

© Коллектив авторов, 2017

И. А. Наркевич, Е. В. Флисюк, О. А. Терентьева, А. А. Семин*

АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ

ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации", Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, литера А;

* e-mail: Oksana.terentyeva@pharminnotech.com, тел. 89817929422

Представлен обзор методов трехмерной печати, применяемых при изготовлении систем доставки лекарственных средств, таких как струйная печать, моделирование методом послойного наплавления, использование порошкообразных веществ в качестве основы для таблеток. Описан ряд лекарственных препаратов, разработанных за последние 10 лет, с использованием данных методов.

Ключевые слова: трехмерная печать; лекарственное средство; персонализированная медицина; аддитивные технологии.

Развитие персонализированной медицины, то есть назначения конкретного лекарственного препарата (ЛП) конкретному больному в необходимой дозировке на основании фармакокинетических и фармакогенных данных, повышает эффективность лечения пациентов, а также увеличивает их приверженность предписанному врачом лечению. Под персонализированными препаратами подразумевают те, которые обладают особым безопасным и эффективным методом доставки, в отличие от ЛП, направленных на массовое потребление. Для создания персонализированных лекарственных средств (ЛС) современные технологии позволяют использовать трехмерную (3D) печать [1].

3D печать является одной из форм аддитивных технологий, в которой создание трехмерного объекта заданной геометрической формы обеспечивается за счет последовательного нанесения слоев материала [2]. Аддитивные технологии рассматриваются как часть технологий быстрого изготовления моделей и прототипирования. В последнее время поднимается вопрос об использовании их и в крупномасштабных процессах производства [3]. Интерес к использованию 3D печати и других аддитивных технологий в биомедицинской области неуклонно растет на протяжении последних 30 лет [4]. Применению этих технологий в области разработки ЛС посвящены многочисленные исследования, и недавно с разрешения FDA (Food and Drug Administration) напечатаны быстро распадающиеся во рту таблетки Spritam® (леветирацетам), предназначенные для лечения эпилепсии, с использованием технологии 3D печати. Также можно говорить о возможности применения 3D печати в изготовлении сложных и индивидуальных ЛП [5 – 7].

Преимуществами использования аддитивных технологий в изготовлении ЛП являются возможность

точного контролирования пространственного распределения активной фармацевтической субстанции (АФС) в составе лекарственной формы (ЛФ), воспроизведения сложных геометрических форм, использование лекарственных веществ (ЛВ) в низких дозах, а также возможность быстрого изготовления ЛФ различного состава и получения индивидуализированных ЛП [6 – 9].

Экономические преимущества 3D печати ЛП по сравнению с традиционными технологическими способами основаны на сокращении объемов производства, уменьшении отходов, упразднении сложных и дорогих систем поставок между фирмами-производителями и лечебными учреждениями, аптечными сетями, уменьшении документооборота [10].

Целью данного обзора является рассмотрение различных технологий 3D печати, применяемых при изготовлении систем доставки ЛС. В обзоре также описаны ЛП, которые были разработаны за последние 10 лет с использованием этих методов.

Методы трехмерной печати систем доставки лекарственных веществ

Технология струйной трехмерной печати и моделирование методом послойного наплавления или послойной заливки экструдированным расплавом (Fused Deposition Modeling, FDM) нашли свое применение в научно-исследовательских разработках ЛП. Внедрение этих технологий стимулировало разработку новых многофункциональных и индивидуальных ЛФ.

Струйная печать

Струйная печать основана на теории неустойчивости Рэлея, разработанной в 1878 г., которая объясняет разрыв потока жидкости или струи на капли [11]. Эта концепция была использована для развития непрерывной струйной печати (continuous ink jet, CJ) и капель-

