, Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG, Deutschland) aufgezeichnet und die Auswertung der Wirkstoffkonzentration erfolgte mittels GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA) auf Basis einer zuvor berechneten 5-Punkt-Kalibriergerade von Fischsperma DNA (5 – 500 µg·ml⁻¹) in Phosphatpuffer (Ph. Eur 10.0, pH 6,8).

Die Berechnung der kumulativen prozentualen Wirkstofffreisetzung [%] im Zuge der *in vitro* Dissolution erfolgte bei allen Analysen auf Basis der nachfolgenden Gleichungen:

$$c_t [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}] = \frac{\text{Abs}_t}{m} \pm b \quad (2)$$

$$M_t [\text{mg}] = \frac{c_t [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}] \cdot V_{\text{Vessel}} [\text{ml}] \cdot \text{Verdünnungsfaktor}}{1000} \quad (3)$$

$$\text{Kumulative Wirkstofffreisetzung [\%]} = \frac{M_t [\text{mg}]}{M_{\text{gesamt}} [\text{mg}]} \cdot 100 \% \quad (4)$$

- c_t = Wirkstoffkonzentration zum Probenahmezeitpunkt t [$\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$]
 Abs_t = Gemessene Absorption zum Probenahmezeitpunkt t
 m = Steigung der Kalibriergerade
 b = Y-Achsenabschnitt der Kalibriergerade
 M_t = Wirkstoffmenge zum Probenahmezeitpunkt t [mg]
 V_{Vessel} = Vesselvolumen [ml]
 M_{total} = Gesamte Wirkstoffmenge in Arzneiform [mg]

Ergebnisse und Diskussion

Das nachfolgende Kapitel ist das Ergebnis unterschiedlicher Aufgabenstellungen. Zu Beginn der Arbeiten mussten die Prozessparameter für die Heißschmelzextrusion und des FDM-3D-Drucks experimentell ermittelt werden. Parallel wurden die notwendigen Analysemethoden (u.a. DSC, TGA, Biegeversuche, XRD) verifiziert und etabliert.

Die erste resultierende Aufgabe war die Etablierung eines stabilen Heißschmelzextrusionsprozesses. Hierfür wurde zunächst ein Einschneckenextruder genutzt, der aufgrund seiner Limitationen im Verlauf der Arbeit dann durch einen leistungsstärkeren Zweisechneckenextruder ersetzt wurde. Im Einschneckenextruder wurden Voruntersuchungen zur Auswahl von Biopolymeren für die HSE durchgeführt. Der Fokus lag dabei vor allem auf der Ermittlung der Extrusionstemperaturen der ausgewählten Polymere, der Prozessstabilität bei entsprechender Temperatur und der Optik der Extrudate. Diese Ergebnisse wurden, nach erfolgreicher Etablierung des Zweisechneckenextruders in diesem verifiziert. Die weitere Formulierungsentwicklung von druckbaren Heißschmelzextrudaten wurde im Anschluss ausschließlich auf dem Zweisechneckenextruder durchgeführt. Hierbei kamen neben den passenden Polymeren wirkstoffbedingt auch Additive (Weichmacher) zum Einsatz. Die Formulierungsentwicklung wurde mit den Wirkstoffen Diclofenac (Modell für pharmazeutische Standardwirkstoffe) und DNA aus Fischsperma, als Modell für die herausfordernde biologische Wirkstoffklasse der Nukleotide wie z.B. DNAzyme, durchgeführt. Die Bestätigung des Proof-of-Principal, dass beide Wirkstoffklassen im 3D-Druck nutzbar sind, lag dabei im Fokus. Aufgrund der unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften waren individuelle Formulierungen erforderlich und resultierten in unterschiedlichen Vorgehensweisen in der Formulierungsentwicklung.

Parallel zur Formulierungsentwicklung war eine zweite wichtige Aufgabenstellung die Etablierung der notwendigen Analysemethoden. Bestimmte Analysen (u.a. Biegeversuch) wurden im Verlauf der Arbeit weiterentwickelt, da sich gezeigt hat, dass detailliertere Ergebnisse notwendig waren.

Als dritte Aufgabe musste der FDM-3D-Druck etabliert werden. Hierfür war es notwendig die wichtigsten Einstellparameter (u.a. Drucktemperatur, Druckgeschwindigkeit etc.) zu identifizieren, um das Druckergebnis bestmöglich optimieren zu können. Nach erfolgreicher Optimierung wurden die entwickelten Formulierungen auf Ihre Nutzbarkeit zur Bestätigung des Proof-of-Principal, im FDM-3D-Druck untersucht und in feste Arzneiformen verdruckt.

Voruntersuchungen zur Auswahl von Biopolymeren für die Heißschmelzextrusion

Vor Beginn der praktischen Arbeiten wurden zunächst Anforderungen an die Polymere definiert, die im Hinblick auf die spätere Anwendung erfüllt werden müssen. Im Zuge einer ausführlichen Literaturrecherche zu den Themen Heißschmelzextrusion und 3D-Druck konnten nachfolgende prozessrelevante Anforderungen festgelegt werden: Die Polymere müssen thermisch stabil (Zersetzungstemperatur $T_z > 100$ °C) und auch prozessierbar sein. Zusätzlich dazu wurden weitere anwendungsspezifische Anforderungen definiert. Polymere sollen im vorliegenden Fall biologisch abbaubar sein und zudem den GRAS-Status (engl.: Generally Recognized As Safe, deutsch: allgemein als sicher anerkannt) besitzen, also keine gesundheitlichen Risiken bergen.

Auf dieser Basis wurden anschließend Polymere ausgewählt (Tabelle 14) die zunächst hauptsächlich den nicht-prozessrelevanten Anforderungen entsprachen, so dass eine Untersuchung der prozessrelevanten Eigenschaften durchgeführt werden konnte.

Tabelle 14: Übersicht der auf Basis anwendungsspezifischer Anforderungen (GRAS, biologisch abbaubar) ausgewählten Polymere. Diese Polymere wurden in Voruntersuchungen auf ihre prozessrelevanten Eigenschaften (u.a. thermische Stabilität) untersucht.

Polymer	Abkürzung
Carboxymethylcellulose	CMC
Ethylcellulose	EC
Hydroxyethylcellulose	HEC
Hydroxypropylcellulose	HPC
Hydroxypropylmethylcellulose	HPMC
Natrium-Alginat	N-AL
Xanthan	XAN

Als wichtige anwendungsbedingte Anforderung wurden zunächst die thermischen Eigenschaften der Polymere mittels DSC und TGA charakterisiert. In Folge der Charakterisierung wurde eine geeignete Starttemperatur für die Extrusion (T_g bzw. $T_m < \text{Starttemperatur der Extrusion} \ll T_z$) festgelegt und diese mit Hilfe des Einschneckenextruders unter Beachtung der ermittelten Zersetzungstemperaturen der Modell-Wirkstoffe überprüft, um geeignete Prozessgrenzen zu definieren und ungeeignete Polymere auszuschließen.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die Identifizierung von T_g oder T_m diente der Festlegung der unteren thermischen Prozessgrenze für die HSE. Idealerweise, sollten T_g oder T_m der Polymere möglichst weit unterhalb von T_z der verwendeten Wirkstoffe liegen, um eine zersetzungsfreie HSE aller Bestandteile zu ermöglichen. Zur Bestimmung dieser thermischen Eigenschaften fand zunächst eine DSC-Methodenentwicklung mit EC statt.

Die Messungen zeigen unterschiedlich stark ausgeprägte Glasübergangstemperaturen bei ca. 135 °C (Abbildung 8, roter Kasten) in Abhängigkeit der Heizrate. Mit steigender Heizrate, bei gleichbleibender Probenmasse wird die Glasübergangsstufe zwar deutlicher sichtbar, die Auflösung nimmt gleichzeitig aber ab.

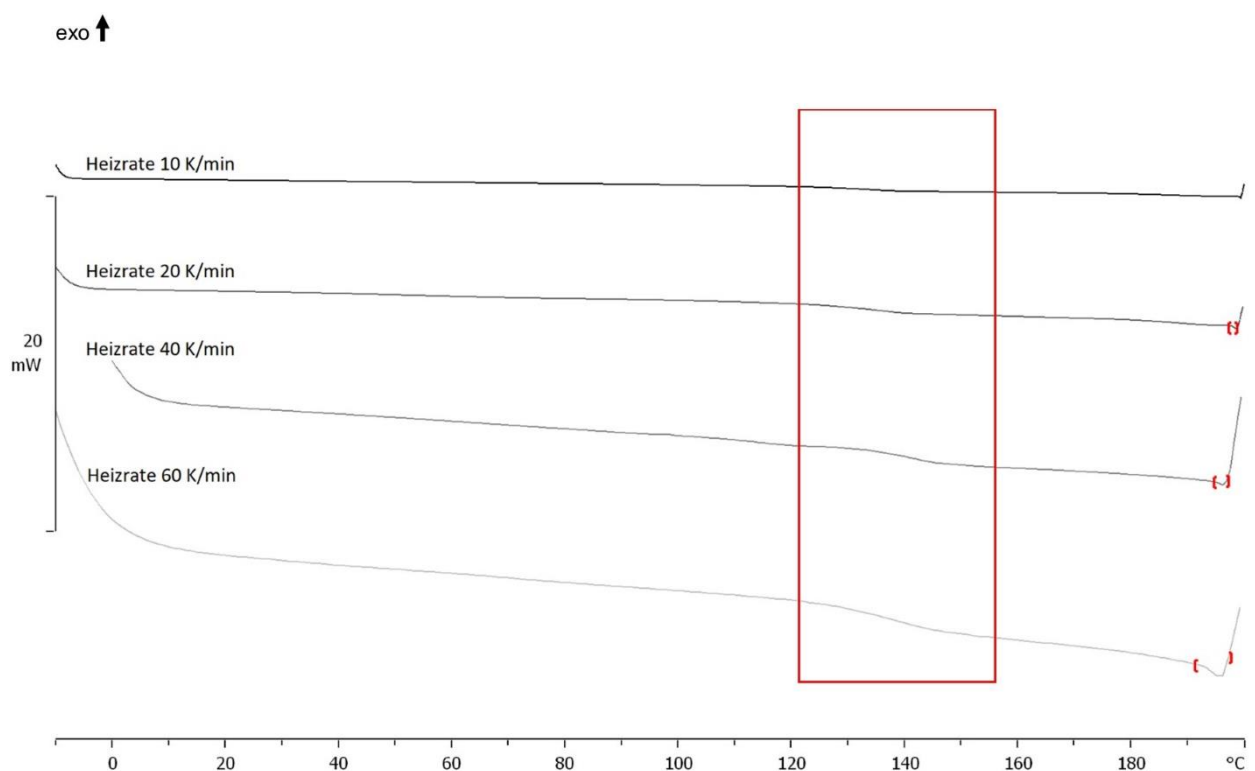


Abbildung 8: Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Ethylcellulose (EC) anhand des zweiten Heizzyklus bei unterschiedlichen Heizraten (10 – 60 K·min⁻¹). Weitere Parameter: Stickstoffdurchfluss 40 ml·min⁻¹, Temperaturbereich -10 °C – +200 °C.

Als Resultat der Methodenentwicklung werden die anschließenden Untersuchungen mit nachfolgenden Versuchsparametern durchgeführt:

- Heizrate: 60 K·min⁻¹,
- Stickstoffdurchfluss: 40 ml·min⁻¹,
- Temperaturbereich: -10 bis +200 °C.

Zur Auswertung wurde der zweite Heizzyklus genutzt, da dieser die tatsächlichen thermischen Eigenschaften des reinen Materials zeigt. Die thermische Vorgeschichte (Synthese, Lagerung etc.) der Stoffe wird durch den ersten Heizzyklus „gelöscht“ (Melillo et al. 2021).

Die DSC-Untersuchungen der Polymere (Abbildung 9) zeigten Unterschiede hinsichtlich der Detektierbarkeit der Signale. Während die Messungen von EC und HPMC jeweils einen Glasübergang zeigen, liefern die Messungen von HEC, HPC, CMC, N-AL und XAN mit der angewendeten Methode unter den gewählten Bedingungen keine erkennbaren thermischen Phänomene. Für EC war die Glasübergangsstufe bereits deutlich im Kurvenverlauf erkennbar (Abbildung 9, EC, roter Stern). Bei HPMC war die Stufe weniger stark ausgeprägt, konnte aber durch die mathematische 1. Ableitung der DSC-Kurve sichtbar gemacht werden (s. Anhang - Abbildung 28).

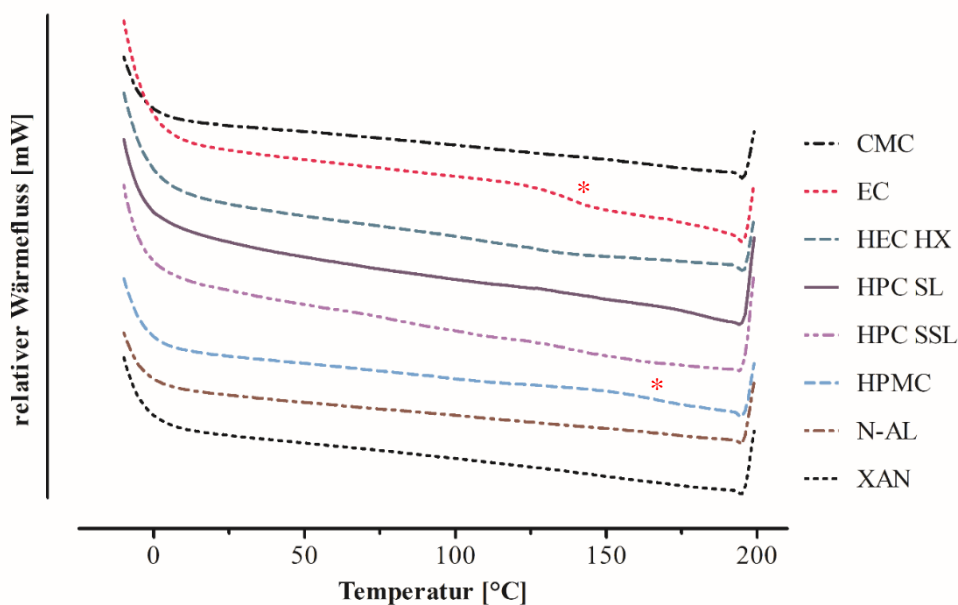


Abbildung 9: DSC-Kurven des zweiten Heizzyklus (Heizrate $60 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$, Stickstoffdurchfluss $40 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$, Temperaturbereich -10°C bis $+200^\circ\text{C}$) verschiedener pharmazeutischer Polymere zur Bestimmung thermischer Effekte. CMC = Carboxymethylcellulose, EC = Ethylcellulose, HEC = Hydroxyethylcellulose (HX = Typenbezeichnung entsprechend MW), HPC = Hydroxypropylcellulose (SL, SSL = Typenbezeichnung entsprechend MW), HPMC = Hydroxypropylmethylcellulose, N-AL = Natrium Alginat, XAN = Xanthan.

Die ermittelten Glasübergänge liegen für EC bei $T_g = 135,9^\circ\text{C}$ und HPMC bei $T_g = 163,1^\circ\text{C}$. Für die weiteren Polymere konnten keine Glasübergänge oder Schmelztemperaturen bestimmt werden.

Um dennoch den Temperaturbereich für die HSE einzugrenzen, wurden die verfügbaren Literaturwerte der Polymere für T_g genutzt (Tabelle 15). Oftmals wurden in der Literatur lediglich Temperaturbereiche angegeben (Tabelle 15; HPMC).

Tabelle 15: Übersicht der gemessenen und publizierten Glasübergangstemperaturen (T_g) für verschiedene pharmazeutische Polymere. n.b. = nicht bestimmbar.

Polymer	Glasübergangstemperaturen T_g	
	gemessen	Literatur
CMC	n.b.	135 °C (NAKAMURA et al. 1996)
EC	135,9 °C	129-133 °C (Sakellariou et al. 1985), 140 °C (Rekhi und Jambhekar 1995)
HEC	n.b.	120 °C (Kararli et al. 1990), 127 °C (Owusu-Ware et al. 2016)
HPC	n.b.	120 °C (Iglesias et al. 2020)
HPMC	163,1 °C	163-198 °C (Gómez-Carracedo et al. 2003)
N-AL	n.b.	110 °C (Miura et al. 1999)
XAN	n.b.	60 °C (Kocherbitov et al. 2010)

Für EC und HPMC wurden Glasübergänge entsprechend der Literatur gefunden (Sakellariou et al. 1985; Rekhi und Jambhekar 1995; Gómez-Carracedo et al. 2003). Unterschiede in der detektierten Temperatur können hierbei u.a. aus dem jeweiligen Substitutionsgrad, Feuchtigkeitsgehalt oder verwendeten Molekulargewicht des Polymers sowie den verwendeten Versuchsparametern resultieren (Rekhi und Jambhekar 1995; Sakellariou et al. 1985; Picker-Freyer und Dürig 2007; Gómez-Carracedo et al. 2003). Die eingestellten Versuchsparameter haben hierbei einen großen Einfluss auf die Intensität der Signale (Frick und Stern 2013). Mit steigender Heizrate können aufgrund der direkten Proportionalität von Heizrate zu Wärmestrom schwach ausgeprägte Signale eindeutiger erkennbar sein (Frick und Stern 2013). Beispielhaft wurde dies in dieser Arbeit während der Methodenentwicklung mit EC gezeigt (Abbildung 8). Da die vorgenommene Optimierung der Methode durch Erhöhung der Heizrate auf $60 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ keine erkennbaren thermischen Signale für einige der Polymere hervorbrachte und eine weitere Erhöhung zudem die Auflösung der Messung verschlechtert (Frick und Stern 2013), wurde auf eine weitere Erhöhung verzichtet. Auch die Erhöhung der Probenmasse brachte keinerlei Verbesserung. Für genauere Untersuchungen zur Bestimmung der Glasübergänge kann z.B. eine modulierte DSC genutzt werden.

Die Glasübergänge liegen, mit Ausnahme von XAN, im Bereich von $110 \text{ °C} - 163 \text{ °C}$ und liefern somit einen ersten Anhaltspunkt für mögliche Extrusionstemperaturen. Generell wird empfohlen, dass die Extrusionstemperatur ca. 15 °C bis 60 °C über T_g bzw. T_m des jeweiligen Stoffes liegen sollte (Li et al. 2016). Durch die erhaltenen Ergebnisse der DSC und Literaturrecherche kann für jedes Polymer nachfolgend eine potenzielle Starttemperatur für die Extrusionsversuche ($T_g + 15 \text{ °C} - 60 \text{ °C}$) bestimmt werden. Um jedoch eine thermische Degradation während der Extrusion zu verhindern, werden zunächst die Zersetzungstemperaturen der Rohstoffe ermittelt und anschließend der Temperaturbereich für die Extrusion festgelegt.

Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Zur Festlegung der oberen Temperaturgrenze für den HSE-Prozess wurde der thermisch induzierte Masseverlust der Polymere bei Überschreiten der Zersetzungstemperatur (T_z) untersucht. Eine prinzipielle Orientierung an Literaturwerten ist möglich, da jedoch chargenspezifische Unterschiede auftreten können wurden die T_z -Werte zunächst verifiziert. Dies diente im späteren Verlauf der Arbeit des Weiteren dazu, die Einflüsse von Hilfsstoffen und Wirkstoffen auf die thermischen Werte des Matrixpolymers bestimmen zu können.

Die TGA-Messungen (Abbildung 10) zeigten, dass der erste gemessene Masseverlust bei allen Polymeren bereits unter 200 °C eingetreten ist. Am stärksten ist der dort eintretende Masseverlust bei CMC, N-AL und XAN (Masseverlust unter 200 °C: > 10 %). In geringerer Form (Masseverlust unter 200 °C: < 4 %) auch bei EC, HEC HX, HPMC, HPC SL und SSL (Tabelle 16). Oberhalb von 200 °C bzw. 300 °C ist bei allen Polymeren ein starker Masseverlust von bis zu 95 % erkennbar.

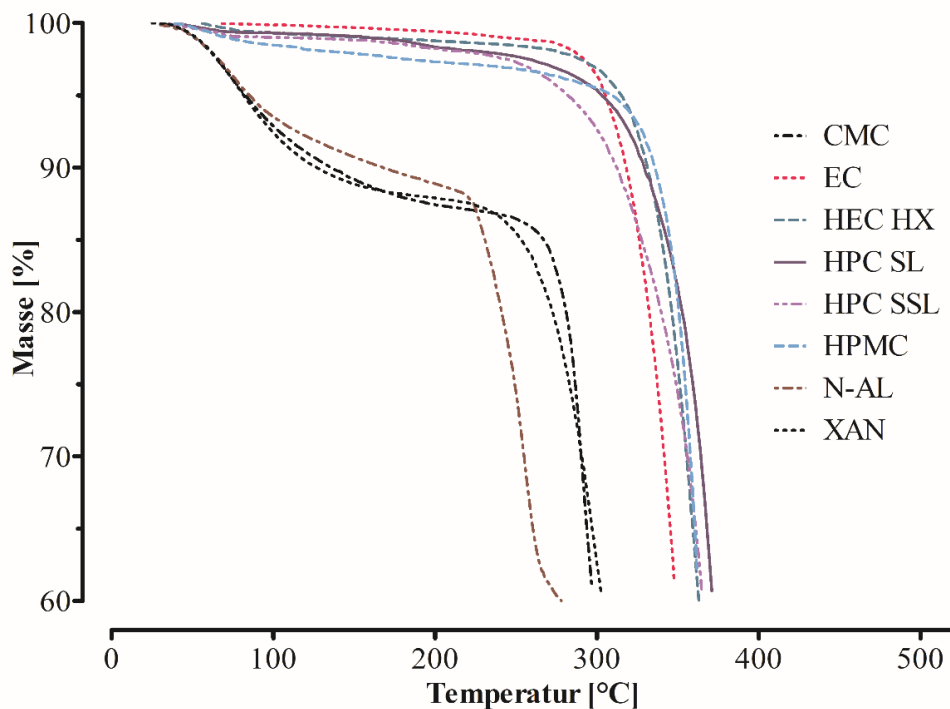


Abbildung 10: TGA-Kurven zur Bestimmung des Masseverlusts (Heizrate 20 K·min⁻¹, Stickstoffdurchfluss 20 ml·min⁻¹, Temperaturbereich 25°C bis 500 °C) verschiedener pharmazeutischer Polymere in Abhängigkeit der Temperatur zur Identifizierung der Zersetzungstemperatur (T_z).

Die Messungen zeigen, dass die ermittelten T_z -Werte der Polymere (Tabelle 17) deutlich über 200 °C liegen. Der eintretende Masseverlust unterhalb von 200 °C ist auf die hygroskopischen Eigenschaften der Polymere zurückzuführen, die in nicht kontrollierter Umgebung dafür sorgen, dass die Stoffe Wasser binden. Durch die ansteigenden Temperaturen, während der TGA-Messung, wird das gebundene Wasser frei und verdampft, einhergehend mit einem detektierbaren Masseverlust. Die Beobachtungen

decken sich mit den vorliegenden Analysenzertifikaten (s. Anhang, Abbildungen 29-32) einiger der genutzten Polymere. Der dort gemessene Trocknungsverlust bzw. die Restfeuchtigkeit für EC und XAN im Vergleich zu den mittels TGA bestimmten und Feuchtigkeitsverlust-assoziierten Masseverlusten sind nahezu identisch (Tabelle 16). Bei HPMC und N-AL sind Abweichungen ($< 3,55\%$) zu den hier ermittelten Werten erkennbar. Für die restlichen Polymere lagen keine herstellerseitigen Werte zur Restfeuchte vor. Eine exakte Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist schwierig, da die verwendete Methode zur Bestimmung der Werte in den Analysenzertifikaten nicht angegeben ist und sich somit methodenbedingte Unterschiede nicht betrachten lassen. Ungeachtet dessen, legen die Ergebnisse aus den Analysenzertifikaten und den eigenen Messungen den Schluss nahe, dass der erstmalig eintretende Masseverlust in den TGA-Messungen der Restfeuchte der Proben zuzuordnen ist.

Tabelle 16: Vergleich der im Analysenzertifikat des Herstellers angegebenen Restfeuchte der Polymerproben mit Ergebnissen der durchgeführten TGA-Messungen. k.A. = Keine Angabe.

Polymer	Trocknungsverlust (Analysenzertifikate)	ermittelter Masseverlust (TGA)
CMC	k.A.	12,02 %
EC	1,15 %	1,14 %
HEC	k.A.	3,24 %
HPC	k.A.	0,92 %
HPMC	1,9 %	3,41 %
N-AL	15 %	11,45 %
XAN	11 %	11,97 %

Die thermische Zersetzung der Polymere findet bei weiterer Temperaturerhöhung statt. Identische Beobachtungen konnten bereits bei unterschiedlichen Polymeren (z.B. N-AL (Flores-Hernández et al. 2021) oder PVA (Tsiopstias 2022)) gemacht werden.

Die Zersetzung der Reinstoffe findet im Anschluss erst bei höheren Temperaturen statt. EC und weitere Cellulose-Derivate (HPC, HEC, HPMC) zeigen eine deutlich höhere thermische Stabilität im Vergleich zu N-AL und XAN. Insgesamt betrachtet besitzt N-AL (235 °C) die niedrigste und HPMC (360 °C) die höchste Zersetzungstemperatur. In anderen Studien ermittelte Zersetzungstemperaturen zeigen für CMC, EC sowie HPC nahezu gleiche, für N-AL, XAN, HEC HX und HPMC leicht abweichende Werte. Die Abweichungen können zum einen durch Unterschiede in der gewählten TGA-Messmethode (z.B. Heizrate, Stickstoffdurchflussmenge) oder zum anderen durch unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften (z.B. Molekulargewicht, Substituierungsgrad etc.) der getesteten Rohstoffe entstehen. Ein Vergleich ist dennoch möglich und zeigt im vorliegenden Fall, dass die erhaltenen Ergebnisse aufgrund der genannten experimentellen Unterschiede teilweise zwar abweichen, jedoch in einem sehr ähnlichen Temperaturbereich liegen und somit plausibel sind.

Tabelle 17: TGA-Messungen zur Ermittlung der Zersetzungstemperatur (T_z) verschiedener pharmazeutischer Polymere ermittelt gemäß extrapolierter Anfangstemperatur nach DIN ISO EN 11358-1 und literaturbasierter Vergleichswerte sowie daraus abgeleiteter Start-Extrusionstemperatur.

Polymer	T_z [°C]	T_z [°C] Literatur	Starttemperatur Extrusion [°C]
N-AL	235	212 (Flores-Hernández et al. 2021)	170
XAN	270	232 (Srivastava et al. 2012)	120
CMC	278	281 (Britto und Assis 2009)	195
EC	330	325 (Li et al. 1999)	195
HPC SSL	345	HPC (80 kDa): 356 (Baron et al. 2023)	180
HPC SL	354		180
HEC HX	356	n.a.	180
HPMC	360	336 (Li et al. 1999)	200

Betrachtet man nun die T_g und T_z -Werte der einzelnen Polymere aus den Messungen bzw. der Literatur so konnten ausreichend große Temperaturbereiche für eine erste Extrusion identifiziert werden. Im nachfolgenden werden auf dieser Basis Extrusionen gemäß den in Tabelle 17 festgelegten Starttemperaturen (gemessene oder literaturbasierte $T_g + 60$ °C) für die einzelnen Polymere durchgeführt und die Ergebnisse anschließend analysiert.

Extrusion im Einschneckenextruder

Die gewählten Starttemperaturen zur Extrusion der einzelnen Rohstoffe (Tabelle 17) erfolgte auf Basis der vorliegenden T_g bzw. T_z -Werte. Extrusionstemperaturen von mehr als 200 °C wurden nicht getestet, da sie die Nutzung des thermisch sensitiven DNA-Modellwirkstoffs im späteren Verlauf trotz Zugabe von temperatursenkenden Hilfsstoffen unmöglich machen. Im Verlauf der HSE wurde durch stetige Anpassung der Temperatur die minimal notwendige Extrusionstemperatur (T_{ex}) bestimmt (Tabelle 18). Bewertet wurden die Polymere hinsichtlich ihrer Extrusionstemperatur und der resultierenden Filamentoptik.

Extrusion und Filamentoptik

Die Extrusion von EC konnte problemlos bei einer Temperatur von 160 °C durchgeführt werden. Die zuvor ermittelte Glasübergangstemperatur von EC ($T_g = 135$ °C) liegt etwas tiefer, jedoch in einem ähnlichen Temperaturbereich. Unterhalb von 160 °C war eine zunehmend instabiler werdende Extrusion erkennbar, was sich in unregelmäßigem Abschalten des Motors aufgrund des zu hohen Drehmoments zeigte. Die Extrusion der Cellulose-Derivate HEC HX ($T_{ex} = 130$ °C), HPC SL ($T_{ex} = 110$ °C) und HPC SSL ($T_{ex} = 130$ °C) erfolgte ebenfalls bei Temperaturen leicht oberhalb der Glasübergangstemperaturen (Tabelle 15). Hier wurde ebenfalls ein zunehmend instabiler Prozess beim Unterschreiten der beschriebenen T_{ex} beobachtet. CMC und HPMC konnten unabhängig der eingestellten Temperatur nicht

extrudiert werden, wenngleich die Extrusion weit über den Glasübergangstemperaturen stattfand. Während für CMC und HPMC keine Extrusion bei ≤ 200 °C möglich war, konnte XAN durch Erhöhung der Starttemperatur auf 160 °C stückweise extrudiert werden. Weiterhin war zu beobachten, dass XAN eine gummiartige Struktur bildete und somit für ein regelmäßiges Blockieren der Extruderschnecke sorgte. Für N-AL war eine Extrusion ebenfalls nach Temperaturerhöhung bei 200 °C möglich. Unterhalb von 200 °C konnte N-AL nicht extrudiert werden, der Extruder schaltete sich aufgrund des zu hohen Drehmoments ab. Bei allen Polymeren war zu beobachten: Je näher die Verarbeitungstemperatur in Richtung der Glasübergangstemperatur absank, desto instabiler wurde der Extrusionsprozess, was sich in häufigem Abschalten des Extrudermotors zeigte. Dies basiert auf dem Zusammenhang von Drehmoment und Schmelzviskosität (Fuenmayor et al. 2018). Ist die Schmelzviskosität zu hoch, dann steigt das benötigte Drehmoment an und sorgt im vorliegenden Fall bei Erreichen des geräteabhängigen Drehmomentwertes für eine automatische Sicherheitsabschaltung. Die Schmelzviskosität ist unter anderem abhängig vom Molekulargewicht (Brydson 2000), da ein hohes Molekulargewicht eine Vielzahl an intermolekularen Interaktionen besitzt, die zunächst aufgebrochen werden müssen bevor die Schmelzviskosität sinkt.

Tabelle 18: HSE im Einschneckenextruder zur Bestimmung der minimal möglichen Extrusionstemperatur (T_{ex}) verschiedener Polymere, n.b. = nicht bestimmbar.

Polymer	T_{ex}	Filamentoberfläche	Status nach Extrusion
CMC	n.b.	n.b.	Ausschluss
EC	160 °C	glatt	Weitere Untersuchungen
HEC HX	130 °C	glatt	Weitere Untersuchungen
HPC SL	110 °C	glatt	Weitere Untersuchungen
HPC SSL	130 °C	rau	Weitere Untersuchungen
HPMC	n.b.	n.b.	Ausschluss
N-AL	200 °C	rau	Ausschluss
XAN	160 °C	rau	Ausschluss

Zur Beurteilung der Extrusion wurde außerdem die makroskopische Beschaffenheit der Filamente untersucht. Hierbei war vor allem das Kriterium der Oberflächenrauheit entscheidend. Eine glatte Oberfläche ermöglicht einen gleichmäßigen Einzug des Filaments in den Druckkopf und sorgt darüber hinaus für dafür, dass ein einheitlicher Materialfluss entsteht, während unebene, raue Oberflächen einen für Probleme im Feeding, als auch im inkonstanten Materialfluss sorgen. Optisch zeigen sich bei den Filamenten Unterschiede von glatten und transparenten bis rauen und opaken Oberflächen (Abbildung 11). EC-Filamente, als auch HEC HX- und HPC SL-Filamente besitzen eine glatte, leicht opake

Oberfläche, ohne Anzeichen von Degradation. HPC SSL-Filamente haben eine leicht raue Oberflächenstruktur. Die Mikroskopaufnahme von XAN-Filamenten zeigt deutliche Einschlüsse innerhalb des Filaments (Abbildung 11, XAN), welche auf ungeschmolzene XAN-Partikel hindeuten. Die Erhöhung der Extrusionstemperatur $>160\text{ °C}$ sorgte allerdings für starke Verfärbungen, was auf eine potenzielle Degradation des Filaments hindeutet. Auch bei der Extrusion von N-AL ($T_{ex} = 200\text{ °C}$) zeigen sich dunkle Einschlüsse im resultierenden Filament (Abbildung 11, N-AL), die auf beginnende Degradation hindeuten. Sowohl XAN als auch N-AL Filamente zeigten zudem eine geringe Resistenz gegenüber Belastung, da sie teilweise in der Hand zerbrochen sind.

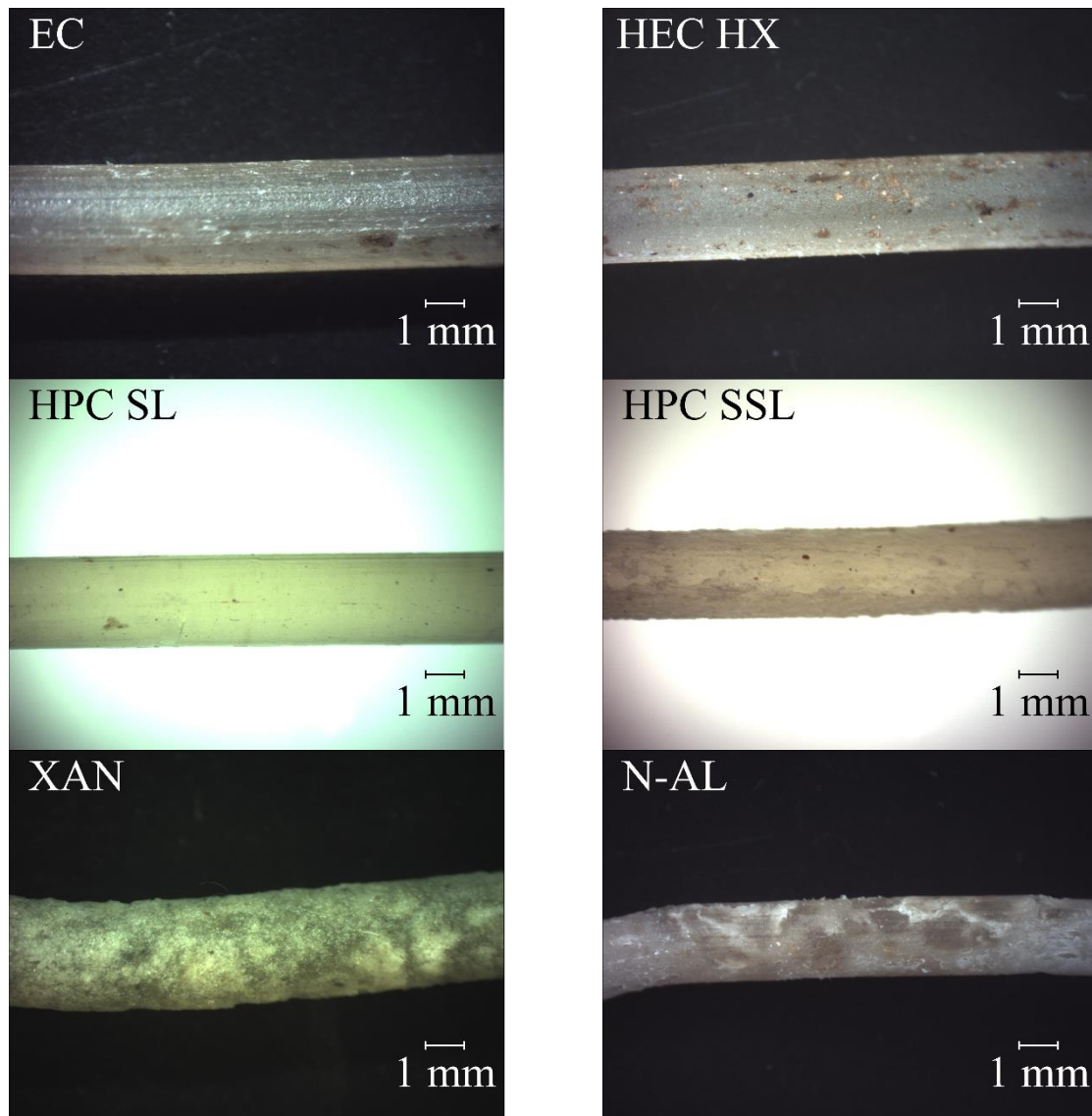


Abbildung 11: Stereomikroskopische Aufnahmen (1-fache Vergrößerung) der extrudierten pharmazeutischen Polymere im Einschneckenextruder.

