

Characterization of the extrudability of hydrogel-based materials for 3D printing of heat-sensitive drugs.

Morenikeji AINA¹, Fabien BAILLON¹, Romain SESCOUSSE¹, Noelia M. SANCHEZ-BALLESTER^{2,3}, Sylvie BEGU², Ian SOULAIROL^{2,3}, Martial SAUCEAU¹

1 : Centre RAPSODEE, IMT Mines Albi, CNRS, Université de Toulouse, 81013 Albi, France

2 : ICGM, CNRS, ENSCM, Université de Montpellier, 34000 Montpellier, France

3 : Département de Pharmacie, Hôpital Universitaire de Nîmes, 30900 Nîmes, France

Abstract : Semi-solid extrusion (SSE), one of the additive manufacturing techniques, is attracting particular attention due to its use for printing thermosensitive drugs. Among the materials used in SSE, hydrogels have received the most attention in pharmaceutical applications due to their ability to provide spatial and temporal control of the release of various therapeutic agents. 3D printing of these hydrogel-based materials requires a fundamental understanding of their non-Newtonian flow during extrusion. In this work, agar gels were subjected to extrusion tests at apparent shear rates corresponding to their printing speeds. The rheology of these gels was then studied using a laboratory setup consisting of a syringe piston pushed by varying weight and the data obtained was modelled using the Herschel–Bulkley equation to obtain the yield stress, the consistency and flow indices. The 4% (w/w) concentration of agar gel showed the best fit to the modelled data and had the optimal rheological properties. This concentration was thus used in printing cylindrical objects, and the effect of the infill density on the porosity of the objects as well as on the dissolution of a tracer was studied.

Caractérisation de l'extrudabilité de matériaux à base d'hydrogel pour l'impression 3D de médicaments thermosensibles

Morenikeji AINA¹, Fabien BAILLON¹, Romain SESCOUSSE¹, Noelia M. SANCHEZ-BALLESTER^{2,3}, Sylvie BEGU², Ian SOULAIROL^{2,3}, Martial SAUCEAU¹

Affiliation 1 : Centre RAPSODEE, IMT Mines Albi, CNRS, Université de Toulouse, 81013 Albi, France
2 : ICGM, CNRS, ENSCM, Université de Montpellier, 34000 Montpellier, France
3 : Département de Pharmacie, Hôpital Universitaire de Nîmes, 30900 Nîmes, France

Résumé

L'extrusion semi-solide (SSE ; *semi-solid extrusion*), une des techniques de la fabrication additive, attire particulièrement l'attention en raison de son utilisation pour l'impression de médicaments sensibles à la température. De plus, parmi tous les matériaux utilisés en SSE, les hydrogels ont reçu la plus grande attention dans les applications pharmaceutiques en raison de leur capacité à fournir un contrôle spatial et temporel de la libération de divers agents thérapeutiques. L'impression 3D de ces matériaux à base d'hydrogel nécessite une compréhension fondamentale de l'écoulement non-newtonien lors de l'extrusion. Dans ce travail, des gels d'agar ont été soumis à des tests d'extrusion sous des taux de cisaillement apparents qui correspondent aux vitesses d'impression. Un montage de laboratoire utilisant une seringue a été utilisé pour étudier la rhéologie d'agar. Les données obtenues ont ensuite été modélisées à l'aide de l'équation de Herschel–Bulkley pour obtenir la contrainte seuil ainsi que les indices de consistance et d'écoulement. La concentration de 4 % (w/w) en agar dans l'hydrogel a montré la meilleure corrélation et possédait les propriétés rhéologiques optimales et a donc été utilisée pour l'impression d'objets cylindriques. L'effet du taux de remplissage sur la porosité des objets et sur la dissolution d'un traceur a ensuite été étudié.

