

การพัฒนาตำรับยาที่โอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสองมิติ

ธนิกานต์ แสงนิ่ม¹, พัตราพร สติรพันธุ์¹, ภาณุวัฒน์ วีระศักดิ์โสภณ², ศุภณัฐ ตรีเวชวิจิ², กัมปนาท หวลบุตตะ³*

Received: 31 January 2017

Accepted: 20 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: เทคโนโลยีการพิมพ์ยา (Medicine printing) เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ที่มีความแม่นยำในการกำหนดขนาดของยาด้วยโปรแกรมจากคอมพิวเตอร์ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะนำเทคโนโลยีนี้มาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มละลายในปาก **วิธีดำเนินการวิจัย:** ใช้กัม (gum) จากเมล็ดมะขาม (*Tamarindus Indica Linn.*) เป็นสารก่อฟิล์ม ซอร์บิทอล (Sorbitol) เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์ม (Plasticizer) และใช้ที่โอฟิลลีน (Theophylline) ซึ่งเป็นยาต้นแบบพิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์ม **ผลการวิจัย:** จากผลการทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณซอร์บิทอลทำให้แผ่นฟิล์มสามารถหักงอได้มากขึ้น มีความเหนียวมากขึ้น แต่เมื่อเพิ่มปริมาณกัมพบว่าหักงอได้น้อยลง ความเหนียวลดลง โดยปริมาณของกัมและซอร์บิทอลที่เหมาะสมคือร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนักของกัม และ 97:3 ของกัมต่อซอร์บิทอล จากผลการทดลอง FTIR พบว่ายาที่โอฟิลลีนและกัมไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกันหลังจากผ่านการพิมพ์ การทดลองหาปริมาณยาที่พิมพ์ลงฟิล์มพบว่าเทคโนโลยีการพิมพ์ยานี้มีความแม่นยำในการพิมพ์และสามารถทำการพิมพ์ยาซ้ำบริเวณเดิมได้เพื่อเพิ่มปริมาณยา แผ่นฟิล์มกัมที่พิมพ์ยาสามารถปลดปล่อยยาเกินร้อยละ 80 ของปริมาณยาที่ปลดปล่อยทั้งหมดใน 3 นาทีแรก (โดยย่อ) **สรุปผลการวิจัย:** จากงานผลการศึกษาวินิจฉัยแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้กัมจากมะขามสร้างแผ่นฟิล์มละลายในปากเพื่อใช้พิมพ์ยาในรูปแบบสองมิติ

คำสำคัญ: พิมพ์ยาแบบสองมิติ, ยาเตรียมสำหรับบุคคล, แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก, เมล็ดมะขาม

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 189-196

¹ นักศึกษาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จ.นครปฐม

² นิสิตเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

³ Ph.D. (Pharmaceutics Sciences) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

* ติดต่อผู้พิมพ์: กัมปนาท หวลบุตตะ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี 20131

e-mail: kampanart@go.buu.ac.th

Development of Theophylline Orodispersible Film Fabricated by 2D Printing Technique

Tanikan Sangnim¹, Phattraporn Sthiraphan², Panuwat Teerasaksopon², Supanut Treewechvinit², Kampanart Huanbutta^{3*}

Abstract

Introduction: Medicine printing is one of the technologies which has been applied to prepare the pharmaceutical product. This precise technology can scale the size of medicine. Therefore, researchers are interested in this technology to develop the orodispersible film. **Methods:** In this study, seed gum from *Tamarindus Indica Linn* was selected to use as film former and sorbitol was used for plasticizing purpose. Theophylline was chosen as a printed model drug. **Results:** The results of the film mechanical properties indicated that increasing of sorbitol enhanced film flexibility. On the other hand, increasing gum portion leaded to tough and stress film. The proper amount of gum and sorbitol to prepare film is 3.5 % w/w gum and 97:3 sorbitol. The FTIR result revealed that there was no interaction between theophylline and gum after printing process. Drug loading study expressed that printing technology is very precise since the loaded drug on films accurately increased when the drug printing was repeated. Moreover, the in vitro drug release from the drug printed film reached 80% of total drug release within 3 minutes. **Conclusion:** These results showed that the gum from tamarind seed shine possibility of the gum film application to be potential printing substrate for the 2D printing technology.