Während vor allem HEC und HPC-Polymere aufgrund ihrer niedrigen Extrusionstemperaturen vielversprechende Kandidaten für Matrixpolymere darstellen, sind die Polymere CMC, HPMC, N-AL und XAN im Hinblick auf die mögliche Nutzung des thermisch sensitiven DNA-Modellwirkstoffs aufgrund ihrer sehr hohen Extrusionstemperaturen eher ungeeignet. Aus diesem Grund wurden sie für die nachfolgenden Untersuchungen nicht weiter berücksichtigt. Ein häufig auftretendes Problem im Einschneckenextruder war das Abschalten aufgrund eines zu hohen Drehmoments während der Voruntersuchungen. Die Schmelzviskosität korreliert mit dem Drehmoment und kann über die Temperatur beeinflusst werden (Fuenmayor et al. 2018). Aufgrund der Fokussierung auf eine minimale Extrusionstemperatur zur Nutzung thermisch sensitiver Wirkstoffe war eine Temperaturerhöhung jedoch keine Option.

Die Nutzung des Zweischnckenextruders bietet aufgrund seiner besseren Fördereigenschaften, der Mehrzahl an Heizzonen, seines höheren Drehmoments sowie der niedrigeren Verweilzeit aufgrund der selbstreinigenden Schneckenkongfiguration und höherer Drehzahlen bessere Verarbeitungsmöglichkeiten. Die nachfolgenden Versuche werden deshalb im Zweischnckenextruder durchgeführt, wobei zunächst die vorliegenden Ergebnisse des Einschnckenextruders im Zweischnckenextruder verifiziert werden.

Extrusion im Zweischnckenextruder

Zur Verifizierung der Extrusionsergebnisse wurden die Polymere (EC, HPC SL und SSL und HEC HX) erneut im Zweischnckenextruder untersucht. Aufgrund der interessanten ersten Ergebnisse von HEC HX im Einschnckenextruder wurden darüber hinaus weitere HEC-Varianten mit niedrigerem Molekulargewicht (HEC M = 720 kDa, G = 300 kDa und L = 90 kDa) im Zweischnckenextruder genutzt, um molekulargewichtsabhängige Einflüsse zu untersuchen.

Hierbei wurde zunächst die Verarbeitbarkeit der Polymere anhand der minimal möglichen Extrusionstemperatur und des resultierenden Drehmoments im Zweischnckenextruder evaluiert. Weiterhin wurden die resultierenden Filamente hinsichtlich ihres makroskopischen Erscheinungsbildes (u.a. Oberflächenrauheit), ihres Durchmessers sowie ihrer Flexibilität und Zerfallszeit in Phosphatpuffer (pH 6,8) beurteilt. Alle Aspekte haben maßgeblichen Einfluss auf die Nutzbarkeit im 3D-Druck sowie auf die Freisetzungseigenschaften der finalen Arzneiform und bedürfen deshalb einer eingehenden Untersuchung.

Die genutzten Polymere sollten eine möglichst niedrige Extrusionstemperatur besitzen, um die Nutzung thermisch sensitiver Wirkstoffe zu ermöglichen. Filamente sollten eine möglichst glatte Oberfläche mit konstantem Durchmesser aufweisen, um einen gleichmäßigen Materialfluss aus der Druckerdüse zu gewährleisten und darüber hinaus eine ausreichende Flexibilität besitzen damit sie während des Druckvorgangs nicht zerbrechen. Weiterhin beeinflusst die Zerfallszeit der Polymere die Freisetzungsgeschwindigkeit und -dauer des jeweiligen Wirkstoffs aus der Arzneiform.

Extrusion

Im Zweischnckenextruder waren alle der getesteten Polymere extrudierbar. EC zeigte während der Extrusion im Zweischnckenextruder eine gute Prozessierbarkeit, (Drehmoment (M) des Extruders: max. 9,1 Nm) die T_{ex} lag bei 140 °C und damit 20 °C niedriger als bei der Einschnckenextrusion. HPC SL (max. M : 7,6 Nm) und HPC SSL (max. M : 11,4 Nm) zeigten ebenfalls eine stabile Extrusion bei ähnlichen Temperaturen wie zuvor während der Einschnckenextrusion. HEC HX und die in dieser Arbeit erstmals untersuchten Varianten HEC M, HEC G und HEC L konnten in Temperaturbereichen zwischen 140 °C – 155 °C extrudiert werden. Die Extrusion war hingegen weniger stabil im Gesamtvergleich (M : stark schwankend, teilweise 15 Nm, Tabelle 19). Es konnte ein Einfluss des Mw

auf die resultierende Extrusion und Extrusionstemperatur bei den HEC-Polymeren beobachtet werden, da mit steigendem M_w , die Extrusionstemperatur zunahm. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur bei denen ein direkter Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und resultierender Glasübergangs- oder Schmelztemperatur für Polymere (u.a. Dextran, PVP, PLGA) beobachtet wurde (Omelczuk und McGinity 1992; Asgreen et al. 2020). Mit steigendem Molekulargewicht steigt die Glasübergangstemperatur des Polymers aufgrund von stärkeren Wechselwirkungen (z.B. Van der Waals Wechselwirkungen) zwischen den langen Polymerketten (Brady et al. 2017), so dass entsprechend höhere Temperaturen benötigt werden, um den Stoff zu schmelzen und, wie im vorliegenden Fall, zu extrudieren.

Tabelle 19: Übersicht der minimalen Extrusionstemperaturen (T_{ex}) der pharmazeutischen Polymere und der auftretenden Drehmomentbelastung (M) im Zweischneckenextruder bei 5 rpm Extrusion.

Polymer	EC	HEC HX	HEC M	HEC G	HEC L	HPC SL	HPC SSL
T_{ex} [°C]	140	155	150	150	140	120	130
M [Nm]	7,0 – 9,1	>15,0	>15,0	>15,0	>15,0	4,7 – 7,6	8,1 – 11,4

Optische Untersuchung und Durchmesserbestimmung

Die mikroskopische Auswertung (Abbildung 12) der hergestellten Filamente offenbarte einige Unterschiede. Das EC-Filament zeigte eine glatte Oberfläche und ein leicht opakes Erscheinungsbild. Es waren keinerlei Verfärbungen erkennbar die auf eine potenzielle Zersetzung hindeuten würden. Der Filamentdurchmesser (Tabelle 20) war konstant.

Die beiden HPC-Filamente zeigten ebenfalls eine glatte Oberfläche und eine leicht opake Erscheinung. Auch hier wurden keinerlei Verfärbungen bzw. Anzeichen von Zersetzung erkannt. Die Filamente zeigten ebenfalls einen konstanten Durchmesser.

Die Oberfläche aller HEC-Filamente war rauer. Besonders auffällig war die raue, schuppenartige Oberfläche von HEC HX. Das Erscheinungsbild der HEC-Filamente war, mit Ausnahme von HEC L, vollständig opak. Es zeigten sich strukturell unterschiedliche Bereiche innerhalb der jeweiligen Filamente, die von weißlich, bis leicht durchsichtig reichen. HEC L war dagegen nur leicht opak. Kein HEC-Filament zeigte Anzeichen von Zersetzung. Sämtliche HEC-Filamente zeigten einen erhöhten Durchmesser (bis zu 4 % bei HEC HX) im Vergleich zum Düsendurchmesser: HEC L quoll nach Düsenaustritt sogar um mehr als 10 % auf und zeigte zudem einen vergleichsweise unregelmäßigen ($\pm 0,12$ mm) Durchmesser. Molekulargewichtsabhängige Unterschiede konnten nicht ausgemacht werden.

Tabelle 20: Übersicht der durchschnittlichen Filamentdurchmesser nach Extrusion der pharmazeutischen Filamente im Zweischnellenextruder mit einer 2,75 mm Runddüse bei minimaler Extrusionstemperatur (n = 3).

Filamentdurchmesser [mm]						
EC	HEC HX	HEC M	HEC G	HEC L	HPC SL	HPC SSL
2,83 ± 0,02	2,96 ± 0,03	2,88 ± 0,03	2,88 ± 0,02	3,14 ± 0,12	2,78 ± 0,03	2,81 ± 0,02

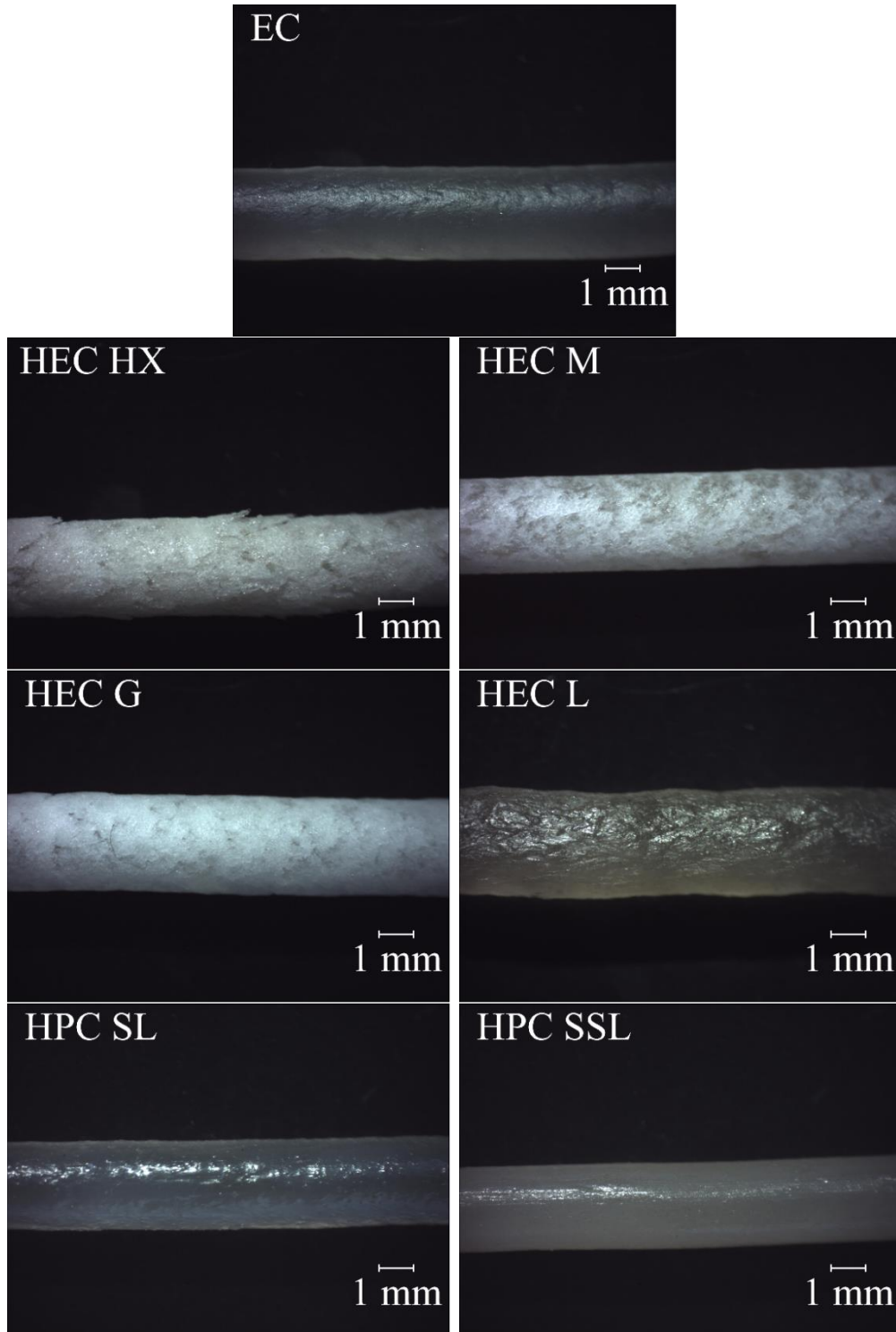


Abbildung 12: Stereomikroskopische Aufnahmen (1-fache Vergrößerung) der extrudierten pharmazeutischen Polymere im Zweischnellenextruder bei minimaler Extrusionstemperatur.

Raue, schuppenartige Oberflächen wie beim HEC HX-Filament sind ein verbreiteter Extrusionsdefekt, besser bekannt als shark-skin (deutsch: Haihaut) und korreliert mit dem kinematischen und dynamischen Fließverhalten nahe der Extrusionsdüse (Miller und Rothstein 2004). Dieses Phänomen legt nahe, dass HEC über schwache thermoplastische Eigenschaften verfügt (Arca et al. 2018). Diese an der Extrusionsdüse auftretenden Defekte, hierzu zählt auch das Aufquellen (engl. Die swelling), stammen hauptsächlich von der Zugbeanspruchung der Schmelze beim Verlassen der Düse. Die Polymerketten werden hierbei gestreckt und zeigen ein gummiartiges Verhalten, welches zur Deformation des Filaments führt (Muliawan et al. 2005). Durch Optimierung der Prozesstemperatur und Untersuchung der Schmelzrheologie kann diesem Defekt entgegengewirkt werden, wobei im vorliegenden Fall die Erhöhung der Extrusionstemperatur im Hinblick auf die Nutzung des DNA-Modellwirkstoffs kontraproduktiv wäre.

Mechanische Untersuchungen

Die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Extrudate ist essenziell um spätere Extrusionsprobleme, durch Zerschneiden des Filaments in den Förderzahnradern während des Druckvorgangs zu verhindern. Aufgrund der vorgegebenen Führung der Filamente durch den gebogenen Bowden-tube des Druckers unterliegen die Filamente außerdem zusätzlicher mechanischer Belastung, so dass eine zu geringe Flexibilität zum Zerschneiden im Bowden-tube führen kann. Durch eine kategorische Voruntersuchung der Filamentflexibilität können erste Daten über die mechanische Belastungsfähigkeit bei Biegung analysiert werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, da eine vorliegende Bowden-tube-Konfiguration im Drucker keine Optimierungsmöglichkeiten hinsichtlich der Biegebelastung durch den Benutzer erlaubt, während bei einer direct-drive-Konfiguration (ohne Bowden-tube) die mechanische Belastung der Filamente durch die Förderzahnradern durch Stellschraubenanpassung verringert oder erhöht werden kann.

Die kategorische Untersuchung zeigte für alle HEC sowie HPC-Filamente eine ausreichende Flexibilität ohne Zerschneiden, während das EC-Filament bei Belastung zerbrach.

Im Allgemeinen werden Cellulose und ihre Derivate oft als Filmformer oder Coatings aufgrund ihrer guten mechanischen Eigenschaften eingesetzt (Li et al. 2002). Die gute Flexibilität der HPC wird beispielsweise mit den flexiblen Hydroxypropyl-Substituenten assoziiert (Arca et al. 2018). Jedoch zeigen Untersuchungen zu EC-Filmen (Rekhi und Jambhekar 1995) und EC-Filamenten (Zhang et al. 2019), dass EC eine vergleichsweise schlechte Flexibilität besitzt, was ihren Einsatz im 3D-Druck ohne weitere Zugabe von Hilfsstoffen wie z.B. Weichmachern erschwert.

Zerfallsdauer

Die Untersuchung zur Zerfallsdauer der extrudierten Filamente wurde in Phosphatpuffer bei pH 6,8 durchgeführt. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Zerfallsdauer. Während das EC-Filament sich über die gesamte Versuchsdauer (24 h) nicht aufgelöst hat, zeigten HEC und HPC ein schnelleres

Auflöseverhalten zwischen 2,5 h bei HPC SSL und mehr als 24 h bei HEC HX. Es wurde beobachtet, dass die Dauer, bis ein Filament komplett aufgelöst war vom Molekulargewicht des jeweils verwendeten Polymers abhängig war.

Die Zeit bis zum Auflösen ist u.a. an die Löslichkeit des Polymers im jeweiligen Lösemittel gekoppelt. EC besitzt in wässriger Lösung eine schlechte Löslichkeit (Arca et al. 2018) und zeigte dementsprechend keinerlei Veränderung. Die beobachtete Korrelation von Molekulargewicht und Zerfallsdauer basiert auf der Beziehung von Molekulargewicht und Polymerkettenlänge. Je höher das Mw, desto länger die Polymerketten. Diese beeinflussen die Polymermobilität und die Polymer-Lösemittel Interaktionen, da eine steigende Kettenlänge die Anzahl an intermolekularen Interaktionen, auch Entanglements genannt, erhöht. Je stärker die intermolekularen Interaktionen sind, desto weniger Interaktionen zwischen Polymer und Lösemittel sind möglich. Diese reduzierten Interaktionen von Polymer und Lösemittel verlangsamten die Dissolutionsrate des Polymers mit Zunahme des Mw (Ramkissoo-Ganorkar et al. 1999). Besonders deutlich wird das vorliegende Phänomen vor allem bei der Verknüpfung von Mw und Zerfallszeit der HEC-Filamente: HEC-HX = 1000 kDa > HEC-M = 720 kDa > HEC-G = 300 kDa > HEC-L = 90 kDa. Ebenfalls, wenn auch weniger stark ausgeprägt, aufgrund der vergleichsweise geringeren Unterschiede im Mw, bei HPC (HPC-SL = 100 kDa, HPC-SSL = 40 kDa).

Tabelle 21: Zerfallszeiten der im Zweischneckenextruder extrudierten pharmazeutischen Polymere in Phosphatpuffer (pH 6,8), n.b. = nicht bestimmbar.

Zerfallszeit [h]						
EC	HEC HX	HEC M	HEC G	HEC L	HPC SL	HPC SSL
n.b.	> 24	23	6	3	3	2,5

Neben geringen unterschieden hinsichtlich der Extrusionstemperatur und der Optik der Filamente zeigten sich bei der Flexibilität und vor allem beim Zerfallsverhalten der verschiedenen Filamente deutliche Unterschiede. Im Hinblick auf eine Anwendung im 3D-Druck ist vor allem eine ausreichende mechanische Stabilität in Form von ausreichender Flexibilität und geringer Brüchigkeit wichtig (Zhang et al. 2019), da das Filament verschiedenen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist und ein Zerschneiden des Filaments während des 3D-Druckprozesses ein häufiges Problem darstellt (Govender et al. 2021).

EC in seiner Filamentform konnte den manuellen Flexibilitätstest nicht bestehen. Es bietet zwar hinreichend gute Extrusionsmöglichkeiten, allerdings ist es auch aufgrund der schlechten Löslichkeit in wässrigem Milieu vornehmlich als Hilfsstoff und nicht als Hauptmatrixpolymer geeignet und wird dementsprechend nicht weiter untersucht. Ähnliche Beobachtungen wurden in weiteren Studien dokumentiert. EC wurde aufgrund seiner guten Thermoplastizität und Extrudierbarkeit häufig im Zusammenhang mit FDM untersucht (Muehlenfeld et al. 2024), zeigte als Einzelrohstoff aber eine zu hohe Brüchigkeit (Zhang et al. 2017), so dass erst in Kombination mit anderen Polymeren (u.a. HPC,

HPCM, PVA uvm.) druckbare Filamente hergestellt werden konnten (Zhang et al. 2017; Homae Borujeni et al. 2020; Shi et al. 2021). Des Weiteren besitzt EC eine vergleichsweise hohe Glasübergangstemperatur, die einen Einsatz in Kombination mit thermisch sensitiven Wirkstoffen erschwert.

Resultierend aus den Ergebnissen des Zerfallstests erscheinen vor allem die Hydroxyethyl- und Hydroxypropylcellulosen als interessante Matrixpolymere für die Herstellung einer 3D-gedruckten Arzneiform. Wenngleich die Extrusion von HEC-Polymeren im Vergleich zu den HPC-Varianten schwierig war, zeigten sie eine vielsprechende molekulargewichtsabhängige Variabilität in der Zerfallszeit. Durch die unterschiedlich langen Zerfallszeiten der Reinstoffe liegt es nahe, dass eine Kombination verschiedener HEC- und HPC-Varianten eine genaue Steuerung der Zerfallszeit des Filaments bzw. 3D-Objekts ermöglichen kann und darüber hinaus auch die Extrudierbarkeit der HEC-Polymere verbessern kann. Dies bietet Möglichkeiten zur Extrusionsoptimierung und Steuerung der Freisetzungsdauer von Wirkstoffen aus gedruckten Arzneiformen. Vor allem die Nutzung von HEC HX erscheint vielversprechend, da es über eine lange Zerfallsdauer verfügt, welche durch gezielten Zusatz von gut löslichen Hilfsstoffen den größten Spielraum für eine Anpassung einer kontrollierten Freisetzung über 24 h bietet. Als Einzelrohstoff konnte HPC, ohne Zugabe weiterer Hilfsstoffe, aufgrund seines niedrigen T_g bei 120 °C prozessiert werden (Muehlenfeld et al. 2024) wobei andere Studien molekulargewichtsabhängige Unterschiede bzgl. der Druckbarkeit ausgemacht haben. Zhang et al. beobachteten in ihrer Studie, dass HPC-Filamente mit niedrigen Mw zu weich waren, um verdrückt zu werden (Zhang et al. 2019). In Kombination mit weiteren Hilfs- und Wirkstoffen (z.B. 25 % (w/w) Isoniazid) war ein Druck von Tabletten bei moderaten Temperaturen (130 °C) mittels FDM jedoch problemlos möglich (Ghanizadeh Tabriz et al. 2021). HEC verfügt, wie bereits erwähnt, über schlechte thermoplastische Eigenschaften und wurde bislang lediglich als Additiv in niedrigen Konzentrationen 5 % (w/w) für den 3D-Druck verwendet (Fina et al. 2020). Es findet bislang vornehmlich Einsatz in anderen 3D-Druckverfahren wie beispielweise dem Bioprinting, bei dem z.B. HEC-basierte Biotinten/-gele druckgesteuert durch aus einer Spritzenkanüle auf eine Druckplatte extrudiert werden (Gospodnova et al. 2021).

Formulierungsentwicklung von 3D-druckbaren Filamenten

Nach erfolgreicher Verifizierung der Extrusionsergebnisse im Zweischneckenextruder, wurden zunächst die Filamente der Reinstoffe auf ihre Verwendbarkeit im 3D-Drucker untersucht.

Hierbei sind die mechanischen Eigenschaften der Filamente, speziell die Flexibilität von enormer Bedeutung für den 3D-Druck. Druckbarkeit eines Filaments wird in der Literatur als eine Kombination von drei wichtigen Schritten gesehen: (1) das Zuführen des Filaments in den Druckkopf, auch Feeding (deutsch: Füttern; Hier: Zuführen des Filaments) genannt, (2) das Extrudieren der Schmelze auf das Druckbett und (3) die Haftung der extrudierten Stränge (Govender et al. 2021). Nachfolgend wurde festgelegt, dass der Schritt der Zuführbarkeit gesondert unter dem Aspekt der Feedability betrachtet wird. Ein Filament besitzt dann eine Feedability, wenn es ohne zu Zerbrechen in den Druckkopf gefördert werden kann. Daraus resultierend wird der Begriff Druckbarkeit (engl.: Printability) nachfolgend als die Fähigkeit des Filaments bezeichnet, reproduzierbar in die gewünschte Form gedruckt zu werden. Da eine ausreichende Feedability eine mögliche Printability bedingt, wurde zunächst die Feedability durch den Bowden-tube in den Druckkopf des Druckers untersucht und, sofern diese erfolgreich war, die Printability des Filaments in die vorgegebene 3D-Form analysiert.

3D-Druck von Reinstofffilamenten

Die Untersuchungen hierzu zeigten, dass HPC SSL eine gute Feedability und Printability besitzt und in die gewünschte 3D-Form gedruckt werden konnte (Tabelle 22). Während die HEC-Filamente bereits beim Beladen des Feeders, trotz minimalem Anpressdruck des Filaments an das Zahnrad des Feeders, zerbrochen sind und folglich keine Feedability besitzen, konnte HPC SL zwar erfolgreich in den Feeder geladen werden, zerbrach jedoch beim Feeder-gesteuerten zuführen in den Druckkopf. Einzig HPC SSL konnte mit Druckparametern gemäß Tabelle 23 erfolgreich zu einem tablettenförmigen Objekt (Abbildung 13) verdruckt werden und verfügt somit über eine gute Printability.

Tabelle 22: Untersuchungen zur Druckbarkeit verschiedener Filamente aus pharmazeutischen Polymeren. n.b. = nicht bestimmbar.

Filamentpolymer	Feedability	Printability	Grund
HEC HX	✗	n.b	Zerbrochen beim Einspannen in den Feeder.
HEC M	✗	n.b	Zerbrochen beim Einspannen in den Feeder.
HEC G	✗	n.b	Zerbrochen beim Einspannen in den Feeder.
HEC L	✗	n.b	Zerbrochen beim Einspannen in den Feeder.
HPC SL	✗	n.b	Zerbrochen während des Fördervorgangs.
HPC SSL	✓	✓	-



Abbildung 13: 3D-gedruckte Tablettenform aus HPC SSL (Drucktemperatur: 190 °C, Druckbetttemperatur: 70 °C, Druckgeschwindigkeit: 20 mm·s⁻¹, Schichtdicke: 0,13 mm, Infill: 30 %, Infilldruckgeschwindigkeit: 20 mm·s⁻¹).

Tabelle 23: Übersicht der eingestellten Druckparameter zum Druck einer Tablettenform aus einem HPC SSL-Filament.

Druckparameter des HPC SSL-Filaments

Drucktemperatur [°C]	190
Druckbetttemperatur [°C]	70
Druckgeschwindigkeit [mm·s ⁻¹]	20
Schichtdicke [mm]	0,13
Infill [%]	30
Infilldruckgeschwindigkeit [mm·s ⁻¹]	20

Die mechanische Stabilität der einzelnen Filamente, war mit der Ausnahme von HPC SSL zu gering, um verdruckt zu werden. Wie bereits erwähnt, stellt die Zerbrechlichkeit der Filamente ein häufig auftretendes Problem dar. Wenngleich die manuell durchgeführte Flexibilitätsuntersuchung den HEC- und HPC-Filamenten eine gewisse Flexibilität attestieren, reicht diese nicht aus, um das Handling im 3D-Drucker zu überstehen. Für einen erfolgreichen Druck bedarf es deshalb noch weiterer Optimierung der mechanischen Eigenschaften. Hierbei sind Hilfsstoffe mit flexibilitätserhöhenden und weichmachenden Eigenschaften von besonderem Interesse. Diese wurden im nachfolgenden Kapitel genauer untersucht.

Zur Reduzierung des Versuchsaufwands wurden Weichmacher nur in Kombination mit HEC HX, sowie HPC SL und HPC SSL genutzt. HEC HX wurde aufgrund seines hohen Mw und seiner vielversprechenden Zerfallsergebnisse gewählt und dient aufgrund seiner chemisch-strukturellen Ähnlichkeit als Model für die weiteren HEC-Varianten. Mit HPC SL und SSL wurden zudem zwei Polymere gewählt, die strukturell gleich sind und ein ähnliches Mw besitzen aber unterschiedliche Ergebnisse im 3D-Druckexperiment zeigten.

Untersuchungen zum Einfluss von Hilfsstoffen

Aufgrund der nicht ausreichenden mechanischen Stabilität der Filamente müssen weitere Hilfsstoffe eingesetzt werden, vor allem Hilfsstoffe aus der Gruppe der Weichmacher sollen Anwendung finden, da sie zum einen die Flexibilität erhöhen können und darüber hinaus bereits Einsatz zur Senkung der Verarbeitungstemperatur bei verschiedenen Polymeren gefunden haben (Kollamaram et al. 2018; Viidik et al. 2021). Für die Untersuchung zum Einfluss von pharmazeutischen Hilfsstoffen wurden die Substanzen aus Tabelle 24 gewählt. Die Auswahl erfolgte auf Basis des GRAS-Status bzw. pharmazeutischer Qualität der Hilfsstoffe.

Diese Hilfsstoffe wurden zunächst auf ihre thermischen Eigenschaften (DSC und TGA) untersucht und anschließend in Extrusionsversuchen mit einem Anteil von 10 % (w/w) zum jeweiligen Matrixpolymer (HEC HX, HPC SL, HPC SSL) gemischt. Die Auswertung der HSE und Extrudate erfolgte analog zum Kapitel „Extrusion im Zweischnellenextruder“.

Tabelle 24: Übersicht der verwendeten Hilfsstoffe zur Optimierung der Matrixpolymereigenschaften während und der Filamenteigenschaften nach der Extrusion.

Pharmazeutische Hilfsstoffe	Abkürzung
Compritol 888 ATO	COM
Glycerolmonostearat	GMS
Mannitol	MAN
Polyethylenglycol 6000	PEG
Sorbitol	SOR
Xylitol	XYL
Glycerol	GLY
Triethylcitrat	TEC

DSC

Die DSC-Untersuchungen der Hilfsstoffe dienten der Verifizierung der Glasübergangs- bzw. Schmelztemperaturen aus der Literatur und sollten erste Hinweise darauf geben, ob ein Hilfsstoff durch möglichst niedrige T_g/T_m zur Reduktion der Extrusionstemperatur der Matrixpolymere beitragen kann. Flüssige Hilfsstoffe wurden des Weiteren untersucht, um mögliche Siedepunkte im Bereich der angedachten Extrusionstemperaturen auszuschließen.

Die DSC-Messungen von MAN, GMS, PEG und COM zeigten endotherme Schmelzvorgänge (Abbildung 14). Während die Schmelztemperaturen von GMS ($T_m = 64$ °C), PEG ($T_m = 66$ °C) und COM ($T_m = 77$ °C) deutlich unterhalb von 100 °C liegen, besitzt MAN ($T_m = 176$ °C) die höchste gemessene Schmelztemperatur, deutlich oberhalb von 100 °C. Die festen Hilfsstoffe XYL und SOR

zeigten keine thermischen Ereignisse im untersuchten Temperaturbereich. Ebenso zeigten die flüssigen Hilfsstoffe GLY und TEC keine Anzeichen von Verdampfen.

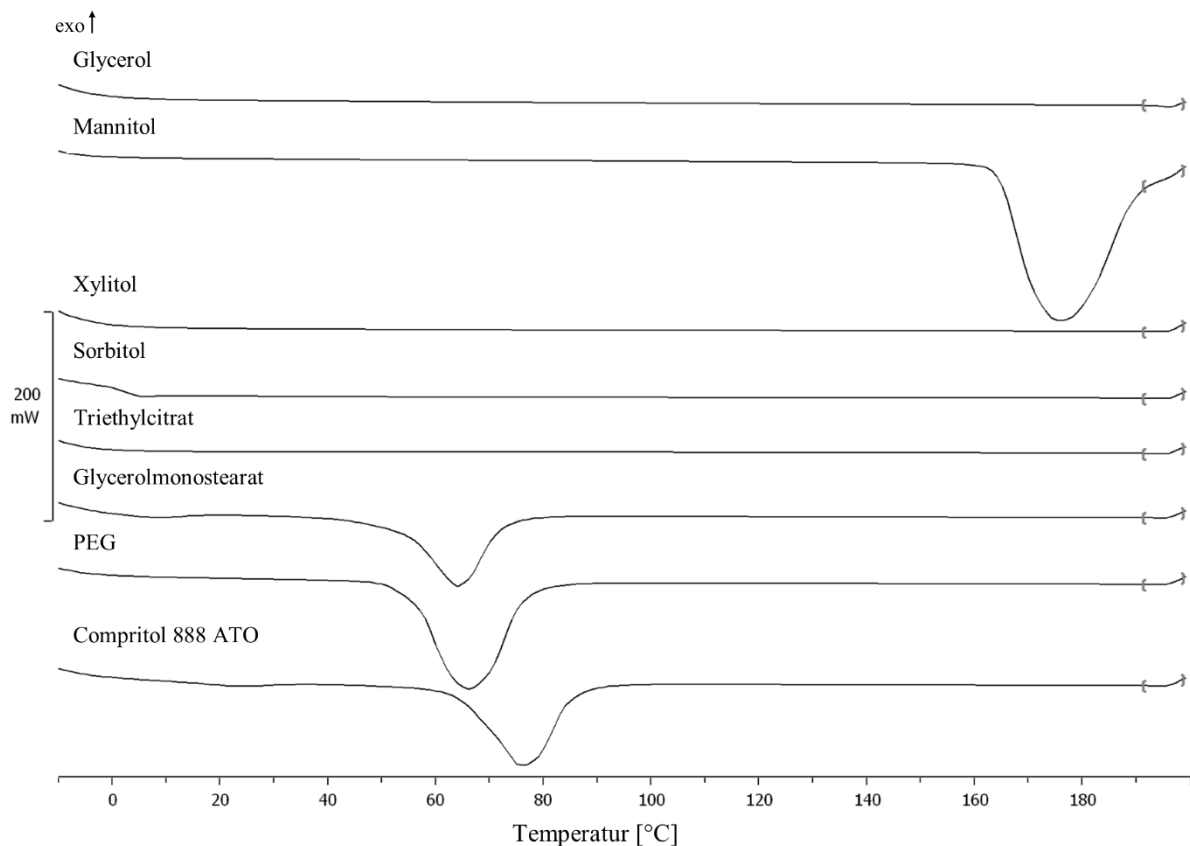


Abbildung 14: DSC-Kurven des zweiten Heizzyklus (Heizrate 60 K·min⁻¹, Stickstoffdurchfluss 40 ml·min⁻¹, Temperaturbereich -10 °C bis +200 °C) verschiedener pharmazeutischer Hilfsstoffe zur Bestimmung thermischer Effekte.

Das Auftreten eines Schmelzpeaks, wie bei MAN, GMS, PEG und COM, charakterisiert ein kristallines bzw. teilkristallines Polymer. Durch die vorliegende Fernordnung der Polymerketten herrscht eine zunehmend unflexible und starre Kristallstruktur vor, die durch Aufnahme von Energie aufgebrochen werden kann und in der DSC als endotherme Umwandlung beim Erreichen der Schmelztemperatur dargestellt wird (Brady et al. 2017). Bei Vergleich der gemessenen T_m -Werte mit der Literatur zeigen sich Übereinstimmungen. Für alle vier gemessenen T_m wurden Vergleichswerte in der Literatur gefunden, die eine maximale Abweichung von ~10 °C zeigten. MAN (Ghosh und Sudha 2012) zeigt dabei die größte Abweichung von ~10 °C, wohingegen GMS (Rowe et al. 2009), PEG (Pivsa-Art et al. 2016) und COM (Rowe et al. 2009) nur leichte Abweichungen zwischen 0 °C bis 6 °C aufweisen. Die Abweichungen können aus unterschiedlichen Versuchsparametern resultieren. Durch die hohe Heizrate die im zugrundeliegenden Versuchsaufbau genutzt wurde kann es zu verbreiterten Schmelzpeaks kommen, welche die exakte T_m -Bestimmung beeinflussen (Wang und Harrison 1994).

Für XYL, als auch SOR konnten die aus der Literatur entnommenen T_m -Bereiche von 93 – 94,5 °C (XYL) und 93 – 112 °C (SOR) nicht bestätigt werden (Ghosh und Sudha 2012). Eine modulierte DSC

könnte in diesem Fall detailliertere Analysen ermöglichen. Nachfolgend wurden diese Literaturwerte als Grundlage genutzt.

TGA

Entsprechend den zuvor getesteten Matrixpolymeren wurde die Zersetzungstemperatur der Hilfsstoffe ebenfalls untersucht, um eine Degradation während der Extrusion auszuschließen. Die Zersetzung von GLY und TEC ist bereits bei unter 200 °C eingetreten, wobei keine exakte Zersetzungstemperatur ermittelt werden konnte, da der Temperaturbereich dieser Messung aus Sicherheitsgründen nur bis zu einer Temperatur von 200 °C bzw. 220 °C getestet wurde. Für MAN ($T_z = 298,1$ °C) und XYL ($T_z = 301,0$ °C) lag die Zersetzungstemperatur bei knapp 300 °C. SOR ($T_z = 316,6$ °C), GMS ($T_z = 354,4$ °C), PEG ($T_z = 390,3$ °C) und COM ($T_z = 422,7$ °C) zersetzten sich hingegen erst über 300 °C bzw. 400 °C.

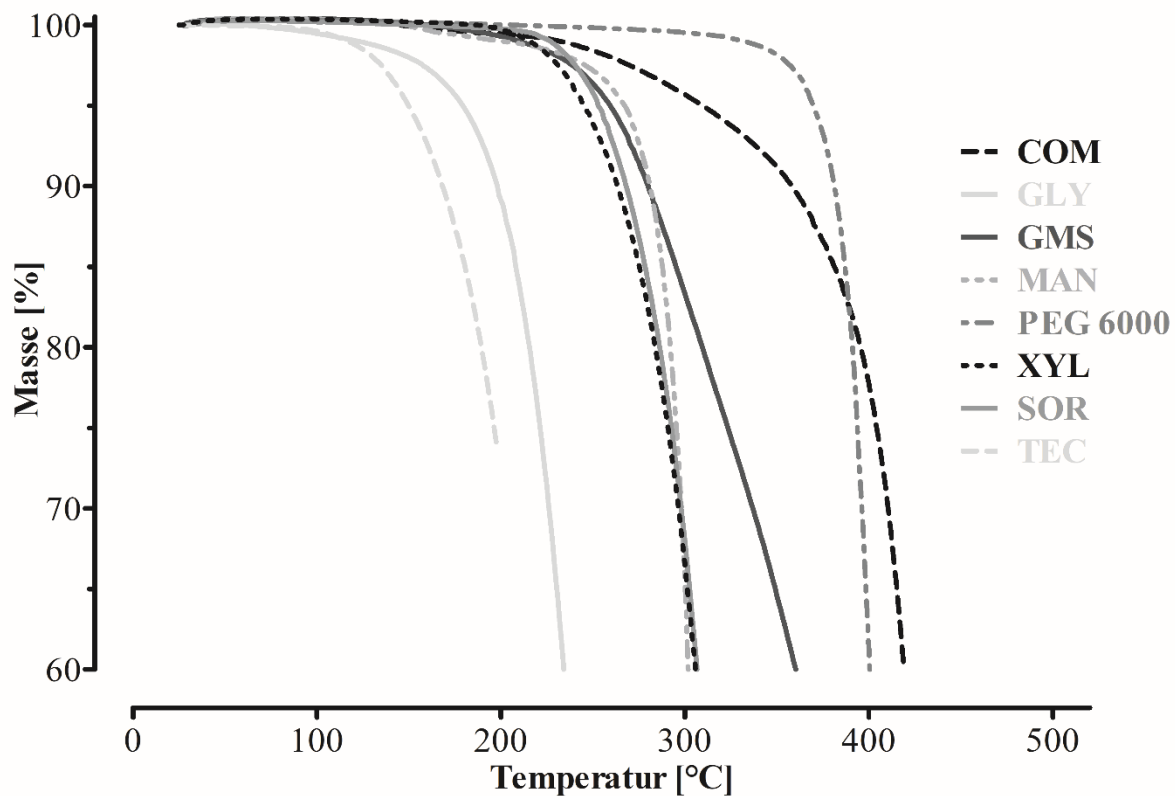


Abbildung 15: Thermogravimetrische Untersuchung zur Bestimmung der Zersetzungstemperatur verschiedener pharmazeutischer Hilfsstoffe (Heizrate: $20 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, Stickstoffdurchfluss: $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, Temperaturbereich: $+25$ °C bis $+200$ °C (TEC) bzw. $+220$ °C (GLY) bzw. $+500$ °C (Rest)).

