

# « Médicaments par impression 3D – des matériaux aux applications cliniques »

## 13 juin 2024

Université Grenoble Alpes Chimie Bâtiment A, Amphithéâtre Ouest 421 Rue de la Chimie, 38400 Saint-Martin d'Hères



#### https://dpm.univ-grenoble-alpes.fr/jsm/jsm-home

Every year the JSM event is organized by the "Département de Pharmacochimie Moléculaire" (DPM), a mixed unit CNRS / University Grenoble-Alpes (UMR 5063) created in 1999. It is located in the Chemistry Pole of UGA, in the heart of the East Campus of Grenoble, and is linked to the Pharmacy School. The activities of the laboratory are organized along two major axes: (1) Conception and synthesis of bioactive compounds with an emphasis on bioinspired molecules (COMET team), and (2) Physical chemistry of drugs and innovative methods for vectorization and analysis of bioactive molecules (NOVA team).

Cet événement est rendu possible grâce au parrainage de :















## <u>Programme</u>

- 9h00-9h30 : accueil des participants
- 9h30-9h40 : le mot de Yung-Sing Wong (directeur du DPM)
- 09h45-10h25 : Alvaro Goyanes (conference)
  - Revolutionising medicine with pharmaceutical 3D printing
- 10h30-10h40 : Maxime Stoops (mini conference)
- 10h40-11h10 : Pause café / Session poster
- 10h15-11h55 : Maxime Annereau (conférence)
   Impression 3D à l'hôpital pourquoi faire et pour répondre à quels besoins ?
- 12h00-13h45 : Buffet / Session poster
- 13h45-14h25: Anna Lechanteur (conference)
   Quel est l'avenir de la technique d'impression 3D Fused Deposition Modeling dans les pharmacies de ville ou d'hôpital pour la production de formes pharmaceutiques solides orales?
- 14h30-15h15: Stephen Flynn (conference)
   Do Plant-Derived Polymers Hold the Key to Enhanced Solubility in 3D Printed Pharmaceuticals?
- 15h20-15h40 : Pause café / Session poster
- 15h45-16h20 : Christine Jérôme (conférence)
  Ingénierie de nouveaux polymères pour l'impression 3D de dispositifs médicaux : nouvelles opportunités pour les implants à élution médicamenteuse ?
- 16h25-16h35 : Clôture / Remerciements

#### Maxime Annereau



- Affiliation : Maxime Annereau est Praticien Spécialiste, Département de Pharmacie
   Clinique centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy
- O <u>Bio</u>: Maxime Annereau est pharmacien hospitalier, ancien interne des hôpitaux de paris et praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer depuis 2015 au niveau de Gustave Roussy Cancer Campus. Durant ces 10 années il a travaillé conjointement avec les différents départements pour essayer d'apporter une solution galénique à leur besoin clinique non couvert. Ces travaux ont abouti au développement d'une forme buvable de temozolomide commercialisé désormais par Orphelia Pharma, mais aussi à d'autres travaux académiques et cliniques. Depuis 2022 au sein de l'unité de pharmacotechnie qu'il pilote, il a été décidé d'investiguer les techniques d'impressions 3D pour adapter les traitements des patients adultes et pédiatriques et de réaliser des polypills.
- o <u>Titre de intervention</u>: Impression 3D à l'hôpital pourquoi faire et pour répondre à quels besoins ?
- <u>Résumé</u>: L'impression 3D de médicaments permet aux pharmacies à usage intérieur de passer de l'artisanat à une fabrication en petit lot avec une approche plus industrielle et plus précise. De plus les formes produites sont plus proches des besoins du patient en termes de taste masking et de dose. Ces points sont particulièrement importants dans le cadre de traitement avec une marge thérapeutique étroite et une prise chronique, ce qui est de plus en plus le cas en oncologie. De plus cette technologie permet d'améliorer l'observance via la création de polypills (plusieurs médicaments en un) améliorant ainsi l'observance et donc la survie des malades.

#### **Alvaro Goyanes**



- <u>Affiliation</u>: Alvaro Goyanes is a Lecturer at the Faculty of Pharmacy University of Santiago de Compostela (Spain), co-founder at FabRx (UK) and Honorary Lecturer at University College London (UK).
- <u>Bio</u>: Alvaro Goyanes is Listed amongst the World's Most Highly Influential Researchers for five years by Clarivate. Recognized world expert in 3D printing of medicines.