Mots-clés : Impression 3D, Hydrogels, molécules thermosensibles, Rhéologie, Pédiatrie, Ingénierie des procédés pour la santé

Introduction

La fabrication additive, plus connue sous le nom de l'impression 3D, est une technologie qui permet de construire des structures et des composants tridimensionnels couche par couche à partir d'un modèle 3D ou d'un fichier numérique. L'impression 3D a été largement appliquée avec succès dans de nombreux domaines en raison de ses caractéristiques uniques, telles que le prototypage rapide, la production de structures complexes, de produits sur mesure et personnalisés. Dans l'industrie pharmaceutique, la possibilité de produire des produits plus complexes et à la demande, ainsi que la possibilité de personnaliser le traitement (ou la dose), rendent l'impression 3D particulièrement intéressante pour les formulations pédiatriques [Cui et al., 2021]. En plus, la production par *Aprecia Pharmaceuticals* du premier médicament imprimé en 3D, le Spritam[®], une formulation poreuse qui se désintègre rapidement avec une gorgée de liquide, et son autorisation par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2015 ont marqué la reconnaissance de la technologie d'impression 3D dans le domaine pharmaceutique [West and Bradbury, 2019].

L'*American Society of Testing Materials* (ASTM) a classé les technologies d'impression 3D en 7 catégories principales : jet de matériau, jet de liant, fusion sur lit de poudre, polymérisation VAT, extrusion de matériau, laminage de feuille et dépôt d'énergie directe, toutes sauf 2 (laminage de feuille et dépôt d'énergie directe) étant utilisées aujourd'hui dans les domaines pharmaceutiques. Parmi les 5 techniques restantes, la technologie d'impression 3D par extrusion de matériaux, en particulier la technique d'extrusion semi-solide (SSE), a été largement étudiée dans l'industrie pharmaceutique en raison de sa mise en œuvre à basse température et de l'utilisation de matériaux semi-solides ou semi-

fondus, ce qui la différencie des autres techniques d'extrusion de matériaux comme le modèle de dépôt par fusion (FDM) et l'extrusion directe de poudre (DPE) [Seoane-Viaño et al., 2021]. Les objets 3D utilisant la SSE sont formés par le dépôt de gel ou de pâte couche par couche, le durcissement du matériau permettant aux couches suivantes d'être soutenues par celles du dessous.

Les hydrogels, en raison de leur biocompatibilité et de leur biodégradabilité, ainsi que de leurs caractéristiques uniques telles que le gonflement contrôlable, ont fait l'objet d'une attention particulière pour leur application en SSE pour l'administration contrôlée de médicaments [Kesharwani et al., 2021]. Ces polymères ont en effet des structures en 3D liées entre elles par des interactions supramoléculaires ou des liaisons covalentes, ce qui leur permet d'absorber et de retenir de grandes quantités de matière aqueuse, offrant ainsi un environnement similaire à celui des tissus naturels [Zu et al., 2022]. Les hydrogels sont formés par réticulation physique ou chimique : la première est réalisée par changement de température et réticulation ionique, tandis que la seconde est formée par polymérisation [Liu et al., 2021]. Les processus classiques de fabrication de médicaments sous forme d'hydrogel ne sont capables de produire que des structures simples par le biais de moules, et il est difficile de préparer des médicaments aux structures complexes [Li and Mooney, 2016].

L'agar est largement utilisé comme agent gélifiant, épaississant, agent de rétention d'eau et stabilisant dans les domaines de la biomédecine, de la chimie et de l'industrie alimentaire. C'est une substance colloïdale extraite d'algues rouges (classe des *Rhodophyceae*), *Gelidium cartilagineum* (classe des *Gelidiaceae*) ou *Gracilaria confervoides* (classe des *Sphaerococcaceae*). Il s'agit d'un copolymère alterné de β -D galactopyranose à 3 liaisons et de 3-6-anhydro- α -l-galactopyranose à 4 liaisons. En raison de son coût abordable, de sa thermo-réversibilité et de sa résistance élevée, il est de plus en plus utilisé dans tous les domaines et considéré comme approprié pour le contrôle de l'administration de médicaments [Yin et al., 2018]. L'impression par SSE d'hydrogels à base d'agar a souvent été étudiée pour des mélanges avec d'autres polymères, mais peu à base d'agar seul. De plus, si les conditions opératoires ne sont pas optimales (trop ou pas assez de matériau gélifié), il n'est pas possible d'obtenir un filament régulier et, dans ce cas, l'analyse rhéologique devient essentielle [Wei et al., 2015].

