

Freeformer ermöglicht maßgeschneiderte Kombination auch mehrerer Wirkstoffe

## Patientenspezifische Tabletten

Die additive Fertigung hat das Potenzial, die Tablettenherstellung für jeden Patienten zu individualisieren und damit die Pharmabranche weiter zu digitalisieren. In der Medikamentenentwicklung lassen sich die Eigenschaften einer Tablette wie Form, Dosierung oder Freisetzung des Wirkstoffs individuell steuern – durch nur wenige Änderungen an der digitalen 3D-Druckdatei. Wissenschaftler von Merck haben für ihre Tests mit verschiedenen Darreichungsformen im Labor einen Freeformer eingesetzt.



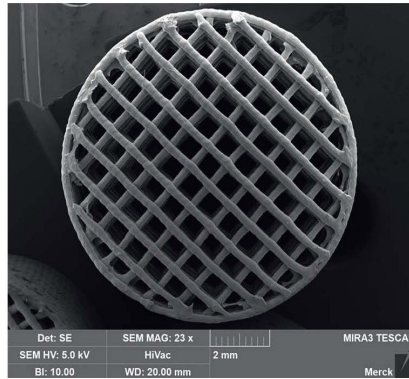
Die Merck-Forscher Dr. Thomas Kipping (rechts) und Nabil Lamrabet schätzen die Vorteile, die der Freeformer als offenes System bietet. © Merck

**D**ie herkömmliche Art, Pulverformulierungen aus Wirkstoffen und Hilfsstoffen zu Tabletten zu verpressen, ist ein bewährtes, seit langem genutztes Verfahren. Besonders effizient ist es bei der milliardenfachen Herstellung von Tabletten mit gleicher Formulierung. Das Verfahren ist allerdings weniger geeignet, wenn es um kleinere Mengen experimenteller Wirkstoffe geht. „In der frühen Phase der klinischen Entwicklung werden in der Regel Dosiseskaltationsstudien durchgeführt, in denen die beste und sicherste Dosis für die Patienten ermittelt wird. Dies erfordert die Verfügbarkeit zahlreicher Formulierungen mit unterschiedlichen Wirkstoffmengen“, erklärt

Dr. Thomas Kipping, der als Head of Drug Carriers bei Merck im Bereich Life Science arbeitet (**Titelbild**).

Seit einiger Zeit arbeitet Merck, eines der weltweit ältesten pharmazeutischen Unternehmen, an einer Alternative: Die additive Fertigung beschleunigt nicht nur klinische Studien und verkürzt damit die Zeit, bis Medikamente für Patienten verfügbar sind. Sie kann auch Patienten mit seltenen Erkrankungen zugutekommen und zur Personalisierung der Medizin beitragen, da sie die Fertigung von Tabletten mit einer präzisen, auf einzelne Patienten oder Patientinnen abgestimmten Dosierung ermöglicht.

Um diesem Thema tiefer auf den Grund zu gehen, mietete das Team um Thomas Kipping zunächst für ein Jahr einen Freeformer von Arburg. Die Maschine ist ein offenes System, das im patentierten AKF-Verfahren, dem sogenannten Arburg Kunststoff-Freiformen, üblicherweise technische Funktionsbauteile produziert – durch schichtweisen Auftrag kleinster Kunststofftropfen, direkt aus 3D-CAD-Daten und mit qualifizierten Standardgranulaten. Individuelle Einstellmöglichkeiten des Herstellprozesses ergeben sich dabei durch die Beeinflussung des schichtweisen Aufbaus über Schichtzerlegung, Tropfengröße und Prozessführung.



**Bild 1.** Die Tablette (links) wurde mit dem Freeformer hergestellt. Die elektronenmikroskopische Aufnahme (rechts) zeigt deren gitternetzartige Struktur. © Merck

### *Vielversprechende Tests mit verschiedenen Modellwirkstoffen*

Für die Versuche wurden verschiedene Modellwirkstoffe verwendet, die zusammen mit einem speziellen Polyvinylalkohol (PVA, Typ: Parateck MXP) und Zusatzstoffen wie einem Binder und Geschmacksmarkierer in einem Doppelschneckenextruder aufgeschmolzen und homogenisiert wurden. Nach Angaben des Herstellers ist das PVA-Polymer von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Verwendung in Arzneimitteln als sicher anerkannt. Als weitere Vorteile von Parateck MXP nennt Merck:

- die Herstellung einer amorphen festen Lösung, um die Löslichkeit von Wirkstoffen und damit die Bioverfügbarkeit zu verbessern,
- eine stabile, hohe Wirkstoffbeladung unter verschiedenen Bedingungen,

- eine hohe Thermostabilität (bis über 250°C) und ein breites Wirkstoffspektrum,
- vielfältige orale Darreichungsformen mit individueller Freisetzungskinetik in Abhängigkeit der jeweiligen Formulierung und
- die gute Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses.