Alvaro Goyanes is Lecturer at the Faculty of Pharmacy - University of Santiago de Compostela (Spain). He is also co-founder and director at FabRx, the first company focused on developing 3D printing technology for fabrication of personalised medicines and medical devices, and Honorary Lecturer at University College London - School of Pharmacy (UK). Alvaro is one of the first researchers to evaluate the opportunities of 3D printing using new 3D printing technologies to manufacture oral dosage forms and medical devices. He has been listed amongst the World's Most Highly Influential Researchers for five years from 2019 by Web of Science and he is a recognized world expert in 3D printing of medicines. He holds a PhD in Pharmaceutics from University of Santiago de Compostela (Spain) and he worked for 3 years as a Registered Pharmacist, thus has first-hand knowledge of the needs in terms of medicines in the community pharmacy.

- o Title: Revolutionising medicine with pharmaceutical 3D printing
- <u>Abstract</u>: 3D printing is making significant movement in the field of pharmaceutics. This technology offers the potential for personalized medication production in small, more precise batches, catering to individual patient requirements. This approach could lead to improvements in medication safety, accessibility, and adherence. Potential applications include customisable shapes, flavours, and even the creation of polypills combining multiple drugs into a single unit, potentially improving ease of use. Clinical studies and evolving regulatory frameworks are providing support for wider adoption of this technology. This presentation will explore these advancements, including ongoing clinical research, recent regulatory updates, and emerging technologies, offering an overview of the potential impact of 3D printing on personalized medicine.

#### Anna Lechanteur



o <u>Affiliation</u>: Anna Lechanteur is Associated Professor in Pharmaceutical Technology (full time) at the University of Liège (Prof Evrard' lab).

Bio: Anna Lechanteur est diplômée en Sciences Pharmaceutiques, depuis juin 2012 à l'Université de Liège en Belgique. Geraldine Piel (Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie, Université de Liège, CIRM, Prof. B. Evrard). Pendant quatre ans de recherche, elle a travaillé sur le développement de nanoparticules lipidiques portant des molécules de siRNA pour l'administration vaginale. Elle a soutenu avec succès son doctorat à Liège en septembre 2016. Ensuite, elle a obtenu la bourse postdoctorale Marie-Curie COFUND pour partir à l'étranger. Elle s'est rendue à i3S dans le laboratoire du Professeur Bruno Sarmento (Université de Porto, Portugal) pour travailler sur un projet de recherche axé sur le développement d'une nouvelle barrière intestinale en modèle 3D utilisée comme plateforme multifonctionnelle pour les études d'absorption de médicaments et de nanoparticules. De retour à l'Université de Liège (2017) au sein du Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie, elle a été chercheur post-doctoral et coordinateur scientifique de différents projets de recherche en technologie pharmaceutique. En 2020, Anna Lechanteur a été nommée professeur (à temps partiel) de technologie pharmaceutique à l'Université de Namur (Belgique) tout en conservant des activités de recherche à l'Université de Liège. Enfin, depuis 2022, Anna Lechanteur est professeur associé en technologie pharmaceutique (temps plein) à l'Université de Liège (laboratoire du professeur Evrard). En plus de ses activités d'enseignement, elle dirige des projets de recherche sur l'impression 3D et le développement de poudres inhalées.

- o <u>Titre de intervention</u>: Quel est l'avenir de la technique d'impression 3D Fused Deposition Modeling dans les pharmacies de ville ou d'hôpital pour la production de formes pharmaceutiques solides orales ?
- <u>Résumé</u>: Le modèle FDM est une technologie d'impression tridimensionnelle très répandue,
   connue pour son respect de l'environnement, sa souplesse de conception et sa facilité

d'utilisation. Elle fonctionne par extrusion d'un filament à travers une buse chauffée, qui dépose des couches successives de matériau, se solidifiant sur une plaque de construction en fonction d'un dessin généré par ordinateur. Récemment, l'intérêt pour l'application de la modélisation par dépôt fondu dans le secteur pharmaceutique s'est accru (1). Une étape de fabrication, l'extrusion à chaud (HME), est nécessaire pour produire des filaments chargés de médicaments. La polyvalence et les avantages de la mise en œuvre de la modélisation du dépôt fondu dans le domaine pharmaceutique (pharmacies communautaires et/ou hospitalières) pour développer des formes posologiques solides orales innovantes sont étudiés.

Tout d'abord, la modification de la vitesse de dissolution des médicaments par l'impression 3D est étudiée. Des médicaments à faible solubilité aqueuse appartenant à la deuxième classe du système de classification biopharmaceutique ont été examinés. En effet, des études de cas ont été menées en utilisant des médicaments modèles ayant des intérêts thérapeutiques différents (2). Tout d'abord, l'Itraconazole a été utilisé et différentes formulations et conceptions ont été produites par FDM (3). Nous avons démontré que la vitesse de dissolution dépendait de la densité de remplissage et de la composition des polymères, modifiant respectivement le rapport surface/volume et la distribution des composants. Deuxièmement, le cannabidiol (CBD) a été étudié par HME couplé à FDM. L'amorphisation du médicament au cours du processus conduit à une augmentation significative de la vitesse de dissolution, ce qui influencera finalement la biodisponibilité in vivo (4).

