

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Imprimarea 3D ca tehnologie inovativă în fabricarea medicamentelor orale cu cedare personalizată

---

Doctorand **Kinga Ilyés**

---

Conducător de doctorat Prof. Dr. **Ioan Tomuță**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	11
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Tehnicile de imprimare tridimensională. Modelarea prin depunere de topitură</b>	15
<b>2. Considerente tehnologice</b>	17
<b>3. Considerente materiale</b>	23
<b>4. Potențial farmaceutic</b>	29
<b>5. Aplicabilitate farmaceutică</b>	31
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>1. Obiective generale / Ipoteze de lucru</b>	39
<b>2. Metodologie generală</b>	41
2.1. Producție	41
2.2. Testare	42
<b>3. Studiul 1. Imprimabilitatea amestecurilor farmaceutice polimerice: considerente materiale și tehnologice în relație cu imprimabilitatea</b>	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru	46
3.3. Materiale și metode	47
3.3.1. Materiale	47
3.3.2. Procesul tehnologic	48
3.3.3. Evaluarea fizico-chimică	48
3.4. Rezultate și discuții	50
3.4.1. Caracterizarea în fază solidă	50
3.4.2. Raționamente de formulare și limite de imprimabilitate	52
3.5. Concluzii	58
<b>4. Studiul 2. Forme farmaceutice imprimate 3D și calitatea farmaceutică: Studiul cedării <i>in vitro</i>, stabilității și degradării</b>	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru	60

4.3. Materiale și metode	61
4.3.1. Materiale	61
4.3.2. Procesul tehnologic	61
4.3.3. Evaluarea farmaceutică	61
4.4. Rezultate și discuții	63
4.4.1. Cinetica cedării 'la eliberare' și 'în stabilitate'	63
4.4.2. Evaluarea impactului pentru procesul de imprimare	70
4.5. Concluzii	71
<b>5. Studiul 3. Comprimate flotabile imprimate 3D: Designul 3D optim din perspectiva diferitor metode de cedare <i>in vitro</i></b>	73
5.1. Introducere	73
5.2. Ipoteza de lucru	74
5.3. Materiale și metode	75
5.3.1. Materiale	75
5.3.2. Procesul tehnologic	75
5.3.3. Evaluarea fizico-chimică și farmaceutică	77
5.4. Rezultate și discuții	80
5.4.1. Caracterizarea în fază solidă	80
5.4.2. Caracterizarea reo-mecanică	82
5.4.3. Caracterizarea fizică și morfologia	84
5.4.4. Comportamentul de cedare <i>in vitro</i>	85
5.4.5. Comportamentul de umflare și eroziune	89
5.5. Concluzii	91
<b>6. Concluzii generale</b>	93
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	95
<b>REFERINȚE</b>	97

## **CUVINTE CHEIE**

Imprimarea tridimensională (3D-printing - 3DP), Fabricație aditivă (Additive manufacturing - AM), Modelarea prin depunere de topitură (Fused deposition modelling - FDM), Extruderea termoplastică (Hot melt extrusion - HME), Sisteme polimerice, Dispersii solide amorfe (Amorphous solid dispersions - ASD), Imprimabilitatea, Sisteme farmaceutice gastroretentive (Gastro-retentive drug delivery systems - GRDDS), Comprimate flotabile, Eliberarea controlată (Controlled release - CR), Terapia personalizată, Carvedilol

## **INTRODUCERE**

Tehnica imprimării tridimensionale/fabricației aditive (eng. 3D-printing - 3DP echivalent cu additive manufacturing - AM) reprezintă un concept relativ nou în prepararea medicamentelor, cu prospecte de a contracara provocările de formulare/proces întâlnite la preparatele convenționale. Modularea ușoară a structurii este principalul element de noutate al tehnologiei, care permite obținerea printr-un proces simplu a unor forme complexe cu potențial de personalizare.

În 3DP construcția se realizează strat-cu-strat, conform unui design 3D predefinit digital, atribuind o flexibilitate suplimentară procesului de fabricație. În prezent 3DP este văzută de către agențiile de reglementare farmaceutice ca și o tehnologie în curs de dezvoltare. Totuși, datorită noutății subiectului, mai multe considerente care țin de calitate nu sunt încă pe deplin înțelese.