Keywords: 2D medicine printing, personnalise medicine, orodispersible film, tamarind seed

IJPS 2017; 13 (Supplement): 189-196

¹ Ph.D. candidate, Faculty of Pharmacy Silpakorn University, NakornPathom Thailand, 73000

² Pharmacy student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Thailand 20131

³ Ph.D., Lecturer, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Thailand 20131

* **Corresponding author:** 169 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi, Thailand, 20131
e-mail: kampanart@go.buu.ac.th

บทนำ

เทคโนโลยีการผลิตยาในศตวรรษที่ 21 มีแนวโน้มสู่การผลิตยาที่มีความจำเพาะกับผู้ป่วยในแต่ละบุคคลเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เทคโนโลยีการพิมพ์ยา (printing medicine) เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ที่มีความแม่นยำในการกำหนดขนาดของยาด้วยโปรแกรมจากคอมพิวเตอร์ (Buanz and Sauders, 2011) รูปแบบตำรับยาที่ได้จากเทคโนโลยีนี้สามารถพัฒนาออกมาได้อย่างหลากหลายโดยรูปแบบการพิมพ์ยาแบบสองมิติสามารถนำมาดัดแปลงและพัฒนาเตรียมรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากได้ (Orodispersible film) (Planchette et al., 2016) ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยทางจิต และผู้ป่วยหมดสติ รูปแบบของยาที่เป็นแผ่นฟิล์มนั้นทำให้เกิดความสะดวกในการรับประทานเนื่องจากไม่ต้องใช้น้ำช่วยในการกลืน (Genina et al., 2016) แผ่นฟิล์มสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่ในปากช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาส่งผลให้ ยาถูกดูดซึมเข้าร่างกายได้มากขึ้น จากคุณสมบัติของเทคโนโลยีการพิมพ์ยาที่กำหนดขนาดยาได้แม่นยำสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับตำรับยาที่มีดัชนีช่วงการรักษาที่แคบ (Narrow therapeutic index) เช่น วาฟาลิน (Warfarin), ดิจอกซิน (Digoxin), ฟีนิลโทอิน (Phenytoin) และ ทีโอฟิลลีน (Theophylline) เพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับปริมาณยาสูงเกิน โดยงานวิจัยนี้มีความสนใจในการนำยาที่โอฟิลลีนเป็นยาต้นแบบเนื่องจากเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายตามโรงพยาบาลทั่วไป โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยยาชนิดนี้และต้องรับประทานทุกวันเพื่อควบคุมอาการ ขนาดของยาเป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากยาชนิดนี้มีขนาดยาที่ใช้ในการรักษาใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิต โดยขนาดยาที่

เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละรายนั้นไม่เท่ากัน และขนาดในการรักษาของยานั้นไม่สามารถคาดเดาได้จากน้ำหนัก อายุ และเพศของผู้ป่วย จึงต้องมีการติดตามและปรับขนาดยาอยู่เสมอเป็นรายบุคคล (Patrick and Bagdan, 2001) ซึ่งในอดีตมีงานวิจัยที่นำยาที่โอฟิลลีนมาประยุกต์ใช้กับเทคโนโลยีพิมพ์ยาแล้ว แต่ไม่ใช่รูปแบบตำรับแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากแต่เป็นในรูปแบบของการพิมพ์ลงบนแผ่นรองรับชนิดมีรูพรุน (Porous substrate) (Sandler et al., 2011) คณะผู้วิจัยเห็นความสำคัญดังกล่าวจึงได้นำยาที่โอฟิลลีนมาเป็นยาต้นแบบเพื่อทดลองหาสภาวะและสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับเตรียมตำรับยาแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์ยาในรูปแบบสองมิติลงบนแผ่นลงบนแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากกัมเมลิตมะขาม ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ มีความปลอดภัยสูงและหาได้ง่ายในประเทศไทย

วิธีดำเนินการวิจัย

การเตรียมผงกัมดิบ

นำเมลิตมะขามไปอบที่ 80 องศาเซลเซียส 30 นาที แกะเปลือกหุ้มเมลิตมะขามโดยกะเทาะเมลิตให้แตกเหลือเพียงแต่ส่วนที่เป็นสีขาวด้านใน หลังจากนั้นบดให้ละเอียดโดยเครื่องบดสมุนไพร นำผงที่ได้ไปร่อนผ่านเครื่องร่อนอัตโนมัติ โดยใช้ตะแกรงขนาด 355 ไมโครเมตร จากนั้นนำผงกัมที่ผ่านร่อนเก็บในตู้ดูดความชื้น เพื่อนำไปทดสอบต่อไป

การเตรียมสารละลายยาที่โอฟิลลีน

สำหรับเป็นหมึกพิมพ์ (Ink preparation)