Aufgrund der unvollständigen Zersetzung von GLY und TEC konnte mit dem extrapolierten Onset-Verfahren keine genaue Zersetzungstemperatur bestimmt werden. Die Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass die Zersetzung von flüssigen Weichmachern früher einsetzt als bei Festen. Zunächst dunsten die flüchtigen Bestandteile der flüssigen Weichmacher aus. Im vorliegenden Fall beginnt gebundenes Wasser bei Temperaturen >100 °C an zu siedeln und zu verdunsten, einhergehend mit dem

detektierten Masseverlust, wie bereits in anderen Studien beobachtet (Frost et al. 2019). Weitere Studien haben gezeigt, dass unter luftatmosphärischen Bedingungen die Zersetzung von GLY und TEC bei 120 °C bzw. 130 °C einsetzt (Phaechamud et al. 2019). Für die restlichen Weichmacher konnten die ermittelten T_z aus der Literatur bestätigt werden (Keen et al. 2015; Squillace et al. 2020; Li et al. 2015; Qin et al. 2019; Kou et al. 2019), so dass eine Eignung für die Verwendung in der HSE und dem FDM gegeben ist.

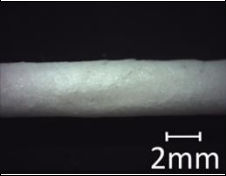
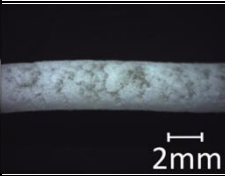
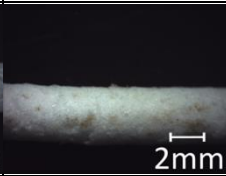
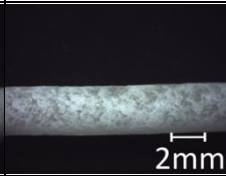
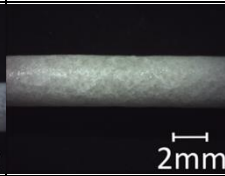

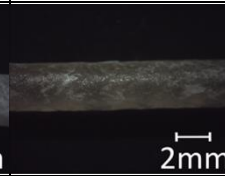
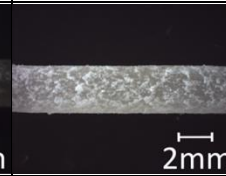
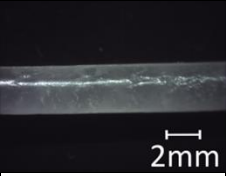
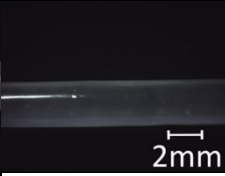
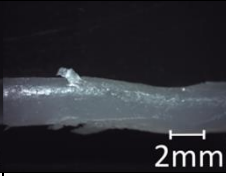
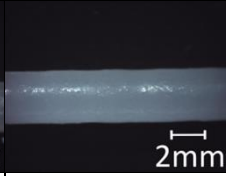
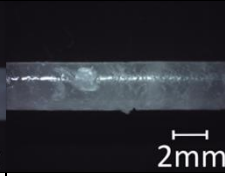
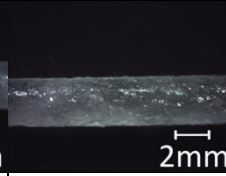
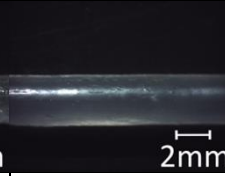
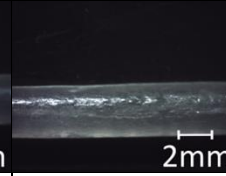
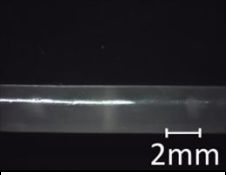
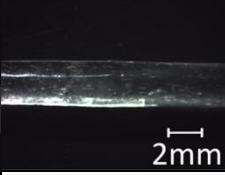
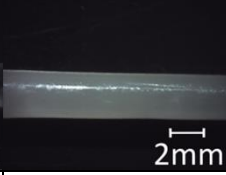
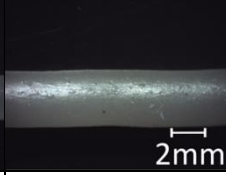
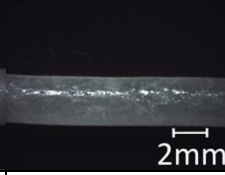
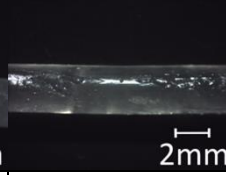
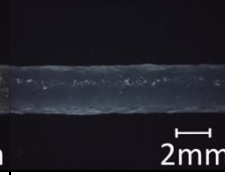
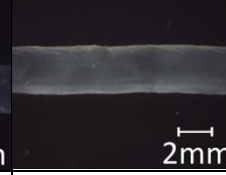
Extrusion

Weichmacher finden oft Einsatz in Coatingprozessen in pharmazeutischen Darreichungsformen da sie die Flexibilität des Coatingfilms erhöhen und gleichzeitig die Mindestfilmbildungstemperatur senken (Jarray et al. 2016). Ein Hauptvorteil von Weichmachern im Hinblick auf die HSE und dem FDM ist, dass die in der Lage sind, die Glasübergangstemperaturen von Polymeren zu senken und dadurch die Verarbeitungstemperatur zu reduzieren, was gerade bei der HSE wichtig ist, um energiesparende Prozesse zu ermöglichen (El-Gendy 2012). Aus diesem Grund wurde nachfolgend der Einfluss der Weichmacher auf die Extrusionstemperatur, das resultierende Drehmoment und die Filamentflexibilität untersucht, um den Einsatz in Kombination mit thermisch sensitiven Stoffen zu evaluieren. Weiterhin wurden der Filamentdurchmesser und die makroskopische Beschaffenheit im Hinblick auf den Einsatz im 3D-Druck analysiert.

Die Extrusion der Matrixpolymere HEC HX, HPC SL, HPC SSL erfolgte mit 10 % (w/w) Weichmacheranteil. Der Anteil wurde auf Basis verschiedener Literaturangaben gewählt. Typische Weichmacheranteile für Cellulose-Derivate liegen zwischen 4-35 % (w/w) (Pereira et al. 2020). Die Wahl von 10 % (w/w) ermöglicht ausreichend Anpassungsmöglichkeiten, falls zu geringe oder zu starke weichmachende Effekte eintreten. Zunächst wurde erneut die minimale Extrusionstemperatur (T_{ex}) ermittelt. Mit Ausnahme der HEC HX/TEC-Mischung konnten alle anderen Mischungen bei niedrigeren Temperaturen im Vergleich zur Reinstoffextrusion extrudiert werden (Tabelle 25).

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 25: Ergebnisse der Hilfsstoffuntersuchungen. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\varnothing) unterschiedlicher cellulosebasierter Matrixpolymere mit 10% (w/w) Weichmacher Beimischung.

Polymer	Hilfsstoff							
	+10 % COM	+10 % GLY	+10 % GMS	+10 % MAN	+10 % PEG	+10 % SOR	+10 % TEC	+10 % XYL
HEC HX $T_{ex} = 155 \text{ }^\circ\text{C}$								
$T_{ex} [^\circ\text{C}]$	110	110	120	110	90	120	160	110
M [Nm]	1,5 – 2,8	1,2 – 3,8	1,8 – 4,0	1,8 – 4,1	1,9 – 3,9	3,6 – 4,5	11,1 – 14,9	3,5 – 4,4
\varnothing [cm]	$3,15 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,02$	$3,42 \pm 0,29$	$2,38 \pm 0,03$	$2,82 \pm 0,03$	$2,87 \pm 0,05$	$2,82 \pm 0,04$	$2,73 \pm 0,03$
Flexibilität	✘	✔	✘	✔	✘	✔	✔	✔
HPC SL $T_{ex} = 120 \text{ }^\circ\text{C}$								
$T_{ex} [^\circ\text{C}]$	80	100	110	100	100	80	110	100
M [Nm]	2,2 – 4,3	2,0 – 4,3	1,1 – 1,3	5,5 – 14,4	2,0 – 3,0	2,3 – 6,9	3,4 – 4,5	4,5 – 7,6
\varnothing [cm]	$2,83 \pm 0,02$	$2,34 \pm 0,17$	$2,81 \pm 0,05$	$3,03 \pm 0,05$	$2,83 \pm 0,04$	$2,90 \pm 0,03$	$2,80 \pm 0,01$	$2,78 \pm 0,04$
Flexibilität	✘	✔	✘	✔	✘	✔	✔	✔
HPC SSL $T_{ex} = 130 \text{ }^\circ\text{C}$								
$T_{ex} [^\circ\text{C}]$	80	90	90	110	80	80	80	100
M [Nm]	1,3 – 2,6	1,9 – 3,8	1,2 – 1,7	3,2 – 7,8	2,3 – 4,5	2,0 – 5,2	6,3 – 8,2	2,3 – 5,2
\varnothing [cm]	$2,86 \pm 0,03$	$2,10 \pm 0,04$	$2,58 \pm 0,26$	$2,96 \pm 0,11$	$2,89 \pm 0,04$	$2,91 \pm 0,05$	$2,79 \pm 0,05$	$2,79 \pm 0,03$
Flexibilität	✘	✔	✘	✘	✘	✔	✔	✔

HEC HX in Kombination mit PEG konnte bei einer T_{ex} von 90 °C und damit als einzige HEC HX-Formulierung unter 100 °C extrudiert werden. Die Zugabe von COM, GLY, GMS, MAN, SOR und XYL sorgte für eine geringfügige Reduktion der T_{ex} zwischen 10-20 °C, während die Zugabe von TEC die T_{ex} um 5 °C erhöht hat. Je nach Hilfsstoff konnten die Extrusionen bei einem niedrigen (max. M : 2,8 Nm COM) bis sehr hohen Drehmoment (max. M : 14,9 Nm TEC) durchgeführt werden.

Für HPC SL-Formulierungen zeigte sich, dass alle Formulierungen abgesehen von HPC SL/TEC und HPC SL/GMS eine Extrusion unter 100 °C ermöglichten. COM und SOR-Zugabe ermöglichten eine Reduktion der T_{ex} um 40°C auf $T_{ex} = 80$ °C wobei das Filament mit SOR eine sehr klebrige Oberfläche besaß, auf der sich kleine Tröpfchen gebildet haben. GLY, MAN, PEG und XYL reduzierten die T_{ex} um 20 °C auf $T_{ex} = 100$ °C. Die HPC SL/TEC und HPC SL/GMS-Formulierungen wurden bei $T_{ex} = 110$ °C extrudiert. Die Mischungen ermöglichten einen stabilen Extrusionsprozess, wobei das max. Drehmoment zwischen 1,3 Nm (GMS) – 14,4 Nm (MAN) lag.

Die Zugabe von Weichmachern zu HPC SSL ermöglichte eine Reduktion der T_{ex} für alle Formulierungen. Während COM, PEG, SOR und TEC die Extrusion bei $T_{ex} = 80$ °C ermöglichten reduzierten GLY und GMS die T_{ex} um 40 °C auf $T_{ex} = 90$ °C. MAN ($T_{ex} = 110$ °C) und XYL ($T_{ex} = 100$ °C) konnten die T_{ex} ebenfalls reduzieren. SOR sorgte auch mit HPC SSL für eine sehr klebrige Filamentoberfläche. Ein stabiler Extrusionsprozess konnte für alle Mischungen gefahren werden. Das max. Drehmoment lag zwischen 2,6 Nm (GMS) und 8,2 Nm (TEC).

Betrachtet man die Gruppe der Cellulose-basierten Polymere, so werden Weichmacher häufig verwendet um die Verarbeitungstemperatur zu senken oder aber die Flexibilität und mechanischen Eigenschaften der Filamente zu optimieren (Arca et al. 2018; Melocchi et al. 2015; Kempin et al. 2017). Damit ein Weichmacher seine weichmachenden Eigenschaften entfalten kann, muss eine kritische Weichmacherkonzentration in der Formulierung erreicht werden damit sein Effekt eintritt (Chamarthy und Pinal 2008). Bei den untersuchten Formulierungen zeigten sich, wie oben beschrieben, Unterschiede in der Effektivität (hier definiert als Senkung der Verarbeitungstemperatur) der Weichmacher. Am Beispiel von GLY wird deutlich, dass die weichmachenden Eigenschaften trotz identischer Einsatzkonzentrationen in den drei Formulierungen unterschiedliche starke Effekte erzielten. Diese Beobachtung deckt sich mit der bereits beschriebenen kritischen Weichmacherkonzentration, die offensichtlich abhängig vom jeweiligen Matrixpolymer zu sein scheint. HEC HX mit seinem hohen Molekulargewicht besitzt mehr intramolekulare Verbindungen als HPC SL oder SSL. Durch den Einsatz der identischen Konzentration an Weichmacher kommt der weichmachende Effekt beim SL und SSL zumindest, was die resultierende Extrusionstemperatur angeht scheinbar deutlicher zum Tragen. Betrachtet man allerdings die Reduktion der Verarbeitungstemperatur auf Basis der jeweiligen Reinstoff-Extrusionstemperatur so zeigt sich, dass die T_{ex} bei HEC HX teilweise gleich stark oder sogar noch stärker (z.B. T_{ex} von 155 °C auf 90 °C mit PEG) reduziert wurde.

Besonders auffällig ist darüber hinaus der Hilfsstoff TEC in Kombination mit HPC SSL bzw. HEC HX. Hier zeigt sich eine starke Reduktion der T_{ex} um 50 °C in Kombination mit HPC SSL, jedoch keine mit HEC HX. Dieser antiweichmachende Effekt wurde bei TEC bereits zuvor beobachtet (Ueda et al. 2014). Mögliche intermolekulare Effekte zwischen TEC und HEC HX könnten die Schmelzviskosität erhöhen und somit die Extrusionstemperatur.

Die reduzierten Drehmomente während der Extrusion mit Weichmachern im Vergleich zu den Reinstoffextrusionen, ist ein Indiz für den positiven, weichmachenden Effekt der Hilfsstoffe, da die Schmelzviskosität indirekt über das resultierende Drehmoment des Extruders beobachtet werden kann (Verreck et al. 2005).

Optische Untersuchung und Filament-Durchmesser

Zur genaueren Messung des Filament-Durchmessers über die gesamte Länge der Filamente wurde die Bestimmungsmethode automatisiert. Die Ergebnisse (Tabelle 25) wurden mit einer kontinuierlichen, laserbasierten Durchmesserbestimmung erzielt und ersetzen die manuelle Bestimmung.

Die HEC HX-Formulierungen mit PEG, SOR, TEC und XYL sorgten für einen gleichmäßigen Durchmesser (max. SD: $\pm 0,05$ mm) der Filamente. Die Kombination mit GMS und COM hingegen verursachte ein Aufquellen nach der Düse und somit einen erhöhten und inkonstanten Durchmesser (max. SD: $\pm 0,29$ mm) der Filamente. Alle Filamente zeigten eine raue (+TEC) bzw. sehr raue Oberfläche (+ restliche Weichmacher). Das HEC HX/TEC-Filament war im Gegensatz zu allen anderen Filamenten transparent. Die beobachtete *shark-skin*-Oberfläche des Reinstofffilaments konnte durch Zugabe der Hilfsstoffe verringert werden.

HPC SL/Weichmacher-Filamente hatten mit Ausnahme von HPC SL/GLY (SD: $\pm 0,17$ mm) einen konstanten Durchmesser (max. SD: $\pm 0,05$ mm). Jedoch zeigte sich bei HPC SL/MAN ein Aufquellen nach der Düse, was zu einem erhöhten Durchmesser führte. Die Filamente mit SOR, XYL, GMS und PEG zeigten Extrusionsdefekte und raue Oberflächen. Alle weiteren Filamente waren, wie bereits das Reinstofffilament, transparent mit einer glatten Oberfläche.

Filamente aus HPC SSL mit GMS (SD: $\pm 0,26$ mm) oder MAN (SD: $\pm 0,11$ mm) hatten einen inkonstanten Durchmesser und waren, im Gegensatz zum Reinstofffilament, leicht opak. Die restlichen Filamente hatten einen konstanten Durchmesser (max. SD $\pm 0,05$ mm) und waren transparent. Mit Ausnahme von HPC SSL/PEG und HPC SSL/SOR waren die Oberflächen der Filamente glatt.

Aufquellen der Polymere tritt aufgrund der Beanspruchung der Schmelze am Düsenausgang auf (s. Kap.: „Extrusion im Zweischneckenextruder - Optische Untersuchung und Durchmesser“). Es zeigte sich, dass die *shark-skin* durch die Zugabe der Hilfsstoffe verringert werden konnte. Diese Beobachtung könnte in einer Verbesserung der Fließigenschaften der Schmelze begründet sein, da Weichmacher die

Schmelzviskosität verringern. Ähnliches wurde bereits bei Cellulose Acetat beobachtet (Zepnik et al. 2013). Die weiteren Unregelmäßigkeiten der Oberflächenstruktur können durch eine Anpassung der Extrusionsparameter z.B. leichte Erhöhung der Temperatur oder niedrigere Fördergeschwindigkeit der Schnecken optimiert werden, wobei dieser Schritt auch hier, aufgrund der späteren Nutzung des thermisch sensitiven Modellwirkstoffs ungeeignet wäre. Die flüssigen Weichmacher ermöglichten im Vergleich etwas glattere Oberflächen als die festen Hilfsstoffe.

Mechanische Untersuchungen

Die kategorische Untersuchung der Filamentflexibilität (Tabelle 25) zeigte für HEC HX-Mischungen unterschiedliche Ergebnisse. Während beide flüssigen Hilfsstoffe (TEC und GLY), sowie die Polyole MAN, SOR und XYL eine ausreichend hohe Flexibilität des Filaments ermöglichten, reduzierten COM, GMS und PEG die Flexibilität, was zum Zerbrechen der Filamente führte.

Identische Ergebnisse brachte die Untersuchung der HPC SL-Filamente hervor. Hier zerbrachen ebenfalls die Mischungen mit COM, GMS und PEG. Die weiteren Mischungen (GLY, MAN, SOR, XYL, TEC) zeigten ausreichende Flexibilität im Test.

HPC SSL-Mischungen bestätigten die Ergebnisse für die Filamente mit GLY SOR, XYL und TEC. Zusätzlich zu COM, GMS und PEG zeigte auch die HPC SSL/MAN-Mischung keine ausreichende Flexibilität, so dass die Filamente zerbrachen.

Alle drei Reinstofffilamente zeigten in der kategorischen Flexibilitätsuntersuchung zuvor eine ausreichende Flexibilität. Durch den kategorischen Charakter der Untersuchung lassen sich keine Aussagen über eine Verbesserung der Flexibilität treffen, wohl aber über eine Reduktion der Flexibilität. COM, GMS und PEG verursachten in allen drei Matrixpolymeren eine Reduktion der Flexibilität und erhöhen die Brüchigkeit. MAN in Kombination mit HPC SSL reduzierte ebenfalls die Flexibilität. COM und GMS sind Lipide und aufgrund ihrer kristallinen Struktur, im Vergleich zu den anderen Stoffen, sehr brüchig (Abdelhamid et al. 2022). In Kombination mit den Matrixpolymeren entstehen zerbrechliche, unflexible Filamente mit wachsartiger Konsistenz. PEG, sorgte ebenfalls für zerbrechliche Filamente. In anderen Studien mit PEG als Hilfsstoff konnte gezeigt werden, dass sich die Elastizität von HPMC-Filmen mit steigendem Molekulargewicht des zugesetzten PEGs reduziert hat (Rowe 1976). Die verringerte Elastizität wurde auf die Reduktion der freien Hydroxylgruppen und den dadurch verringerten Interaktionen zu den Hydroxylgruppen des HPMC zurückgeführt. Der Einsatz eines PEGs mit niedrigerem Molekulargewicht könnte dementsprechend für eine bessere Flexibilität sorgen.

Zusammenfassend zeigte das Weichmacher-Screening, dass die Lipid-Weichmacher COM und GMS, zwar in allen Formulierungen die T_{ex} reduzieren konnten, darüber hinaus aber ebenfalls für eine deutlich reduzierte Filamentflexibilität sorgten. In Kombination mit HEC HX trat außerdem eine starke

Düsenquellung und somit ein stark erhöhter Filamentdurchmesser auf. Gleiches wurde für PEG hinsichtlich der Extrusionstemperatur und Flexibilität beobachtet. Eine gute Filamentflexibilität und eine hohe mechanische Belastbarkeit und ein konstanter Filamentdurchmesser stellen jedoch essenzielle Faktoren für einen erfolgreichen 3D-Druck dar. Aus diesem Grund wurden diese Hilfsstoffe für die nachfolgenden Untersuchungen nicht weiter berücksichtigt. Die Polyole (GLY, SOR, MAN, XYL) sorgten ebenfalls für eine Reduktion der T_{ex} bei 10 % (w/w)-Einsatzkonzentration. Im Vergleich zu den Lipid-Weichmachern führte ihr Einsatz, mit Ausnahme von HPC SSL/MAN, zu einer Verbesserung der Filamentflexibilität. MAN zeigte darüber hinaus ebenfalls einen erhöhten Durchmesser mit HPC SL. SOR entwickelte mit beiden HPC-Polymeren sehr klebrige Filamente, die das nachfolgende Handling erschwert haben und für wiederkehrendes Zerbrechen des Filaments sorgten, wenngleich die Flexibilitätsuntersuchung erfolgreich war. Womöglich ist die Mischbarkeit beider Komponenten begrenzt. Aus diesem Grund wurden SOR und MAN für weitere Untersuchungen ausgeschlossen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wurden weitere Untersuchungen mit GLY durchgeführt, während XYL ebenfalls ausgeschlossen wurden. Während sich im Gegensatz zur Nutzung von TEC mit HPC SL und SSL zwar keine Reduktion der T_{ex} bei HEC HX zeigte konnten alle hergestellten Filamente eine exzellente Filamentflexibilität und lediglich minimale (+HEC HX) bis gar keine (+HPC SL und SSL) Oberflächenrauheit aufweisen, was für den erfolgreichen Einsatz im 3D-Druck Grundvoraussetzung ist. Um den Einfluss der eingesetzten Weichmacherkonzentration zu überprüfen, wurde neben GLY somit auch TEC weiter untersucht. Dies geschah unter Erweiterung der bislang binären Mischung nachfolgend in Kombination mit einer ternären Mischung aus HEC/HPC/Weichmacher.

Untersuchungen zum Einfluss der Hilfsstoffkonzentration

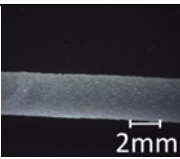
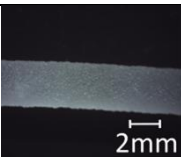
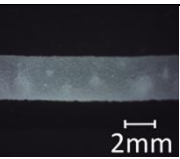
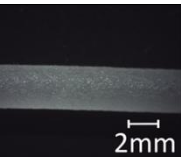
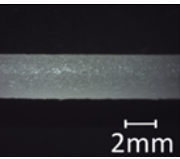
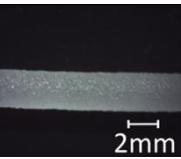
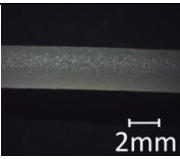
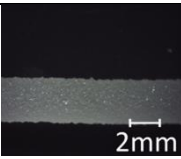
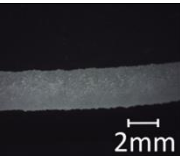
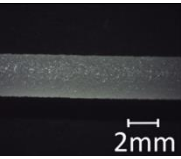
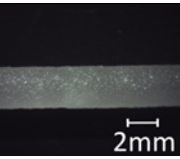
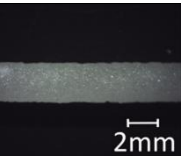
Nachdem die beiden flüssigen Weichmacher GLY und TEC ausgewählt wurden, fanden weitere Untersuchungen zum Einfluss der eingesetzten Konzentration des Weichmachers statt. Hierfür wurden ebenfalls die für den 3D-Druck wichtigsten Kriterien untersucht, die Verarbeitungstemperatur (T_{ex}) sowie die Flexibilität, der Durchmesser und die Oberflächenbeschaffenheit. Die untersuchten Formulierungen bestanden aus HEC HX mit HPC SL oder HPC SSL in einem 1:1-Mischverhältnis und der Zugabe von unterschiedlichen Konzentrationen an GLY oder TEC (6, 10, 20 % (w/w)). Die Extrusionen wurden bei konstanter Extruderzahl von 15 rpm durchgeführt.

Alle HEC HX/HPC SL-Formulierungen konnten unterhalb von 100 °C extrudiert werden (Tabelle 26), wobei die Mischung mit 20 % (w/w) TEC die niedrigste T_{ex} ($T_{ex} = 70$ °C) ermöglichte. Es zeigte sich, dass mit steigender Weichmacherkonzentration die T_{ex} verringert werden konnte. Bei einer Weichmacherkonzentration von 30 % (w/w) war keine Extrusion mehr möglich, da das Extrudat keine feste Form mehr angenommen hat und teilweise als dickflüssiger Tropfen aus der Düse austrat. Ebenfalls zeigte sich, dass mit zunehmender Weichmacherkonzentration der Filamentdurchmesser

kleiner wurde, was besonders bei 20 % (w/w) Zugabe unabhängig vom eingesetzten Weichmacher zu beobachten war. 20 % (w/w) GLY reduzierte den Durchmesser um knapp 12 %, 20 % (w/w) TEC sogar um 18 %. Auch das maximale Drehmoment während der Extrusion sank konzentrationsabhängig bei konstanter Drehzahl. Alle Filamente waren opak und hatten eine raue Oberfläche. *Shark-skin* wurde nicht beobachtet. Die Filamente besaßen ausreichend Flexibilität für den kategorischen Test, wobei bei den Filamenten mit 20 % (w/w) Weichmacher kein Widerstand mehr beim Biegen zu beobachten war, ähnlich einer gekochten Spaghetti.

Die HEC HX/HPC SSL-Formulierungen zeigten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 26). Wenngleich nicht alle Formulierungen mit GLY (hier: 6 und 10 % (w/w)) unter 100 °C extrudiert werden konnten, so erreichte die Zugabe von 20 % (w/w) GLY bzw. TEC dennoch eine T_{ex} von 70 °C. Auch hier konnte eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit hinsichtlich der T_{ex} sowie des Durchmessers (Reduktion um bis zu 18 % GLY bzw. 14 % TEC) beobachtet werden. Weniger eindeutig hingegen war die Reduktion des maximalen Drehmoments mit zunehmender Weichmacherkonzentration. Hier zeigte sich sogar bei 20 % (w/w) GLY eine leichte Zunahme. Die Filamente waren alle opak und hatten, mit Ausnahme von HPC SSL mit 6 % (w/w) GLY, eine sehr raue Oberfläche. *Shark-skin* wurde nicht beobachtet. Hinsichtlich der Flexibilität glichen die Ergebnisse den HEC HX/HPC SL-Formulierungen.

Tabelle 26: Einfluss von Glycerol und Triethylcitrat bei unterschiedlichen Einsatzkonzentration auf den Extrusionsprozess. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\varnothing) von extrudierten HEC HX/HPC SL- und HEC HX/HPC SSL-Matrixpolymer-50:50-Mischungen mit variierenden Glycerol- oder Triethylcitrat-Konzentrationen (6 %, 10 % und 20 % (w/w)).

Polymer	+6 % GLY	+10 % GLY	+20 % GLY	+6 % TEC	+10 % TEC	+20 % TEC
HEC HX HPC SL (50:50)						
T_{ex} [°C]	90	90	80	90	80	70
M [Nm]	4,0 – 9,1	2,7 – 6,2	3,5 – 5,4	3,2 – 6,3	5,2 – 7,0	1,6 – 3,6
\varnothing [cm]	$2,78 \pm 0,01$	$2,78 \pm 0,02$	$2,52 \pm 0,06$	$2,82 \pm 0,01$	$2,79 \pm 0,01$	$2,35 \pm 0,02$
Flexibilität	✓	✓	✓	✓	✓	✓
HEC HX HPC SSL (50:50)						
T_{ex} [°C]	110	100	70	90	80	70
M [Nm]	1,1 – 6,2	2,1 – 5,3	2,0 – 6,0	1,2 – 6,2	3,7 – 6,8	4,5 – 6,5
\varnothing [cm]	$2,76 \pm 0,02$	$2,59 \pm 0,09$	$2,34 \pm 0,02$	$2,71 \pm 0,04$	$2,66 \pm 0,05$	$2,45 \pm 0,02$
Flexibilität	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Die konzentrationsabhängige Reduzierung der T_{ex} , des Drehmoments und des Filamentdurchmessers steht im Zusammenhang mit dem größer werdenden Raum zwischen den Molekülen den der Weichmacher ermöglicht und den geringeren intramolekularen Interaktionen der Matrixpolymere. Dies führt zu einer Senkung des T_g sowie der Schmelzviskosität (Zepnik et al. 2013; Lim und Hoag 2013), Werte die indirekt über die Abnahme von T_{ex} und M beobachtet werden können. Aufgrund unseres gewählten Setups mit konstanter Schneckendrehzahl und Feedrate ist die Viskosität der Schmelze bei hohen Weichmacherkonzentrationen zu niedrig, um sich an der Düse aufzustauen und einen konstanten Rückdruck zu erzeugen. Dieser ist jedoch wichtig für die Formgebung der Filamente (Alshetaili et al. 2020). Die niedrigviskose Schmelze kann also ohne größeren Widerstand aus der Düse extrudiert werden und verhindert somit eine ausreichende Formgebung. Durch Erhöhung der Drehzahl könnte ein größerer Durchmesser erreicht werden. Die zu hohe Flexibilität der Filamente mit 20 % (w/w) Weichmacher resultierte aus einer zu hohen Plastifizierung, so dass Konzentrationen ab 20 % (w/w) ungeeignet für die Herstellung von Filamenten sind. Dies wurde bereits bei anderen Polymeren beobachtet (Kunthadong et al. 2015) u.a. beim Einsatz von TEC (Kempin et al. 2018).

Zusammenfassend konnte sowohl bei GLY als auch bei TEC eine konzentrationsabhängige Senkung der T_{ex} beobachtet werden, die eine Extrusion in einem, für DNA-haltige Wirkstoffe, geeigneten Temperaturbereich erlaubt. Ab einer Konzentration von 20 % (w/w) waren die extrudierten Filamente jedoch zu weich und flexibel, so dass eine Nutzung im 3D-Druck nicht möglich ist. Darüber hinaus zeigten alle Filamente, mit Ausnahme von HEC HX/HPC SSL und 6 % (w/w) GLY, eine sehr raue Filamentoberfläche und zum Teil einen sehr niedrigen Filamentdurchmesser. Beide Faktoren sind aber wichtige Parameter für einen erfolgreichen 3D-Druck, so dass HEC HX/HPC SSL mit 6 % (w/w) GLY für weitere Untersuchungen hinsichtlich der Variation der prozentualen Formulierungszusammensetzung der Matrixpolymere HEC HX und HPC SSL bei konstanter GLY-Konzentration genutzt wurde.

Formulierungsentwicklung von 3D-gedruckten Arzneiformen mit Wirkstoff

Der Fused Deposition Modeling-3D-Druck erlaubt eine preiswerte Herstellung von kleinen pharmazeutischen Batchgrößen auf Abruf und ermöglicht neue Möglichkeiten für die Implementierung der personalisierten Medizin (Trenfield et al. 2018). Jedoch nutzt dieses Verfahren genauso wie die HSE typischerweise hohe Verarbeitungstemperaturen, um die pharmazeutischen Hilfsstoffe zu schmelzen und als Filament zu extrudieren. Gängige thermoplastische Polymere wie Polyvinylalkohole haben hohe Extrusionstemperaturen (Pereira et al. 2020) und Wirkstoffe benötigen dementsprechend eine hohe thermische Stabilität, wodurch die Anzahl an nutzbaren APIs limitiert ist. Nichtsdestotrotz kann eine geeignete Formulierung den 3D-Druck auch für thermosensitive Stoffe zugänglich machen, wenn die gewählten Hilfsstoffe niedrige Extrusionstemperaturen erlauben.

Im nachfolgenden Kapitel werden auf Basis der zuvor erhaltenen Ergebnisse zwei unterschiedliche Wirkstoffe in das Filament eingearbeitet. Einer der Wirkstoffe ist Diclofenac-Natrium aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika. Als klassischer Wirkstoff wird er in vielen galenischen Darreichungsformen, wie Lösungen, Suppositorien, Gelen oder Tabletten verwendet. In Tabletten wird zwischen 25 mg – 150 mg Wirkstoff eingesetzt (Alfaro und Davis 2024). Durch seine weit verbreitete Verwendung ist Diclofenac-Natrium ein gut untersuchter Wirkstoff und eignet sich, auch aufgrund seiner thermischen Stabilität bei hohen Temperaturen (Tudja et al. 2001) um seinen Einsatz im 3D-Druck im Hinblick auf die personalisierte Medizin zu untersuchen.

Mit Fischsperma DNA wird des Weiteren ein biologischer Stoff genutzt der einen neuen Ansatz für die Nutzung von Biopharmazeutika bietet. Der Nutzung von Nukleinsäure als therapeutischer Wirkstoff wird nicht erst seit der Corona-Pandemie ein immenses Potential zugeschrieben. Die mehr als 17 (Egli und Manoharan 2023) zugelassenen RNA-Medikamente sollen nur der Anfang dieser neuen Wirkstoffklasse darstellen. Da Nukleinsäuren wie DNA oder RNA jedoch ganz andere Anforderungen mitbringen als das klassische Diclofenac, speziell was ihren Einsatz in thermischen Verarbeitungsverfahren wie der Extrusion oder dem 3D-Druck angeht, bietet dieser Wirkstoff viele Herausforderungen und ist gerade deshalb ein überaus interessanter Kandidat für eine Formulierungsentwicklung für den 3D-Druck.

Entwicklung von DNA-haltigen Filamenten

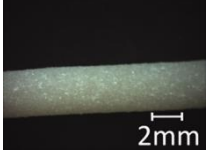
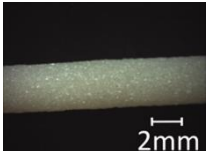

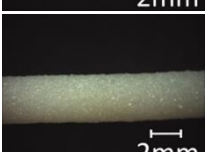
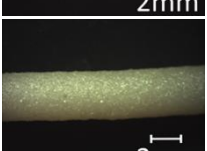
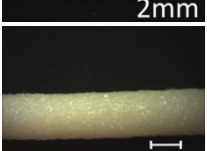
Der Einsatz von Nukleinsäuren in thermischen Verfahren sorgt für Herausforderungen. Die thermische Zersetzung von DNA beginnt bei ungefähr 130 °C (Karni et al. 2013). Eine Extrusion und der 3D-Druck müssen dementsprechend bei unter 130 °C durchführbar sein. Aus den Ergebnissen der Voruntersuchungen geht hervor, dass HEC HX in den Kombinationen mit HPC SL bzw. SSL und GLY bzw. TEC unter 100 °C extrudierbar ist. Der Einsatz der Weichmacher ist allerdings beschränkt, da zu

hohe Konzentrationen die Filamente zu weich und dünn werden lassen und die Nutzbarkeit im 3D-Druck verhindern. Weiterhin konnte nur bei der HEC HX/HPC SSL-Mischung mit 6 % (w/w) GLY eine relativ glatte Oberflächenstruktur der Filamente mit konstantem Durchmesser beobachtet werden, diese sind jedoch Grundvoraussetzung für einen effektiven 3D-Druck (Ponsar et al. 2020). Wenngleich bei dieser Formulierung die T_{ex} (110 °C) am höchsten war, müsste sie der Theorie nach, eine zersetzungsfreie Extrusion des Wirkstoffs erlauben. Zusätzlich dazu wurde in anderen Studien bereits der weichmachende Effekt verschiedener APIs in Extrusionsformulierungen beobachtet (Siepmann et al. 2006), so dass dies einen weiteren interessanten Untersuchungsgegenstand bietet um die Extrusionstemperatur nach unten zu optimieren. Die nachfolgenden Untersuchungen beschäftigen sich, neben dem Einsatz des DNA-Modellwirkstoffs auch mit der Verwendung von unterschiedlichen Mischverhältnissen der Matrixpolymere HEC HX und HPC SSL und deren Einfluss auf die Filamentextrusion.