En effet, la pâte ou le gel doit avoir une viscosité apparente, des propriétés viscoélastiques et une limite d'élasticité appropriées pour éviter le blocage dans la buse et assurer une bonne imprimabilité [Schwab et al., 2020]. Le paramètre rhéologique le plus important est sans doute la viscosité, car elle décrit la résistance à l'écoulement et est donnée comme une relation entre la contrainte et le taux de déformation. La connaissance de la gamme de viscosité idéale peut aider à prédire si la formulation de l'hydrogel a des propriétés rhéologiques appropriées pour l'impression 3D [Azad et al., 2020]. Cette étude a donc examiné le potentiel de la rhéologie capillaire pour prédire l'imprimabilité des formulations d'agar. Elle s'est également intéressée à l'effet du taux de remplissage imposé par l'imprimante 3D pour l'impression d'objets sur la porosité et sur la libération d'un traceur.

Matériaux et méthodes

A. Préparation du matériel

L'agar [CAS No : 9002-18-0] utilisé dans cette étude a été obtenu auprès de la Coopération Pharmaceutique Française et le bleu de méthylène [CAS No : 122965-43-9] auprès de Sigma Aldrich. Une solution aqueuse d'agar à 3, 4 et 5 % (w/w) a été préparée en dissolvant la quantité appropriée dans de l'eau distillée à 95 °C. La solution a été versée dans des moules cylindriques ($r_0 = 10$ mm et $h_0 = 6$ mm) pour former l'objet moulé. L'objet imprimé a été fabriqué avec les mêmes dimensions que les objets moulés.

B. Mesures rhéologiques

Les mesures rhéologiques (courbes d'écoulement) ont été effectuées avec un rhéomètre capillaire (Figure 1). Il s'agissait d'une seringue de 10 ml avec une aiguille hypodermique 19G (Agani Needle 1950R1) de rayon, $r_s = 0,55$ mm et de longueur, $L_s = 50$ mm et les conditions opératoires ont été modifiées en ajoutant différents poids sur le piston de rayon, $R_p = 17$ mm. La contrainte de cisaillement à la paroi τ_w est calculée à partir du rayon, r_s et de la longueur de l'aiguille, L_s et de la perte de charge, ΔP pour la traverser (équation 1) [Ghanbari et al., 2020]. Le taux de cisaillement vrai, $\dot{\gamma}_v$ a été calculé en utilisant la correction de Weissenberg-Rabinowitsch (équation 2), où Q_s est le débit volumique mesuré et n_v , exposant pour décrire l'écoulement peut être exprimé par l'équation (3). La différence de pression, ΔP a été calculée à partir de l'équation (4) où m_e est la masse pour pousser la seringue vide et m_T la masse totale maintenue sur le piston.

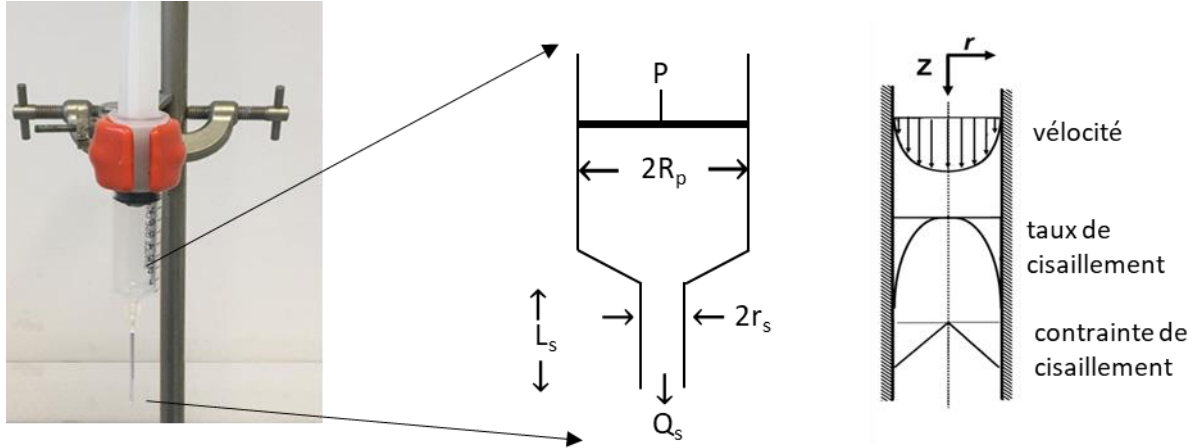


Figure 1: A gauche : rhéomètre capillaire et A droite : profils de vitesse et de taux de cisaillement