ชั่งยาที่โอฟิลลีน 830 มิลลิกรัม ละลายในน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร และนำไปเพิ่มการละลายโดยใช้เครื่องล้างความถี่สูงที่ความถี่ 50% อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที หลังจากนั้นนำสารละลายยาที่โอฟิลลีนที่ได้มาเทลงถึงน้ำหมึกของเครื่องพิมพ์สองมิติจากนั้นนำแผ่น

อะลูมิเนียมห่อถ่วงน้ำหนักไว้เพื่อป้องกันแสง

การเตรียมแผ่นฟิล์ม

เตรียมสารละลายผงกัมจากเมลิตมะขาม ความเข้มข้นต่าง ๆ (ร้อยละ 3.5, 4, 4.5 และ 5 โดยน้ำหนัก) แล้วนำสารละลายผงกัมจากเมลิตมะขามทำการหมุนเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 7,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที ใส่สารละลายซอร์บิทอลที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยปริมาตรโดยคิดสารละลายกัมต่อสารละลายซอร์บิทอลที่สัดส่วน 100:0, 99:1, 97:3 และ 95:5 โดยน้ำหนัก นำสารละลายผงกัมจากเมลิตมะขามไปกวนด้วยความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาทีที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที เทสารละลายลงในแม่พิมพ์แล้วนำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 18 ชั่วโมง ลอกแผ่นฟิล์มออกจากพิมพ์ แล้วนำไปเก็บในตู้ดูดความชื้น

การพิมพ์ยา

เตรียมสารละลายยาที่โอฟิสลินความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร นำไปเทใส่ถังหมักสีตาของเครื่องพิมพ์ นำแผ่นฟิล์มกัมจากมะขามมายึดไว้กับกระดาษและนำไปพิมพ์ขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตร 4x3 ตารางเซนติเมตร และ 4x5 ตารางเซนติเมตร โดยจะพิมพ์ 1, 3 และ 5 ซ้ำ แต่ละครั้งที่พิมพ์ซ้ำจะพิมพ์ซ้ำห่างกัน 5 นาที เพื่อรอให้แผ่นฟิล์มแห้งก่อนจึงทำการพิมพ์ซ้ำ

การประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก

แผ่นฟิล์มที่ถูกเตรียมได้และถูกพิมพ์ด้วยยาต้นแบบจะถูกนำมาทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มโดยวัดความทนต่อแรงดึง (Tensile strength) และร้อยละของการยืด (Percent elongation) ด้วยเครื่อง Texture analyzer (TA. XT plus, Stable Micro Systems, UK) จากนั้นวิเคราะห์ลักษณะพื้นฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้อง

จุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope: SEM, LEO1450VP, LEO, UK)

ระยะเวลาการแตกตัวของฟิล์มและการวิเคราะห์การปลดปล่อยยาออกจากแผ่นฟิล์ม

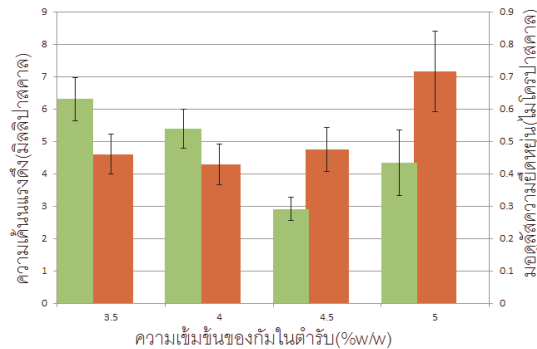
การวิเคราะห์เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์ม (Disintegration Time) ตามมาตรฐาน USP 36 NF 30 การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์มละลายในปากประยุกต์วิธีจากงานวิจัยของ Aliaa N. ElMeshad และ Arwa S. El Hagrasy (ElMeshad and El Hagrasy, 2011) โดยใช้เครื่อง Dissolution apparatus II (Paddle apparatus) และใช้สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 ปริมาณ 250 mL เป็นสารละลายกลาง วัดปริมาณยาด้วยเทคนิค HPLC ที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร

ผลการวิจัย

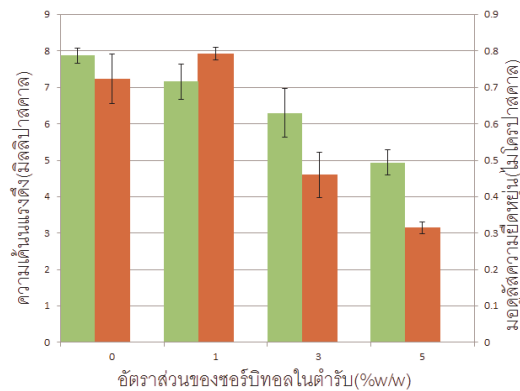
คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก

คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มเปลี่ยนแปลงได้ตามอัตราส่วนของซอร์บิทอลและความเข้มข้นที่ต่างกันของกัมจากมะขามในส่วนของอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับที่แตกต่างกัน พบว่าอัตราส่วนของซอร์บิทอลที่มากขึ้นส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีค่ามอดูลัสความยืดหยุ่นที่ลดลงดังแสดงในรูปที่ 1ก. ซึ่งแสดงถึงความแข็งที่ลดลงทำให้หักงอได้ง่ายขึ้น และมีค่าร้อยละการยืด ณ จุดแตกหักที่เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงถึงความเหนียวของแผ่นฟิล์มที่เพิ่มขึ้น ในส่วนความเข้มข้นของกัมจากมะขามที่ต่างกัน พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของกัมจากมะขามในตำรับจะทำให้แผ่นฟิล์มมีความเหนียวที่น้อยลงและมีความแข็งที่เพิ่มขึ้นหักงอได้ยากดังแสดงในรูปที่ 1ข

ก



ข



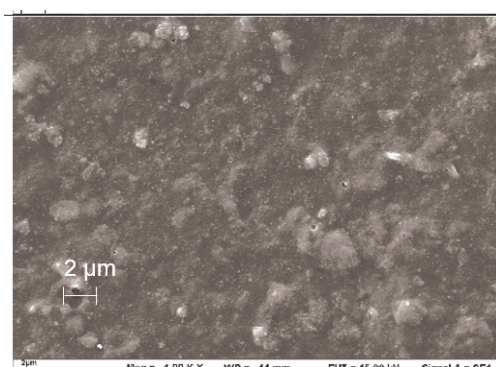
รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ (ก) ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่อความเข้มข้นของกัมในตำรับ และ (ข) ความสัมพันธ์ ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่ออัตราส่วนของซอร์บิทอล

การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope : SEM)

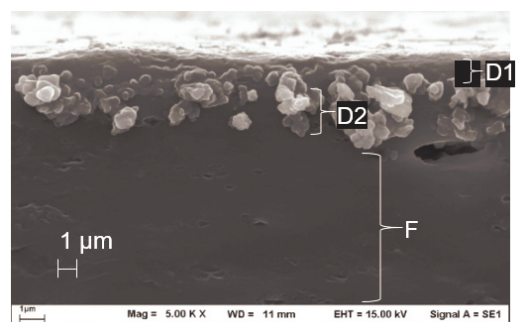
จากรูปกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (รูปที่ 2ก.) พบว่าแผ่นฟิล์มแต่ละแผ่นมีลักษณะภายนอกและความขรุขระที่ใกล้เคียงกันไม่มีความ

แตกต่างในแต่ละอัตราส่วนของซอร์บิทอล เมื่อทำการสังเกตอนุภาคยาที่ยึดเกาะอยู่บนแผ่นฟิล์มในแนวตัดขวางดังรูปที่ 2ข. พบว่าสามารถสังเกตเห็นชั้นของอนุภาคยาที่ถูกดูดซับอยู่บนชั้นแผ่นฟิล์ม (D1) และสังเกตเห็นยาบางส่วนถูกดูดซึมเข้าไปในแผ่นฟิล์ม (D2) ได้

ก



ข



รูปที่ 2 ภาพจาก กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงพื้นผิวของแผ่นฟิล์มจาก (ก) กัมความเข้มข้นร้อยละ 3.5 ที่ผ่านการพิมพ์ด้วยยา และ (ข) พื้นผิวแนวตัดขวางของแผ่นฟิล์มจากจากกัมความเข้มข้น 3.5% ซอร์บิทอล 3% ที่ผ่านกระบวนการพิมพ์ด้วยยา