Teza a dorit să contribuie la clarificarea acestor aspecte, în special cele legate de modelarea prin depunere de topitură (eng. fused deposition modelling - FDM), un reprezentant semnificativ printre tehnologiile 3DP. Primul studiu a vizat evaluarea imprimabilității din perspectiva filamentului, în cadrul celui de al doilea studiu transpunând observațiile în domeniul farmaceutic în scopul de a stabili atributele critice ale materialelor și parametrii critici de proces care afectează calitatea, în timp ce studiul al treilea a lucrat cu diferite modele 3D cu testare realizată în configurații analitice standard și personalizate.

Obiectivul general al tezei a fost de a oferi o imagine de ansamblu asupra folosirii tehnologiei 3DP în domeniul farmaceutic cu studii de caz specifice: evaluarea fezabilității metodologiei și evidențierea de potențiale domenii de aplicabilitate în care tehnologia ar putea să aducă îmbunătățiri în comparație cu fabricația de rutină.

## **STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

Această secțiune cuprinde generalități, prezentând ultimele progrese din domeniul produselor farmaceutice 3DP. Aspectele discutate includ considerentele materiale și tehnologice care sunt necesare pentru imprimabilitatea FDM, respectiv potențialele farmaceutice cu domenii specifice de aplicabilitate.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

Această secțiune cuprinde trei studii individuale. Studiile sunt legate și succesive și urmăresc formularea unui produs de calitate farmaceutică.

Indiferent de seria de avantaje, transferul tehnologiei în domeniul farmaceutic ridică mai multe întrebări referitor la calitate și reglementare. Având în vedere acest lucru, **primul studiu** a avut ca și scop evaluarea fezabilității tehnologice a materialelor de calitate farmaceutică. Dezavantajul semnificativ al metodologiei 3DP-FDM este limitarea utilizării de substanțe active și excipienți cu stabilitate termică, ca urmare a temperaturilor ridicate impuse de proces. Gama de materiale care poate fi aplicată este, totuși, mult mai redusă. Găsirea unei formulări procesabile este mai problematică decât în cazul altor tehnologii. Prin urmare, inițiativele de definire al unei ferestre de procesabilitate constituie o necesitate pentru a reduce timpul de dezvoltare a produselor. În cadrul studiului o varietate largă de polimeri farmaceutici au fost testați asociați/în amestecuri și neasociați. Extrudabilitatea și imprimabilitatea s-a definit prin prisma caracterizărilor în fază solidă, respectiv testelor reologice și mecanice.

Toate inițiativele de fabricație sunt totuși irelevante dacă în urma tehnologiei 3DP-FDM nu se pot asigura produse care îndeplinesc cerințele de calitate farmaceutică. Pentru sisteme polimerice stabilitatea este mai discutabilă. Îmbătrânirea filamentului poate provoca interacțiuni nedorite între constituenții filamentului, iar modificările în conținutul de umiditate pot afecta caracteristicile substanței active și al produsului finit. Deși în timpul procesării se pot forma dispersii solide amorfe (eng. amorphous solid dispersions - ASD), recristalizarea este un risc semnificativ care trebuie monitorizat în timpul studiilor de stabilitate. Astfel, în cadrul celei de **al doilea studiu** s-a dorit evaluarea vulnerabilităților de calitate al produselor 3DP: degradarea termică de-a lungul fluxului de fabricație, respectiv stabilitatea în timp al ASD formate atunci când acestea sunt supuși unor factori de stres convenționali (temperatură și umiditate). Parametrii de proces luați în discuție și evaluați au fost: pentru HME temperatura și viteza de extruziune, iar pentru FDM temperatura și viteza de imprimare. Pentru fiecare parametru s-a determinat impactul asupra calității. Produsele finite au fost evaluate în conformitate cu standardele de calitate farmaceutică.