Untersuchungen verschiedener Matrixpolymer-Mischverhältnisse auf die Eigenschaften von wirkstoffbeladenen Filamenten

Die Extrusionen wurden mit 6 % (w/w) GLY und 6 % (w/w) DNA durchgeführt. Alle Formulierungen konnten unterhalb von 100 °C extrudiert werden wobei die HEC HX/HPC SSL 70:30-Mischung die höchste T_{ex} benötigte (Tabelle 27). Einen Einfluss des Matrixpolymer-Mischverhältnisses auf die T_{ex} konnte nicht beobachtet werden. Das maximale Drehmoment lag unabhängig von der Formulierung im Bereich von 9 bis 14 nM, ein blockieren des Extruders fand jedoch nicht statt. Auch hier war kein Einfluss des Mischverhältnisses erkennbar. Der Durchmesser war für alle Formulierungen konstant (max. SD: $\pm 0,04$ mm), wobei jedes Filament einen leicht erhöhten Durchmesser hatte. Die Filamente waren opak und leicht gelblich, was der Farbe des Wirkstoffs entsprach. Sie verfügten des Weiteren über eine relativ glatte Oberfläche. Alle Filamente haben den kategorischen Biegetest bestanden. Sowohl die mechanischen als auch makroskopischen Ergebnisse zeigten keinen Einfluss des Mischverhältnisses der Matrixpolymere auf Optik und kategorische Flexibilität.

Tabelle 27: Untersuchung zum Einfluss von 6 % (w/w) DNA aus Fischsperma als Wirkstoffersatzmodell auf den Extrusionsprozess. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\varnothing) von extrudierten HEC HX/HPC SSL-Matrixpolymermischungen mit je 6 % (w/w) Glycerol und DNA

HEC HX : HPC SSL +6 % (w/w) GLY +6 % (w/w) DNA		T_{ex} [°C]	M [Nm]	\varnothing [cm]	<i>Flexibilität</i>
70:30		95	10,6 – 14,0	$2,97 \pm 0,02$	✓
60:40		90	8,1 – 14,5	$2,95 \pm 0,04$	✓
50:50		90	9,6 – 14,4	$2,99 \pm 0,04$	✓
40:60		90	9,0 – 14,1	$3,00 \pm 0,03$	✓
30:70		90	10,6 – 14,5	$2,98 \pm 0,04$	✓
20:80		90	10,9 – 14,7	$2,92 \pm 0,03$	✓

Die Reduktion der T_{ex} für die wirkstoffbeladene 50:50-Matrixpolymermischung (Tabelle 27) von 110 °C („Placebofilament“, vgl. Tabelle 26, „HEC HX:HPC SSL (50:50) + 6 % (w/w) GLY“) auf 90 °C bestätigt den zuvor erwähnten weichmachenden Effekt auch für diesen Modellwirkstoff. Die Polymerstruktur der DNA sorgt offenbar für ein ähnliches Verhalten wie bei traditionellen Weichmachern. Hierbei könnte die DNA in intermolekularen Wechselwirkungen mit den Polymerketten der Cellulose-Derivate stehen und somit für mehr Freiraum innerhalb der einzelnen Cellulose-Moleküle sorgen, was wiederum die Glasübergangstemperaturen senken kann. Alle hergestellten Filamente erfüllten die Anforderungen hinsichtlich Extrusionstemperatur (< 100 °C), ausreichender Filamentflexibilität sowie konstantem Durchmesser und geringer Oberflächenrauheit und wurden anschließend im FDM auf ihre Druckbarkeit untersucht.

3D-Druck von Arzneiformen aus Fischsperma-DNA-Filamenten

Die Experimente zur Druckbarkeit der Filamente wurde aufgrund der thermischen Degradation von DNA ab 130 °C bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt. Die Starttemperatur lag bei 120 °C. Ein Druck war dann erfolgreich, wenn das Filament in eine funktionelle Arzneiform verdruckt werden konnte.

Die Druckversuche der DNA-beladenen Filamente zeigten einheitliche Ergebnisse. Wenngleich die vorherige HSE bei Temperaturen deutlich unterhalb von 130 °C erfolgte, war der Druck, unabhängig von der Formulierungszusammensetzung, bei diesen Temperaturen nicht möglich. Erst ab 180 °C erfolgte eine Extrusion aus der Düse. Aufgrund der zu hohen Drucktemperatur konnte keine Formulierung in eine funktionelle Arzneiform verdruckt werden, da die einsetzende Degradation der DNA für einen kontinuierlichen Abbruch des Druckvorgangs durch Blockieren der Düse, unabhängig vom gewählten Düsendurchmesser sorgte. Es trat in unregelmäßigen Abständen eine schwarz-verkohlte Extrusionsmasse aus der Druckerdüse aus, die einen Druck nicht realisierbar machte.

Die Diskrepanz zwischen notwendiger Extrusionstemperatur und 3D-Drucktemperatur derselben Formulierung wurde bereits in anderen Studien beobachtet (Melocchi et al. 2016). Aufgrund der höheren mechanischen Energie, die der Extruder in Form der Förderschnecken einbringt, können niedrigere Temperaturen ausreichen, um das Material zu schmelzen und zu extrudieren. Zusätzlich ist die Verweilzeit im Extruder deutlich höher als im 3D-Druckkopf. Die fehlende mechanische Energie im 3D-Drucker aufgrund der fehlenden Förderschnecken kann durch den Feeder nicht kompensiert werden, so dass hier höhere Temperaturen notwendig werden, um das Material zu schmelzen. Denkbar wäre in diesem Fall die technische Ausarbeitung eines Ein- oder Zweischneckendruckkopfes wie bereits in anderen Studien diskutiert wurde (Justino Netto et al. 2021). Dieser könnte durch Zufuhr mechanischer Energie einen 3D-Druck bei niedrigeren Temperaturen ermöglichen und somit auch biobasierte Wirkstoffe für den 3D-Druck in Kombination mit Cellulosen nutzbar machen.

Freisetzungsuntersuchungen aus Fischsperma-DNA-haltigen Filamenten

Trotz des fehlgeschlagenen 3D-Drucks der Filamente wurden weitere Untersuchungen hinsichtlich Wirkstoffverteilung und Freisetzung in bzw. aus den Filamenten durchgeführt (Anhang Tabelle 40-41).

Es zeigte sich, dass bei allen Formulierungen zunächst ein anfänglicher Burst-release stattfand (Abbildung 16). Der beobachtete Burst-release war, mit Ausnahme der 20:80-Formulierung in den ersten 30 Minuten nahezu identisch. Hierbei wurden zwischen $10,52 \pm 4,32$ % (50:50-Formulierung) and $12,87 \pm 2,21$ % (70:30-Formulierung) freigesetzt. Die 20:80-Formulierung zeigte mit $23,35 \pm 1,10$ % einen vergleichsweise höheren Burst-release. Nach 2 h war in allen Formulierungen mindestens 20 % Wirkstoff freigesetzt, wobei auch hier die 20:80-Formulierung die höchste Freisetzung ($52,66 \pm 2,94$ %) zeigte. Anschließend wurde für alle Formulierungen eine kontinuierliche Freisetzung über

mindestens 24 h beobachtet. Die Freisetzungverläufe der Formulierungen waren sehr ähnlich, wobei ein steigender HPC SSL-Gehalt die Freisetzungsgeschwindigkeit begünstigte. Nach 24 h hatte die 20:80-Formulierung den höchsten kumulierten Freisetzungswert ($73,91 \pm 1,33$ %) und die 70:30-Formulierung den niedrigsten ($46,46 \pm 3,56$ %). Zum Ende des Untersuchungszeitraumes von 24 h waren von allen Formulierungen noch Reste in den Freisetzungsbehältern.

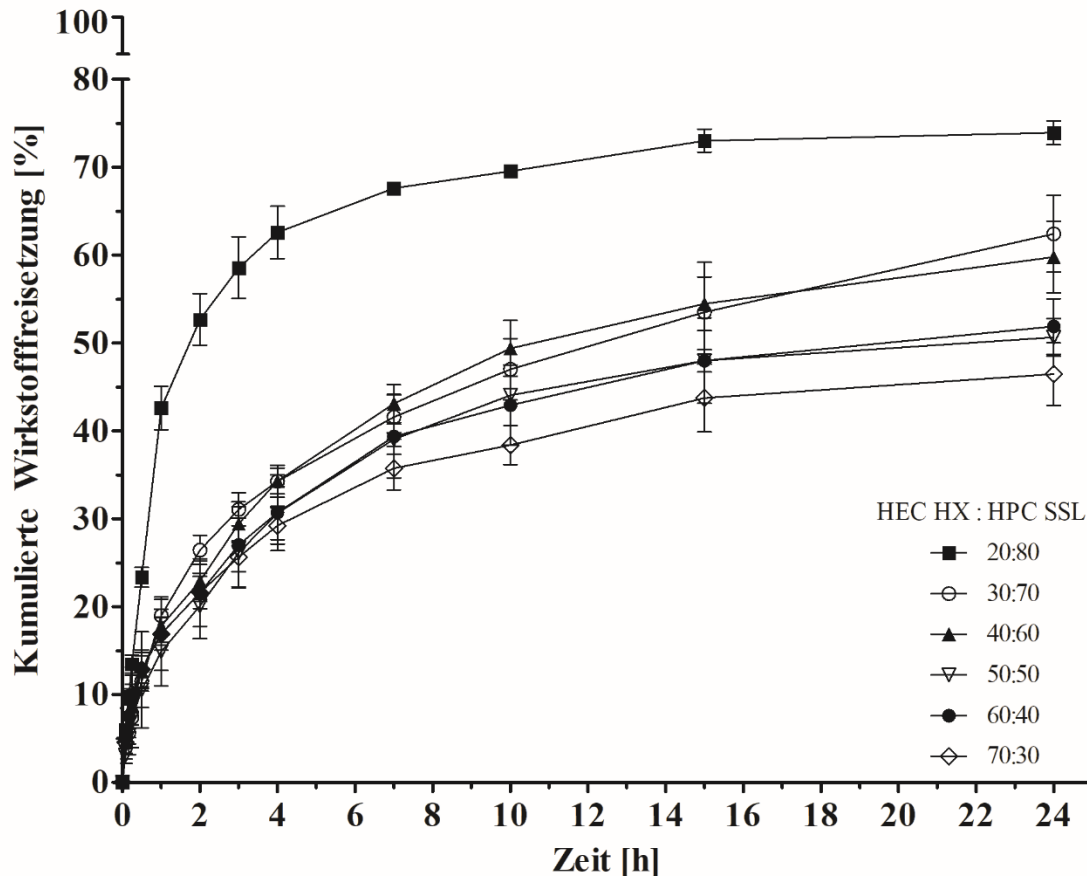


Abbildung 16: Untersuchung zum Freisetzungsverhalten (in Phosphatpuffer (pH 6,8) über 24 h) von Fischsperma DNA (6 % (w/w)) aus extrudierten Polymer-Filamenten mit unterschiedlicher Formulierungszusammensetzung aus Hydroxyethylcellulose HX, Hydroxypropylcellulose SSL und 6 % (w/w) Glycerol.

Der beobachtete Burst-release ist ein verbreitetes Phänomen, und kann unterschiedliche Ursachen besitzen (Huang und Brazel 2001). Im vorliegenden Fall könnte der hydrophile Charakter des GLY dafür sorgen, dass GLY aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit direkt aus der Filamentmatrix ausgewaschen wird, sobald es mit wässriger Lösung in Kontakt kommt. Die entstehenden Poren innerhalb der Matrix und der osmotische Gradient des Wirkstoffs sorgen nun für eine schnelle Freisetzung von DNA aus der Matrix. Weiterhin kann die Fischsperma DNA auch direkt im GLY angereichert sein und wird somit bei Lösung des GLY in Wasser direkt mit freigesetzt. Ähnliche Beobachtungen konnten anhand von EC-Minimatrices mit hydrophilen Weichmachern bereits gemacht werden. Hier wurde die Freisetzungsgeschwindigkeit von Metoprololtartrat durch Erhöhung der

Xanthankonzentration (1 – 20 % (w/w)) gesteigert (Verhoeven et al. 2008). Zusätzlich zum beobachteten Burst-release wurde offensichtlich, dass eine Verschiebung des Polymerverhältnisses zu HPC SSL sowohl die Freisetzungsgeschwindigkeit als auch die maximal freigesetzte Wirkstoffmenge nach 24 h erhöht hat. Ähnliche Beobachtungen konnten anhand von Wachsgranulaten gemacht werden. Der Einsatz und die Erhöhung des HPC SL-Anteils resultierte in einer schnelleren Wirkstofffreisetzung sowie einer Erhöhung der maximal freigesetzten Menge (Miyagawa 1996). Diese Beobachtung kann mit dem großen Mw-Unterschied der Polymere erklärt werden, der wie bereits erwähnt, einen Einfluss auf die Polymerkettenlänge sowie das Löslichkeitsverhalten hat (Ramkissoo-Ganorkar et al. 1999).

Entwicklung von Diclofenac-haltigen Filamenten

Während die thermischen Eigenschaften und die vergleichsweise niedrige Zersetzungstemperatur des DNA-Modellwirkstoffs die Formulierungsentwicklung mit Hydroxyethylcellulose für das FDM herausfordernd gestalteten, ermöglicht der Einsatz von thermisch stabileren Wirkstoffen wie Diclofenac-Natrium eine einfachere Herangehensweise. Die Voruntersuchungen haben gezeigt, dass eine Extrusion der Cellulose-Derivate ohne weitere Hilfsstoffe im Bereich von 120-155 °C möglich ist. Ebenfalls konnte HPC SSL als Reinstofffilament bei 190 °C im 3D-Drucker gedruckt werden. Für Diclofenac-Natrium, dessen Zersetzungstemperatur weit über 200 °C liegt (Fo'ad et al. 2022), sollte somit ein degradationsfreies FDM realisierbar sein.

Um den Einfluss der HEC auf den 3D-Druck (u.a. Drucktemperatur, Feedability, Printability) sowie die fertige Arzneiform (u.a. Freisetzungverhalten, -dauer und -mechanismus) genauer untersuchen zu können wurde nachfolgend auf die Zugabe von traditionellen Weichmachern verzichtet. Auf Basis der Ergebnisse der Voruntersuchungen wurde neben der HEC HX-Variante mit hohem Mw weitere HEC-Varianten (HEC G, HEC M und HEC L) mit niedrigerem Mw untersucht, da ihre Ergebnisse in der HSE-Prozessierbarkeit vielversprechend waren (Kap.: „Extrusion im Zweischnellenextruder“), wenngleich die Ergebnisse in den Bereichen Optik und vor allem Flexibilität noch Optimierungsbedarf hatten, da alle Reinstofffilamente während des 3D-Drucks zerbrochen sind (Kap.: „3D-Druck von Reinstofffilamenten“). Die verschiedenen HEC-Polymere wurden zusätzlich zum Wirkstoff Diclofenac-Natrium (5 % (w/w)) mit 20 % (w/w) HPC SSL aufgrund seiner exzellenten Extrudierbarkeit und erfolgreichen 3D-Druckbarkeit kombiniert, so dass vier Formulierungen mit unterschiedlichen Hauptmatrix-HEC-Polymer weiter untersucht wurden (Tabelle 28).

Tabelle 28: Übersicht der Formulierungszusammensetzung von Diclofenac-haltigen Pulvermischungen zur HSE und anschließendem FDM.

Formulierung (F)	HEC L [% (w/w)]	HEC G [% (w/w)]	HEC M [% (w/w)]	HEC HX [% (w/w)]	HPC SSL [% (w/w)]	Diclofenac-Natrium [% (w/w)]
F-HEC-L	75	-	-	-	20	5
F-HEC-G	-	75	-	-		
F-HEC-M	-	-	75	-		
F-HEC-HX	-	-	-	75		

Untersuchung zum Einfluss von verschiedenen Hydroxyethylcellulose-Varianten auf die Eigenschaften von wirkstoffbeladenen Filamenten

Zur Bestätigung der Zersetzungstemperatur wurde Diclofenac-Natrium zunächst mittels TGA untersucht (Abbildung 17). Die Analyse zeigt, dass Diclofenac-Natrium bei 298 °C anfängt zu degradieren. Eine Extrusion im zu erwartenden Temperaturbereich zwischen 140-155 °C gemäß der Reinstoffextrusion der HEC-Polymere sollte folglich keine Zersetzung verursachen.

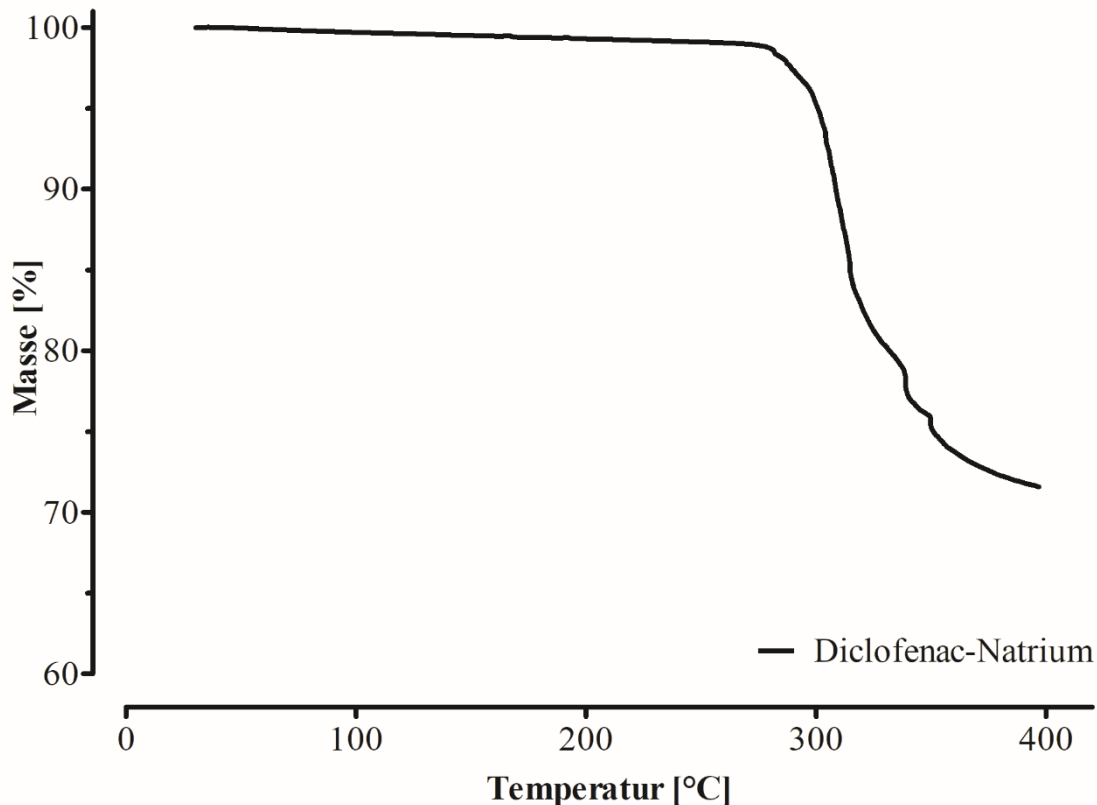


Abbildung 17: Thermogravimetrische Analyse von Diclofenac-Natrium mittels TG 209 F1 Iris (Heizrate 20 K·min⁻¹, Stickstoffdurchfluss 20 ml·min⁻¹, Temperaturbereich 25°C bis 400 °C).

Die Extrusion der Formulierungen zeigte eine gute Extrudierbarkeit. Die T_{ex} lagen bei allen Formulierungen bei 135 °C. Die entstandenen Filamente hatten einen konstanten Durchmesser mit minimaler Abweichung (< 0,05 mm). Das maximale Drehmoment lag für alle Formulierungen im oberen Bereich, wobei hier die Drehzahl entsprechend angepasst wurde, um eine konstante Extrusion zu gewährleisten. F-HEC-L und F-HEC-G konnten mit höchster Drehzahl extrudiert werden, F-HEC-HX mit der geringsten.

Tabelle 29: Ergebnisse der HSE im Zweischnellenextruder für unterschiedliche Diclofenac-haltige Formulierungen.

Formulierung	T_{ex} [°C]	Schneckendrehzahl [rpm]	M [Nm]	\varnothing [cm] n > 150
F-HEC-L	135	25	11	2.90 ± 0.04
F-HEC-G	135	25	12	2.92 ± 0.03
F-HEC-M	135	20	11	2.85 ± 0.02
F-HEC-HX	135	15	12	2.83 ± 0.02

Die Formulierungen eignen sich aufgrund ihrer T_{ex} für die zersetzungsfreie Verarbeitung mit Diclofenac-Natrium. Abhängig von der extrudierten HEC-Variante wurden Unterschiede in maximalem Drehmoment bzw. der Schneckendrehzahl beobachtet. Wenngleich alle Formulierungen gut extrudierbar waren, zeigte sich für HEC-Formulierungen mit vergleichsweise höherem M_w (F-HEC-HX und F-HEC-M) ein höheres Drehmoment als bei den HEC M- und HEC L-Formulierungen. Als Konsequenz musste bei F-HEC-M und F-HEC-HX die Drehzahl reduziert werden, um einen konstanten Extrusionsprozess zu ermöglichen. Die Beobachtung lässt Rückschlüsse auf die Schmelzviskosität zu. Ein höheres M_w sorgt für eine höhere Schmelzviskosität aufgrund der Interaktionen der Polymerketten die bei höherem M_w stärker ausgeprägt sind (Brydson 1999). Gemäß dieser Theorie hat HEC HX wahrscheinlich die höchste Schmelzviskosität. Diese macht es aber nicht weniger geeignet für eine Extrusion von Diclofenac-Natrium.

Mechanische Filament-Eigenschaften

Wie bereits in Kapitel „3D-Druck von Reinstofffilamenten“ beobachtet, konnten die Reinstofffilamente, mit Ausnahme von HPC SSL, nicht adäquat in den Druckkopf geladen werden, ohne zu zerbrechen. Ihre Feedability war trotz positivem Resultat im kategorischen Flexibilitätstest nicht gegeben. Folglich liefert die bisherige kategorische Untersuchung der Filamente zu wenig Informationen, um eine objektive Entscheidung hinsichtlich der Feedability von Filamenten zu ermöglichen. In der Literatur wird die Untersuchung der Biegebeanspruchung der Filamente für die mechanische Untersuchung verwendet. Hierbei sind vor allem die Biegespannung und die max. Auslenkung bis zum Bruch entscheidend (Quodbach et al. 2021). Zur Untersuchung dieser Kennwerte wurde ein 3-Punkt-Biegeverfahren entwickelt und angewendet. Die Filamente wurden anschließend untersucht (n = 5).

F-HEC-L hatte mit $29,40 \pm 1,52$ MPa sowohl die höchste Biegespannung als auch mit $1,54 \pm 0,08$ mm die größte Auslenkung bis zum Bruch (Anhang Tabelle 42). Während F-HEC-HX die niedrigste Biegespannung zeigte ($22,57 \pm 1,40$ MPa), hatte F-HEC-M die kürzeste Distanz bis zum Bruch ($0,75 \pm 0,11$ mm). Zu beobachten war darüber hinaus, dass mit zunehmendem M_w der verwendeten HEC-Variante, die maximale Biegespannung sinkt (Biegespannung: F-HEC-L > F-HEC-G > F-HEC-M > F-HEC-HX). Bei der maximalen Auslenkung konnte kein eindeutiger Trend erkannt werden. Es konnte

sogar ein Anstieg der maximalen Auslenkung bei der F-HEC-HX Formulierung im Vergleich zu F-HEC-G und F-HEC-M beobachtet werden. Die mechanischen Eigenschaften sind von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Hierzu zählen neben dem Grad der Verzweigung, die Kristallinität, die Molekulargewichtsverteilung, die Hygroskopie oder auch die Umgebungstemperatur (Seymour und Carraher 1984; Balani, K., Verma, V., Agarwal, A. and Narayan, R. 2014). Um einige der Faktoren zu minimieren wurden die mechanischen Untersuchungen alle am gleichen Tag durchgeführt, so dass die Umgebungstemperatur und weitere externe Faktoren vergleichbar waren. Nichtsdestotrotz fand die Herstellung der Filamente nicht am gleichen Tag statt, so dass die Filamente unterschiedlich lange Lagerungszeiten (1 – 4 Tage), bei sonst identischer Lagerung hatten, bevor sie getestet wurden. Die hygroskopischen Eigenschaften der Stoffe und die Aufnahme von Wasser, das weichmachende Effekte ausüben kann (Seymour und Carraher 1984) kann somit nicht vollständig ausgeschlossen werden und könnte für länger lagernde Filamente entsprechend etwas höher sein.

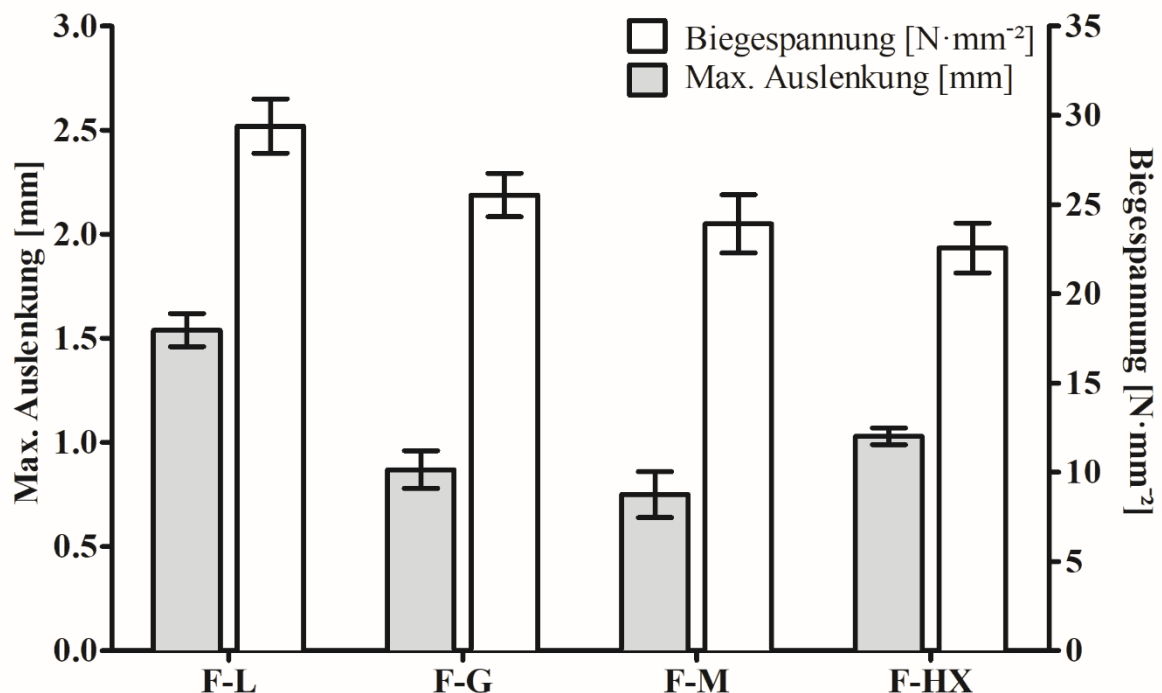


Abbildung 18: Ergebnisse des 3-Punkt-Biegeversuchs zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften extrudierter Diclofenac-Natrium-Filamente. Darstellung der maximalen Auslenkung beim Bruch [mm] und der Biegespannung [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$] ($n = 5$). Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Diclofenac-Gehaltsbestimmung der Filamente

Die Freisetzung eines Wirkstoffs aus der Arzneiform ist Voraussetzung für die nachfolgende Resorption und trägt maßgeblich zum Behandlungserfolg bei. Was allerdings ebenso wichtig ist, ist die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehaltes in den Arzneiformen. Aus diesem Grund wird die Gehaltsbestimmung bereits in den Filamenten, dem Ausgangsstoff des 3D-Drucks bestimmt. Dies ist

notwendig, da so der finale Wirkstoffgehalt der Tablette über die entsprechende Tablettengröße gesteuert werden kann. Ist der Wirkstoff homogen im Filament verteilt, so kann bei konstanten 3D-Druckeinstellungen eine Gehaltsanpassung über die Tablettengröße vorgenommen werden. Je größer die Tablette ist, desto mehr Filament wird zur Herstellung benötigt und somit auch mehr Wirkstoff eingebracht.

In der ursprünglichen Pulvermischung wurde der Wirkstoff mit einem prozentualen Gewichtsanteil von 5 % (w/w) zugegeben. Zur Bestimmung des Wirkstoffgehalts in den Filamenten wurde zunächst die gesamte Wirkstoffmenge (mg) bestimmt und anschließend der prozentuale Gewichtsanteil des Wirkstoffs im untersuchten Filamentstück berechnet (Tabelle 30).

Die Ergebnisse zeigen, dass alle Formulierungen einen minimal höheren prozentualen Gewichtsanteil des Wirkstoffs im Filament im Vergleich zum ursprünglichen Gehalt in der Pulvermischung besitzen. F-HEC-L zeigte die höchste und F-HEC-M die geringste durchschnittliche Abweichung. Die Standardabweichung lag bei F-HEC-L in der Spitze bei $\pm 0,46$ % (w/w), so dass insgesamt von einer homogenen Verteilung im Filament ausgegangen werden kann.

Tabelle 30: Übersicht des gemessenen Wirkstoffgehalts in den Filamenten sowie des daraus resultierenden prozentualen Gewichtsanteils des Wirkstoffs im Filament (Mittelwert \pm Standardabweichung; n = 3).

Formulierung	Filamentgewicht [mg]	Gemessener Wirkstoffgehalt [mg]	Mittelwert des %- Gewichtsanteil des Wirkstoffs im Filament [% (w/w)]
F-HEC-L Filament	350,485	17,99	5,65 \pm 0,46
	347,355	20,78	
	344,005	20,12	
F-HEC-G Filament	367,370	21,09	5,87 \pm 0,11
	361,865	21,36	
	356,950	21,28	
F-HEC-M Filament	333,250	18,78	5,71 \pm 0,07
	332,340	19,04	
	331,725	19,14	
F-HEC-HX Filament	396,355	20,48	5,45 \pm 0,27
	393,685	21,52	
	398,370	22,73	

3D-Druck von Arzneiformen aus Diclofenac-Filamenten

Während die mechanische Analyse nur den Schritt der Feedability des Filaments abdeckt, sind zwei weitere Schritte notwendig, um von Printability eines Filaments zu sprechen: die Materialeextrusion aus der Düse, sowie die Haftung zwischen den einzelnen Schichten des extrudierten Materials. Hierfür wurden Druckversuche mit gleichbleibendem Setup des Druckers (Düsendurchmesser = 0,8 mm, Schichtdicke = 0,3 mm, Druckbetttemperatur = 60 °C) durchgeführt. Ein Filament wurde dann als druckbar angesehen, wenn $\geq 90\%$ (mind. $n = 10$) der Filamente in die gewünschte Arzneiform gedruckt werden konnte. Für den Fall, dass die Feedability eines Filaments nicht gegeben war, wurde ein Support-Filament in Form eines PLA-Filaments als eine Art Kolben genutzt, der ein kurzes Stück des zu verdruckenden Filaments durch den Bowden-tube in den Druckkopf schiebt.

Alle Filamente konnten mit $\geq 90\%$ in die gewünschte Arzneiform gedruckt werden. In Abbildung 19 sind beispielhaft Druckergebnisse der F-HEC.HX Formulierung gezeigt. Eine generelle Printability war für alle vier Formulierungen gegeben, unabhängig davon, ob ein Support-Filament genutzt wurde oder nicht. Die Feedability lag hingegen nur bei der Formulierung F-HEC-L vor, alle weiteren Formulierungen benötigten das Support-Filament. Hinsichtlich der Druckparameter zeigten die Formulierungen hohe Ähnlichkeit. Die Drucktemperatur lag zwischen 195 °C (F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX) und 200 °C (F-HEC-L). Die Druckgeschwindigkeit zwischen 25 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (F-HEC-L) und 35 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX).

Tabelle 31: 3D-Druckparameter zur Herstellung von 3D-gedruckten Arzneiformen aus vier unterschiedlichen cellulose-basierten Filament-Formulierungen (75 % (w/w) HEC L, G, M oder HX mit 20 % (w/w) HPC SSL und 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) ($n=10$). F-HEC-L = Formulierung mit HEC L, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX.

Formulierung	F-HEC-L	F-HEC-G	F-HEC-M	F-HEC-HX
Düsendurchmesser [mm]	0,8			
Drucktemperatur [°C]	200	195	195	195
Druckbetttemperatur [°C]	60			
Druckgeschwindigkeit [$\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$]	25	35	35	35
Schichtdicke [mm]	0,3			
Feedability	✓	✗	✗	✗
Printability	✓	✓	✓	✓

Für einen erfolgreichen 3D-Druck sind Steifheit und Brüchigkeit der Filamente von entscheidender Bedeutung (Gottschalk et al. 2021; Zhang et al. 2017). Sind die Filamente zu steif und brüchig, so wird

ein Transport in den Druckkopf erschwert. Im vorliegenden Fall besitzt lediglich das F-HEC-L Filament eine ausreichende Flexibilität bei geringer Brüchigkeit, um effektiv vom Feeder in den Druckkopf gefördert zu werden. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt nun die Ergebnisse der mechanischen Untersuchungen (Kap.: „Mechanische Filament-Eigenschaften“), so zeigt sich, dass F-HEC-L dort die höchsten Werte für die Auslenkung und Biegespannung besitzt. Die anderen Formulierungen besitzen deutlich niedrigere Werte und zerbrechen ohne die Zuhilfenahme des Supportfilaments im Feeder oder im Bowden Tube. Die Ergebnisse decken sich mit weiteren Publikationen, die einen gewissen Grenzwert hinsichtlich Auslenkung und Biegespannung beobachtet haben, den Filamente überschreiten müssen, um feedable zu sein (Gottschalk et al. 2021; Korte und Quodbach 2018; Zhang et al. 2017; Đuranović et al. 2021). Eine Studie hat dabei die publizierten Werte analysiert (Quodbach et al. 2021). Filamente die eine max. Auslenkung von $> 1,0 - 1,5$ mm und eine Biegespannung von $> 28,82 - 30,63$ MPa besaßen, konnten erfolgreich in den Druckkopf geführt und gedruckt werden. Setzt man diese Grenzwerte hier an, so zeigt sich, dass lediglich die Formulierung F-HEC-L, die als einzige ohne Support-Filament druckbar war, beide Bedingungen erfüllt. Die restlichen Formulierungen erfüllten die Bedingungen nicht. Neben der Nutzung des Support-Filaments für diese Formulierungen, wäre auch die Verwendung eines direct-drive Feeders denkbar, da dieser direkt über dem Druckkopf sitzt und somit das Filament weniger Biegebeanspruchung erfährt. Die Nutzung einer kleineren Düse (0,4 mm) führte, womöglich aufgrund von zu hohen Schmelzviskositäten (Zhang et al. 2017), zu konstantem Verblocken der Düse. Eine weitere Erhöhung der Drucktemperatur brachte keine weiteren Verbesserungen hinsichtlich der Printability, wohingegen eine Senkung der Temperatur zu einer erhöhten Abbruchrate aufgrund von Düsen-Verblockung führte.



Abbildung 19: Beispielbilder von 3D-gedruckten Tabletten (\varnothing : 10 mm, Höhe: 5 mm) bestehend aus einer ternären Mischung aus Hydroxyethylcellulose HX, Hydroxypropylcellulose SLL und Diclofenac-Natrium (F-HEC-HX). (Drucktemperatur: 195 °C, Druckbetttemperatur: 60 °C, Druckgeschwindigkeit: $35 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$, Schichtdicke: 0,3 mm).

Charakterisierung der 3D-gedruckten Arzneiformen

Die Beurteilung der Masse und Friabilität der 3D-gedruckten Arzneiformen erfolgte in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur. 10.0, Kapitel 2.9.5 bzw. 2.9.7) und zeigte für die Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen ähnliche und die Friabilität ein komplett identisches Ergebnis für alle Formulierungen.

Die Tabletten zeigten ein durchschnittliches Gesamtgewicht zwischen 347,85 (F-HEC-HX) – 360,58 mg (F-HEC-M). Die F-HEC-L Formulierung hatte mit $\pm 1,4$ % die geringste Standardabweichung. F-HEC-G besaß mit $\pm 3,5$ % die höchste Standardabweichung. Bezogen auf die Prüfung der Gleichförmigkeit der Masse bei einzeldosierten Arzneiformen mit einer Durchschnittsmasse > 250 mg zeigten F-HEC-G in zwei bzw. F-HEC-HX in einer von zehn Arzneiformen eine Abweichung von > 5 % der Durchschnittsmasse (F-HEC-G: 5,26 % und 5,40 %; F-HEC-HX: 7,45 %). F-HEC-L und F-HEC-M hatten keine Abweichungen mit > 5 %. Da die Auswertung in Anlehnung an Ph. Eur. 10.0, Kapitel 2.9.5 erfolgte jedoch keine $n = 20$ Arzneiformen getestet wurden, kann auch nur eine Tendenz zur Gleichförmigkeit gegeben werden. Extrapoliert auf $n = 20$ wären die Formulierungen F-HEC-L, F-HEC-M und F-HEC-HX wohl gleichförmig, wohingegen F-HEC-G wahrscheinlich keine Gleichförmigkeit besäße. Nichtsdestotrotz geben die Ergebnisse einen Hinweis darauf, dass der 3D-Druck reproduzierbare Druckvorgänge und Arzneiformen liefern kann.