$$\tau_w = \frac{r_s \Delta P}{2L_s} \quad (1)$$

$$\dot{\gamma}_v = \frac{4Q_s}{\pi r_s^3} \frac{n_v + 1}{4n_v} \quad (2)$$

$$n_v = \frac{d \log(L_s \Delta P)}{d \log Q_s} \quad (3)$$

$$\Delta P = \frac{(m_T - m_e)g}{\pi R_p^2} \quad (4)$$

C. La modélisation des données

La modélisation a été effectuée pour trouver les paramètres de Herschel–Bulkley (équation 5), où τ_0 (Pa) est la contrainte seuil, K ($\text{Pa} \cdot \text{s}^n$) l'indice de consistance et n (-) l'indice d'écoulement du matériau. Avec le solveur Excel, nous avons identifié les valeurs des paramètres en minimisant la somme des écarts absolus entre τ et τ_w . Les paramètres obtenus ont été utilisés pour calculer la contrainte de taux de cisaillement dans la buse, $\dot{\gamma}_b$ pendant l'impression (équation 6), avec Q_b le débit volumique (équation 7), v_b la vitesse d'impression égale à 20 mm/s, et r_b le rayon de la buse égal à 0,4 mm.

$$\tau = \tau_0 + K \dot{\gamma}^n \quad (5)$$

$$\dot{\gamma}_b = \frac{4Q_b}{\pi r_b^3} \quad (6)$$

$$Q_b = \pi r_b^2 v_b \quad (7)$$

D. Impression 3D

Les modèles des objets 3D (un cylindre de 15 mm de diamètre et de 6 mm de hauteur) ont été exportés sous forme de fichier G-code (.gcode) à partir du logiciel d'impression 3D PrusaSlicer (Průša Research, République tchèque) et ont été imprimés à l'aide de l'imprimante Delta WASP 2040 (WASP, Italie) à température ambiante. Les motifs de remplissage étaient rectilignes pour toutes les formulations et différents taux de remplissage ont été testés (20, 40 et 60 %).

E. Porosité

Les équations (8) à (11) permettent de calculer les différentes porosités des objets imprimés, P dénotées par un indice : théorique (theo), totale (t), ouverte (o) et fermée (f). La porosité théorique, P_{theo} a été calculée à partir de l'objet modèle utilisé dans le logiciel Prusa Slicer où D est le taux de remplissage, V_g le volume géométrique total et V_{int} le volume excluant les périmètres et les couches inférieures (Illustré sur la Figure 2). La masse volumique géométrique (ρ_g) a été calculée en divisant la masse des objets cylindriques par leur volume géométrique. La masse volumique d'un objet moulé (ρ_m) a été mesurée à partir de la méthode par déplacement d'eau et la masse volumique de l'objet imprimé (ρ_p^i) par des pycnomètres qui utilisent différents fluides, i avec l'hypothèse que le fluide se déplace plus ou moins librement dans les pores ouverts. Le fluide i est soit l'hélium (He, Micromeritics AccuPyc 1330, Norcross, GA, USA) soit l'eau (eau, déplacement d'eau).