Modularea ușoară a structurii este principalul avantaj al tehnologiei, acesta constituind premisa pentru **al treilea studiu**. În cadrul acestui studiu s-au imprimat forme flotabile, gastro-retentive prin modularea simplă a gradului de umplere al structurilor 3D la nivel de proiecție. Producția formelor gastro-retentive este dorită din punct de vedere terapeutic, însă în configurațiile actuale de fabricație este problematică din punct de vedere tehnologic. 3DP vine ca și o soluție la acest neajuns. În cadrul acestui studiu s-au studiat factorii care țin de structură (procent de umplere, grosime strat, grosime perete), iar cedarea a fost studiată în module convenționale și moderne.

Carvedilol (CAR) a fost substanța activă utilizată în toate studiile din secțiunea de *Contribuții Personale* vizând să se obțină produse cedare controlată (CR) alternative. Coreg CR (fosfat de carvedilol) a fost produsul de referință, care până în Noiembrie 2017 a fost singurul reprezentant cu cedare controlată de CAR pe 24h pe piața farmaceutică. Din punct de vedere biofarmaceutic CAR este problematică, având solubilitate redusă în regiuni cu pH înalt, cu o fereastră de absorbție îngustă, limitată la prima porțiune din intestin, cu o biodisponibilitate absolută de 25-35 % și timp de eliminare 6-7 h. Însă toate aceste considerente îl fac un candidat care ar putea profita din retenția gastrică.

## CONCLUZII GENERALE

Prospectele integrării tehnologiei 3DP-FDM în fabricația farmaceutică sunt promițătoare. Tehnologia propusă în cadrul tezei poate fi considerată ca și o alternativă modernă, capabilă să realizeze produse personalizate de calitate printr-o metodologie relativ simplă.

Tehnologia ca și principiu este simplă, însă pentru fezabilitatea tehnologică trebuie ținut cont de unele caracteristici suplimentare. Imprimabilitatea este multifactorială, ca atare, gama de materiale care pot fi aplicate pentru FDM este mai redusă decât pentru HME. Mai multe tipuri de polimeri au fost supuse evaluării. Studiul a reflectat că atât Affinisol® HME 15LV HPMC, cât și Kollidon® SR pot oferi caracteristici procesabile FDM, dar funcționează mai bine în combinații decât neasociate. În afară de modularea eliberării, prin folosirea de amestecuri polimerice se poate lărgi fereastra de procesabilitate FDM pentru a funcționa la temperaturi mai mici și viteze mai mari.

Dispersii solide amorfe pot fi formate în urma metodologiei propuse, cu toate acestea, pentru a asigura fezabilitate farmaceutică sunt necesare studii și precauții suplimentare. Studiile de stabilitate în condiții ICH accelerate au arătat că cedarea poate fi alterată la păstrare neconformă, fără a afecta starea cristalină a substanței active. Stabilitatea termică trebuie să fie luată în considerare și controlată strict. În urma studiului s-a determinat că prelucrarea probelor sub temperatura TGA critică, la viteze de imprimare sub 30 mm/s poate reduce impactul negativ al imprimării la minim. În condițiile acestea, CAR s-a dovedit a fi un candidat adecvat pentru FDM.

Tehnologia este versatilă. Modularea ușoară a structurii este principalul avantaj al metodologiei, care poate fi exploatat pentru personalizarea terapiei în funcție de necesități. Tehnologia este capabilă să producă forme farmaceutice complexe care în mod normal se obțin cu dificultate. Studiul de caz specific care s-a propus a fost formularea de forme flotabile, gastro-retentive. S-au obținut produse de calitate înaltă: flotarea a fost instantanee și menținută, cu cedarea substanței active controlată pentru 24 h, fără risc de *dose dump*.

Toate formulările au fost evaluate în comparație cu Coreg CR. S-au putut obține profiluri similare cu acesta fără a fi nevoie de a apela la forma de sare fosfat mult mai costisitoare.

## **ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI**

Teza prezintă mai multe elemente de originalitate și inovație în domeniul produselor farmaceutice 3DP.

**Primul studiu** a lucrat cu mai multe tipuri de amestecuri polimerice, obiectivul fiind de a determina o fereastră reo-mecanică care definește filamentele procesabile FDM. La publicare, studiul a fost printre primii care a propus abordarea subiectului dintr-o perspectivă inginerescă. Constatările au contribuit la înțelegerea imprimabilității prin definirea atributelor critice de calitate al filamentelor procesabile FDM.