Dies wird auch durch die geringen Abweichungen der Tablettengeometrien (Tabelle 32) gezeigt. Hierbei liegen die Tabletten beim Durchmesser (Soll: 10 mm) maximal durchschnittlich 0,33 mm über dem vorgegebenen Durchmesser und besitzen mit F-HEC-G eine geringe maximale Standardabweichung von $\pm 0,06$ mm. Gleiches gilt für die Tablettenhöhe (Soll: 5 mm) die mit einer maximalen Abweichung von $\pm 0,03$ mm unterhalb (F-HEC-G) des vorgegebenen Höhenwertes liegen. F-HEC-G besitzt hier ebenfalls die höchste Standardabweichung ($\pm 0,07$ mm). Die detaillierten Ergebnisse jeder untersuchten Tablette findet sich im Anhang (Tabelle 36-39).

Die Friabilitätsuntersuchungen zeigten für alle Formulierungen das gleiche Ergebnis. Kein Abrieb der Tabletten wurde beobachtet, dementsprechend lag der Masseverlust bei 0 %.

Tabelle 32: Ergebnisse der Tablettencharakterisierung der vier 3D-gedruckten Arzneiformen.

Mittelwert \pm Standardabweichung (n=10).

Formulierung	F-HEC-L	F-HEC-G	F-HEC-M	F-HEC-HX
Tablettenmasse [mg]	358,37 \pm 5,07	354,54 \pm 12,42	360,58 \pm 9,44	347,85 \pm 11,16
Tablettendurchmesser [mm]	10,33 \pm 0,04	10,33 \pm 0,06	10,28 \pm 0,04	10,32 \pm 0,04
Tablettenhöhe [mm]	5,01 \pm 0,03	4,97 \pm 0,07	5,00 \pm 0,02	4,97 \pm 0,02
Friabilität [%]	0	0	0	0

Der 3D-Druck hat eine Vielzahl an Einstellungsmöglichkeiten, die alle Einflüsse auf das Druckergebnis haben. Die Unterschiede in der Masse sowie die leicht vergrößerten Durchmesser der Tabletten können von Unterschieden in der Schmelzviskosität oder den Polymereigenschaften stammen. In der Slicer-Software wurden die Druck-Voreinstellungen für PLA, dem gängigsten Filament im 3D-Druck, genutzt und lediglich die entsprechenden Werte für die Drucktemperatur, -geschwindigkeit und Schichtdicke auf die jeweilige Formulierung angepasst. Die weiteren Druckeinstellungen sind entsprechend für PLA optimiert. Diese Einstellungen konnten zwar einen erfolgreichen und robusten 3D-Druck der selbst entwickelten Filamente ermöglichen, sorgten aber auch für leichte Abweichungen in der Geometrie und der Masse. Diese könnten aber durch eine Anpassung der Druckeinstellungen über die gängigen Temperatur- und Geschwindigkeitseinstellungen hinaus weiter optimiert werden, sofern die entsprechenden Zielwerte hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse und oder des Gehaltes nicht erreicht werden.

Die Ergebnisse der Friabilitätsuntersuchungen decken sich mit Ergebnissen aus anderen Studien bei denen ebenfalls kein Masseverlust festgestellt wurde (Goyanes et al. 2015; Fuenmayor et al. 2018). Da die Tabletten nicht mehr als gepresste Pulver vorliegen, sondern bereits miteinander verschmolzen sind, besitzen sie eine höhere Resistenz gegen Abrieb.

Wirkstoff- und Hilfsstoffcharakterisierung innerhalb der gedruckten Arzneiform

Die Solid-State oder auch Festkörperanalyse als ein wichtiger Bestandteil zur Untersuchung der dreidimensionalen Struktur von Arznei- oder Hilfsstoffen dient in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung des Wirkstoffs Diclofenac-Natrium in der 3D-gedruckten Tablette. Da amorph vorliegende Wirkstoffe eine bessere Löslichkeit besitzen als kristalline, wurde im Hinblick auf die spätere Freisetzung untersuchen der Zustand des Wirkstoffs vor und nach dem 3D-Druck mittels XRD und DSC untersucht.

Die XRD-Untersuchungen der Reinstoffe (Abbildung 20) zeigten mit Ausnahme von Diclofenac-Natrium, dass alle genutzt Hilfsstoffe (HEC-Varianten und HPC SSL) keine charakteristischen Peaks haben. Der Verlauf ist bei den Hilfsstoffen sehr ähnlich und ist geprägt von einem sehr breiten Peak mit einem Maximum bei knapp 21° bzw. zwei (HPC SSL) sehr breiten Peaks mit Maxima bei 9° und 20° . Diclofenac-Natrium hingegen besitzt in seiner reinen Form ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster (Abbildung 20) mit einer Vielzahl an markanten Peaks (Tabelle 33).

Tabelle 33: Diffraktogramm-Peaks des Reinstoffes Diclofenac-Natrium (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).

2Theta (°)-Peak
6,83
8,68
11,36
15,36
17,32
23,64
27,16
28,00

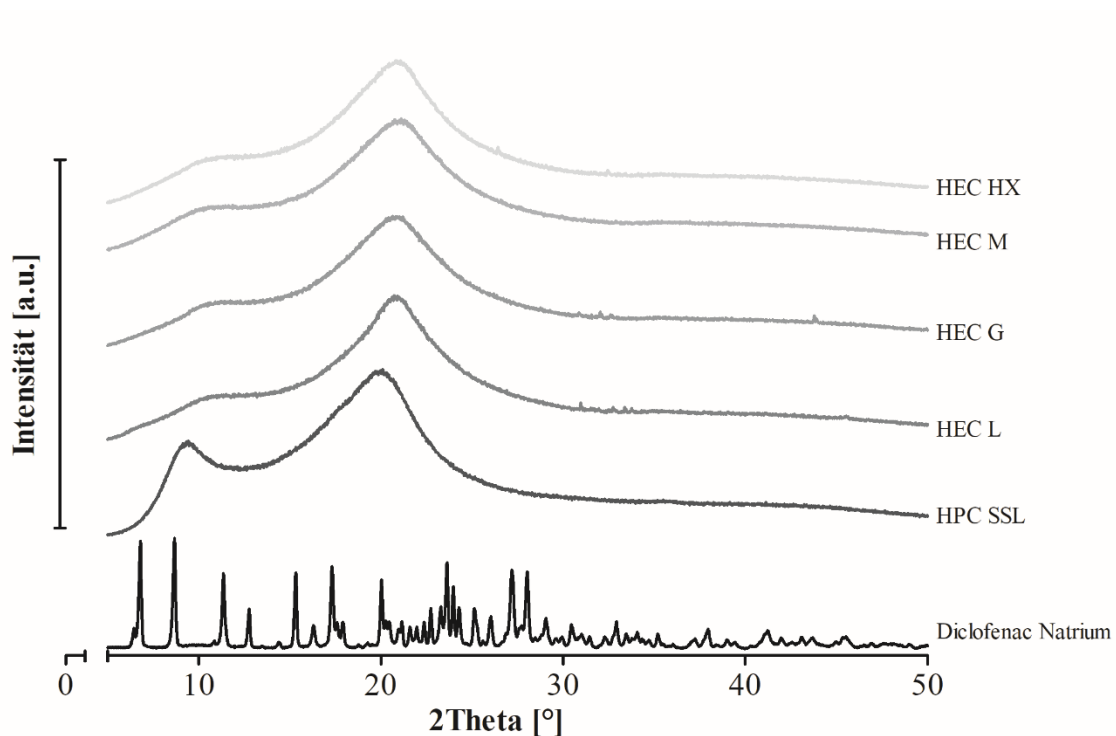


Abbildung 20: Diffraktogramm verschiedener Cellulose-Derivate (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).

Die breiten Reflexe der Hilfsstoffe deuten auf keine stark ausgeprägte Fernordnung innerhalb des Polymers und somit keiner zugrundeliegenden Kristallstruktur hin. Es handelt sich folglich um amorphe Feststoffe.

Die Peaks des Wirkstoffs hingegen belegen die kristalline Form des Reinstoffs und werden von den DSC-Untersuchungen in Form eines Schmelzpeaks bei $T_m = 297 \text{ °C}$ bestätigt (Abbildung 25).

Die XRD-Untersuchung der physikalischen Pulvermischungen (Abbildung 21) der einzelnen Formulierungen zeigen gut erkennbare Diclofenac-Peaks gepaart mit den charakteristischen Verläufen der Matrixpolymere. Die relative Intensität der Diclofenac-Peaks wird aufgrund der vergleichsweise hohen Intensität der Hilfsstoff-Peaks, sowie der geringeren relativen Menge an Wirkstoff in der Mischung im Vergleich zur Reinstoffuntersuchung etwas abgeschwächt. Eine Identifizierung des Diclofenacs innerhalb der Pulverprobe ist zweifelsfrei möglich, so dass der Wirkstoff in der gedruckten Probe ebenfalls identifizierbar sein sollte.

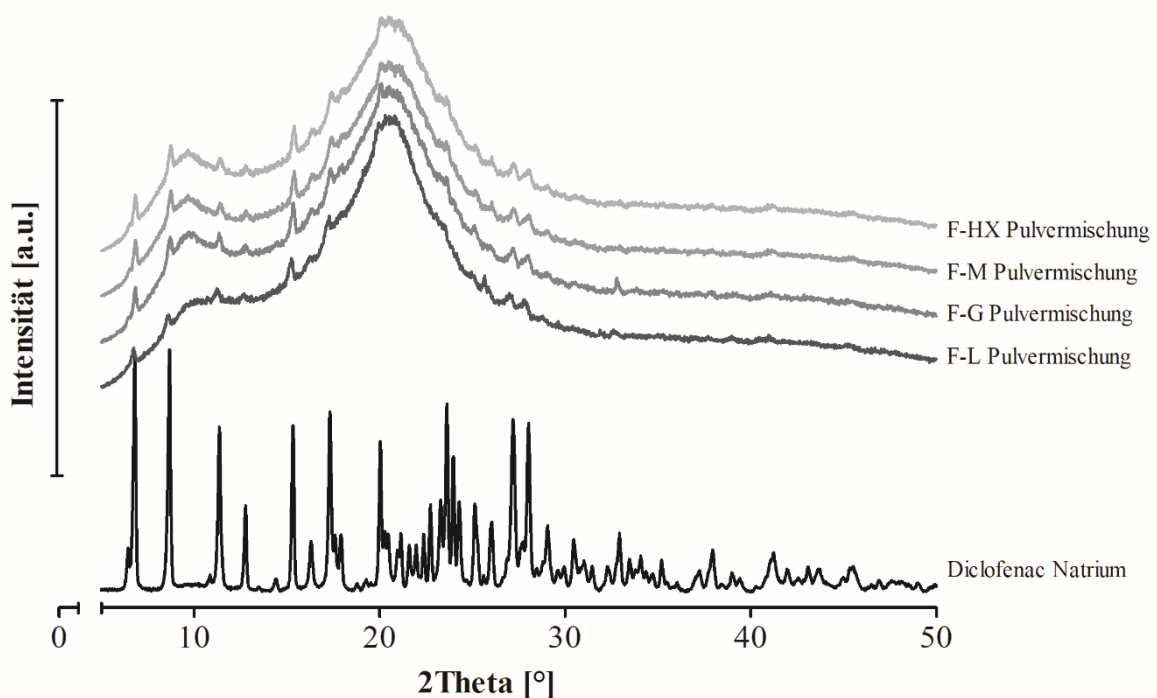


Abbildung 21: Diffraktogramm der Pulvermischungen der entwickelten Formulierungen bestehend aus einer HEC-Variante (75 % (w/w)), HPC SSL (20 % (w/w)) und Diclofenac-Natrium (5 % (w/w)) (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).

Die 3D-gedruckten Formulierungen (hier: eine Scheibe, Abbildung 22) besitzen bis auf zwei Ausnahmen (Abbildung 23) ausschließlich breite Hilfsstoff- und keine charakteristischen Diclofenac-Peaks. Während bei den gedruckten Formulierungen F-HEC-HX und F-HEC-M nur die Verläufe der Matrixpolymere erkennbar sind zeigen die F-HEC-L und F-HEC-G Formulierungen zusätzlich zu den breiten Hilfsstoff-Peaks zwei weitere kleine Peaks (F-HEC-L: 2Theta = 26.10°, 31.87°, F-HEC-G: 2Theta = 23.17°, 31.08°).

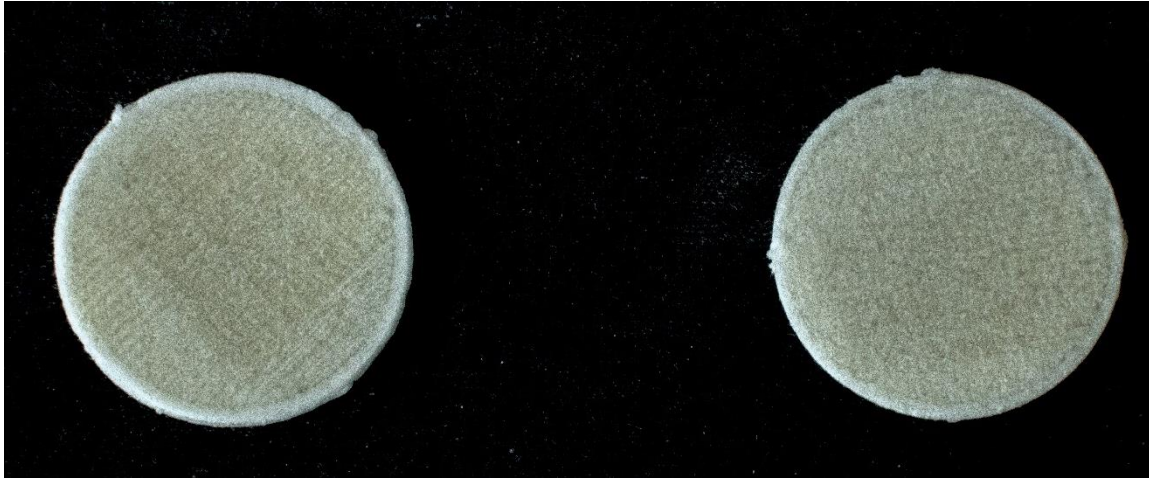


Abbildung 22: Beispielbilder von 3D-gedruckten Scheiben (Ø 25 mm, Höhe 1 mm) zur Untersuchung der Festkörperanalyse mittels XRD.

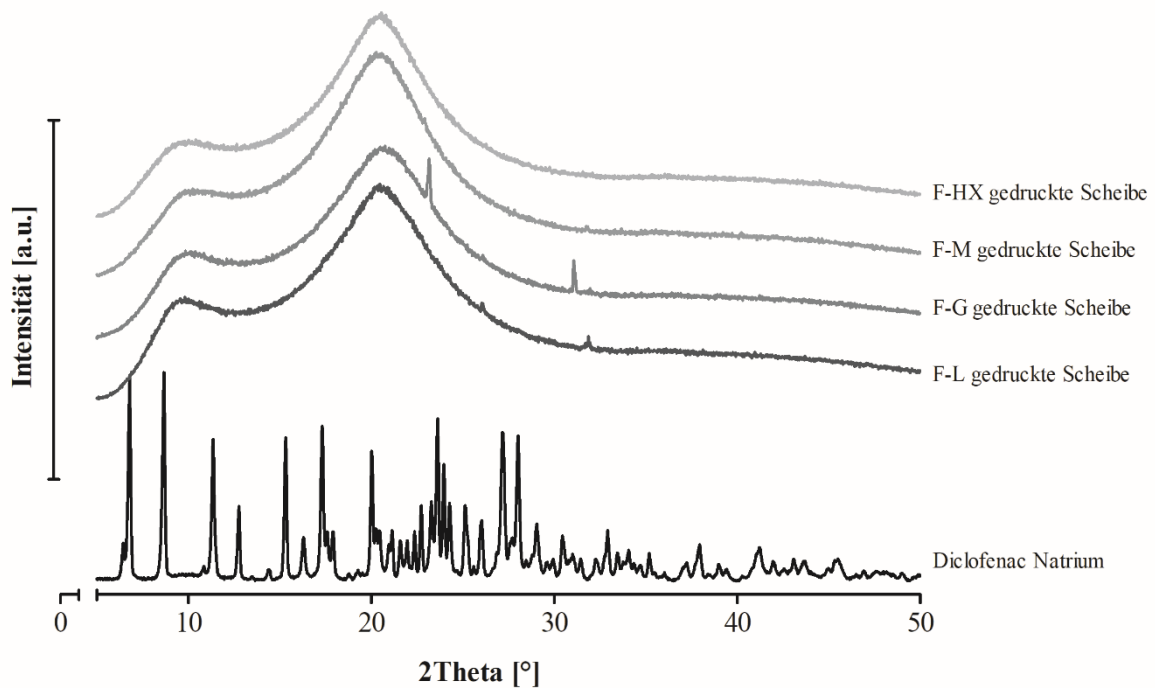


Abbildung 23: Diffraktogramm der in Scheibenform gedruckten Formulierungen bestehend aus einer HEC-Variante (75 % (w/w)), HPC SSL (20 % (w/w)) und Diclofenac-Natrium (5 % (w/w)) (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).

Die auftretenden Peaks lassen auf eine eventuelle Teilkristallinität des Wirkstoffs schließen. Ein sehr schwach ausgeprägter endothermer Effekt der F-HEC-G DSC-Messung (Abbildung 25) untermauert die Beobachtung. Wenngleich die XRD-Peaks der Formulierungen nicht deckungsgleich mit den Peaks des Reinstoffes sind, könnten sie von polymorphen Formen des Diclofenacs stammen. Diclofenac besitzt mindestens drei unterschiedliche polymorphe Zustände: HD 1 und HD 2 als monokline Formen (Castellari und Ottani 1997) sowie HD 3 als orthorhombische Form (Jaiboon et al. 2001). Der

Polymorphismus von Wirkstoffen kann die Performance des Wirkstoffs v.a. bei oraler Applikation deutlich beeinflussen. Unterschiedliche polymorphe Formen können sich u.a. in ihrer molekularen Anordnung voneinander unterscheiden. Diese Veränderung kann entscheidenden Einfluss auf Parameter wie Freisetzungsrates und Bioverfügbarkeit haben und ist bei der Arzneimittelentwicklung von großer Bedeutung (Shi et al. 2022). Die Nutzung von Raman Spektroskopie oder Hot-Stage Mikroskopie, bei der eine DSC und gleichzeitige optische Betrachtung kombiniert werden, könnte im vorliegenden Fall weitere Erkenntnisse zum möglichen Polymorphismus bringen. Jedoch erfordert der Nachweis solcher Formen noch tiefgreifendere Analysen, die im Rahmen der Arbeit nicht mehr durchgeführt werden konnten.

Die Diffraktogramme der F-HEC-M und F-HEC-HX-Formulierungen (Abbildung 23) deuten darauf hin, dass der Wirkstoff amorph vorliegt. Die DSC-Untersuchungen (Abbildung 25) geben darüber hinaus keine Hinweise auf Schmelzvorgänge in der Probe und unterstützen die Vermutung.

Im vorliegenden Fall zeigt der Wirkstoff nach dem 3D-Druck in den Matrixpolymeren mit höherem Mw keine Kristallinität. Wie in anderen Studien beschrieben (Mohapatra et al. 2017) sind Polymere, je nach Mw in der Lage andere Stoffe in der amorphen Form zu stabilisieren. Dies lässt sich auf die höhere Viskosität in Schmelze zurückführen, die für niedrigere Molekülmobilität innerhalb der Schmelze sorgt. Diese eingeschränkte Mobilität verhindert das Kristallisieren oder Rekrystallisieren vormaliger kristalliner Stoffe, wie im vorliegenden Fall. Diese Beobachtung kann für weiterführende 3D-Druckuntersuchungen von großer Bedeutung sein. Gerade hinsichtlich der schlechten Löslichkeit vieler neuer Wirkstoffe und der resultierenden Forschung an löslichkeitsfördernden Darreichungsformen (z.B. ASDs) oder Herstellverfahren scheint der 3D-Druck vielversprechende Möglichkeiten zu bieten, da er, wie im vorliegenden Fall angedeutet, Wirkstoffe in seine amorphe Form überführen kann und somit potenziell die Löslichkeit und somit das Freisetzungsverhalten aus der Arzneiform verbessert werden kann.

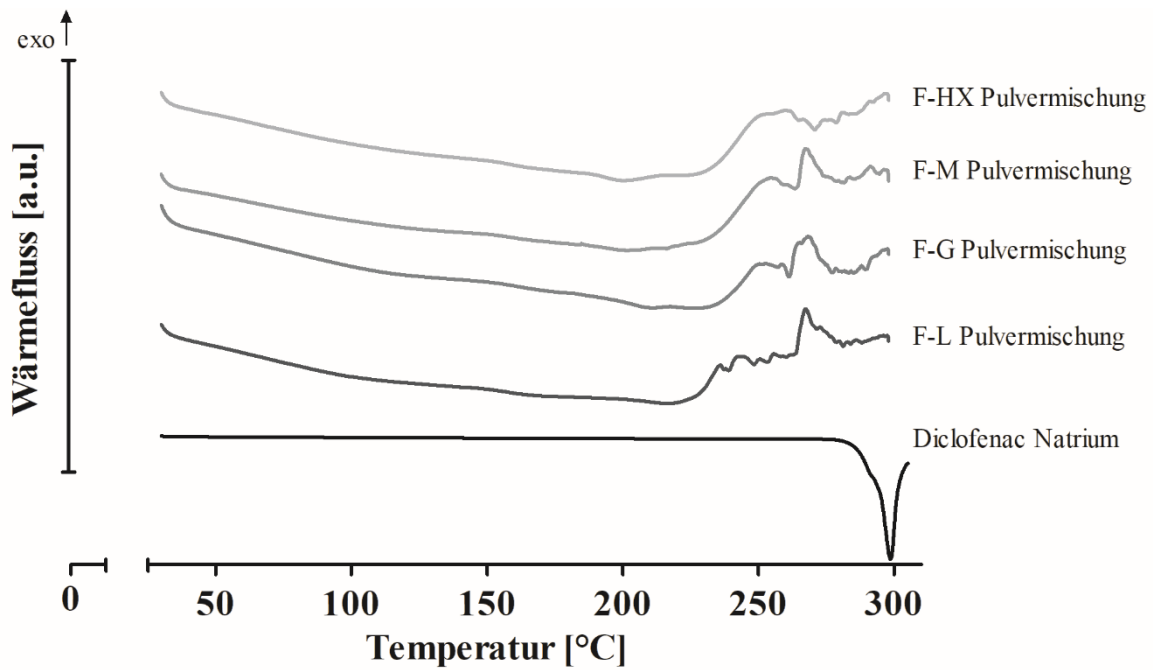


Abbildung 24: DSC-Kurven von Diclofenac-Natrium und wirkstoffhaltigen Pulvermischungen (75 % (w/w) HEC-Variante, 20 % (w/w) HPC SSL, 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) mit unterschiedlicher HEC-Variante (F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-L = Formulierung mit HEC L) zur Bestimmung thermischer Effekte (Heizrate 60 K·min⁻¹, Stickstoffdurchfluss 40 ml·min⁻¹, Temperaturbereich 25°C bis 310°C).

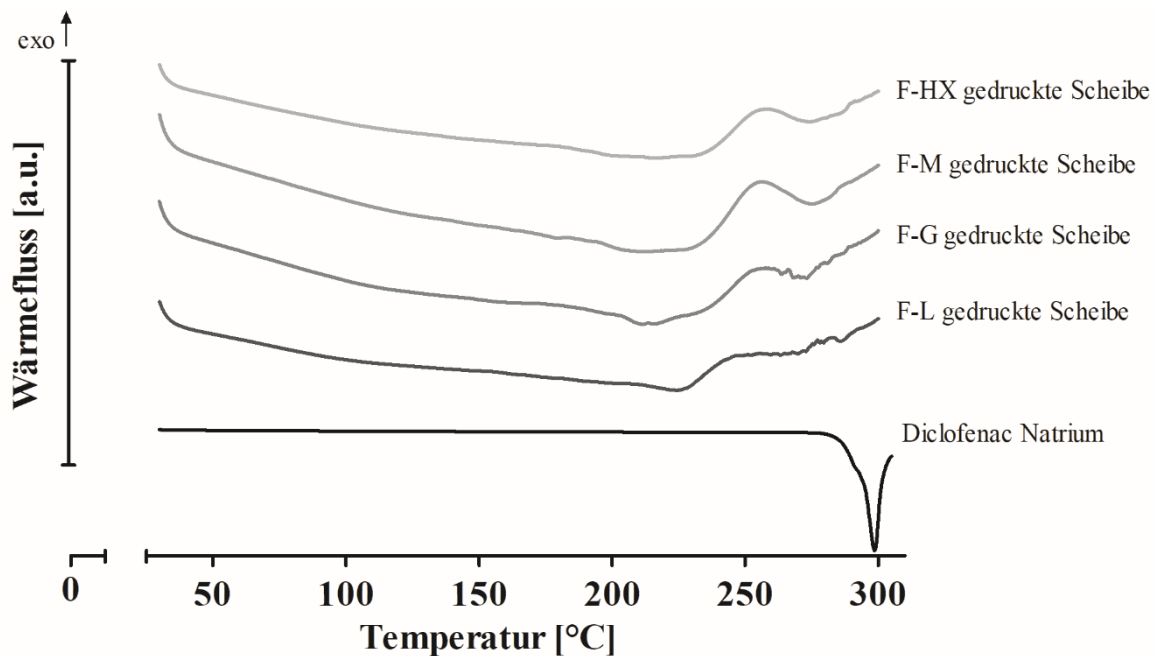


Abbildung 25: DSC-Kurven von Diclofenac-Natrium und wirkstoffhaltigen 3D-gedruckten Scheiben (75 % (w/w) HEC-Variante, 20 % (w/w) HPC SSL, 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) mit unterschiedlicher HEC-Variante (F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-L = Formulierung mit HEC L) zur Bestimmung thermischer Effekte (Heizrate 60 K·min⁻¹, Stickstoffdurchfluss 40 ml·min⁻¹, Temperaturbereich 25°C bis 310°C).

Diclofenac-Freisetzungsuntersuchungen aus 3D-gedruckten Tabletten

Im Vergleich zur Nutzung von DNA als Modellersatzwirkstoff war der 3D-Druck von Tabletten mit Diclofenac-Natriumsalz aufgrund der deutlich höheren Wirkstoff-Zersetzungstemperatur erfolgreich. Zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens des Wirkstoffs aus der Tablette in Abhängigkeit der verwendeten HEC-Polymervariante als Hauptbestandteil der Formulierung wurde hier ebenfalls die Wirkstoff-Dissolution analysiert.

Die Freisetzung von Diclofenac-Natrium in Phosphatpuffer fand zunächst über 24 h statt (Abbildung 26 und Anhang Tabelle 43-44). Die Formulierung mit HEC L (F-HEC-L), welches das niedrigste Mw aller HEC-Polymere besitzt (90 kDa), zeigte die schnellste Freisetzung von allen vier Formulierungen. Ein Drittel ($33,15 \pm 1,36 \%$) des Wirkstoffs war nach 2 h und bereits über die Hälfte nach 4 h ($57,07 \pm 1,88 \%$) freigesetzt. Die gesamte Freisetzungsdauer bis zur vollständigen Freisetzung des Wirkstoffs dauerte 10 h. Im Vergleich dazu, war ein Drittel ($35,79 \pm 0,91 \%$) des Wirkstoffs bei der F-HEC-G Formulierung (zweitniedrigstes HEC-Mw, 300 kDa) erst nach knapp 6 h und die Hälfte nach 10 h freigesetzt. Die vollständige Freisetzung konnte innerhalb der Versuchsdauer von 24 h nicht erreicht werden. Nach 24 h waren hier $81,99 \pm 1,17 \%$ freigesetzt. Die Arzneiformen F-HEC-M (zweithöchstes HEC-Mw, 720 kDa) und F-HEC-HX (höchstes HEC-Mw, 1000 kDa) zeigten einen nahezu identischen Freisetzungsverlauf. Nach 4 h hatten beide eine Freisetzung von $20,70 \pm 2,58 \%$ (F-HEC-M) bzw. $20,68 \pm 0,33 \%$ (F-HEC-HX). Die Hälfte wurde bei F-HEC-M bzw. F-HEC-HX nach 14 h ($49,60 \pm 3,07 \%$ bzw. $49,57 \pm 2,41 \%$) freigesetzt. Auch hier wurde nach 24 h keine vollständige Freisetzung erreicht. F-HEC-M hatte zu diesem Zeitpunkt $68,61 \pm 1,78 \%$ und F-HEC-HX $69,02 \pm 0,29 \%$ freigesetzt. Die Tabletten waren nach 24 h, abgesehen von der F-HEC-L Arzneiform noch nicht vollständig aufgelöst. Die Bestimmung der finalen Konzentration erfolgte nach vollständigem Auflösen der Reste und betrug für F-HEC-G ($100,00 \pm 1,35 \%$), F-HEC-M ($98,12 \pm 1,94 \%$) und F-HEC-HX ($97,00 \pm 0,56 \%$) nahezu 100 %.

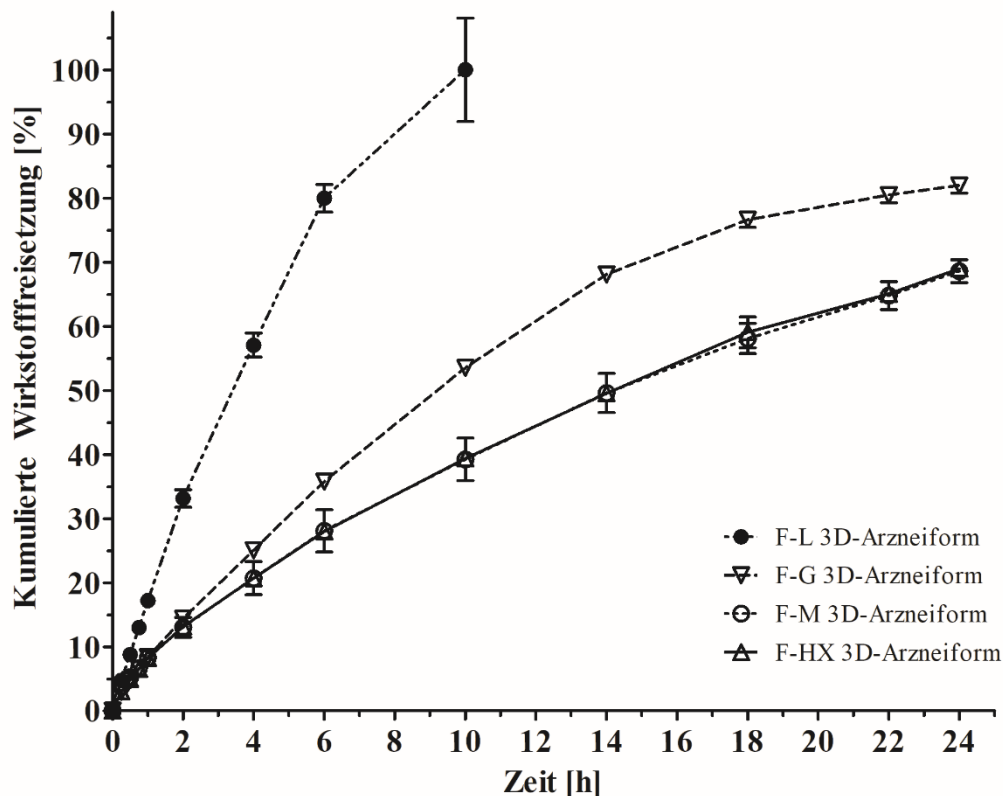


Abbildung 26: Kumulierte Wirkstofffreisetzung von Diclofenac-Natrium aus 3D-gedruckten Arzneiformen in Phosphatpuffer pH 6,8 über 24 h. Untersuchungen von vier verschiedenen cellulosebasierten Formulierungen (F-HEC-L, F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX) bestehend aus 75 % (w/w) Hydroxyethylcellulose-Polymervariante L, G, M oder HX, 20 % (w/w) Hydroxypropylcellulose SSL und 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium. Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben (n = 3).

Es wird deutlich, dass die Formulierung F-HEC-L, die mit HEC L das Polymer mit dem geringsten Mw besitzt, die schnellste Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht. Dies deckt sich mit den zuvor gemachten Beobachtungen zum Zerfallsverhalten. Hier zeigte sich eine molekulargewichtsabhängige Zerfallsdauer, wobei HEC L den schnellsten Zerfall aller HEC-Polymeren zeigte. Da der HPC SSL-Anteil in allen vier Formulierungen identisch ist, hat somit das HEC-Polymer maßgeblichen Einfluss auf die Freisetzungsdauer. Das Mw und damit auch die Kettenlänge der Polymere beeinflussen die Polymermobilität und hat wie bereits beschrieben Einfluss auf die Polymer-Lösemittel Interaktion und folglich auf die Freisetzungsrate. Auffällig in den Ergebnissen war der nahezu identische Verlauf der F-HEC-M und F-HEC-HX Freisetzungen. Obwohl sich das Mw der beiden Hauptmatrixpolymere HEC M (720 kDa) und HEC HX (1000 kDa) deutlich unterscheidet, sind keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Freisetzungsrates erkennbar. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es einen Grenzwert hinsichtlich des Mw gibt ab dem eine weitere Erhöhung des Mw keine Auswirkungen mehr auf die Freisetzungsrates besitzt. Diese Beobachtung konnte bereits in anderen Studien gemacht werden (Omelczuk und McGinity 1992; Cantin et al. 2016). Hierbei fiel den Forschern auf, dass das Volumen des hergestellten Polymer-Extrudats bei Kontakt mit Flüssigkeit im Zuge des Quellvorgangs, ab einem bestimmten Mw des

Polymers nur noch vernachlässigbar zunahm (Cantin et al. 2016). Das Quell- bzw. Zerfallsverhalten scheint somit begrenzt zu sein und könnte im Hinblick auf die Formulierungsentwicklung zukünftiger HEC-basierter 3D-gedruckter Arzneiformen die Auswahl an geeigneten Hilfsstoffen vereinfachen, da wie hier zu sehen, identische Freisetzungverhalten erreichbar sind.

Freisetzungsmechanismen der 3D-gedruckten Arzneiformen

Neben dem eigentlichen Freisetzungsprofil ist auch der zugrundeliegende Freisetzungsmechanismus wichtig, um kontrollierte Freisetzungssysteme zu entwickeln. Anhand der vorliegenden Freisetzungsdaten ($n = 3$) wurden verschiedene mathematische Modelle genutzt, um den zugrundeliegenden Freisetzungsmechanismus der einzelnen Formulierungen genauer zu beschreiben.

Die Ergebnisse zeigen (Tabelle 34), dass das entwickelte mathematische Modell von Korsmeyer-Peppas für alle Formulierungen das größte korrigierte R^2 besitzt. Betrachtet man die Werte k und n der Gleichung genauer, wobei k für die Geschwindigkeit und n für den entsprechenden Freisetzungsmechanismus steht (Ritger und Peppas 1987), dann zeigt sich für k , dass F-HEC-L den höchsten k -Wert und somit die schnellste Freisetzung besitzt. Hinsichtlich des n -Wertes zeigt sich für F-HEC-L ebenfalls der höchste und für F-HEC-HX der niedrigste Wert.