$$P_{theo}(\%) = (1 - D) \times V_g / V_{int} \quad (8)$$

$$P_t(\%) = (1 - \rho_g / \rho_m) \quad (9)$$

$$P_o^i(\%) = (1 - \rho_g / \rho_p^i) \quad (10)$$

$$P_f^i(\%) = P_t - P_o^i \quad (11)$$

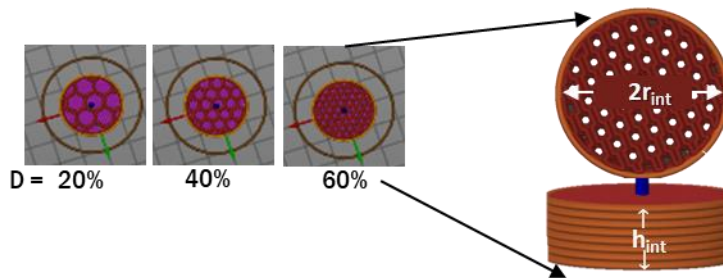


Figure 2: Modèle 3D à différents taux de remplissage et l'illustration du V_{int}

F. Étude de dissolution

Le bleu de méthylène (MB) a été choisi comme traceur pour évaluer les profils de libération des gels d'agar imprimés et moulés. Le MB a été quantifié par spectroscopie UV (spectroscopie UV-Visible Agilent Cary 8454) à une longueur d'onde de 663 nm. Les tests de dissolution ont été réalisés dans 900 ml de milieu tampon phosphate à pH 6,8 en utilisant le panier de dissolution (Basket) (AT dissolution apparatus, Xtend™, Sotax, Switzerland) à une température de 37 °C et une vitesse de rotation de 100 rpm. Dans toutes les expériences, 3,5 mL d'échantillons de milieu de dissolution ont été prélevés à différents intervalles de temps. Les concentrations en actif mesurées au cours du temps ont été corrigées pour tenir compte des échantillons retirés. Ces tests ont été répétés 3 fois. Un test T de Student a été effectué pour déterminer les significations des libérations en fonction de la variation de la porosité des objets imprimés en 3D. Les résultats ont été considérés comme significativement différents pour des p-valeurs inférieures à 0,05.

Résultats

A. Mesures rhéologiques

La contrainte seuil τ_0 , qui indique la force minimale nécessaire pour obtenir un écoulement, est une valeur critique et peut donc être l'un des paramètres clés pour décrire la performance des structures imprimées en 3D, ainsi que pour déterminer l'imprimabilité d'un matériau. Il est important de noter qu'une contrainte d'écoulement importante provoquera une obstruction au niveau de la buse, ce qui empêchera l'extrusion. Les données expérimentales et les résultats du modèle sont présentés sur la Figure 3. Les contraintes nécessaires pour l'écoulement augmentent avec la concentration en agar. La variation de la contrainte avec le cisaillement est plus forte pour 3 %, ce qui paraît un peu surprenant. Le modèle HB représente bien le comportement du gel pour les concentrations de 3 et 4 %, mais ce n'est plus le cas à 5 %.

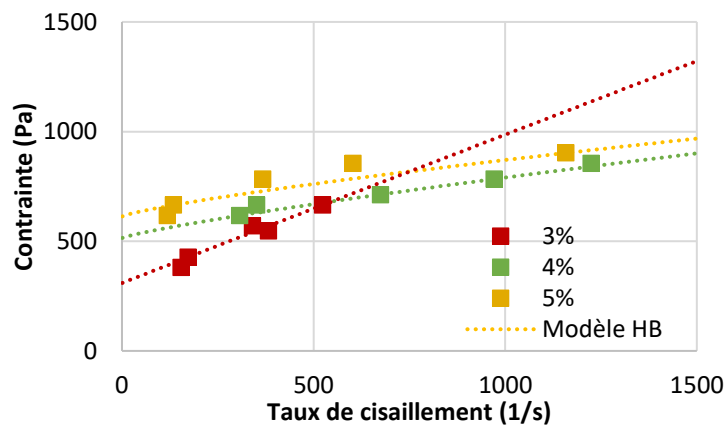


Figure 3: Contrainte en fonction du taux de cisaillement pour différentes concentrations d'agar (données expérimentales et modèle HB)

Le Tableau 1 présente les valeurs des paramètres obtenus pour le modèle HB. τ_0 diminue avec la concentration et est égal à 309 Pa, 514 Pa et 612 Pa pour respectivement 3, 4 et 5 % ce qui signifie que la force (fournie par le moteur) pour imprimer les gels augmente avec la concentration. La même tendance a été observée pour l'indice de consistance K , ce qui peut être lié à la superposition des chaînes de polymère et implique une plus grande résistance mécanique pour préserver les formes avec l'augmentation de la concentration [Abchiche et al., 2020]. L'indice d'écoulement, n , diminue avec la concentration, la valeur étant environ à 1 pour 3 % et inférieure à 1 pour 4 et 5%. Le gel se comporte donc comme un fluide newtonien à 3 % et comme un fluide rhéofluidifiant à 4 et 5 %.