**Studiul al doilea** a propus oferirea unei imagine de ansamblu obiective legat de avantajele și dezavantajele produselor 3DP din punct de vedere farmaceutic. S-a evaluat impactul unor parametrii de proces (temperatură, viteză de imprimare/extruziune), attribute de material (tip polimer, cantitate plastifiant). Studiul a subliniat importanța de prelucrare sub anumite temperaturi, peste anumite viteze pentru a evita degradarea, respectiv necesitatea efectuării unor studii de împachetare amănunțite pentru a evita destabilizarea în timp a preparatului. Studiul a constituit prima cercetare care să ia în considerare și să evalueze degradarea termică, care datorită naturii metodologiei este principala cauză de incertitudine din partea agențiilor de reglementare.

Un potențial domeniul de aplicabilitate a fost evidențiat în teză: capacitatea de a produce sisteme farmaceutice gastro-retentive. **Studiul al treilea** a demonstrat că toate vulnerabilitățile tehnologice asociate preparatelor flotabile efervescente și non-efervescente convenționale se pot corecta prin intermediul tehnologiei 3DP. Rezultatele obținute au contribuit în înțelegerea influenței considerentelor materiale și de structură în cedare, respectiv studiul prezentat a fost primul să ia în considerare și să măsoare aderența dintre straturi succesive al formei 3DP.

Toate studiile s-au realizat după o cercetare amănunțită a literaturii de specialitate, vizând domenii care la momentul respectiv erau slab descrise. Acest lucru a permis valorificarea rezultatelor în reviste indexate ISI din cuartilele Q1 și Q2.

---

PHD THESIS SUMMARY

# 3D printing as innovative technology for manufacturing of tailored release oral dosage forms

---

PhD Student **Kinga Ilyés**

---

PhD Supervisor Prof. Dr. **Ioan Tomuța**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	11
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEGDE</b>	
<b>1. Three-dimensional printing techniques. Fused deposition modelling</b>	15
<b>2. Technological considerations</b>	17
<b>3. Material considerations</b>	23
<b>4. Pharmaceutical potential</b>	29
<b>5. Pharmaceutical applicability</b>	31
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	
<b>1. General objectives/Work hypothesis</b>	39
<b>2. General methodology</b>	41
2.1. Production	41
2.2. Testing	42
<b>3. Study 1. Printability in terms of pharmaceutical grade polymeric blends: material considerations, printability and process modulation</b>	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	46
3.3. Materials and methods	47
3.3.1. Materials	47
3.3.2. Technological process	48
3.3.3. Physicochemical evaluation	48
3.4. Results and discussions	50
3.4.1. Solid state characterization	50
3.4.2. Formulation rationale and printability limits	52
3.5. Conclusions	58
<b>4. Study 2. 3D printed dosage forms and pharmaceutical quality: The study of <i>in vitro</i> release, stability and degradation</b>	59
4.1. Introduction	59
4.2. Work hypothesis	60

---

4.3. Materials and methods	61
4.3.1. Materials	61
4.3.2. Technological process	61
4.3.3. Pharmaceutical evaluation	61
4.4. Results and discussions	63
4.4.1. Release kinetics ‘at release’ and ‘in stability’	63
4.4.2. Print process impact assessment	70
4.5. Conclusions	71
<b>5. Study 3. 3D floating tablets: Appropriate 3D design from the perspective of different <i>in vitro</i> dissolution testing methodologies</b>	<b>73</b>
5.1. Introduction	73
5.2. Work hypothesis	74
5.3. Materials and methods	75
5.3.1. Materials	75
5.3.2. Technological process	75
5.3.3. Physicochemical and pharmaceutical evaluation	77
5.4. Results and discussions	80
5.4.1. Solid state characterization	80
5.4.2. Rheo-mechanical appropriateness of the material substrate	82
5.4.3. Physical characteristics and morphology	84
5.4.4. In vitro release behaviour	85
5.4.5. The swell-erosion interplay	89
5.5. Conclusions	91
<b>6. General conclusions</b>	<b>93</b>
<b>7. Originality and innovations of the thesis</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>97</b>