Tabelle 34: Übersicht der untersuchten mathematischen Freisetzungsmodelle zur Analyse des Freisetzungsmechanismus von Diclofenac-Natrium aus 3D-gedruckten Arzneiformen (F-HEC-L, F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX) über 24 h in Phosphatpuffer (pH 6,8) inklusive der Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Model	Statistik	F-HEC-L	F-HEC-G	F-HEC-M	F-HEC-HX
Nullte Ordnung	kor. R^2	0,938	0,926	0,942	0,945
Erste Ordnung	kor. R^2	0,784	0,988	0,983	0,981
Higuchi	kor. R^2	0,930	0,964	0,976	0,974
Korsmeyer-Peppas	kor. R^2	0,996	0,999	0,999	0,999
	k	0,485	0,270	0,479	0,359
	n	0,866	0,790	0,655	0,683

Der n -Wert, auch Diffusionsexponent genannt, beschreibt nach Korsmeyer-Peppas die Freisetzung bzw. den Mechanismus der Freisetzung aus quellbaren kontrollierten System (Ritger und Peppas 1987). Für zylindrische Geometrien spricht ein Wert von $n = 0,45$ für eine diffusionsgesteuerte Freisetzung während ein Wert von $0,45 < n < 0,89$ für einen anormalen Transport spricht. Hier ist die Wirkstofffreisetzung durch eine Kombination von Diffusion und Quellen/Erosion der Matrix gesteuert. Im Vergleich dazu zeigt ein Wert von $n = 0,89$ einen weiteren nicht-Fickschen Transportmechanismus bei dem die Freisetzungsrates nahezu konstant ist und einer Freisetzung nullter Ordnung gleicht. Hauptsächlich sind hier das Quellen des Polymers bzw. die Entspannung der Polymerketten für die Freisetzung verantwortlich (Ritger und Peppas 1987). Entsprechend den erhaltenen Werten für n ist der

Freisetzungsmechanismus der Formulierungen hauptsächlich durch das Quellen und die Polymererosion gesteuert. HEC als Hauptbestandteil zeigte in anderen Studien ein identisches Verhalten (Sinha Roy und Rohera 2002). Im Vergleich zu HPC konnte für HEC eine erhöhte Wasseraufnahme so wie verstärktes Quell- und Erosionsverhalten beobachtet werden. Ebenso wurde eine nicht-ficksche anormale Freisetzung beobachtet, was die vorliegenden Ergebnisse bestätigen. Insgesamt konnte mit zunehmendem Mw der HEC-Matrixpolymere eine Veränderung des Freisetzungsmechanismus der Arzneiform beobachtet werden. Bei niedrigerem Mw (F-HEC-L und F-HEC-G) wurden höhere n -Werte ermittelt, die für einen stärkeren Einfluss von Polymererosion sprechen. Dies wurde in anderen Studien ebenfalls beobachtet (Akbari et al. 2011). Das beobachtete Quellverhalten, bei dem Polymere mit höherem Mw stärker aufgequollen sind, sorgt für unterschiedlich dicke Gelschichten in den jeweiligen Arzneiformen. Durch diese unterschiedlich dicken Grenzsichten ist der Diffusionweg für Wirkstoffpartikel unterschiedlich lang, so dass die Freisetzung im Fall von F-HEC-L schneller und von F-HEC-HX langsamer stattfindet (Akbari et al. 2011; Sujja-areevath et al. 1998). Dies zeigt sich durch die langsamere Freisetzung mit steigendem Mw der HEC-Polymere. Das Freisetzungssystem lässt sich folglich durch geeignete Auswahl der Hilfsstoffe modifizieren und kann für eine kontrollierte Steuerung der Wirkstofffreisetzung eingesetzt werden. Eben jene kontrollierten Freisetzungssysteme werden entwickelt, um den Wirkstoff zur richtigen Zeit am richtigen Ort freizugeben. Dieses so genannt *Drug-Targeting*, sorgt nicht nur für einen besseren Therapieerfolg, da der Wirkstoff am spezifischen Wirkort freigesetzt wird, sondern verringert auch die Belastung des restlichen Organismus durch reduzierte Exposition.

Zusammenfassung und Fazit

Das Ziel dieser Arbeit, die Palette an nutzbaren pharmazeutischen Polymeren für das Fused Deposition Modeling (FDM) 3D-Druckverfahren zu erweitern und deren Einsatz als Hauptmatrixpolymer in 3D-gedruckten Arzneiformen zu untersuchen konnte durch die Herstellung einer Diclofenac-haltigen Arzneiform mit verschiedenen Hydroxyethylcellulosen als Matrixformer erfolgreich umgesetzt werden.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wurde ein Beitrag zur Umsetzung der personalisierten Medizin geleistet. Voraussetzung für die personalisierte Medizin ist neben einer exakten Diagnose auch das ideale Therapeutikum. Hier steht vor allem eine verbesserte Effektivität und Sicherheit des Arzneimittels im Vordergrund, die es erlaubt durch exakte und flexible Dosierung sowie maßgeschneiderte Freisetzung des Arzneistoffs weniger Nebenwirkungen und bessere Behandlungserfolge zu ermöglichen. Gerade die Flexibilität der individuellen Dosierung oder die gezielte Steuerung der Wirkstofffreisetzung sind Vorteile, die den 3D-Druck auszeichnen und ihn von den derzeit verwendeten, unflexiblen Massenherstellungsprozessen abhebt. Ob durch schnelle Anpassung der Arzneiformgröße, -geometrie, -dosierung oder -zusammensetzung, der 3D-Druck zeichnet sich vor allem durch seine hohe Flexibilität hinsichtlich der Formulierungsanpassung sowie seiner schnellen und kosteneffizienten „on-demand“ Produktion von Kleinstchargen aus. Während die schnelle Produktion von Kleinstchargen vor allem in den frühen klinischen Phasen der Arzneimittelentwicklung von großer Bedeutung sein können, ist die flexible Formulierungsanpassung essenziell um die individuelle Patiententherapie so wirkungsvoll wie möglich zu gestalten. Ein weiterer Aspekt für die Nutzung des 3D-Drucks ist die Identifikation von geeigneten pharmazeutischen Polymeren. Für das in dieser Arbeit untersuchte FDM sind speziell die thermischen Eigenschaften, sowie die Extrudierbarkeit der Rohstoffe und Druckbarkeit der Filamente von großer Bedeutung. Darüber hinaus ist, neben einer wirtschaftlichen Herstellungstechnologie auch das Wissen über das Freisetzungverhalten der Wirkstoffe aus der Polymermatrix wichtig, da so maßgeschneiderte Freisetzungsprofile realisierbar sind. Zusätzlich ist eine degradationsfreie Verarbeitung der Roh- und Wirkstoffe entscheidend, um eine funktionale Arzneiform zu produzieren. Hier liegt ein besonderes Augenmerk auf der thermischen Beanspruchung der Formulierungsbestandteile während der HSE und dem FDM. Beide Prozesse nutzen während der Prozessierung teilweise hohe thermische Energie, so dass die Formulierung bzw. die darin enthaltenen Bestandteile ausreichend hohe thermische Stabilität besitzen müssen.

Bezugnehmend auf diese prozessbedingten Anforderungen wurden in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche pharmazeutische Polymere für die Anwendung im FDM untersucht und ihre Eignung also Matrixpolymer für eine steuerbare Wirkstofffreisetzung verschiedener Wirkstoffe aus 3D-gedruckten Arzneiformen genauer betrachtet. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der wirkstoffbeladenen Filamente sind dabei essenziell für die Qualität der 3D-gedruckten Arzneiformen.

Gemäß dem Arzneibuch wird die Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes gefordert. Um diesen Anforderungen zu entsprechen, müssen kritische Materialeigenschaften der wirkstoffbeladenen Filamente innerhalb bestimmter Grenzwerte liegen. Hierbei stellen u.a. die mechanischen Eigenschaften einen wichtigen Faktor dar. Neben einem konstanten Durchmesser (inkl. homogener Wirkstoffverteilung) benötigen die Filamente eine ausreichende Flexibilität und Festigkeit, damit sie den mechanischen Belastungen während der Verarbeitung im Drucker standhalten und kontinuierlich und gleichmäßig verdrückt werden können.

Um die pharmazeutischen Polymere mit Heißschmelzextrusion in Filamente zu überführen, wurden zu Beginn die thermischen Eigenschaften der gewählten Stoffe mittels dynamischer Differenzkalorimetrie und thermogravimetrischer Analyse bestimmt und der prozessierbare Temperaturbereich für die Heißschmelzextrusion ermittelt. Das anschließende Screening der tatsächlichen Extrusionstemperaturen im Einschneckenextruder diente der Identifizierung von geeigneten Polymeren für die Formulierung mit thermisch sensitiven Wirkstoffen wie dem genutzten Wirkstoffersatzmodell Fischsperma DNA. Die Ergebnisse offenbarten, dass die Polymere Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose sowie Natrium-Alginat hohe Extrusionstemperaturen (≥ 200 °C) besitzen. Die Polymere Hydroxypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose liegen mit Temperaturen zwischen 110 °C - 130 °C deutlich darunter. Entsprechend dieser Ergebnisse ist für die Nutzung von thermisch sensitiven Wirkstoffen oder Wirkstoffersatzmodellen wie zum Beispiel Fischsperma DNA der Einsatz von Hydroxyethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose notwendig.

Die Formulierungsentwicklung im Zweischneckenextruder zur Nutzung von Fischsperma DNA erfolgte im Anschluss an das Polymer-Screening. Hier wurden zunächst die Extrusionstemperaturen der reinen Polymere verifiziert und zusätzlich die FDM-relevanten Filamentkriterien untersucht. Neben optischen (u.a. konstanter Durchmesser, glatte Oberflächenstruktur) und mechanischen Eigenschaften (Filamentflexibilität) wurden auch physiko-chemische Eigenschaften (Desintegrationszeit in wässriger Lösung) der extrudierten Reinstofffilamente analysiert. Die Untersuchungen zeigten, dass die HPC- und HEC-Filamente in einem Bereich von 120 °C (HPC SL) – 155 °C (HEC HX) extrudierbar waren und mit Ausnahme von HEC L-Filamenten einen gleichmäßigen Durchmesser hatten. Darüber hinaus zeigte sich eine mit steigendem Molekulargewicht längere und somit molekulargewichtsabhängige Zerfallszeit von 2,5 h (HPC SSL) bis > 24 h (HEC HX) der extrudierten Filamente. Die Untersuchungen der Polymere im Zweischneckenextruder konnten die Eignung für die HSE bestätigen, so dass die hergestellten Filamente auf ihre Nutzbarkeit für den 3D-Druck getestet werden konnten. Der FDM-Druck stellt besondere Anforderungen an die Filamente. Neben einer ausreichenden Flexibilität müssen die Filamente auch hohe Festigkeit besitzen, um nicht zu zerbrechen. Die 3D-Druckuntersuchungen zeigten, dass das HPC SSL Filament ausreichend stabil war, um in den Druckkopf gefördert zu werden und bei einer Temperatur von 180 °C in eine Tablettenform gedruckt werden konnte. Die weiteren Filamente offenbarten, dass weitere Optimierungen hinsichtlich der Formulierungszusammensetzung

zur Verbesserung der mechanischen Filamenteigenschaften notwendig waren, da sie unter der mechanischen Belastung zerbrochen sind.

Die Nutzung von weichmachenden Hilfsstoffen sollte zum einen die mechanische Stabilität der Filamente verbessern und zum anderen die Extrusionstemperaturen weiter senken, um eine thermische Belastung des Wirkstoffs weiter zu verringern. Das Weichmacher-Screening zeigte, dass Lipid-Weichmacher zwar temperatursenkende Auswirkungen auf die Extrusion haben, jedoch gleichzeitig für erhöhte mechanische Instabilitäten der Filamente und für ein stärkeres Aufquellen der Schmelze nach Verlassen der Düse sorgten, was einen inkonstanten Durchmesser der Filamente zur Folge hatte. Dies macht sie im vorliegenden Fall ungeeignet für den 3D-Druck. Die Polyole sorgten ebenfalls für eine Reduktion der T_{ex} und hatten zudem den Vorteil, dass die Filamentflexibilität erhalten oder sogar verbessert werden konnte. Unter den getesteten Weichmachern zeigte Glycerol die ganzheitlich besten Ergebnisse, da es neben der T_{ex} -Senkung und Flexibilitätserhöhung außerdem Filamente mit sehr glatter Oberfläche erzeugte. Darüber hinaus zeigte mit Triethylcitrat ein zweiter flüssiger Weichmacher ebenfalls eine Verbesserung der Filamentflexibilität und Oberflächenbeschaffenheit, so dass sowohl Glycerol als auch Triethylcitrat nachfolgend hinsichtlich der verwendeten Einsatzkonzentration in der Formulierung mit HEC HX und HPC SSL weiter untersucht wurden.

In Abhängigkeit von der eingesetzten Weichmacherkonzentration konnte für Glycerol und Triethylcitrat eine Abnahme der T_{ex} und des Filamentdurchmessers mit zunehmender Weichmacherkonzentration in Kombination mit der binären HEC HX/HPC SSL-Mischung beobachtet werden. Hierbei sorgte der Einsatz von 6 % (w/w) Weichmacher u.a. für eine geeignete Extrusionstemperatur zur Verwendung von DNA-basierten Wirkstoffen (< 130 °C). Darüber hinaus hatten diese Filamente einen konstanten Durchmesser und eine vergleichsweise glatte Oberfläche und entsprachen den Anforderungen am besten. Als Konsequenz wurde diese ternäre Mischung aus HEC HX, HPC SSL und 6 % (w/w) Glycerol für weitere Untersuchungen zum Einfluss der Wirkstoffearbeitung und Variation der prozentualen Formulierungszusammensetzung der Matrixpolymere HEC HX und HPC SSL (Verhältnis 70:30 bis 20:80) weiter untersucht.

Die Zugabe von 6 % (w/w) Fischsperma DNA zur ternären Mischung offenbarte einen weichmachenden Effekt, der sich in der Senkung der T_{ex} von 110 °C ohne DNA auf 90 °C mit DNA zeigte. Das entstandene Filament besaß darüber hinaus für den 3D-Druck vorteilhafte Eigenschaften wie z.B. einen konstanten Durchmesser, eine gute Flexibilität sowie eine geringe Oberflächenrauheit. Die weiteren Formulierungen mit jeweils konstantem 6 % (w/w) Glycerol und DNA-Anteil wurden mit unterschiedlichem HEC HX/HPC SSL-Mischverhältnis bei 90 °C – 95 °C extrudiert und erfüllten ebenso die weiteren 3D-druckspezifischen Anforderungen. Die erfolgreiche Formulierungsentwicklung im Zweischnellenextruder ermöglichte somit die Herstellung von thermisch sensitiven DNA-haltigen Filamenten bei Temperaturen ≤ 95 °C.

Obwohl das FDM ebenfalls auf einem thermischen Extrusionsprinzip beruht, gab es in der Vergangenheit bei anderen Formulierungen bereits Unterschiede hinsichtlich der notwendigen Prozesstemperatur oder der mechanischen Filamenteigenschaften. Dies in Kombination mit den bislang spärlich untersuchten HSE- und 3D-Druckeigenschaften von Hydroxyethylcellulose erfordert eine Verifizierung der neuen Formulierungen im 3D-Druck. Für die erfolgreich entwickelten Cellulose-basierten Heißschmelzfilamente zeigte sich unabhängig vom zugrunde liegenden Mischverhältnis von HEC HX zu HPC SSL im 3D-Druck eine optimale mechanische Stabilität und Flexibilität aller DNA-haltigen Filamente, da alle Formulierungen erfolgreich in den Druckkopf geladen werden konnten. Im anschließenden Druck offenbarte sich eine große Diskrepanz zwischen Extrusionstemperatur in der Heißschmelzextrusion und 3D-Drucktemperatur. Trotz niedriger HSE-Extrusionstemperatur (90 – 95 °C) war ein Druck bei Temperaturen unter 180 °C für die Formulierungen nicht möglich, wobei ab 180 °C eine thermisch degradierte Wirkstoffmasse aus der Druckerdüse trat und nicht in eine Arzneiform überführt werden konnten. Diese Diskrepanz ist vor allem den unterschiedlichen Kräften, die zur Förderung der Schmelze im HSE und 3D-Drucker vorherrschen geschuldet. Während im HSE eine deutlich stärkere mechanische Vorschubkraft durch die Förderschnecken gegeben ist, sind die Feeder im 3D-Drucker nicht in der Lage die gleichen Kräfte wirken zu lassen, so dass die Schmelzviskosität im 3D-Drucker deutlich niedriger sein muss, um eine Extrusion aus der Düse zu ermöglichen. Dies wird über eine erhöhte Prozesstemperatur realisiert. Die vorliegenden Ergebnisse offenbarten somit, dass die Cellulose-basierten Hilfsstoffe in Kombination mit thermisch sehr sensitiven Wirkstoffen zwar ihre Grenzen besitzen, allerdings für die Herstellung von 3D-Druckfilamenten mit thermisch stabilen Wirkstoffen einen Mehrwert bieten können und somit auch relevante Matrixpolymere für den 3D-Druck darstellen.

Aus dieser Beobachtung resultierend wurde neben den Untersuchungen zur Nutzbarkeit von Cellulose-Derivaten für thermosensitive Wirkstoffe wie Nukleinsäuren des Weiteren Hydroxyethylcellulose intensiv hinsichtlich der generellen Nutzbarkeit als Matrixpolymer im 3D-Druck weiter untersucht. Das HEC-Polymer wurde in der vorliegenden Arbeit somit erstmals als Hauptmatrixpolymer verwendet. In Kombination mit dem thermisch stabilen Wirkstoff Diclofenac-Natrium ($T_z = 298$ °C) wurde der Einfluss von HEC auf den 3D-Druck (u.a. Drucktemperatur, Feedability, Printability) sowie die fertige Arzneiform (u.a. Freisetungsverhalten, -dauer und -mechanismus) genauer untersucht.

Wie bereits aus dem anfänglichen Screening und der Formulierungsentwicklung für thermisch sensitive Wirkstoffe hervorging war die Nutzbarkeit, von HEC als Reinstofffilament im 3D-Druck trotz verschiedener Molekulargewichtsvarianten (HEC HX, M, G und L) beschränkt, so dass neben 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium auch 20 % (w/w) des gut extrudier- und druckbaren HPC SSL beigemischt wurden. Die Extrusion erfolgte für alle vier Formulierungen bei 135 °C und erzeugte Filamente mit konstantem Durchmesser. Zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften wurde ein 3-Punkt Biegeversuch etabliert, der eine detailliertere Beurteilung der Filamentflexibilität und -stabilität im

Hinblick auf den 3D-Druck ermöglicht. Die Auslenkung bis zum Bruch, sowie die Biegespannung der Filamente unter Belastung wurde hierbei untersucht und erwiesen sich, als geeignete Kriterien für die Bestimmung der mechanischen Stabilität für den 3D-Druck. Auf Basis von literaturbasierten Grenzwerten für beide Kriterien zeigte sich, dass lediglich die Ergebnisse der HEC-L-Formulierung die definierten Mindestwerte erfüllten und im nachfolgenden 3D-Druck auch eine ausreichende Feedability und Printability zeigte. Die restlichen Formulierungen zeigten zwar keine erfolgreiche Feedability jedoch waren alle Filamente erfolgreich druckbar. Der FDM-Druck bei Temperaturen zwischen 195 – 200 °C resultierte in reproduzierbaren Arzneiformen die keinerlei Friabilität besitzen und nur geringe Abweichungen in der Masse aufweisen. Durch gezielte Optimierung der Druckparameter lassen sich auch diese Unterscheide zukünftig weiter reduzieren.

Bei Diclofenac-Natrium handelt es sich um einen kristallinen Wirkstoff der BCS Klasse II der durch seine niedrige Löslichkeit eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit besitzt. Das Ziel war somit zu untersuchen ob der 3D-Druck mit HEC als Matrixpolymer in der Lage ist eine löslichkeitsfördernde Matrix für den Wirkstoff zu bilden. Durch eine Röntgendiffraktometrie konnte hierbei gezeigt werden, dass der zunächst kristalline Wirkstoff nach dem 3D-Druck in seiner amorphen Form in der fertigen HEC-Arzneiform vorlag und somit eine theoretisch bessere Löslichkeit besitzt. Dies eröffnet weitere Untersuchungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Herstellung von 3D-gedruckten amorphen Feststoffdispersionen mit HEC in Kombination mit weiteren schwerlöslichen Wirkstoffen und unterstreicht die Eignung von HEC als Hauptmatrixpolymer.

Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung der fertigen Arzneiformen wurden in Abhängigkeit der verwendeten HEC-Polymervariante analysiert. Es zeigte sich eine molekulargewichtsabhängige Freisetzungsdauer des Wirkstoffs aus den verschiedenen Polymermatrices. Die HEC L-Formulierung zeigte die schnellste Diclofenac-Freisetzung aus allen verwendeten HEC-Matrixpolymeren und besitzt darüber hinaus auch das niedrigste Molekulargewicht. HEC G-Formulierung, mit dem zweitniedrigsten Molekulargewicht zeigte eine etwas langsamere Freisetzung. Einen molekulargewichtsspezifischen Grenzwert konnte bei den HEC M und HEC HX-Formulierungen in Bezug auf den Freisetzungsverlauf beobachtet werden, da die Verläufe nahezu identisch waren, obwohl die Molekulargewichte knapp 300 kDa auseinanderliegen. Dies deutet darauf hin, beim Erreichen des Grenzwertes eine weitere Erhöhung des Molekulargewichts keine Auswirkungen mehr auf die Freisetzungsrates besitzt. Die erfolgreiche Formulierungsentwicklung mit HEC als Matrixpolymer ermöglichte somit die kontrolliert-gesteuerte Freisetzung von Diclofenac aus einer reproduzierbaren 3D-gedruckten Arzneiform.

Zusammenfassend konnte die Eignung von HEC für den Einsatz im 3D-Druck in Kombination mit thermisch stabilen Wirkstoffen gezeigt werden und erfolgreich die Palette pharmazeutischer Polymere für den FDM 3D-Druck erweitern. Darüber hinaus konnte durch die anpassbare Wirkstofffreisetzung mittels unterschiedlicher HEC-Polymere ein wichtiger Beitrag zur personalisierten Medizin hinsichtlich

maßgeschneiderter Darreichungsformen geleistet werden. In Kombination mit thermisch sensitiven Wirkstoffen konnte HEC erfolgreich für die Herstellung von Heißschmelzfilamenten genutzt werden, wenngleich die technischen Unterschiede zwischen HSE und FDM eine Weiterverarbeitung nicht erlaubt haben. Hier könnten zukünftige Untersuchungen ansetzen: Eine technologische Optimierung der 3D-Drucker, z.B. in Form von Förderschnecken über dem Druckkopf bzw. der Druckerdüse die mehr mechanischen Vorschub erlaubt als bisherige Feeder-Konfigurationen und somit auch Gemische mit hoher Schmelzviskosität drucken kann erscheint vielversprechend und wäre ein sinnvoller Ansatzpunkt.

Der 3D-Druck könnte die Art und Weise, wie Medikamente hergestellt und verabreicht werden, grundlegend verändern. Die Technologie ist besonders vielversprechend für personalisierte Medizin, patientenspezifische Dosierungen und innovative Arzneimittel, die bisherige Herstellungsmethoden übertreffen. Dies erfordert jedoch noch weitere technologische Innovationen, regulatorische Rahmenbedingungen und klinische Studien, um die breite Anwendung voranzutreiben.

Literaturverzeichnis

- Abdelhamid, Moaaz; Koutsamanis, Ioannis; Corzo, Carolina; Maisriemler, Mira; Ocampo, Ana Belén; Slama, Eyke et al. (2022): Filament-based 3D-printing of placebo dosage forms using brittle lipid-based excipients. In: *International journal of pharmaceutics* 624, S. 122013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122013.
- ISO/ASTM, 2021-11: Additive manufacturing - General principles - Fundamentals and vocabulary (ISO/ASTM 52900:2021). Online verfügbar unter <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-2:v1:en>, zuletzt geprüft am 08.06.2022.
- Akbari, J.; Enayatifard, R.; Saeedi, M.; Saghafi, M. (2011): Influence of Hydroxypropyl Methylcellulose Molecular Weight Grade on Water Uptake, Erosion and Drug Release Properties of Diclofenac Sodium Matrix Tablets. In: *Trop. J. Pharm Res* 10 (5). DOI: 10.4314/tjpr.v10i5.1.
- Alfaro, Robert A.; Davis, Donald D. (2024): StatPearls. Diclofenac. Treasure Island (FL).
- Alqahtani, Abdulsalam A.; Ahmed, Mohammed Muqtader; Mohammed, Abdul Aleem; Ahmad, Javed (2023): 3D Printed Pharmaceutical Systems for Personalized Treatment in Metabolic Syndrome. In: *Pharmaceutics* 15 (4). DOI: 10.3390/pharmaceutics15041152.
- Alqahtani, Mohammed S.; Kazi, Mohsin; Alsenaidy, Mohammad A.; Ahmad, Muhammad Z. (2021): Advances in Oral Drug Delivery. In: *Frontiers in pharmacology* 12, S. 618411. DOI: 10.3389/fphar.2021.618411.
- Alshetaili, Abdullah; Alshahrani, Saad M.; Almutairy, Bjad K.; Repka, Michael A. (2020): Hot Melt Extrusion Processing Parameters Optimization. In: *Processes* 8 (11), S. 1516. DOI: 10.3390/pr8111516.
- Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. (1995): A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. In: *Pharmaceutical research* 12 (3), S. 413–420. DOI: 10.1023/A:1016212804288.
- Andreadis, Ioannis I.; Gioumouxouzis, Christos I.; Eleftheriadis, Georgios K.; Fatouros, Dimitrios G. (2022): The Advent of a New Era in Digital Healthcare: A Role for 3D Printing Technologies in Drug Manufacturing? In: *Pharmaceutics* 14 (3). DOI: 10.3390/pharmaceutics14030609.
- Arafat, Basel; Wojsz, Magdalena; Isreb, Abdullah; Forbes, Robert T.; Isreb, Mohammad; Ahmed, Waqar et al. (2018): Tablet fragmentation without a disintegrant: A novel design approach for accelerating disintegration and drug release from 3D printed cellulosic tablets. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 118, S. 191–199. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.03.019.

- Arca, Hale Cigdem; Mosquera-Giraldo, Laura I.; Bi, Vivian; Xu, Daiqiang; Taylor, Lynne S.; Edgar, Kevin J. (2018): Pharmaceutical Applications of Cellulose Ethers and Cellulose Ether Esters. In: *Biomacromolecules* 19 (7), S. 2351–2376. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b00517.
- Asgreen, Camilla; Knopp, Matthias Manne; Skytte, Jeppe; Löbmann, Korbinian (2020): Influence of the Polymer Glass Transition Temperature and Molecular Weight on Drug Amorphization Kinetics Using Ball Milling. In: *Pharmaceutics* 12 (6). DOI: 10.3390/pharmaceutics12060483.
- ASTM International (2012): Standard terminology for additive manufacturing technologies. In: *ASTM International F2792-12a*.
- Atalla, Rajai H.; Isogai, Akira (2010): Celluloses. In: *Comprehensive Natural Products II*: Elsevier, S. 493–539.
- Awad, Atheer; Trenfield, Sarah J.; Gaisford, Simon; Basit, Abdul W. (2018): 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. In: *International journal of pharmaceutics* 548 (1), S. 586–596. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.024.
- Azad, Mohammad A.; Olawuni, Deborah; Kimbell, Georgia; Badruddoza, Abu Zayed Md; Hossain, Md Shahadat; Sultana, Tasnim (2020): Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. In: *Pharmaceutics* 12 (2). DOI: 10.3390/pharmaceutics12020124.
- Babu, N. Jagadeesh; Nangia, Ashwini (2011): Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. In: *Crystal Growth & Design* 11 (7), S. 2662–2679. DOI: 10.1021/cg200492w.
- Baek, Julia; Thayer, Jim; Lin, Shanhua; Liu Xiaodong (2016): Separation of Mixed-Base Oligonucleotides Using a High-Resolution, Reversed-Phase Chromatography Column. Application Note 21476. Hg. v. Thermo Fisher Scientific. Online verfügbar unter <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/Application-Notes/AN-21476-LC-Mixed-Base-Oligonucleotides-AN21476-EN.pdf>, zuletzt geprüft am 22.02.2021.
- Balani, K., Verma, V., Agarwal, A. and Narayan, R. (2014): Physical, Thermal, and Mechanical Properties of Polymers. In: *Biosurfaces*: John Wiley & Sons, Ltd, S. 329–344.
- Baron, Raluca Ioana; Biliuta, Gabriela; Macsim, Ana-Maria; Dinu, Maria Valentina; Coseri, Sergiu (2023): Chemistry of Hydroxypropyl Cellulose Oxidized by Two Selective Oxidants. In: *Polymers* 15 (19). DOI: 10.3390/polym15193930.
- Beck, R. C. R.; Chaves, P. S.; Goyanes, A.; Vukosavljevic, B.; Buanz, A.; Windbergs, M. et al. (2017): 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. In: *International journal of pharmaceutics* 528 (1-2), S. 268–279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.074.
- Bourell, David L.; Beaman, Joseph J.; Wohlers, Terry (2020): History and Evolution of Additive Manufacturing. *Materials Park: ASM International (ASM Handbook, 24)*.

- Brady, J.; Dürig, T.; Lee, P. I.; Li, J.-X. (2017): Polymer Properties and Characterization. In: Developing Solid Oral Dosage Forms: Elsevier, S. 181–223.
- Britto, Douglas de; Assis, Odílio B.G. (2009): Thermal degradation of carboxymethylcellulose in different salty forms. In: *Thermochimica Acta* 494 (1-2), S. 115–122. DOI: 10.1016/j.tca.2009.04.028.
- Brydson, J. A. (1999): Relation of Structure to Thermal and Mechanical Properties. In: *Plastics Materials*: Elsevier, S. 59–75.
- Brydson, John Andrew (2000): *Plastics materials*. 7. ed., reprint. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Cailleaux, Sylvain; Sanchez-Ballester, Noelia M.; Gueche, Yanis A.; Bataille, Bernard; Soulairol, Ian (2021): Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines. In: *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 330, S. 821–841. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.10.056.
- Cantin, O.; Siepmann, F.; Danede, F.; Willart, J. F.; Karrout, Y.; Siepmann, J. (2016): PEO hot melt extrudates for controlled drug delivery: Importance of the molecular weight. In: *Journal of drug delivery science and technology* 36, S. 130–140. DOI: 10.1016/j.jddst.2016.09.003.
- Castellari, C.; Ottani, S. (1997): Two Monoclinic Forms of Diclofenac Acid. In: *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun* 53 (6), S. 794–797. DOI: 10.1107/S0108270197002126.
- Chamarthy, Sai Prasanth; Pinal, Rodolfo (2008): Plasticizer concentration and the performance of a diffusion-controlled polymeric drug delivery system. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 331 (1-2), S. 25–30. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2008.05.047.
- Crowley, Michael M.; Zhang, Feng; Repka, Michael A.; Thumma, Sridhar; Upadhye, Sampada B.; Battu, Sunil Kumar et al. (2007): Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. In: *Drug development and industrial pharmacy* 33 (9), S. 909–926. DOI: 10.1080/03639040701498759.
- Cui, Mengsuo; Pan, Hao; Su, Yupei; Fang, Dongyang; Qiao, Sen; Ding, Pingtian; Pan, Weisan (2021): Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. In: *Acta pharmaceutica Sinica. B* 11 (8), S. 2488–2504. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.015.
- Curti, Carlo; Kirby, Daniel J.; Russell, Craig A. (2020): Current formulation approaches in design and development of solid oral dosage forms through three-dimensional printing. In: *Prog Addit Manuf* 5 (2), S. 111–123. DOI: 10.1007/s40964-020-00127-5.
- 12.2020: DIN EN ISO 11358-1:2020-12, *Plastics - Thermogravimetry (TG) of polymers - Part 1: General principles (ISO/DIS 11358-1:2020)*.
- Đuranović, Marija; Obeid, Samiha; Madžarević, Marijana; Cvijić, Sandra; Ibrić, Svetlana (2021): Paracetamol extended release FDM 3D printlets: Evaluation of formulation variables on

- printability and drug release. In: *International journal of pharmaceutics* 592, S. 120053. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120053.
- Egli, Martin; Manoharan, Muthiah (2023): Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics. In: *Nucleic acids research* 51 (6), S. 2529–2573. DOI: 10.1093/nar/gkad067.
- Eleftheriadis, Georgios K.; Katsiotis, Christos S.; Bouropoulos, Nikolaos; Koutsopoulos, Sotirios; Fatouros, Dimitrios G. (2020): FDM-printed pH-responsive capsules for the oral delivery of a model macromolecular dye. In: *Pharmaceutical development and technology* 25 (4), S. 517–523. DOI: 10.1080/10837450.2019.1711396.
- El-Gendy, Nashwa A. (2012): Pharmaceutical plasticizers for drug delivery systems. In: *Current drug delivery* 9 (2), S. 148–163. DOI: 10.2174/156720112800234602.
- Everaerts, Melissa; Cools, Lennert; Adriaensens, Peter; Reekmans, Gunter; Baatsen, Pieter; van den Mooter, Guy (2022): Investigating the Potential of Ethyl Cellulose and a Porosity-Increasing Agent as a Carrier System for the Formulation of Amorphous Solid Dispersions. In: *Molecular pharmaceutics* 19 (8), S. 2712–2724. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00972.
- Farcas, Mariana T.; Stefaniak, Aleksandr B.; Knepp, Alycia K.; Bowers, Lauren; Mandler, William K.; Kashon, Michael et al. (2019): Acrylonitrile butadiene styrene (ABS) and polycarbonate (PC) filaments three-dimensional (3-D) printer emissions-induced cell toxicity. In: *Toxicology letters* 317, S. 1–12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.09.013.
- Fina, Fabrizio; Goyanes, Alvaro; Rowland, Martin; Gaisford, Simon; W Basit, Abdul (2020): 3D Printing of Tunable Zero-Order Release Printlets. In: *Polymers* 12 (8). DOI: 10.3390/polym12081769.
- Flores-Hernández, Cynthia G.; Cornejo-Villegas, Maria de Los Angeles; Moreno-Martell, Abigail; Del Real, Alicia (2021): Synthesis of a Biodegradable Polymer of Poly (Sodium Alginate/Ethyl Acrylate). In: *Polymers* 13 (4). DOI: 10.3390/polym13040504.
- Fo'ad, Tholfekar; Hameed, Ghaidaa S.; Rauf, Ayad M. R. (2022): Thermal Analysis in the Pre-formulation of Amorphous Solid Dispersion for Poorly Water-soluble Drugs. In: *IJDDT* 12 (04), S. 1595–1599. DOI: 10.25258/ijddt.12.4.19.
- Frick, Achim; Stern, Claudia (2013): DSC-Prüfung in der Anwendung. 2., aktualisierte und erw. Aufl., [elektronische Ressource]. München: Hanser Verlag (Hanser eLibrary). Online verfügbar unter <http://www.hanser-elibrary.com/doi/book/10.3139/9783446436923>.
- Frost, Brody A.; Sutliff, Bradley P.; Thayer, Patrick; Bortner, Michael J.; Foster, E. Johan (2019): Gradient Poly(ethylene glycol) Diacrylate and Cellulose Nanocrystals Tissue Engineering Composite Scaffolds via Extrusion Bioprinting. In: *Frontiers in bioengineering and biotechnology* 7, S. 280. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00280.

- Fu, Junhui; Yu, Xiang; Jin, Yiguang (2018): 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. In: *International journal of pharmaceutics* 539 (1-2), S. 75–82. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.036.
- Fuenmayor, Evert; Forde, Martin; Healy, Andrew V.; Devine, Declan M.; Lyons, John G.; McConville, Christopher; Major, Ian (2018): Material Considerations for Fused-Filament Fabrication of Solid Dosage Forms. In: *Pharmaceutics* 10 (2). DOI: 10.3390/pharmaceutics10020044.
- Ghanizadeh Tabriz, Atabak; Nandi, Uttom; Hurt, Andrew P.; Hui, Ho-Wah; Karki, Shyam; Gong, Yuchuan et al. (2021): 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment. In: *International journal of pharmaceutics* 593, S. 120147. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120147.
- Ghosh, Soma; Sudha, M. L. (2012): A review on polyols: new frontiers for health-based bakery products. In: *International journal of food sciences and nutrition* 63 (3), S. 372–379. DOI: 10.3109/09637486.2011.627846.
- Gibson, Ian; Rosen, David; Stucker, Brent; Khorasani, Mahyar (2021): Introduction and Basic Principles. In: Ian Gibson, David Rosen, Brent Stucker und Mahyar Khorasani (Hg.): *Additive manufacturing technologies*. Third edition. Cham, Switzerland: Springer, S. 1–21.
- Giri, Bhupendra Raj; Poudel, Surendra; Kim, Dong Wuk (2021): Cellulose and its derivatives for application in 3D printing of pharmaceuticals. In: *J. Pharm. Investig.* 51 (1), S. 1–22. DOI: 10.1007/s40005-020-00498-5.
- Giri, Bhupendra Raj; Song, Eon Soo; Kwon, Jaewook; Lee, Ju-Hyun; Park, Jun-Bom; Kim, Dong Wuk (2020): Fabrication of Intragastric Floating, Controlled Release 3D Printed Theophylline Tablets Using Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling. In: *Pharmaceutics* 12 (1). DOI: 10.3390/pharmaceutics12010077.
- Gómez-Carracedo, A.; Alvarez-Lorenzo, C.; Gómez-Amoza, J. L.; Concheiro, A. (2003): Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73 (2), S. 587–596. DOI: 10.1023/A:1025434314396.
- Gospodinova, Antonina; Nankov, Vladislav; Tomov, Slavcho; Redzheb, Murad; Petrov, Petar D. (2021): Extrusion bioprinting of hydroxyethylcellulose-based bioink for cervical tumor model. In: *Carbohydrate Polymers* 260, S. 117793. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.117793.
- Gottschalk, Nadine; Bogdahn, Malte; Harms, Meike; Quodbach, Julian (2021): Brittle polymers in Fused Deposition Modeling: An improved feeding approach to enable the printing of highly drug loaded filament. In: *International journal of pharmaceutics* 597, S. 120216. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120216.
- Govender, Rydvikha; Kissi, Eric Ofosu; Larsson, Anette; Tho, Ingunn (2021): Polymers in pharmaceutical additive manufacturing: A balancing act between printability and product

- performance. In: *Advanced drug delivery reviews* 177, S. 113923. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113923.
- Goyanes, Alvaro; Buanz, Asma B. M.; Basit, Abdul W.; Gaisford, Simon (2014): Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. In: *International journal of pharmaceutics* 476 (1-2), S. 88–92. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.044.
- Goyanes, Alvaro; Buanz, Asma B. M.; Hatton, Grace B.; Gaisford, Simon; Basit, Abdul W. (2015): 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 89, S. 157–162. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.003.
- Goyanes, Alvaro; Scarpa, Mariagiovanna; Kamlow, Michael; Gaisford, Simon; Basit, Abdul W.; Orlu, Mine (2017): Patient acceptability of 3D printed medicines. In: *International journal of pharmaceutics* 530 (1-2), S. 71–78. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.064.
- Gurunath, Surampalli; Pradeep Kumar, Sabbani; Basavaraj, Nanjwade K.; Patil, Paragouda A. (2013): Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. In: *Journal of Pharmacy Research* 6 (4), S. 476–480. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.04.008.
- Hamburg, Margaret A.; Collins, Francis S. (2010): The path to personalized medicine. In: *The New England journal of medicine* 363 (4), S. 301–304. DOI: 10.1056/NEJMp1006304.
- Hartzke, David; Pössl, Axel; Schlupp, Peggy; Runkel, Frank E. (2022): Evaluation of Hydroxyethyl Cellulose Grades as the Main Matrix Former to Produce 3D-Printed Controlled-Release Dosage Forms. In: *Pharmaceutics* 14 (10), S. 2103. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102103.
- Ho, Hoang Nhan; Le, Hoang Hao; Le, Thien Giap; Duong, Thi Hong Anh; Ngo, Viet Quynh Tram; Dang, Cong Thuan et al. (2022): Formulation and characterization of hydroxyethyl cellulose-based gel containing metronidazole-loaded solid lipid nanoparticles for buccal mucosal drug delivery. In: *International journal of biological macromolecules* 194, S. 1010–1018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.161.
- Homaee Borujeni, Shiva; Mirdamadian, Seyedeh Zahra; Varshosaz, Jaleh; Taheri, Azade (2020): Three-dimensional (3D) printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile. In: *Cellulose* 27 (3), S. 1573–1589. DOI: 10.1007/s10570-019-02881-4.
- Huang, X.; Brazel, C. S. (2001): On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. In: *Journal of Controlled Release* 73 (2-3), S. 121–136. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00248-6.
- Iglesias, Nieves; Galbis, Elsa; Romero-Azogil, Lucía; Benito, Elena; Lucas, Ricardo; García-Martín, M. Gracia; de-Paz, M-Violante (2020): In-Depth Study into Polymeric Materials in Low-Density Gastroretentive Formulations. In: *Pharmaceutics* 12 (7). DOI: 10.3390/pharmaceutics12070636.