La diminution de l'indice d'écoulement avec la concentration d'agar peut être liée au renforcement des interactions macromoléculaires qui font que le fluide s'écarte davantage du comportement newtonien. La nature rhéofluidifiante est préférable pour l'impression 3D car elle se traduit par une diminution de la viscosité avec l'augmentation du cisaillement, facilitant ainsi l'écoulement à travers la buse pendant l'impression. En utilisant les trois paramètres obtenus dans le Tableau 1 et la loi de HB, nous pouvons estimer la contrainte pendant l'impression, c'est-à-dire à $\dot{\gamma}_b = 200 \text{ s}^{-1}$ calculé à partir de l'équation (6). La détermination de ces contraintes nous permet de connaître la gamme de travail nécessaire pour imprimer les gels.

Tableau 1: Description des courbes et détermination de la contrainte à 200 s^{-1} par la loi de HB

Concentration (w/w)	3 %	4 %	5 %
τ_0 (Pa)	309	514	612
K (Pa.s ⁿ)	0,705	0,880	1,072
n (-)	0,994	0,832	0,794
$\dot{\gamma}_b = 200 \text{ s}^{-1}$			
τ (Pa)	446	587	684

B. Impression 3D

À 3 % (w/w), la résistance à l'écoulement était la plus faible, mais la séparation de l'eau était plus importante, ce qui a conduit à des objets dont la fidélité de la forme s'était dégradée au cours de l'impression. À 4 et 5 %, la résistance à l'écoulement était plus importante, mais les objets avaient une meilleure fidélité de forme. Il faut souligner que, quelle que soit la concentration des hydrogels d'agar, étant donné qu'ils sont principalement composés d'eau, ils sont tous sujets à la synérèse (séparation d'une partie de l'eau de la matière gélifiée) lorsqu'ils sont soumis à une déformation externe. Finalement, pour cette étude, la concentration de 4 % a été sélectionnée comme concentration optimale et a été utilisée pour la suite (Figure 4).

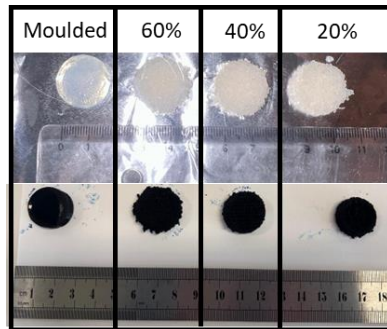


Figure 4: Objets imprimés avec différents taux de remplissage (En haut, sans le traceur MB et en bas, avec le traceur MB)

C. Porosité

Les différentes valeurs de porosité, théoriques (P_{theo}) et expérimentales (P_t , P_o^{eau} ou P_o^{He}) sont présentées en fonction du taux de remplissage (Figure 5). La porosité totale diminue avec le remplissage mais elle est toujours inférieure à la porosité théorique. L'explication est peut-être tout simplement que les pores sont un peu « écrasés » et que la forme n'est pas tout à fait celle théorique. La porosité ouverte P_o^{He} est toujours égale à la porosité totale ce qui montre que l'hélium a pu accéder à toute la porosité. Le comportement est différent avec l'eau car la porosité ouverte P_o^{eau} diminue quand le taux de remplissage augmente. On observe finalement une porosité totalement ouverte à l'eau pour un taux de remplissage de 20 % et totalement fermée pour 60 %. Cela suggère que la taille des pores a été réduite ou que certains pores sont manquants, en raison d'un dépôt excessif de matériau pendant l'impression. Par conséquent, l'eau ne pouvait pas se déplacer aussi librement que l'hélium dans les pores ouverts.