## **KEYWORDS**

Three-dimensional printing (3D-printing, 3DP), Additive manufacturing (AM), Fused deposition modelling (FDM), Hot melt extrusion (HME), Polymeric systems, Amorphous solid dispersions (ASD), Printability, Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS), Floating tablets, Controlled release (CR), Therapy personalization, Carvedilol

## **INTRODUCTION**

In the attempt to increase final product quality pharmaceutical technology is becoming more and more interdisciplinary integrating mathematical modelling for product/process understanding and applying technologies that were originally not intended for pharmaceutical purposes, like three-dimensional printing (3DP). With roots in engineering, this technology was transferred to the medical sector due to its potential of forming personalized and complex designs by means of a relatively simple process.

In 3DP construction is done layer-by-layer as per a digitally predefined 3D design attributing an additional flexibility to the manufacturing process. Currently, 3DP is considered an emerging technology by the United States Food and Drug Administration (FDA), however, due to the novelty of the subject several quality considerations are yet to be fully understood.

The thesis proposed to contribute to the clarification of these questions, specifically related to fused deposition modelling (FDM), a significant representative among the 3DP technologies. The first study aimed to answer the questions related to the filament and printability, taking matters further by evaluating the critical material attributes and process parameters affecting quality in the second study, while the third and last study worked with different 3D geometric designs with the testing being done in standard and custom analysis setups.

The general objective of the thesis was to offer an overview of the technology in the field of pharmaceuticals with specific case studies: evaluating the feasibility of the methodology and highlighting potential domains of applicability where the technology can bring improvements in comparison to routine manufacturing.

## **CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

The *Current State of Knowledge* section encompasses generalities, summarizing the current advances in the field of 3DP pharmaceuticals. The aspects discussed include the material and technological considerations that are required to enable FDM printability, respectively pharmaceutical potentials with specific domains of applicability.

---

## PERSONAL CONTRIBUTIONS

The *Personal Contributions* section of the thesis comprises three studies. The studies are related and subsequent, ultimately aiming to develop a pharmaceutical quality product.

Regardless of the series of advantages, transferring the production to the pharmaceutical field raises several regulatory questions. With this in mind, the **first study** aimed to evaluate the technological feasibility of pharmaceutical grade materials. The significant restriction of FDM is the limitation to use thermally stable components, as a result of the elevated temperatures linked with the process. The range of materials that can be applied is however much lower. Finding a processible composition is more problematic than for other technologies. As such, initiatives to define a printability and processability window constitute a necessity to reduce product development time. A wide variety of pharmaceutical polymers were tested for appropriateness alone and in combinations. Solid state, rheological and mechanical tests were used to study extrudability and printability.

However, producing 3DP products is irrelevant if pharmaceutical quality requirements are not met. Stability is more questionable for polymeric system. Filament aging could cause unwanted interactions between the constituents of the filament and modifications of the moisture content may have an impact on the stability of the drug and the characteristics of the printed product. Although amorphous solid dispersions can be formed during processing, recrystallization is a significant risk to be monitored in stability testing. As such, the **second study** proposed to evaluate the quality vulnerabilities of the 3DP products: thermic degradation along the production flow, stability in time of the formed amorphous solid dispersion when subjected to conventional stressors (humidity and temperature). The process parameters taken into account and controlled were: for HME extrusion temperature and speed, for FDM print temperature and speed. The criticality of these parameters was evaluated in relation to final product quality. The resultant dosage forms were tested against pharmaceutical quality standards.

The easy customization of design is the main advantage of the methodology. This was the premises aimed to be exploited within the **third study**, forming gastro-retentive floating polymeric systems by simple infill settings. Special design can be problematic in conventional production setups, while gastro-retentive drug delivery systems are needed for therapeutical purposes. 3DP presents the potential to resolve these issues. The contribution of design in release modulation was also evaluated. The parameters that were studied (infill, layer height, shell configuration) were added at the slicing phase. Release was studied in standard and custom dissolution (tapped basket method) testing setups.