- Jaiboon, N.; Yos-In, K.; Ruangchaithaweesuk, S.; Chaichit, N.; Thutivoranath, R.; Sirtaedmukul, K.; Hannongbua, S. (2001): New orthorhombic form of 2-(2,6-dichlorophenyl)aminobenzeneacetic acid (diclofenac acid). In: *Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry* 17 (12), S. 1465–1466. DOI: 10.2116/analsci.17.1465.
- Jamróz, Witold; Kurek, Mateusz; Łyszczarz, Ewelina; Szafranec, Joanna; Knapik-Kowalczyk, Justyna; Syrek, Karolina et al. (2017): 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. In: *International journal of pharmaceutics* 533 (2), S. 413–420. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.052.
- Jamróz, Witold; Szafranec, Joanna; Kurek, Mateusz; Jachowicz, Renata (2018): 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges. In: *Pharmaceutical research* 35 (9), S. 176. DOI: 10.1007/s11095-018-2454-x.
- Janssens, Sandrien; van den Mooter, Guy (2009): Review: physical chemistry of solid dispersions. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 61 (12), S. 1571–1586. DOI: 10.1211/jpp/61.12.0001.
- Jarray, A.; Gerbaud, V.; Hemati, M. (2016): Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation. In: *Progress in Organic Coatings* 101, S. 195–206. DOI: 10.1016/j.porgcoat.2016.08.008.
- Justino Netto, Joaquim Manoel; Idogava, Henrique Takashi; Frezzatto Santos, Luiz Eduardo; Silveira, Zilda de Castro; Romio, Pedro; Alves, Jorge Lino (2021): Screw-assisted 3D printing with granulated materials: a systematic review. In: *The International journal, advanced manufacturing technology* 115 (9-10), S. 2711–2727. DOI: 10.1007/s00170-021-07365-z.
- Kapoor, Devesh; Maheshwari, Rahul; Verma, Kanika; Sharma, Swapnil; Ghode, Piyush; Tekade, Rakesh K. (2020): Coating technologies in pharmaceutical product development. In: *Drug Delivery Systems: Elsevier*, S. 665–719.
- Kararli, T. T.; Hurlbut, J. B.; Needham, T. E. (1990): Glass-rubber transitions of cellulosic polymers by dynamic mechanical analysis. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 79 (9), S. 845–848. DOI: 10.1002/jps.2600790922.
- Karni, Moshe; Zidon, Dolev; Polak, Pazit; Zalevsky, Zeev; Shefi, Orit (2013): Thermal degradation of DNA. In: *DNA and cell biology* 32 (6), S. 298–301. DOI: 10.1089/dna.2013.2056.
- Keen, Justin M.; Hughey, Justin R.; Bennett, Ryan C.; Jannin, Vincent; Rosiaux, Yvonne; Marchaud, Delphine; McGinity, James W. (2015): Effect of tablet structure on controlled release from supersaturating solid dispersions containing glyceryl behenate. In: *Molecular pharmaceutics* 12 (1), S. 120–126. DOI: 10.1021/mp500480y.
- Kempin, Wiebke; Domsta, Vanessa; Brecht, Iris; Semmling, Beatrice; Tillmann, Susan; Weitschies, Werner; Seidlitz, Anne (2018): Development of a dual extrusion printing technique for an acid- and thermo-labile drug. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the*

- European Federation for Pharmaceutical Sciences* 123, S. 191–198. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.07.041.
- Kempin, Wiebke; Franz, Christian; Koster, Lynn-Christine; Schneider, Felix; Bogdahn, Malte; Weitschies, Werner; Seidlitz, Anne (2017): Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 115, S. 84–93. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.02.014.
- Khosraviboroujeni, Afsoun; Mirdamadian, Seyede Zahra; Minaiyan, Mohsen; Taheri, Azade (2022): Preparation and characterization of 3D printed PLA microneedle arrays for prolonged transdermal drug delivery of estradiol valerate. In: *Drug delivery and translational research* 12 (5), S. 1195–1208. DOI: 10.1007/s13346-021-01006-4.
- Kirsch, Marline; Herder, Annabelle-Christin; Boudot, Cécile; Karau, Andreas; Rach, Jessica; Handke, Wiebke et al. (2020): Xeno-Free In Vitro Cultivation and Osteogenic Differentiation of hAD-MSCs on Resorbable 3D Printed RESOMER®. In: *Materials (Basel, Switzerland)* 13 (15). DOI: 10.3390/ma13153399.
- Kocherbitov, Vitaly; Ulvenlund, Stefan; Briggner, Lars-Erik; Kober, Maria; Arnebrant, Thomas (2010): Hydration of a natural polyelectrolyte xanthan gum: Comparison with non-ionic carbohydrates. In: *Carbohydrate Polymers* 82 (2), S. 284–290. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.055.
- Kollamaram, Gayathri; Croker, Denise M.; Walker, Gavin M.; Goyanes, Alvaro; Basit, Abdul W.; Gaisford, Simon (2018): Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. In: *International journal of pharmaceutics* 545 (1-2), S. 144–152. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.055.
- Korte, Carolin; Quodbach, Julian (2018): Formulation development and process analysis of drug-loaded filaments manufactured via hot-melt extrusion for 3D-printing of medicines. In: *Pharmaceutical development and technology* 23 (10), S. 1117–1127. DOI: 10.1080/10837450.2018.1433208.
- Kou, Yan; Wang, Siyu; Luo, Jipeng; Sun, Keyan; Zhang, Jian; Tan, Zhicheng; Shi, Quan (2019): Thermal analysis and heat capacity study of polyethylene glycol (PEG) phase change materials for thermal energy storage applications. In: *The Journal of Chemical Thermodynamics* 128, S. 259–274. DOI: 10.1016/j.jct.2018.08.031.
- Kunthadong, Pimpanitpa; Molloy, Robert; Worajittiphon, Patnarin; Leejarkpai, Thanawadee; Kaabuaathong, Narin; Punyodom, Winita (2015): Biodegradable Plasticized Blends of Poly(L-lactide) and Cellulose Acetate Butyrate: From Blend Preparation to Biodegradability in Real Composting Conditions. In: *J Polym Environ* 23 (1), S. 107–113. DOI: 10.1007/s10924-014-0671-x.

- LaFontaine, Justin S.; McGinity, James W.; Williams, Robert O. (2016): Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. In: *AAPS PharmSciTech* 17 (1), S. 43–55. DOI: 10.1208/s12249-015-0393-y.
- Lang, Bo; McGinity, James W.; Williams, Robert O. (2014): Hot-melt extrusion--basic principles and pharmaceutical applications. In: *Drug development and industrial pharmacy* 40 (9), S. 1133–1155. DOI: 10.3109/03639045.2013.838577.
- Li, Shu; Tian, Yiwei; Jones, David S.; Andrews, Gavin P. (2016): Optimising Drug Solubilisation in Amorphous Polymer Dispersions: Rational Selection of Hot-melt Extrusion Processing Parameters. In: *AAPS PharmSciTech* 17 (1), S. 200–213. DOI: 10.1208/s12249-015-0450-6.
- Li, Shun Por; Martellucci, Stephen A.; Bruce, Richard D.; Kinyon, Adam C.; Hay, Michael B.; Higgins, John D. (2002): Evaluation of the film-coating properties of a hydroxyethyl cellulose/hydroxypropyl methylcellulose polymer system. In: *Drug development and industrial pharmacy* 28 (4), S. 389–401. DOI: 10.1081/ddc-120003000.
- Li, Xin-Gui; Huang, Mei-Rong; Bai, He (1999): Thermal decomposition of cellulose ethers. In: *J of Applied Polymer Sci* 73 (14), S. 2927–2936. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4628(19990929)73:14<2927::AID-APP17>3.0.CO;2-K.
- Li, Yong; Zhao, Xiuhua; Zu, Yuangang; Zhang, Yin (2015): Preparation and characterization of paclitaxel nanosuspension using novel emulsification method by combining high speed homogenizer and high pressure homogenization. In: *International journal of pharmaceutics* 490 (1-2), S. 324–333. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.070.
- Lim, Hanpin; Hoag, Stephen W. (2013): Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films. In: *AAPS PharmSciTech* 14 (3), S. 903–910. DOI: 10.1208/s12249-013-9971-z.
- Linares, Vicente; Casas, Marta; Caraballo, Isidoro (2019): Printfills: 3D printed systems combining fused deposition modeling and injection volume filling. Application to colon-specific drug delivery. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 134, S. 138–143. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.11.021.
- Luzuriaga, Michael A.; Berry, Danielle R.; Reagan, John C.; Smaldone, Ronald A.; Gassensmith, Jeremiah J. (2018): Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. In: *Lab on a chip* 18 (8), S. 1223–1230. DOI: 10.1039/C8LC00098K.
- Mathur, Sunil; Sutton, Joseph (2017): Personalized medicine could transform healthcare. In: *Biomedical reports* 7 (1), S. 3–5. DOI: 10.3892/br.2017.922.
- Melillo, João Miguel Ayres; Pereira, Iaci Miranda; Mottin, Artur Caron; Da Araujo, Fernando Gabriel Silva (2021): Modification of poly(lactic acid) filament with expandable graphite for additive

- manufacturing using fused filament fabrication (FFF): effect on thermal and mechanical properties. In: *Polímeros* 31 (2), Artikel e2021024. DOI: 10.1590/0104-1428.20210013.
- Melocchi, Alice; Parietti, Federico; Loreti, Giulia; Maroni, Alessandra; Gazzaniga, Andrea; Zema, Lucia (2015): 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. In: *Journal of drug delivery science and technology* 30, S. 360–367. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.07.016.
- Melocchi, Alice; Parietti, Federico; Maroni, Alessandra; Foppoli, Anastasia; Gazzaniga, Andrea; Zema, Lucia (2016): Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. In: *International journal of pharmaceutics* 509 (1-2), S. 255–263. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.
- Melocchi, Alice; Uboldi, Marco; Cerea, Matteo; Foppoli, Anastasia; Maroni, Alessandra; Moutaharrik, Saliha et al. (2020): A Graphical Review on the Escalation of Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printing in the Pharmaceutical Field. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 109 (10), S. 2943–2957. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.07.011.
- Miller, Erik; Rothstein, Jonathan P. (2004): Control of the sharkskin instability in the extrusion of polymer melts using induced temperature gradients. In: *Rheol Acta* 44 (2), S. 160–173. DOI: 10.1007/s00397-004-0393-4.
- Miura, Kenshi; Kimura, Noritaka; Suzuki, Hidematsu; Miyashita, Yoshiharu; Nishio, Yoshiyuki (1999): Thermal and viscoelastic properties of alginate/poly(vinyl alcohol) blends cross-linked with calcium tetraborate. In: *Carbohydrate Polymers* 39 (2), S. 139–144. DOI: 10.1016/S0144-8617(98)00162-3.
- Miyagawa, Y. (1996): Controlled-release of diclofenac sodium from wax matrix granule. In: *International journal of pharmaceutics* 138 (2), S. 215–224. DOI: 10.1016/0378-5173(96)04547-4.
- Moetazedian, Amirpasha; Budisuharto, Anthony Setiadi; Silberschmidt, Vadim V.; Gleadall, Andrew (2021): CONVEX (CONTinuously Varied EXtrusion): A new scale of design for additive manufacturing. In: *Additive Manufacturing* 37, S. 101576. DOI: 10.1016/j.addma.2020.101576.
- Mohapatra, Sarat; Samanta, Subarna; Kothari, Khushboo; Mistry, Pinal; Suryanarayanan, Raj (2017): Effect of Polymer Molecular Weight on the Crystallization Behavior of Indomethacin Amorphous Solid Dispersions. In: *Crystal Growth & Design* 17 (6), S. 3142–3150. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b00096.
- Muehlenfeld, Christian; Duffy, Patrick; Yang, Fengyuan; Zermeño Pérez, David; El-Saleh, Firas; Durig, Thomas (2024): Excipients in Pharmaceutical Additive Manufacturing: A Comprehensive Exploration of Polymeric Material Selection for Enhanced 3D Printing. In: *Pharmaceutics* 16 (3). DOI: 10.3390/pharmaceutics16030317.

- Muliawan, E. B.; Hatzikiriakos, S. G.; Sentmanat, M. (2005): Melt Fracture of Linear PE. In: *International Polymer Processing* 20 (1), S. 60–67. DOI: 10.3139/217.1862.
- NAKAMURA, Kunio; HATAKEYAMA, Tatsuko; HATAKEYAMA, Hyoe (1996): Glassy State and Glass Transition-Its Elucidation and New Applications. II. Heat Capacities of Carboxymethylcellulose-Nonfreezing Water Systems at around Glass Transition Temperature. In: *KOBUNSHI RONBUNSHU* 53 (12), S. 860–865. DOI: 10.1295/koron.53.860.
- Okwuosa, Tochukwu C.; Soares, Cindy; Gollwitzer, Verena; Habashy, Rober; Timmins, Peter; Alhnan, Mohamed A. (2018): On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 118, S. 134–143. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.03.010.
- Omelczuk, M. O.; McGinity, J. W. (1992): The influence of polymer glass transition temperature and molecular weight on drug release from tablets containing poly(DL-lactic acid). In: *Pharmaceutical research* 9 (1), S. 26–32. DOI: 10.1023/a:1018967424392.
- Osterberg, Lars; Blaschke, Terrence (2005): Adherence to medication. In: *The New England journal of medicine* 353 (5), S. 487–497. DOI: 10.1056/NEJMra050100.
- Owusu-Ware, Samuel K.; Boateng, Joshua; Jordan, Daniel; Portefaix, Sara; Tassetto, Renata; Ramano, Camila D.; Antonijević, Milan D. (2016): Molecular mobility of hydroxyethyl cellulose (HEC) films characterised by thermally stimulated currents (TSC) spectroscopy. In: *International journal of pharmaceutics* 497 (1-2), S. 222–227. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.11.052.
- Patel, Kaushika; Shah, Shreeraj; Patel, Jaymin (2022): Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. In: *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 30 (1), S. 165–189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
- Patil, Hemlata; Tiwari, Roshan V.; Repka, Michael A. (2016): Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. In: *AAPS PharmSciTech* 17 (1), S. 20–42. DOI: 10.1208/s12249-015-0360-7.
- Patil, Hemlata; Vemula, Sateesh Kumar; Narala, Sagar; Lakkala, Preethi; Munnangi, Siva Ram; Narala, Nagarjuna et al. (2024): Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation-Where Are We Now? In: *AAPS PharmSciTech* 25 (2), S. 37. DOI: 10.1208/s12249-024-02749-2.
- Pereira, Beatriz C.; Isreb, Abdullah; Forbes, Robert T.; Dores, Filipa; Habashy, Rober; Petit, Jean-Baptiste et al. (2019): 'Temporary Plasticiser': A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures. In: *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 135, S. 94–103. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.12.009.

- Pereira, Gabriela G.; Figueiredo, Sara; Fernandes, Ana Isabel; Pinto, João F. (2020): Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. In: *Pharmaceutics* 12 (9). DOI: 10.3390/pharmaceutics12090795.
- Phaechamud, Thawatchai; Lertsuphotvanit, Nutdanai; Issarayungyuen, Pongsathorn; Chantadee, Takron (2019): Design, fabrication and characterization of xanthan gum/liquid-loaded porous natural rubber film. In: *J. Pharm. Investig.* 49 (1), S. 149–160. DOI: 10.1007/s40005-018-0396-2.
- Picker-Freyer, Katharina M.; Dürig, Thomas (2007): Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: in pure form and in mixtures. In: *AAPS PharmSciTech* 8 (4), E92. DOI: 10.1208/pt0804092.
- Pietrzak, Katarzyna; Isreb, Abdullah; Alhnan, Mohamed A. (2015): A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. In: *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 96, S. 380–387. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.07.027.
- Pivsa-Art, Weraporn; Fujii, Kazunori; Nomura, Keiichiro; Aso, Yuji; Ohara, Hitomi; Yamane, Hideki (2016): The effect of poly(ethylene glycol) as plasticizer in blends of poly(lactic acid) and poly(butylene succinate). In: *J of Applied Polymer Sci* 133 (8), Artikel app.43044. DOI: 10.1002/app.43044.
- Ponsar, Hanna; Wiedey, Raphael; Quodbach, Julian (2020): Hot-Melt Extrusion Process Fluctuations and their Impact on Critical Quality Attributes of Filaments and 3D-printed Dosage Forms. In: *Pharmaceutics* 12 (6). DOI: 10.3390/pharmaceutics12060511.
- Qin, Wei; He, Yuanzhi; Guo, Zhen; Zhang, Liu; Wu, Li; Yin, Xianzhen et al. (2019): Optimization of taste-masking on ibuprofen microspheres with selected structure features. In: *Asian journal of pharmaceutical sciences* 14 (2), S. 174–182. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.05.003.
- Quodbach, Julian; Bogdahn, Malte; Breitreutz, Jörg; Chamberlain, Rebecca; Eggenreich, Karin; Elia, Alessandro Giuseppe et al. (2021): Quality of FDM 3D Printed Medicines for Pediatrics: Considerations for Formulation Development, Filament Extrusion, Printing Process and Printer Design. In: *Therapeutic innovation & regulatory science*. DOI: 10.1007/s43441-021-00354-0.
- Ramkissoon-Ganorkar, C.; Liu, F.; Baudys, M.; Kim, S. W. (1999): Effect of molecular weight and polydispersity on kinetics of dissolution and release from ph/temperature-sensitive polymers. In: *Journal of biomaterials science. Polymer edition* 10 (10), S. 1149–1161. DOI: 10.1163/156856299X00739.
- Reddy Dumpa, Nagi; Bandari, Suresh; A Repka, Michael (2020): Novel Gastroretentive Floating Pulsatile Drug Delivery System Produced via Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling 3D Printing. In: *Pharmaceutics* 12 (1). DOI: 10.3390/pharmaceutics12010052.

- Rekhi, Gurvinder Singh; Jambhekar, Sunil S. (1995): Ethylcellulose - A Polymer Review. In: *Drug development and industrial pharmacy* 21 (1), S. 61–77. DOI: 10.3109/03639049509048096.
- Reynolds, Kristen K.; Valdes, Roland; Hartung, Bronwyn R.; Linder, Mark W. (2007): Individualizing warfarin therapy. In: *Personalized medicine* 4 (1), S. 11–31. DOI: 10.2217/17410541.4.1.11.
- Ritger, Philip L.; Peppas, Nikolaos A. (1987): A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. In: *Journal of Controlled Release* 5 (1), S. 37–42. DOI: 10.1016/0168-3659(87)90035-6.
- Rowe, R. C. (1976): Microindentation - a method for measuring the elastic properties and hardness of films on conventionally coated tablets. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology* 28 (4), S. 310–311. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1976.tb04161.x.
- Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Quinn, Marian E. (Hg.) (2009): Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: APhA (PhP) Pharmaceutical Press.
- Sakellariou, P.; Rowe, R. C.; White, E.F.T. (1985): The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating. In: *International journal of pharmaceutics* 27 (2-3), S. 267–277. DOI: 10.1016/0378-5173(85)90075-4.
- Sanoufi, Mohammed Rohi; Aljaberi, Ahmad; Hamdan, Iman; Al-Zoubi, Nizar (2020): The use of design of experiments to develop hot melt extrudates for extended release of diclofenac sodium. In: *Pharmaceutical development and technology* 25 (2), S. 187–196. DOI: 10.1080/10837450.2019.1684519.
- Schouten, Martijn; Wolterink, Gerjan; Dijkshoorn, Alexander; Kosmas, Dimitrios; Stramigioli, Stefano; Krijnen, Gijs (2021): A Review of Extrusion-Based 3D Printing for the Fabrication of Electro- and Biomechanical Sensors. In: *IEEE Sensors J.* 21 (11), S. 12900–12912. DOI: 10.1109/JSEN.2020.3042436.
- Serrano, Dolores R.; Kara, Aytug; Yuste, Iván; Luciano, Francis C.; Ongoren, Baris; Anaya, Brayán J. et al. (2023): 3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals. In: *Pharmaceutics* 15 (2). DOI: 10.3390/pharmaceutics15020313.
- Seymour, Raymond B.; Carraher, Charles E. (1984): Mechanical Properties of Polymers. In: Raymond B. Seymour und Charles E. Carraher (Hg.): *Structure—Property Relationships in Polymers*. Boston, MA: Springer US, S. 57–72.
- Shi, Kejing; Salvage, Jonathan P.; Maniruzzaman, Mohammed; Nokhodchi, Ali (2021): Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets. In: *International journal of pharmaceutics* 597, S. 120315. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120315.
- Shi, Qin; Chen, Haibiao; Wang, Yanan; Xu, Jia; Liu, Ziying; Zhang, Chen (2022): Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization. In: *International journal of pharmaceutics* 611, S. 121320. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121320.

- Siepmann, F.; Le Brun, V.; Siepmann, J. (2006): Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: a quantitative treatment. In: *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 115 (3), S. 298–306. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.08.016.
- Sinha Roy, Dipasree; Rohera, Bhagwan D. (2002): Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 16 (3), S. 193–199. DOI: 10.1016/S0928-0987(02)00103-3.
- Squillace, Ophélie; Fong, Rebecca; Shepherd, Oliver; Hind, Jasmine; Tellam, James; Steinke, Nina-Juliane; Thompson, Richard L. (2020): Influence of PVAc/PVA Hydrolysis on Additive Surface Activity. In: *Polymers* 12 (1). DOI: 10.3390/polym12010205.
- Srivastava, Arti; Mishra, Vivek; Singh, Pooja; Srivastava, Ambika; Kumar, Rajesh (2012): Comparative study of thermal degradation behavior of graft copolymers of polysaccharides and vinyl monomers. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 107 (1), S. 211–223. DOI: 10.1007/s10973-011-1921-y.
- Stewart, Sarah A.; Domínguez-Robles, Juan; McIlorum, Victoria J.; Mancuso, Elena; Lamprou, Dimitrios A.; Donnelly, Ryan F.; Larrañeta, Eneko (2020): Development of a Biodegradable Subcutaneous Implant for Prolonged Drug Delivery Using 3D Printing. In: *Pharmaceutics* 12 (2). DOI: 10.3390/pharmaceutics12020105.
- Sujja-areevath, J.; Munday, D. L.; Cox, P. J.; Khan, K. A. (1998): Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 6 (3), S. 207–217. DOI: 10.1016/S0928-0987(97)00072-9.
- Tan, Deck Khong; Maniruzzaman, Mohammed; Nokhodchi, Ali (2018): Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. In: *Pharmaceutics* 10 (4). DOI: 10.3390/pharmaceutics10040203.
- Trenfield, Sarah J.; Awad, Atheer; Goyanes, Alvaro; Gaisford, Simon; Basit, Abdul W. (2018): 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. In: *Trends in pharmacological sciences* 39 (5), S. 440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
- Tsiptsias, Costas (2022): On the specific heat and mass loss of thermochemical transition. In: *Chemical Thermodynamics and Thermal Analysis* 8, S. 100082. DOI: 10.1016/j.ctta.2022.100082.
- Tudja, P.; Khan, M. Z.; Mestrovic, E.; Horvat, M.; Golja, P. (2001): Thermal behaviour of diclofenac sodium: decomposition and melting characteristics. In: *Chemical & pharmaceutical bulletin* 49 (10), S. 1245–1250. DOI: 10.1248/cpb.49.1245.

- U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2015): Approval Letter. Application number: 207958Orig1s000. Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000Approv.pdf, zuletzt geprüft am 01.07.2022.
- Ueda, Hiroshi; Aikawa, Shohei; Kashima, Yousuke; Kikuchi, Junko; Ida, Yasuo; Tanino, Tadatsugu et al. (2014): Anti-plasticizing effect of amorphous indomethacin induced by specific intermolecular interactions with PVA copolymer. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 103 (9), S. 2829–2838. DOI: 10.1002/jps.24023.
- van der Merwe, Jannes; Steenekamp, Jan; Steyn, Dewald; Hamman, Josias (2020): The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. In: *Pharmaceutics* 12 (5). DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
- Vaz, Vanessa Marcia; Kumar, Lalit (2021): 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. In: *AAPS PharmSciTech* 22 (1), S. 49. DOI: 10.1208/s12249-020-01905-8.
- Verhoeven, E.; Beer, T. R. M. de; van den Mooter, G.; Remon, J. P.; Vervaet, C. (2008): Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion. In: *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 69 (1), S. 312–319. DOI: 10.1016/j.ejpb.2007.10.007.
- Verreck, Geert; Decorte, Annelies; Heymans, Koen; Adriaensen, Jef; Cleeren, Dirk; Jacobs, Adri et al. (2005): The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 26 (3-4), S. 349–358. DOI: 10.1016/j.ejps.2005.07.006.
- Viidik, Laura; Vesala, Jemina; Laitinen, Riikka; Korhonen, Ossi; Ketolainen, Jarkko; Aruväli, Jaan et al. (2021): Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 158, S. 105619. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105619.
- Wang, Ge; Harrison, Ian R. (1994): Polymer melting: heating rate effects on DSC melting peaks. In: *Thermochimica Acta* 231, S. 203–213. DOI: 10.1016/0040-6031(94)80023-5.
- Wasilewska, Katarzyna; Winnicka, Katarzyna (2019): Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. In: *Materials (Basel, Switzerland)* 12 (20). DOI: 10.3390/ma12203386.
- West, Thomas G.; Bradbury, Thomas J. (2019): 3D Printing: A Case of ZipDose® Technology - World's First 3D Printing Platform to Obtain FDA Approval for a Pharmaceutical Product. In:

- Mohammed Maniruzzaman (Hg.): 3D and 4D Printing in Biomedical Applications. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, S. 53–79.
- Xue, Aile; Li, Wenjie; Tian, Wenxiu; Zheng, Minyue; Shen, Lan; Hong, Yanlong (2023): A Bibliometric Analysis of 3D Printing in Personalized Medicine Research from 2012 to 2022. In: *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 16 (11). DOI: 10.3390/ph16111521.
- Yang, Yan; Wang, Huihui; Li, Haichao; Ou, Zhimin; Yang, Gensheng (2018): 3D printed tablets with internal scaffold structure using ethyl cellulose to achieve sustained ibuprofen release. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 115, S. 11–18. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.01.005.
- Zepnik, Stefan; Kabasci, Stephan; Kopitzky, Rodion; Radusch, Hans-Joachim; Wodke, Thomas (2013): Extensional Flow Properties of Externally Plasticized Cellulose Acetate: Influence of Plasticizer Content. In: *Polymers* 5 (3), S. 873–889. DOI: 10.3390/polym5030873.
- Zhang, Jiaxiang; Feng, Xin; Patil, Hemlata; Tiwari, Roshan V.; Repka, Michael A. (2017): Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. In: *International journal of pharmaceutics* 519 (1-2), S. 186–197. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.049.
- Zhang, Jiaxiang; Xu, Pengchong; Vo, Anh Q.; Bandari, Suresh; Yang, Fengyuan; Durig, Thomas; Repka, Michael A. (2019): Development and evaluation of pharmaceutical 3D printability for hot melt extruded cellulose-based filaments. In: *Journal of drug delivery science and technology* 52, S. 292–302. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.04.043.

Anhang

Tabelle 35: Daten zum Auslitern der Flüssigdosierpumpe mit Triethylcitrat und Glycerol

Pumpstufe	Massenstrom [$\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$]	
	Triethylcitrat	Glycerol
5	0,321	0,261
	0,290	0,240
	0,305	0,255
6	0,368	0,304
	0,367	0,309
	0,367	0,310
7	0,439	0,361
	0,432	0,362
	0,432	0,362
8	0,506	0,421
	0,504	0,418
	0,503	0,414
9	0,556	0,482
	0,567	0,471
	0,564	0,481
10	0,632	0,554
	0,629	0,542
	0,633	0,538

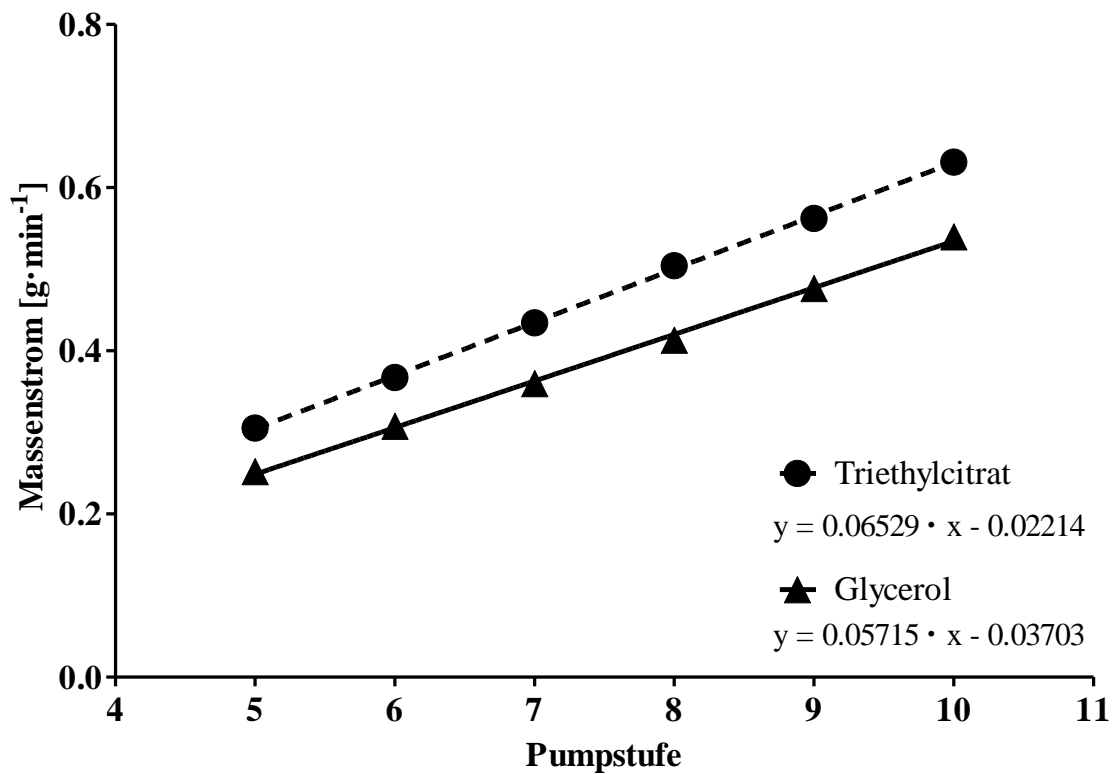


Abbildung 27: Kalibriergeraden der Flüssigdosierpumpe mit unterschiedlichen flüssigen Hilfsstoffen.

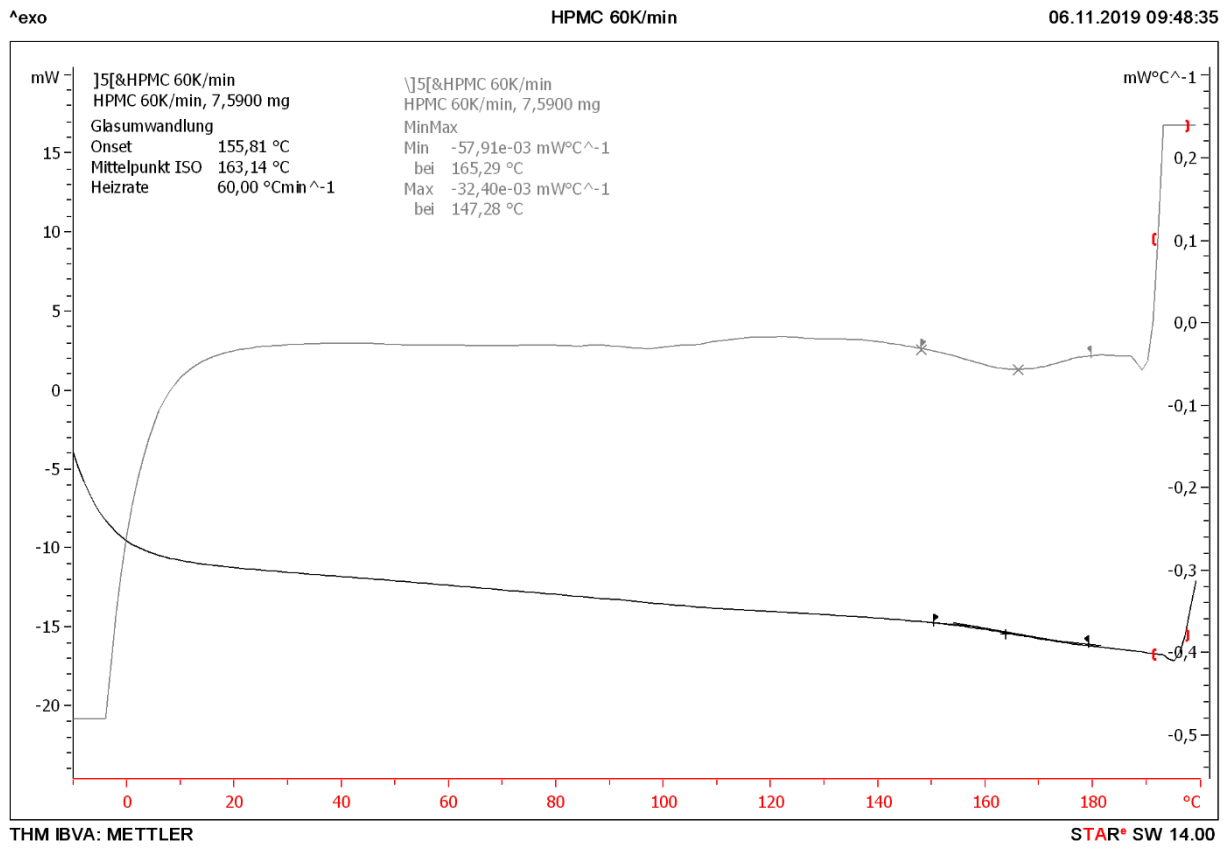


Abbildung 28: Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Hydroxymethylcellulose (HPMC) anhand der ersten Ableitung (grauer Verlauf) des zweiten Heizzyklus¹ der DSC-Messung bei 60 K·min⁻¹. Weitere Parameter: Stickstoffdurchfluss 40 ml·min⁻¹, Temperaturbereich -10 °C – +200 °C.



Analysenzertifikat

Artikelnummer:	3557	
Xanthan		
reinst		
Charge:	388273704	
CAS-Nummer:	11138-66-2	Druckdatum: 18.09.2018
Formel:		Empfohlenes Retest Datum: 17.07.2020
Dichte:		Freigabedatum: 18.07.2018
Molekulargewicht:		
Aussehen	Typanalyse	Chargenwerte
Feuchtigkeit	cremefarb., gelblich/weißes Pulv.	entspricht
pH-Wert (1 %ige Lösung)	<15 %	11 %
Viskosität (1 %ige KCl-Lsg.)	6,0-8,0	6,26
Blei (Pb)	1200-1800 mPas	1525 mPas
Korngröße	≤0,0002 %	≤ 0,0002 %
	~ 80 mesh	~ 80 mesh

Unsere Produkte sind für Laborzwecke geprüft.
Die Angaben beziehen sich auf den aktuellen Stand der Produktqualität.
Wir behalten uns vor, notwendige Änderungen durchzuführen.

D. Pados
Quality Control

N. Nyake
Quality Assurance

Dieses Dokument wurde maschinell erstellt und ist ohne Unterschrift gültig.