ระยะเวลาการแตกตัวของฟิล์มและการวิเคราะห์การปลดปล่อยยาออกจากแผ่นฟิล์ม

จากผลการทดลองพบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของกัมและอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับ เมื่อเพิ่มอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับจะทำให้แผ่นฟิล์มมีการแตกตัวได้เร็วมากขึ้นเนื่องจากซอร์บิทอลมีโมเลกุลที่มีหมู่ไฮดรอกซิลล้อมรอบสามารถละลายน้ำได้ดี เมื่อเพิ่มปริมาณในตำรับซอร์บิทอลจะเข้าไปแทรกระหว่างโมเลกุลพอลิเมอร์ของกัมทำให้โมเลกุลของกัมทำพันธะได้น้อยลง จึงส่งผลให้ละลายน้ำได้มากขึ้น ซึ่งให้ผลตรงข้ามกับการเพิ่มความเข้มข้นของกัมในตำรับมีผลทำให้แผ่นฟิล์มมีระยะเวลาในการแตกตัวนานมากขึ้นเนื่องจากเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายกัมจะเกิดการทำให้

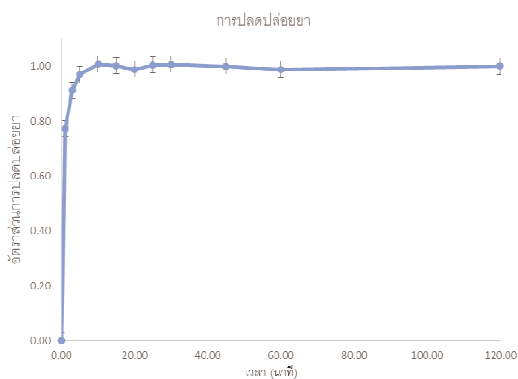
พันธะระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์แน่นมากขึ้นทำให้เกิดการละลายน้ำได้น้อยลง อีกทั้งกัมจะก่อเจลเมื่อสัมผัสกับน้ำ ทำให้ขัดขวางการละลายของแผ่นฟิล์มโดยพบว่าสูตรตำรับที่ใช้ระยะเวลาในการแตกตัวน้อยที่สุดคือสูตรกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล ระยะเวลา 8.14 นาที

เมื่อนำปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในช่วงเวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับช่วงเวลา 2 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 3 จะเห็นว่ายาถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วตั้งแต่นาทีที่ 1 และสัดส่วนเริ่มคงที่ตั้งแต่เวลาที่ 3 จนถึงนาทีที่ 120 โดยเมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่ามีการปลดปล่อยออกมาก็คือเป็นร้อยละ 52.23 ± 2.47

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า กัมจากเมล็ดมะขามในปริมาณความเข้มข้นที่เหมาะสมสามารถนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ในตำรับแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยสามารถใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สองมิติในการบรรจุยาที่โอฟิลลีนบนแผ่นฟิล์ม โดยพบว่าตำรับของฟิล์มที่มีความเข้มข้นของกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนักและอัตราส่วนของซอร์บิทอลร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก สามารถเตรียมแผ่นฟิล์มที่

คุณสมบัติเชิงกลที่เหมาะสม และสามารถละลายและปลดปล่อยยาในระยะเวลา จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาฟิล์มจากกัมเมล็ดมะขามเป็นแผ่นรองรับในการพิมพ์ยาแบบสองมิติเพื่อใช้เตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก ในอนาคตสามารถนำมาพัฒนาต่อได้ด้วยการทดสอบความคงตัวของยาบนแผ่นฟิล์มในตำรับ เพื่อให้เกิดความเหมาะสมต่อการนำมาใช้ในขนาดมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 3 แสดงอัตราส่วนการปลดปล่อยตัวยาจากแผ่นฟิล์มพิมพ์ยาที่โอฟิลลีน

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำวิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาและศิลปากรที่ให้ทุนสนับสนุนโครงการวิจัย ให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสะดวกและให้ความเอื้อเฟื้อในการใช้อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี ในการทำโครงการวิจัยในครั้งนี้

References

Buanz A. B., Saunders M. H., Basit A. W., et al. (2011). Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharm Res* 2011; 28(10): 2386-2392.

ElMeshad A. N. and El Hagrasy A. S. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations. *AAPS PharmSciTech* 2011; 12(4): 1384-1392.

Genina N., Fors D., Vakili H., et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. *Eu J Pharm Sci* 2012; 47(3): 615-623.

Patrick Cooley D. and Bogdan Antohe W. Applications of Ink-Jet Printing Technology to BioMEMS and Microfluidic Systems. *SPIE Conf Micro BioMEMS* 2001: 1-11.

-
- Planchette C., Pichler H., Wimmer-Teubenbacher M., et al. Printing medicines as orodispersible dosage forms: Effect of substrate on the printed micro-structure. *Int J Pharm* 2016; 509(1–2): 518-527.
- Sandler N., Maattanen A., Ihalainen P., et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. *J Pharm Sci* 2011; 100(8): 3386-3395.