Carvedilol (CAR) was selected as the model drug for all studies aiming to formulate alternative CR products. Coreg CR (carvedilol phosphate) was considered

the reference product, which up to November 2017 was the sole representative on the pharmaceutical market for the 24h extended delivery of CAR. From a biopharmaceutical point of view CAR is considered problematic, having low solubility in higher pH regions, narrow absorption window within the upper small intestines, low absolute bioavailability 25-35 % and low elimination half-life 6-7 h. However, this constitutes the rationale that makes CAR an ideal candidate to benefit from gastric retention.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

The integration of 3DP-FDM in pharmaceuticals is promising. The proposed HME+FDM methodology can be considered an alternative development approach for pharmaceutical manufacturing, capable of producing tailored design, quality dosage forms by a relatively simple methodology.

The technology is simple, however for technological feasibility some additional factors need to be taken into consideration. Printability is multifactorial, as such, the range of materials that can be applied to FDM is lower than for HME. Several material substrates were scanned for suitability. The study reflected that both Affinisol® HME 15LV HPMC and Kollidon® SR can provide FDM processible characteristics, but work better in polymeric combinations than alone. Besides modulating release, appropriate polymeric systems can broaden the FDM processability window to work at lower temperatures and higher speeds.

Amorphous solid dispersions can be formed with the HME+FDM methodology, however, for pharmaceutical feasibility some additional studies and precautions are necessary. The in-storage stability at ICH accelerated conditions proved to alter the release characteristics of the pharmaceutical system, without provoking recrystallization of the API. Thermal stability is also to be considered and controlled. CAR can be a suitable candidate for FDM if processability does not risk the thermal stability. It was determined that when working below the TGA determined critical value at printing speeds above 30 mm/s, the effect of the temperature is almost negligible.

The technology is versatile. The easy customization of the design is the main advantage of 3DP, being able to tailor dose, release, targeting as per individual needs. The technology is capable of producing complex structures that conventionally are hard to obtain. Specific case study proposed to formulate gastro-retentive floating systems. High quality floating products were obtained with the simple HME+FDM methodology. The release of the active substance started immediately and was sustained over 24 h along with its floating capability. No dose dump risk was associated to the formulation.

All developed formulations were tested against Coreg CR. Similar release profiles could be obtained in the R&D settings, with both design and material rationales, without using the more expensive phosphate salt form of the API.

## ORIGINALITY AND INNOVATIONS OF THE THESIS

The thesis presents multiple aspects of originality and innovation in the field of 3DP pharmaceuticals.

The **first study** worked with a wide range of polymeric blends. Several different types of polymers, plasticizers were scanned for appropriateness alone and in combinations, from low to high grades, added in low to high ratios. The aim of the study was to determine a rheological and mechanical window in which FDM processable filaments can be obtained. At publication, the study was among the first which proposed to approach the subject from the engineering point of view. The findings contributed to the understanding of printability by defining the CQA of 3DP printable filaments.

The **second study** proposed to offer an objective overview of the strengths and weaknesses of 3DP pharmaceutical products. From the QA perspective the findings were significant. The impact of critical process parameters (print/extrusion temperature, speed) and material attributes (polymer type, plasticizer amount) was evaluated. The study highlighted the need of working above certain speeds as to reduce the risk of thermic degradation along printing and pointed out the necessity for further packaging development studies in case of 3DP products. The study constituted the first to take into consideration and measure the impurity content, which is a main quality concern due to the dual thermal impact nature of the methodology.

A potential domain of applicability was also highlighted within the thesis: the ability of producing gastro-retentive drug delivery systems. The **third study** highlighted that all technological vulnerabilities associated with the conventional effervescent and non-effervescent floating systems can be surpassed by 3DP. Material and design considerations were studied by means of *in vitro* release tests in different dissolution modules. The study constituted the first to take into consideration and measure the interlayer welding, highlighted as a criticality for hollow 3DP products.

All studies were conducted after an extensive research of the actual state of knowledge, all aiming to bring novelty to the subject of 3DP pharmaceuticals by addressing problems that were scarcely answered at that time. This enabled the possibility for the two articles, that were elaborated based on the studies from the *Personal Contributions* section, to be published in Q1 and Q2 ISI indexed journals.