Carl Roth GmbH + Co. KG
Schoemperlenstraße 3-5
76185 Karlsruhe

Telefon 0721/5606-0
Telefax 0721/5606-149
E-Mail: info@carlroth.de

Die Firma ist eine Kommanditgesellschaft mit Sitz in Karlsruhe, Reg. Gericht Mannheim HRA 100055. Persönlich haftende Gesellschafterin ist die Firma Roth Chemie GmbH mit Sitz in Karlsruhe, Reg. Gericht Mannheim HRB 100428. Vorsitzender des Aufsichtsrats: Eberhard Gaul
Geschäftsführer: Lothar Heldmann



Seite 1 von 1

Abbildung 29: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Xanthan (XAN).



Analysenzertifikat

Artikelnummer: 9128
Ethylcellulose
 ~200 cP, reinst
 Charge: 456248645
 CAS-Nummer: 9004-57-3
 Formel:
 Dichte:
 Molekulargewicht:

Druckdatum: 28.03.2019
 Empfohlenes Retest Datum: 14.03.2022
 Freigabedatum: 15.03.2019

	Typanalyse	Chargenwerte
Viskosität (25 °C, 5 % in Toluol/Ethanol 80:20 (w/w))	150-250 cPs	189,5 cPs
Ethoxyl-Gehalt	48,0-49,5 %	49,13 %
Chlorid (als NaCl)	≤0,05 %	0,019 %
Trocknungsverlust	≤2,0 %	1,15 %

Unsere Produkte sind für Laborzwecke geprüft.
 Die Angaben beziehen sich auf den aktuellen Stand der Produktqualität.
 Wir behalten uns vor, notwendige Änderungen durchzuführen.

I. Enders
 Quality Control

N. Nyake
 Quality Assurance

Dieses Dokument wurde maschinell erstellt und ist ohne Unterschrift gültig.

Carl Roth GmbH + Co. KG
 Schoemperlenstraße 3-5
 76185 Karlsruhe

Telefon 0721/5606-0
 Telefax 0721/5606-149
 E-Mail: info@carlroth.de

Die Firma ist eine Kommanditgesellschaft mit Sitz in Karlsruhe, Reg. Gericht Mannheim HRA 100055. Persönlich haftende Gesellschafterin ist die Firma Roth Chemie GmbH mit Sitz in Karlsruhe, Reg. Gericht Mannheim HRB 100428. Vorsitzender des Aufsichtsrats: Eberhard Gaul
 Geschäftsführer: Lothar Heldmann



Seite 1 von 1

Abbildung 30: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Ethylcellulose (EC).



Certificate Of Analysis

Item Number	HY122	Lot Number	2HH0156
Item	Hypromellose, Substitution Type 2910, 50 mPa·s, USP	CAS Number	9004-65-3

TEST	SPECIFICATION		RESULT
	MIN	MAX	
VISCOSITY OF A 2% AQUEOUS SOLUTION @ 20D °C	40	60 mPa·s	52 mPa·s
ASSAY (METHOXY GROUPS)	28.0	30.0%	28.8 %
ASSAY (HYDROXYPROPOXY GROUPS)	7.0	12.0%	9.1 %
pH	5.0	8.0	6.9
LOSS ON DRYING		5.0%	1.9 %
RESIDUE ON IGNITION		1.5%	0.4 %
ELEMENTAL IMPURITIES	AS REPORTED		COMPLIES WITH STANDARD
IDENTIFICATION	TO PASS TEST		PASSES TEST
RETEST DATE			14-JUN-2023
DATE OF MANUFACTURE			15-JUN-2018
APPEARANCE			WHITE POWDER
RESIDUAL SOLVENTS	TO PASS TEST		NO RESIDUAL SOLVENTS USED

Certificate of Analysis Results Entered By:

MPEREZ
Melchor Perez
11-OCT-18 08:05:19

Spectrum Chemical Mfg Corp
755 Jersey Avenue
New Brunswick 08901 NJ



Certificate of Analysis Results Approved By:

MPEREZ
Melchor Perez
11-OCT-18 08:05:23

All pharmaceutical ingredients are tested using current edition of applicable pharmacopeia.

Read and understand label and SDS before handling any chemicals. All Spectrum's chemicals are for manufacturing, processing, repacking or research purposes by experienced personnel only. It is the customer's responsibility to provide adequate hazardous material training and ensure that appropriate Personal Protective Equipment (PPE) is used before handling any chemical.

The Elemental Impurities standards implemented by USP and other Pharmaceutical Compendia reflect a growing understanding of the toxicology of trace levels of elemental impurities that can remain in drug substances originating from either raw materials or manufacturing processes. Identifying and quantifying impurities can be critical to predicting the best possible patient outcomes. Elemental impurities has been a requirement of all products meeting USP/NF, EP and BP monographs since January 1, 2018. More information can be found in USP sections <232> Elemental Impurities – Limits and <233> Elemental Impurities – Procedures. Data for drug substances furnished by Spectrum Chemical Mfg. Corp can be used to ensure that patient daily exposures by oral administration to the selected elements are not

Abbildung 31: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

SIGMA-ALDRICH3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sigma.com Outside USA: eurtechserv@sigma.com**Certificate of Analysis**

Product Name: ALGINIC ACID SODIUM SALT BROWN ALGAE
BioReagent, immobilization of micro-organisms

Product Number: 71238

Batch Number: BCBW4678

Brand: Sigma

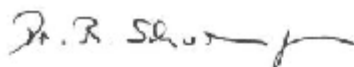
CAS Number: 9005-38-3

Formula:

Formula Weight:

Quality Release Date: 22 FEB 2018

TEST	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE (COLOR)	WHITE TO LIGHT BEIGE	FAINT BEIGE
APPEARANCE (FORM)	POWDER	POWDER
SOLUBILITY (COLOR)	COLORLESS TO VERY FAINT YELLOW	ALMOST COLORLESS
SOLUBILITY (TURBIDITY)	CLEAR TO SLIGHTLY HAZY	SLIGHTLY HAZY
SOLUBILITY (METHOD)	0.1G IN 10ML WATER, HOT, PH AT 20 C	0.1G IN 10ML WATER, HOT, PH AT 20 C
PH	6.0 - 8.0	7.3
LOSS ON DRYING	≤ 15 %	15 %
RESIDUE ON IGNITION	≤ 30 %	30 %
INFRARED SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE	CONFORMS
BIO-TESTS	GELLING CORRESPONDS	CORRESPONDS



Dr. Reinhold Schwenninger
Quality Assurance
Buchs, Switzerland

Sigma-Aldrich warrants that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Abbildung 32: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Natrium-Alginat (N-Al).

Tabelle 36: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-L.**Formulierung F-HEC-L**

Tablettennummer	Gewicht [mg]	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
1	362,31	10,39	5,06
2	358,74	10,31	5,01
3	356,03	10,31	5,01
4	361,34	10,38	5,00
5	352,08	10,37	5,04
6	356,38	10,29	4,98
7	361,70	10,30	4,99
8	368,02	10,31	5,01
9	355,47	10,31	5,02
10	351,64	10,33	4,96

Tabelle 37: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-G.**Formulierung F-HEC-G**

Tablettennummer	Gewicht [mg]	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
1	343,13	10,39	4,97
2	355,45	10,36	5,07
3	348,73	10,33	4,95
4	339,86	10,25	4,99
5	341,96	10,26	4,96
6	349,61	10,33	4,91
7	354,75	10,37	4,93
8	373,68	10,31	4,90
9	373,20	10,40	4,93
10	365,05	10,26	5,12

Tabelle 38: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-M.**Formulierung F-HEC-M**

Tablettennummer	Gewicht [mg]	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
1	359,47	10,30	5,01
2	369,58	10,28	5,03
3	350,69	10,22	4,97
4	373,68	10,23	4,97
5	365,42	10,32	4,99
6	357,38	10,24	5,02
7	373,79	10,31	4,99
8	348,46	10,34	5,03
9	353,88	10,28	5,00
10	353,43	10,31	4,97

Tabelle 39: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-HX.**Formulierung F-HEC-HX**

Tablettennummer	Gewicht [mg]	Durchmesser [mm]	Höhe [mm]
1	362,89	10,31	4,98
2	357,97	10,23	4,94
3	348,31	10,30	4,98
4	340,38	10,30	4,98
5	321,91	10,32	4,96
6	347,94	10,34	4,99
7	351,63	10,38	4,95
8	344,59	10,32	5,00
9	353,96	10,33	4,99
10	348,98	10,33	4,96

Tabelle 40: Prozentuale Freisetzung von Fischsperma DNA aus verschiedenen Filamentformulierungen.

HEC HX : HPC SSL 70:30					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	6,0	3,4	4,4	4,6	1,3
10	10,5	6,7	8,1	8,4	1,9
15	12,3	8,1	9,8	10,1	2,1
30	15,4	11,4	11,8	12,9	2,2
60	18,9	15,3	16,5	16,9	1,8
120	23,5	19,8	21,5	21,6	1,8
180	27,4	24,0	25,5	25,6	1,7
240	31,3	27,1	29,3	29,2	2,1
420	37,8	33,0	36,5	35,7	2,5
600	40,9	37,3	36,9	38,4	2,2
900	47,5	39,8	43,9	43,7	3,9
1440	50,0	42,9	46,6	46,5	3,6
HEC HX : HPC SSL 60:40					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	5,9	3,1	5,9	5,0	1,6
30	8,2	4,8	9,6	7,5	2,4
45	10,6	6,2	12,7	9,8	3,3
60	14,4	8,0	16,1	12,8	4,3
120	19,0	12,1	19,7	16,9	4,2
240	23,3	17,2	24,3	21,6	3,8
360	28,9	21,5	30,7	27,0	4,9
600	33,4	25,7	33,0	30,7	4,3
840	43,8	34,4	40,0	39,4	4,7
1080	47,4	38,2	43,1	42,9	4,6
1320	53,6	45,2	45,2	48,0	4,8
1440	55,1	51,8	48,8	51,9	3,1
HEC HX : HPC SSL 50:50					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	2,6	2,6	4,2	3,1	0,9
30	4,5	3,7	7,9	5,4	2,2
45	6,3	4,6	11,0	7,3	3,4
60	9,7	6,7	15,2	10,5	4,3
120	13,6	11,8	19,3	14,9	3,9
240	19,3	16,9	24,1	20,1	3,7
360	24,2	23,6	30,6	26,1	3,9
600	29,0	28,8	34,1	30,7	3,0
840	37,8	38,4	41,0	39,1	1,7
1080	43,5	44,7	44,0	44,1	0,6
1320	49,4	47,8	46,8	48,0	1,3
1440	48,9	50,0	53,0	50,6	2,1

Tabelle 41: Fortsetzung Tabelle 40.

HEC HX : HPC SSL 40:60					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	2,5	5,1	6,2	4,6	1,9
10	4,2	7,2	8,9	6,7	2,4
15	6,3	9,3	10,8	8,8	2,3
30	10,7	14,1	13,1	12,6	1,8
60	16,5	20,0	17,0	17,8	1,9
120	22,8	25,2	20,7	22,9	2,3
180	29,7	31,2	27,4	29,4	1,9
240	35,4	35,0	32,6	34,3	1,5
420	44,1	44,6	40,6	43,1	2,2
600	51,5	51,0	45,7	49,4	3,2
900	57,6	54,3	51,5	54,5	3,0
1440	59,9	63,8	55,6	59,8	4,1
HEC HX : HPC SSL 30:70					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	3,8	5,0	4,8	4,5	0,6
30	5,6	5,8	5,5	5,7	0,2
45	7,1	7,8	7,3	7,4	0,4
60	10,4	12,6	11,4	11,5	1,1
120	17,1	20,8	19,0	19,0	1,9
240	26,3	28,2	24,9	26,4	1,7
360	32,0	32,4	28,9	31,1	1,9
600	33,9	36,2	32,7	34,3	1,8
840	43,6	42,4	38,7	41,6	2,5
1080	48,1	49,8	43,1	47,0	3,5
1320	54,3	58,7	47,5	53,5	5,7
1440	63,9	65,9	57,5	62,4	4,3
HEC HX : HPC SSL 20:80					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00
15	5,4	6,1	6,6	6,0	0,6
30	8,8	9,6	10,7	9,7	0,9
45	12,6	13,2	14,6	13,5	1,0
60	22,8	22,6	24,6	23,3	1,1
120	42,7	40,1	45,0	42,6	2,5
240	49,6	52,8	55,5	52,7	2,9
360	55,5	57,9	62,4	58,6	3,5
600	59,6	62,6	65,6	62,6	3,0
840	67,1	67,7	68,1	67,6	0,5
1080	69,5	69,9	69,2	69,6	0,4
1320	74,4	72,8	71,8	73,0	1,3
1440	75,2	74,0	72,5	73,9	1,3

Tabelle 42: Daten des 3-Punkt-Biegeversuchs zur mechanischen Analyse von verschiedenen Filamentformulierungen.

F-HEC-L ($\varnothing 2,90 \pm 0,04$ mm)		
Sample	Auslenkung beim Bruch [mm]	Biegespannung [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$]
1	1,41	30,14
2	1,51	28,47
3	1,54	27,20
4	1,59	30,71
5	1,63	30,50
MW (n = 5)	1,54	29,40
SD	0,08	1,52
F-HEC-G ($\varnothing 2,92 \pm 0,03$ mm)		
Sample	Auslenkung beim Bruch [mm]	Biegespannung [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$]
1	0,98	25,53
2	0,86	27,36
3	0,76	25,89
4	0,92	24,29
5	0,81	24,65
MW (n = 5)	0,87	25,54
SD	0,09	1,21
F-HEC-M ($\varnothing 2,85 \pm 0,02$ mm)		
Sample	Auslenkung beim Bruch [mm]	Biegespannung [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$]
1	0,81	24,54
2	0,59	21,23
3	0,70	23,76
4	0,82	25,52
5	0,84	24,54
MW (n = 5)	0,75	23,92
SD	0,11	1,63
F-HEC-HX ($\varnothing 2,81 \pm 0,02$ mm)		
Sample	Auslenkung beim Bruch [mm]	Biegespannung [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$]
1	1,04	23,76
2	1,09	20,90
3	1,00	23,95
4	1,00	22,95
5	1,04	21,30
MW (n = 5)	1,03	22,57
SD	0,04	1,40

Tabelle 43: Prozentuale Freisetzung von Diclofenac-Natrium aus verschiedenen 3D-gedruckten Tablettenformulierungen.

F-HEC-L					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	4,7	4,7	5,0	4,8	0,2
30	8,8	8,4	9,2	8,8	0,4
45	12,7	12,4	13,8	13,0	0,7
60	16,6	16,8	18,2	17,2	0,9
120	32,2	32,5	34,7	33,2	1,4
240	55,8	56,1	59,2	57,1	1,9
360	77,8	80,2	82,1	80,0	2,2
600	106,6	102,5	91,0	100,0	8,1
F-HEC-G					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	3,1	3,0	2,8	3,0	0,1
30	4,9	5,0	4,6	4,8	0,2
45	6,6	6,7	6,2	6,5	0,2
60	8,5	8,7	8,0	8,4	0,3
120	14,4	14,8	14,0	14,4	0,4
240	25,2	25,8	24,2	25,1	0,8
360	35,9	36,7	34,8	35,8	0,9
600	53,7	54,6	52,3	53,5	1,1
840	68,7	68,8	66,8	68,1	1,2
1080	77,2	77,4	75,3	76,6	1,2
1320	81,0	81,3	79,1	80,5	1,2
1440	82,3	83,0	80,7	82,0	1,2
F-HEC-M					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	3,8	3,9	3,7	3,8	0,1
30	5,1	5,8	4,9	5,2	0,5
45	6,4	7,5	6,2	6,7	0,7
60	7,9	9,3	7,7	8,3	0,9
120	12,2	14,8	12,1	13,1	1,5
240	19,3	23,7	19,1	20,7	2,6
360	26,1	31,9	26,3	28,1	3,3
600	37,2	43,1	37,5	39,3	3,3
840	47,6	53,1	48,0	49,6	3,1
1080	56,5	60,8	57,0	58,1	2,4
1320	63,1	67,2	64,1	64,8	2,2
1440	67,3	70,6	67,9	68,6	1,8

Tabelle 44: Fortsetzung Tabelle 43.

F-HEC-HX					
Zeitpunkt [min]	Prozentuale Freisetzung [%]			Statistik	
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	MW (n = 3)	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	3,1	3,0	3,0	3,0	0,0
30	5,0	4,8	5,0	5,0	0,1
45	6,5	6,6	6,6	6,5	0,0
60	8,3	8,2	8,3	8,3	0,0
120	13,3	12,9	13,3	13,2	0,2
240	20,7	20,3	21,0	20,7	0,3
360	27,9	27,8	28,3	28,0	0,3
600	39,4	39,0	39,7	39,4	0,4
840	49,4	49,3	50,0	49,6	0,3
1080	57,9	57,4	61,8	59,1	2,4
1320	65,0	64,9	65,4	65,1	0,3
1440	68,9	68,8	69,4	69,0	0,3

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der notwendigen Prozessschritte zur Herstellung eines 3D-gedruckten Produktes am Beispiel der Tablettenherstellung mittels Fused Deposition Modeling-Technologie. Oben: Erstellung des 3D-Modells mittels CAD-Software, Mitte: Festlegung der 3D-Druckparameter (z.B. Druckgeschwindigkeit) in der Slicer-Software, unten: 3D-Druck der Tablette auf Basis der 3D-Modelldaten.....	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Fused Deposition Modeling 3D-Druckverfahrens mit zwei möglichen Feeder-Konfigurationen. Option 1: Bowden tube-Feeder, bei dem das Filament vom Feeder bis in den Druckkopf über einen Schlauch (hier unvollständig dargestellt) gefördert wird. Option 2: Direct-Drive-Feeder, bei dem das Filament direkt am Druckkopf in die beheizte Düse gefördert wird.	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Heißschmelzextrusion (HSE) anhand eines Doppelschneckenextruders (oben) mit Förderelementen. Bild-im-Bild: Beispiel zur Zoneneinteilung durch Wahl der modularen Schneckensegmente (unten links), Möglichkeiten zur Auslegung der Schnecken (unten mittig und rechts).....	9
Abbildung 4: Chemische Strukturformel der Cellulose (Atalla und Isogai 2010). Grundbaustein der Cellulose sind D-Glucopyranose-Monomere, die über eine β -1,4-glykosidische Bindung miteinander zu einem linearen Polymer verknüpft sind.....	17
Abbildung 5: Zweischneckenextruder ZE12 mit gravimetrischem Dosierer ZD12 der Firma Three-Tec GmbH.....	28
Abbildung 6: Flexibilitätstester zur manuellen, kategorischen Bestimmung der Flexibilität von Filamenten.....	32
Abbildung 7: Schematische Darstellung des verwendeten 3-Punkt-Biegeversuchs. Die Filamentprobe (1) mit einer Länge (l) und einem Durchmesser (d) wird mit einer Kraft (F) durch die Druckfinne (3), welche einen definierten Radius (R_2) besitzt, belastet. Dabei liegt die Filamentprobe mittig auf den Auflegern (2) die einen definierten Abstand (L) zueinander haben und deren Auflagepunkte einen definierten Radius (R_1) besitzen.....	32
Abbildung 8: Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Ethylcellulose (EC) anhand des zweiten Heizzyklus bei unterschiedlichen Heizraten ($10 - 60 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$). Weitere Parameter: Stickstoffdurchfluss $40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, Temperaturbereich $-10 \text{ }^\circ\text{C} - +200 \text{ }^\circ\text{C}$	39
Abbildung 9: DSC-Kurven des zweiten Heizzyklus (Heizrate $60 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$, Stickstoffdurchfluss $40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, Temperaturbereich -10°C bis $+200 \text{ }^\circ\text{C}$) verschiedener pharmazeutischer Polymere zur Bestimmung thermischer Effekte. CMC = Carboxymethylcellulose, EC = Ethylcellulose, HEC = Hydroxyethylcellulose (HX = Typenbezeichnung entsprechend MW), HPC = Hydroxypropylcellulose	

(SL, SSL = Typenbezeichnung entsprechend MW), HPMC = Hydroxypropylmethylcellulose, N-AL = Natrium Alginat, XAN = Xanthan.	40
Abbildung 10: TGA-Kurven zur Bestimmung des Masseverlusts (Heizrate 20 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss 20 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich 25°C bis 500 °C) verschiedener pharmazeutischer Polymere in Abhängigkeit der Temperatur zur Identifizierung der Zersetzungstemperatur (T_z).	42
Abbildung 11: Stereomikroskopische Aufnahmen (1-fache Vergrößerung) der extrudierten pharmazeutischen Polymere im Einschneckenextruder.	47
Abbildung 12: Stereomikroskopische Aufnahmen (1-fache Vergrößerung) der extrudierten pharmazeutischen Polymere im Zweischneckenextruder bei minimaler Extrusionstemperatur.	50
Abbildung 13: 3D-gedruckte Tablettenform aus HPC SSL (Drucktemperatur: 190 °C, Druckbetttemperatur: 70 °C, Druckgeschwindigkeit: 20 mm·s ⁻¹ , Schichtdicke: 0,13 mm, Infill: 30 %, Infilldruckgeschwindigkeit: 20 mm·s ⁻¹).	55
Abbildung 14: DSC-Kurven des zweiten Heizzyklus (Heizrate 60 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss 40 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich -10°C bis +200 °C) verschiedener pharmazeutischer Hilfsstoffe zur Bestimmung thermischer Effekte.	57
Abbildung 15: Thermogravimetrische Untersuchung zur Bestimmung der Zersetzungstemperatur verschiedener pharmazeutischer Hilfsstoffe (Heizrate: 20 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss: 20 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich: +25°C bis +200 °C (TEC) bzw. +220 °C (GLY) bzw. +500 °C (Rest)).....	58
Abbildung 16: Untersuchung zum Freisetzungsverhalten (in Phosphatpuffer (pH 6,8) über 24 h) von Fischperma DNA (6 % (w/w)) aus extrudierten Polymer-Filamenten mit unterschiedlicher Formulierungszusammensetzung aus Hydroxyethylcellulose HX, Hydroxypropylcellulose SSL und 6 % (w/w) Glycerol.	71
Abbildung 17: Thermogravimetrische Analyse von Diclofenac-Natrium mittels TG 209 F1 Iris (Heizrate 20 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss 20 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich 25°C bis 400 °C).	74
Abbildung 18: Ergebnisse des 3-Punkt-Biegeversuchs zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften extrudierter Diclofenac-Natrium-Filamente. Darstellung der maximalen Auslenkung beim Bruch [mm] und der Biegespannung [N·mm ⁻²] (n = 5). Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.	76
Abbildung 19: Beispielbilder von 3D-gedruckten Tabletten (Ø: 10 mm , Höhe: 5 mm) bestehend aus einer ternären Mischung aus Hydroxyethylcellulose HX, Hydroxypropylcellulose SLL und Diclofenac-Natrium (F-HEC-HX). (Drucktemperatur: 195 °C, Druckbetttemperatur: 60 °C, Druckgeschwindigkeit: 35 mm·s ⁻¹ , Schichtdicke: 0,3 mm).	79
Abbildung 20: Diffraktogramm verschiedener Cellulose-Derivate (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).	82

Abbildung 21: Diffraktogramm der Pulvermischungen der entwickelten Formulierungen bestehend aus einer HEC-Variante (75 % (w/w)), HPC SSL (20 % (w/w)) und Diclofenac-Natrium (5 % (w/w)) (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).	83
Abbildung 22: Beispielbilder von 3D-gedruckten Scheiben (Ø 25 mm, Höhe 1 mm) zur Untersuchung der Festkörperanalyse mittels XRD.....	84
Abbildung 23: Diffraktogramm der in Scheibenform gedruckten Formulierungen bestehend aus einer HEC-Variante (75 % (w/w)), HPC SSL (20 % (w/w)) und Diclofenac-Natrium (5 % (w/w)) (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).	84
Abbildung 24: DSC-Kurven von Diclofenac-Natrium und wirkstoffhaltigen Pulvermischungen (75 % (w/w) HEC-Variante, 20 % (w/w) HPC SSL, 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) mit unterschiedlicher HEC-Variante (F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-L = Formulierung mit HEC L) zur Bestimmung thermischer Effekte (Heizrate 60 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss 40 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich 25°C bis 310°C).....	86
Abbildung 25: DSC-Kurven von Diclofenac-Natrium und wirkstoffhaltigen 3D-gedruckten Scheiben (75 % (w/w) HEC-Variante, 20 % (w/w) HPC SSL, 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) mit unterschiedlicher HEC-Variante (F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-L = Formulierung mit HEC L) zur Bestimmung thermischer Effekte (Heizrate 60 K·min ⁻¹ , Stickstoffdurchfluss 40 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich 25°C bis 310°C).	86
Abbildung 26: Kumulierte Wirkstofffreisetzung von Diclofenac-Natrium aus 3D-gedruckten Arzneiformen in Phosphatpuffer pH 6,8 über 24 h. Untersuchungen von vier verschiedenen cellulosebasierten Formulierungen (F-HEC-L, F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX) bestehend aus 75 % (w/w) Hydroxyethylcellulose-Polymervariante L, G, M oder HX, 20 % (w/w) Hydroxypropylcellulose SSL und 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium. Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben (n = 3).	88
Abbildung 27: Kalibriergeraden der Flüssigdosierpumpe mit unterschiedlichen flüssigen Hilfsstoffen.	113
Abbildung 28: Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Hydroxymethylcellulose (HPMC) anhand der ersten Ableitung (grauer Verlauf) des zweiten Heizzyklus ⁴ der DSC-Messung bei 60 K·min ⁻¹ . Weitere Parameter: Stickstoffdurchfluss 40 ml·min ⁻¹ , Temperaturbereich -10 °C – +200 °C.	114
Abbildung 29: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Xanthan (XAN).....	115

Abbildung 30: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Ethylcellulose (EC).	116
Abbildung 31: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).	117
Abbildung 32: Analysenzertifikat mit Angabe der Feuchtigkeit des eingesetzten Rohstoffs Natrium-Alginat (N-Al).	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht und Fertigungsprinzip der kategorisierten 3D-Druck-Fertigungsverfahren gemäß ISO-ASTM 52900 (ISO/ASTM).....	6
Tabelle 2: Übersicht der Klasseneinteilung anhand der Wirkstofflöslichkeit und Wirkstoffpermeabilität im Gastrointestinaltrakt nach dem Biopharmazeutischem Klassifizierungssystem (Amidon et al. 1995).	10
Tabelle 3: Übersicht der Ziele in der personalisierten Arzneimittelherstellung und der Möglichkeiten des FDM Fertigungsverfahren zur Herstellung von festen Arzneimitteln (modifiziert nach (Awad et al. 2018)).	13
Tabelle 4: Übersicht einiger vorteilhafter Polymer und Hilfsstoffeigenschaften zur Nutzung in der Heißschmelzextrusion und dem Fused Deposition Modeling [modifiziert nach (Quodbach et al. 2021)].	15
Tabelle 5: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Chemikalien.....	22
Tabelle 6: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Verbrauchsmaterialien.	23
Tabelle 7: Übersicht aller in dieser Arbeit verwendeten Geräte.	23
Tabelle 8: Übersicht der in dieser Arbeit verwendeten Softwareanwendungen.....	26
Tabelle 9: Verwendete Reinstoffe zur Heißschmelzextrusion im Einschneckenextruder	27
Tabelle 10: Standardeinstellungen für den Druck von PLA mittels Cura-Software im Ultimaker S5..	29
Tabelle 11: Messeinstellungen des Röntgendiffraktometers (D2 Phaser) zur Messung von pulverförmigen Bestandteilen und 3D-gedruckten Scheiben. PSD: position sensitive detector (deutsch: Optischer Positionssensor).	31
Tabelle 12: Übersicht der verwendeten Prüflüssigkeit zur Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen gemäß Ph. Eur. 10.0.	34
Tabelle 13: Zeitabhängige Zusammensetzung des RP-HPLC-Gradienten für die Analyse von Fischsperma DNA in einer Hitachi LaChrom Elite®- HPLC. Eluent A: 0,1 M TEAA in gereinigtem Wasser. Eluent B: 0,1 M TEAA in einem 50:50 (v/v)-Gemisch aus gereinigtem Wasser und Acetonitril.....	35
Tabelle 14: Übersicht der auf Basis anwendungsspezifischer Anforderungen (GRAS, biologisch abbaubar) ausgewählten Polymere. Diese Polymere wurden in Voruntersuchungen auf ihre prozessrelevanten Eigenschaften (u.a. thermische Stabilität) untersucht.	38
Tabelle 15: Übersicht der gemessenen und publizierten Glasübergangstemperaturen (T_g) für verschiedene pharmazeutische Polymere. n.b. = nicht bestimmbar.	41
Tabelle 16: Vergleich der im Analysenzertifikat des Herstellers angegebenen Restfeuchte der Polymerproben mit Ergebnissen der durchgeführten TGA-Messungen. k.A. = Keine Angabe.	43

Tabelle 17: TGA-Messungen zur Ermittlung der Zersetzungstemperatur (T_z) verschiedener pharmazeutischer Polymere ermittelt gemäß extrapolierter Anfangstemperatur nach DIN ISO EN 11358-1 und literaturbasierter Vergleichswerte sowie daraus abgeleiteter Start-Extrusionstemperatur.	44
Tabelle 18: HSE im Einschneckenextruder zur Bestimmung der minimal möglichen Extrusionstemperatur (T_{ex}) verschiedener Polymere, n.b. = nicht bestimmbar.	45
Tabelle 19: Übersicht der minimalen Extrusionstemperaturen (T_{ex}) der pharmazeutischen Polymere und der auftretenden Drehmomentbelastung (M) im Zweisneckenextruder bei 5 rpm Extrusion.	49
Tabelle 20: Übersicht der durchschnittlichen Filamentdurchmesser nach Extrusion der pharmazeutischen Filamente im Zweisneckenextruder mit einer 2,75 mm Runddüse bei minimaler Extrusionstemperatur (n = 3).	50
Tabelle 21: Zerfallszeiten der im Zweisneckenextruder extrudierten pharmazeutischen Polymere in Phosphatpuffer (pH 6,8), n.b. = nicht bestimmbar.	52
Tabelle 22: Untersuchungen zur Druckbarkeit verschiedener Filamente aus pharmazeutischen Polymeren. n.b. = nicht bestimmbar.	54
Tabelle 23: Übersicht der eingestellten Druckparameter zum Druck einer Tablettenform aus einem HPC SSL-Filament.	55
Tabelle 24: Übersicht der verwendeten Hilfsstoffe zur Optimierung der Matrixpolymereigenschaften während und der Filamenteigenschaften nach der Extrusion.	56
Tabelle 25: Ergebnisse der Hilfsstoffuntersuchungen. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\emptyset) unterschiedlicher cellulosebasierter Matrixpolymere mit 10% (w/w) Weichmacher Beimischung.	60
Tabelle 26: Einfluss von Glycerol und Triethylcitrat bei unterschiedlichen Einsatzkonzentration auf den Extrusionsprozess. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\emptyset) von extrudierten HEC HX/HPC SL- und HEC HX/HPC SSL-Matrixpolymer-50:50-Mischungen mit variierenden Glycerol- oder Triethylcitrat-Konzentrationen (6 %, 10 % und 20 % (w/w)).	65
Tabelle 27: Untersuchung zum Einfluss von 6 % (w/w) DNA aus Fischsperma als Wirkstoffersatzmodell auf den Extrusionsprozess. Bestimmung der Extrusionstemperatur (T_{ex}), des Drehmoments während der Extrusion (M) sowie des Aussehens und Filamentdurchmessers (\emptyset) von extrudierten HEC HX/HPC SSL-Matrixpolymermischungen mit je 6 % (w/w) Glycerol und DNA ...	69
Tabelle 28: Übersicht der Formulierungszusammensetzung von Diclofenac-haltigen Pulvermischungen zur HSE und anschließendem FDM.	73
Tabelle 29: Ergebnisse der HSE im Zweisneckenextruder für unterschiedliche Diclofenac-haltige Formulierungen.	75

Tabelle 30: Übersicht des gemessenen Wirkstoffgehalts in den Filamenten sowie des daraus resultierenden prozentualen Gewichtsanteils des Wirkstoffs im Filament (Mittelwert \pm Standardabweichung; n = 3).....	77
Tabelle 31: 3D-Druckparameter zur Herstellung von 3D-gedruckten Arzneiformen aus vier unterschiedlichen cellulose-basierten Filament-Formulierungen (75 % (w/w) HEC L, G, M oder HX mit 20 % (w/w) HPC SSL und 5 % (w/w) Diclofenac-Natrium) (n=10). F-HEC-L = Formulierung mit HEC L, F-HEC-G = Formulierung mit HEC G, F-HEC-M = Formulierung mit HEC M, F-HEC-HX = Formulierung mit HEC HX.....	78
Tabelle 32: Ergebnisse der Tablettencharakterisierung der vier 3D-gedruckten Arzneiformen. Mittelwert \pm Standardabweichung (n=10).....	80
Tabelle 33: Diffraktogramm-Peaks des Reinstoffes Diclofenac-Natrium (2Theta: 5-50°, Zeit/Schritt: 1 s, Schrittweite: 0,02°, Scantyp: Coupled TwoTheta/Theta, Scanmodus: Continuous PSD fast, PSD-Öffnung: 5,80°).	82
Tabelle 34: Übersicht der untersuchten mathematischen Freisetzungsmodele zur Analyse des Freisetzungsmechanismus von Diclofenac-Natrium aus 3D-gedruckten Arzneiformen (F-HEC-L, F-HEC-G, F-HEC-M, F-HEC-HX) über 24 h in Phosphatpuffer (pH 6,8) inklusive der Ergebnisse der statistischen Auswertung.....	89
Tabelle 35: Daten zum Auslitern der Flüssigdosierpumpe mit Triethylcitrat und Glycerol	113
Tabelle 36: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-L.....	119
Tabelle 37: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-G.	119
Tabelle 38: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-M.....	120
Tabelle 39: Gewicht und geometrische Maße der 3D-gedruckten Tabletten aus Formulierungszusammensetzung F-HEC-HX.....	120
Tabelle 40: Prozentuale Freisetzung von Fischsperma DNA aus verschiedenen Filamentformulierungen.....	121
Tabelle 41: Fortsetzung Tabelle 40.	122
Tabelle 42: Daten des 3-Punkt-Biegeversuchs zur mechanischen Analyse von verschiedenen Filamentformulierungen.....	123
Tabelle 43: Prozentuale Freisetzung von Diclofenac-Natrium aus verschiedenen 3D-gedruckten Tablettenformulierungen.....	124
Tabelle 44: Fortsetzung Tabelle 43.	125

Publikationsverzeichnis

Publikationen während der Promotionszeit

Hartzke, D.; Pössl, A.; Schlupp, P.; Runkel, F.E. Evaluation of Hydroxyethyl Cellulose Grades as the Main Matrix Former to Produce 3D-Printed Controlled-Release Dosage Forms. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2103. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102103>

Hartzke, D.; Pössl, A.; Schlupp, P.; Runkel, F.E. Bedarfsgerecht dosiert – 3D-gedruckte Medikamente. *Plastverarbeiter, Sonderausgabe Medplast* 2021. Hüthig GmbH Verlag, ISSN 0032–1338

Pössl, A.; **Hartzke, D.;** Schlupp, P.; Runkel, F.E. Optimized Cell Mixing Facilitates the Reproducible Bioprinting of Constructs with High Cell Viability. *Appl. Sci.* 2022, 12, 326. <https://doi.org/10.3390/app12010326>

Pössl, A.; **Hartzke, D.;** Schlupp, P.; Runkel, F.E. Calculation of Mass Transfer and Cell-Specific Consumption Rates to Improve Cell Viability in Bioink Tissue Constructs. *Materials* 2021, 14, 4387. <https://doi.org/10.3390/ma14164387>

Pössl, A.; **Hartzke, D.;** Schmidts, T.M.; Runkel, F.E.; Schlupp, P. A targeted rheological bioink development guideline and its systematic correlation with printing behavior. *Biofabrication* 2021, 13(3), 035021. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/abde1e>

Weitere Publikationen

Fröhlich, K.; **Hartzke, D.;** Schmidt, F.; Eucker, J.; Gurlo, A.; Sittinger, M.; Ringe, J. Delayed release of chemokine CCL25 with bioresorbable microparticles for mobilization of human mesenchymal stem cells. *Acta Biomaterialia* 2018, 69, 290-300. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.01.036>.

Vorträge

MakerSpace Gießen-Impulsabend – Vortrag: „Gestern, heute und in Zukunft - Medikamente aus dem 3D-Drucker“, 04.02.2021

2. Digitales Akzept-Meeting – Vortrag: „3D-gedruckte Medikamente“, 07.06.2021

Danksagung

Die Danksagung enthält personenbezogene Daten und ist daher in der Online-Veröffentlichung nicht verfügbar.

Lebenslauf

Der Lebenslauf enthält personenbezogene Daten und ist daher in der Online-Veröffentlichung nicht verfügbar.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Evaluierung der Nutzbarkeit verschiedener Celluloseether zur Herstellung von peroralen Arzneiformen mittels Fused deposition modeling (FDM) 3D-Druck“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient. Des Weiteren hat in der Vergangenheit zu keinem Zeitpunkt ein Promotionsversuch an einer anderen Hochschule stattgefunden.

Marburg, den.....

.....

(Unterschrift mit Vor- und Zuname)