Deuxièmement, l'intérêt de l'impression 3D pour la médecine personnalisée est étudié.

Les soins de santé mettent désormais l'accent sur les soins centrés sur le patient et les thérapies individualisées, en particulier pour les groupes vulnérables comme les enfants. À titre d'exemple, le traitement de l'insuffisance surrénale par l'hydrocortisone a été choisi. Les quelques produits oraux à base d'hydrocortisone commercialisés ne conviennent pas aux différentes doses requises. En outre, les capsules composées ne répondent souvent pas aux normes d'uniformité de masse et de contenu. C'est pourquoi des formes de dosage solides de haute qualité à faible teneur en hydrocortisone ont été mises au point. En utilisant le même filament mais en variant les dimensions des formes imprimées, des formes contenant différentes doses de médicament ont été réalisées. Deux modèles ont été créés : une minigaufre rouge à libération immédiate, adaptée aux enfants (5), et une forme torique à libération prolongée (6). Malgré le défi considérable que représentent les faibles doses de médicament, les deux formes imprimées ont satisfait aux spécifications de la Pharmacopée européenne en matière d'uniformité de masse, d'uniformité de contenu, de friabilité et de dureté.

La technique d'impression 3D FDM est très prometteuse pour développer des formes de dosage solides orales à faible et à forte dose grâce à la modification des formes imprimées en termes de forme et de taille. Cette technologie pourrait être mise en œuvre dans les hôpitaux et les pharmacies communautaires pour produire des médicaments de qualité supérieure permettant aux patients d'accéder à des soins de santé personnalisés.

- (1) Parulski, C. Jennotte, O. Lechanteur, A. Evrard, B. **(2021)** Challenges of Fused Deposition Modeling 3D Printing in Pharmaceutical Applications: Where are we now? Advanced Drug Delivery Reviews.
- (2) Jennotte, O. Koch, N. Lechanteur, A. Evrard, B. **(2020)** Three-dimensional printing technology as a promising tool in bioavailability enhancement of poorly water-soluble molecules: A review. International Journal of Pharmaceutics.
- (3) Parulski, C. Gresse, E. Jennotte, O. Felten, A. Ziemons, E. Lechanteur, A. Evrard, B. **(2022)** Fused deposition modeling 3D printing of solid oral dosage forms containing amorphous solid dispersions: How to elucidate drug dissolution mechanisms through surface spectral analysis techniques? International Journal of Pharmaceutics.
- (4) Jennotte, O. Koch, N. Lechanteur, A. Evrard, B. **(2023).** Formulation and quality consideration of cannabidiol printed forms produced by fused-deposition modelling. Journal of Drug Delivery Science and Technology.
- (5) Parulski, C. Bya, L-A. Goebels, J. Servais, A-C, Lechanteur, A. Evrard, B. **(2023)**. Development of 3D printed mini-waffle shapes containing hydrocortisone for children's personalized medicine. International Journal of Pharmaceutics.
- (6) Ayyoubi, S. van Kampen, E. Kocabas, L. Parulski, C. Lechanteur, A. Evrard, B. De Jager, K. Muller, E. Wilms, E. Meulenhoff, P. Ruijgrok, E. (2023). 3D printed, personalized sustained release cortisol for patients with adrenal insufficiency. International Journal of Pharmaceutics.

#### Stephen Flynn



- o Affiliation: Stephen Flynn is Global Pharma Marketing Lead at Roquette
- O <u>Bio</u>: Stephen Flynn, BA Hons in Marketing from the University of Strathclyde, is the Global Pharma Marketing Lead at Roquette, specializing in therapy area commercialization, brand development and product launch. With a career spanning roles at Roche, Norgine, and GlaxoSmithKline, Stephen brings over 15 years' experience in developing and launching pharmaceutical brands globally.
- o <u>Title:</u> Do Plant-Derived Polymers Hold the Key to Enhanced Solubility in 3D Printed Pharmaceuticals?
- Our presentation examines the pioneering realm of pharmaceutical innovation, focusing on the utilization of plant-derived polymers in 3D printing. Specifically, we explore the application of Roquette's modified starches and hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβCD) in the fabrication of oral pharmaceutical tablets and orodispersible films. Through rigorous examination, we elucidate how these advancements effectively address the solubility challenges inherent in poorly soluble drugs, offering sustainable alternatives to synthetic materials. Join us as we navigate the transformative potential of 3D printing, shaping the future of pharmaceutical manufacturing through personalized dosage forms and optimized drug release profiles.