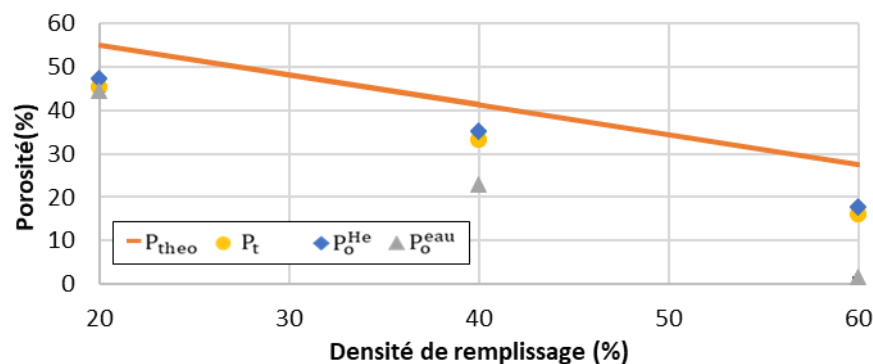


Figure 5: Valeurs expérimentales et théoriques de la porosité en fonction du remplissage

D. Étude de dissolution

La Figure 6 montre la libération cumulée pour des objets avec différentes densités de remplissage pendant 32 heures. Ces résultats mettent en évidence une corrélation entre une libération plus élevée et un pourcentage de remplissage plus faible : les objets à 20 % de remplissage présentent la libération relative la plus élevée au fil du temps, suivis par les objets à 40 %, 60 % et enfin les objets moulés. La diminution du taux de remplissage a réduit la fréquence de déposition du gel et l'impression d'objets plus poreux, d'où une augmentation de la libération du traceur. Il faut aussi noter que pour toutes les expériences, une libération à 100 % n'a pas été observée en raison de l'emprisonnement d'une partie du MB dans la structure du gel.

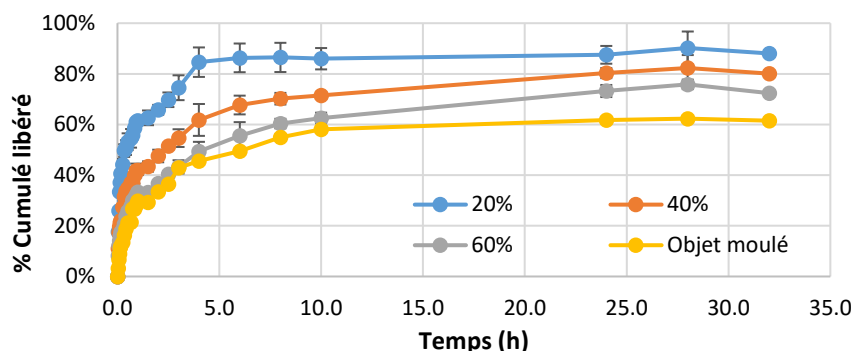


Figure 6: Libération cumulée à différentes densités de remplissage

Les résultats de l'analyse statistique sont présentés dans le Tableau 2. Les p-valeurs étaient inférieures à 0,05 ($p < 0,05$) lorsque la libération du remplissage de 20 % a été comparée à celle des objets de 40 %, 60 % et moulés, ce qui permet de conclure que les résultats sont statistiquement significatifs. Le remplissage à 40 % n'a montré une différence significative que par rapport à la libération de l'objet moulé. De la même manière, la libération du colorant pour le remplissage à 60 % n'a montré aucune différence statistiquement significative par rapport à la libération du médicament de l'objet moulé ($p > 0,05$).

Tableau 2 : Résultats du T- test

Valeur	20% : 40%	20% : 60%	20% : Moulé	40% : 60%	40% : Moulé	60% : Moulé
p-value	0,021	0,00041	0,000020	0,18	0,026	0,36