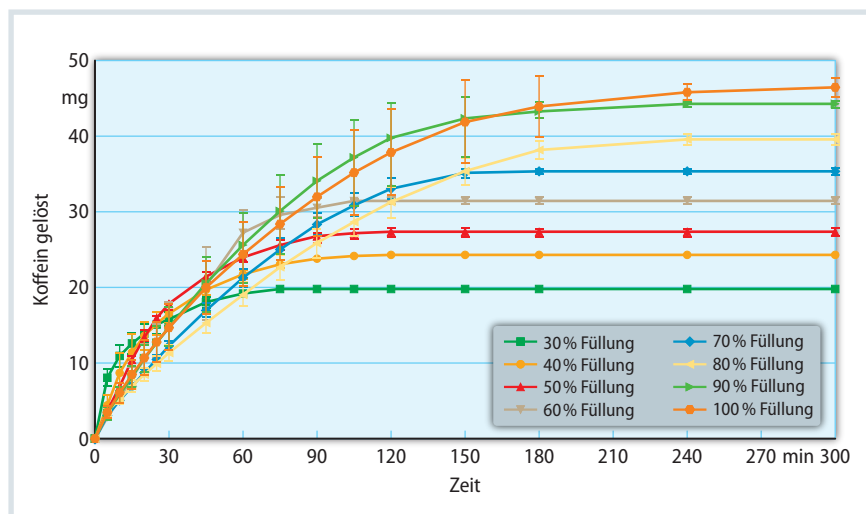
Hier kam gleich der erste Vorteil des AKF-Verfahrens zur Geltung: Der Freeformer kann das extrudierte und granulierte Material direkt austragen, ohne dass dieses etwa zu Filamenten weiterverarbeitet und dabei erneut thermisch oder mechanisch belastet werden muss.

Außerdem lassen sich mit dem offenen System verschiedene Prozessparameter einfach variieren. So wurden zum Beispiel Tests mit Füllgraden zwischen 30 und 100 % gemacht (**Bild 1**), wobei der Füllgrad an der Porosität erkennbar ist. „Die Testergebnisse sind insgesamt sehr

positiv. Wir haben festgestellt, dass sich der Wirkstoff sehr homogen in der Tablette verteilt. Über die Änderung des Füllgrads können wir sehr genau beeinflussen, wie viel davon in welchem Zeitraum freigesetzt wird“, erklärt Kipping. Dies erlaube eine sehr genaue Dosierung, wie die Ergebnisse einer Wirkstofffreisetzungsanalyse in einer speziellen Apparatur veranschaulichen (**Bild 2**). Eine weitere Möglichkeit sei, mehrere Wirkstoffe in einer Tablette zu kombinieren. „Wir werden eines Tages kleine Chargen für bestimmte Patientengruppen herstellen“, prophezeit Kipping. „Diese sogenannten Polypills aus dem 3D-Drucker sind das ultimative Ziel.“

### *Polypills aus dem 3D-Drucker sind das ultimative Ziel*

Auch die Anforderungen an die Stabilität des additiv gefertigten Produkts wurden untersucht und die Ergebnisse für gut befunden. Denn die Tabletten dürfen bei nachgeschalteten Prozessschritten wie zum Beispiel Beschichten (Coating), Verpacken und Transport natürlich nicht brechen. Schließlich könne die additive Fertigung auch dazu beitragen, die Medikamentenherstellung zu dezentralisieren, so Kipping. In Zukunft könnten Tabletten in kleinen Mengen mit dem 3D-Drucker direkt in Apotheken hergestellt werden. ■



**Bild 2.** Mit dem Füllgrad der Tabletten lässt sich die Abgabe an Wirkstoff beeinflussen. Die Polymer-schmelze ist hier jeweils mit 10 % Koffein als Modellwirkstoff beladen. Quelle: Merck; Grafik: © Hanser

## Info

### Text

**Lukas Pawelczyk** ist bei der Arburg GmbH + Co KG, Loßburg, Abteilungsleiter Vertrieb Freeformer.

### Im Profil

Die **Merck KGaA**, Darmstadt, erlöste mit 60 Produktionsstandorten weltweit zuletzt (2021) 19,7 Mrd. EUR mit der Entwicklung und Fertigung neuer Medikamente und medizinischer Diagnostik.

[www.merckgroup.com](http://www.merckgroup.com)

### Digitalversion

Ein PDF des Artikels finden Sie unter

[www.kunststoffe.de/onlinearchiv](http://www.kunststoffe.de/onlinearchiv)

### English Version

Read the English version of the article in our magazine *Kunststoffe international* or at [www.kunststoffe-international.com](http://www.kunststoffe-international.com)