#### Christine Jérôme



 <u>Affiliation</u>: Christine Jérôme est actuellement professeur titulaire au département de chimie de la faculté des sciences de l'université de Liège (Belgique) et directrice du Centre d'enseignement et de recherche sur les macromolécules (CERM)

Christine Jérôme is currently Full Professor in the Chemistry Department of the Sciences Faculty at the University of Liege (Belgium) and Director of the Center for Education and Research on Macromolecules (CERM).

- <u>Bio</u>: Christine Jérôme est titulaire d'un doctorat en sciences (chimie des polymères). Ses recherches portent sur le développement de biomatériaux polymères, spécifiquement conçus pour des applications dans les systèmes d'administration de médicaments et comme implants médicaux. Elle dirige et contribue activement à la recherche fondamentale et aux projets industriels en se concentrant sur les polymères fonctionnels avancés à des fins médicales. Dans le contexte de la médecine personnalisée, elle explore en particulier les applications des technologies d'électrofilage et d'impression 3D.
- <u>Titre de intervention</u>: Ingénierie de nouveaux polymères pour l'impression 3D de dispositifs médicaux : nouvelles opportunités pour les implants à élution médicamenteuse?
- Résumé: Répondant au besoin de processus plus respectueux de l'environnement et de la santé, les nouvelles chimies émergentes ont donné naissance à une famille de polyuréthanes aux structures sans précédent. Ces matériaux, qui présentent des propriétés spécifiques telles qu'une hydrophilie accrue, ont été conçus pour être imprimés en 3D par photo-impression numérique (DLP) dans des dispositifs présentant diverses propriétés de gonflement et mécaniques. La biocompatibilité de ces objets imprimés a été évaluée par des tests de cytotoxicité. Ces matériaux réticulés sont très prometteurs pour le développement d'implants à élution médicamenteuse à libération prolongée.

### **Participants**

(Inscriptions avant le 10/06/2024)

Abdelhamid Ahmed Post-Doc Abdiche Kenza Engineer

Agenes Fabien Europe / International

Alleyrac Sébastien internship
Angele Nicole Gestionnaire

Annereau Maxime Pharmacien hospitalier

Barbaroux Amandine stagiaire Battistoni **Pascale** Gestionnaire Baussanne Isabelle researcher **Beaumet** Morane Post-doctorante **Beaumet** Morane Post-doctorante benhamed Ismail phd student **Blanc Marquis** Véronique technicien

boisseau sonia EC Boucherle Benjamin MCU

Bozovic Ana DOctorant Chevalier Pauline PhD Student

Choisnard Luc MCF
Chovelon Benoît MCU-PH
Delair Philippe MCF

Digyash Bhattacharyya Digyash 1st year doctoral student

Dumas Florence Préparatrice Eroglu Hakan Student Fiore Emmanuelle Al

Flynn Stephen Directeur

Fontanell Amina Ingenieur hospitalier Geze Annabelle Enseignant-chercheur

Godet Delphine Chargée de projets innovation

Goyanes Alvaro co-Founder Haroun Nardjes Stagiaire Haudecoeur Romain IGR

Henry Mickaël Technicien
Jérôme Christine Professor
Jobic Meven PhD
Kubica Jedrzej Intern
Lechanteur Anna Professor

Leenhardt Julien Praticien Hospitalo-Universitaire

Lespinasse Marie-Ange Technicienne

Liaigre Léa Interne en pharmacie

Marie-Carmen molina IE Maxime Belli Maxime Stage

Mazet Roseline Pharmacien hospitalier

MeffreDorianDoctorantMeffreDorianDoctorantMolina PenaKarla MichelleResearch intern

Morisset Célia Intern

Nguyen Chi Engineer/PhD

Nicolle Edwige MCF Noah Faure Student

NonglatonGuillaumesenior scientistNourryJuliettePhD StudentPenvenAudreyStagiaire M1

Peres Basile MCU
Perrier Sandrine MCF
Peuchmaur Marine MCF
Peuchmaur Marine MCF
Peyrin Eric PR

Py Philippe Pharmacien PH
Rachidi Walid Professor
Ravelet Corinne Professeur

Sache Jean-Marc IT

Sahra Khalil Associate professor

Samuele Lisi Samuele Consultant scientific communication

Sébastien Sébastien Stagiaire master 2

Siliane Bittante Stagiaire
Siliane Bittante Stagiaire

VAN DER HEYDEN Angéline Maitre de conférences

verhaeghe pierre Pr

Villeags Fernando Pharmacist

Warther David Maitre de conférences

Wong Yung-Sing Dr

Wouessi Denis Professeur

Wouters Meredith PhD Biochemistry

Yaakoubi Hanine Etudiante Zelli Renaud Post-doc