Conclusion

En raison des instabilités d'écoulement et du glissement des parois dans les fluides à haute viscosité tels que les gels, les rhéomètres rotatifs ne peuvent pas mesurer la viscosité dans la gamme des taux de cisaillement élevés. Nous avons donc utilisé un rhéomètre capillaire pour calculer la force nécessaire à l'impression de diverses concentrations de gel en utilisant les paramètres obtenus à partir de la modélisation des données expérimentales à l'aide de l'équation de Herschel–Bulkley. Les informations obtenues ont influencé la sélection du gel à 4 % (w/w d'eau) comme concentration optimale pour l'impression. Pour conclure, les résultats des études sur la porosité et la dissolution des objets imprimés ont démontré que la dissolution et la porosité peuvent être ajustées par le taux de remplissage. L'approche de caractérisation présentée ici peut être adoptée pour définir le lien entre les propriétés rhéologiques et l'imprimabilité de ces matériaux. Elle pourrait permettre d'optimiser la formulation ainsi que les paramètres opératoires pour l'impression 3D par extrusion. De plus, l'étude de dissolution ayant été réalisée dans un système convectif (milieu liquide sous agitation), cette forme de formulation pourrait être envisagée dans un milieu diffusif, par exemple dans des études mucoadhésives.

Références bibliographiques

Abchiche, H., Mellal, M., Sahraoui, N., Bertouche, S., Tebachi, L., Mameri, A. : 'The Study of The Effect of Concentration of The Agar-Agar Solution on The Rheological and Thermo Rheological Behavior'; *European Journal of Engineering Science and Technology*, 3, 1 (2020), 105–113. <https://doi.org/10.33422/ejest.v3i1.166>

Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, M. S., Sultana, T. : 'Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals : A Holistic Materials–Process Perspective'; *Pharmaceutics*, 12, 2 (2020), 124. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>

Cui, M., Pan, H., Su, Y., Fang, D., Qiao, S., Ding, P., Pan, W. : 'Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development' ; *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11, 8 (2021), 2488–2504. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.015>

Ghanbari, A., Mousavi, Z., Heuzey, M.-C., Patience, G. S., Carreau, P. J. : 'Experimental methods in chemical engineering : Rheometry' ; *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 98, 7 (2020), 1456–1470. <https://doi.org/10.1002/cjce.23749>

Kesharwani, P., Bisht, A., Alexander, A., Dave, V., Sharma, S. : 'Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system : An update'; *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66 (2021), 102914. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102914>

Li, J., Mooney, D. J. : 'Designing hydrogels for controlled drug delivery' ; *Nature Reviews. Materials*, 1, 12 (2016), 16071. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>

Liu, C., Xu, N., Zong, Q., Yu, J., Zhang, P. : 'Hydrogel prepared by 3D printing technology and its applications in the medical field' ; *Colloid and Interface Science Communications*, 44 (2021), 100498. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100498>

Schwab, A., Levato, R., D'Este, M., Piluso, S., Eglin, D., Malda, J. : 'Printability and Shape Fidelity of Bioinks in 3D Bioprinting' ; *Chemical Reviews*, 120, 19 (2020), 11028–11055. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00084>

Seoane-Viaño, I., Januskaite, P., Alvarez-Lorenzo, C., Basit, A. W., Goyanes, A. : 'Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine : Personalised solutions for healthcare challenges'; *Journal of Controlled Release*, 332 (2021), 367–389. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>

Wei, J., Wang, Jilong, Su, S., Wang, S., Qiu, J., Zhang, Z., et al. : '3D Printing of Extremely Tough Hydrogel' ; *RSC Advances*, 5 (2015). <https://doi.org/10.1039/C5RA16362E>

West, T. G., Bradbury, T. J. : '3D Printing : A Case of ZipDose® Technology – World's First 3D Printing Platform to Obtain FDA Approval for a Pharmaceutical Product' ; In *3D and 4D Printing in Biomedical Applications*. John Wiley & Sons, Ltd (2019), 53–79. <https://doi.org/10.1002/9783527813704.ch3>

Yin, Z.-C., Wang, Y.-L., Wang, K. : 'A pH-responsive composite hydrogel beads based on agar and alginate for oral drug delivery' ; *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43 (2018), 12–18. <https://doi.org/10/gdcvww>

Zu, S., Wang, Z., Zhang, S., Guo, Y., Chen, C., Zhang, Q., et al. : 'A bioinspired 4D printed hydrogel capsule for smart controlled drug release' ; *Materials Today Chemistry*, 24 (2022), 100789. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2022.100789>