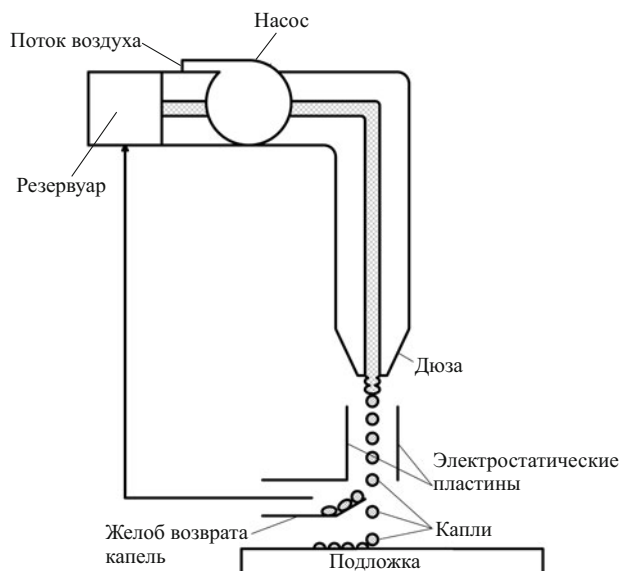


Рис. 1. Непрерывная струйная печать.

но-струйной печати (drop-on-demand, DOD). Оба типа применяются в традиционном процессе трехмерной печати. В непрерывной струйной печати используется непрерывный поток капель, обеспечиваемый подаваемым давлением, который проходит между электростатическими пластинами к подложке или попадает на желоб возврата чернил и отправляется обратно в резервуар с чернилами [11]. Таким образом происходит рециркуляция материала, как показано на рис. 1. При помощи внешнего электрического поля можно управлять движением капель, придав каждой электрический заряд.

Капельно-струйная печать является более точным и экономичным видом печати, при которой отсутствуют “лишние” капли и нет необходимости их рециркуляции. Для формирования траектории движения печатающего материала происходит перемещение печатающей головки. Нет необходимости направлять движение каждой капли, они образуются только по необходимости и летят только прямо, как показано на рис. 2.

Формировать единичную каплю можно несколькими, принципиально отличающимися друг от друга методами: электростатическим, акустическим, пьезоэлектрическим и термическим. Наиболее распространенными являются последние два.

Термический метод основан на образовании в головке для термопечати пузырьков газа под действием электрических импульсов микронагревателя, которые выталкивают рабочую жидкость, а разрушаясь, создают отрицательное давление, которое втягивает раствор из резервуара, наполняя головку. Применение таких головок требует использования высокого давления паров или летучего растворителя из-за создающихся локальных высоких температур, что ограничивает их применение в фармацевтической отрасли [8].

В пьезоэлектрических печатающих головках используют кристаллический или керамический пьезо-

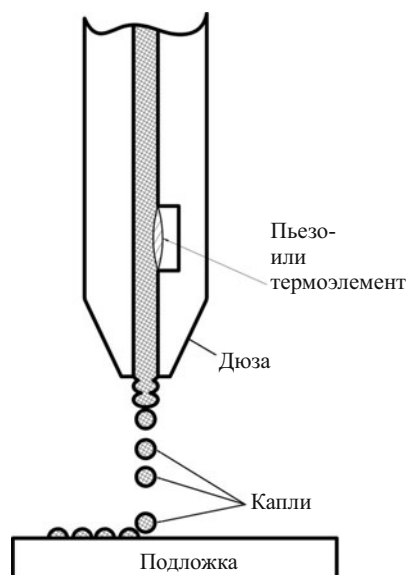


Рис. 2. Капельно-струйная печать.

электрический элемент, который, деформируясь, создает ударную волну, выталкивающую раствор для печати из сопла (дюзы). Данный вид печати обеспечивает точный контроль за образованием капель и не создает локальных температурных перегревов, что дает возможность рассматривать его как наиболее перспективный способ при разработке лекарственных препаратов [12].

Технология порошково-жидкостной трехмерной печати

Можно использовать трехмерную печать с порошкообразными материалами. Для этого на подложку помещается порошкообразный слой, с помощью печатающей головки 3D принтера наносится жидкость, которая пропитывает и связывает частицы порошка. Затем порошковый слой опускается, новый слой порошка распределяется, и процесс повторяется до создания объекта заданной формы. Данная технология разработана и запатентована в 1993 г. в качестве метода быстрого прототипирования [13]. В последующие годы данный процесс был модифицирован и использовался в различных отраслях, начиная от изготовления автомобильных деталей до создания сложных биологических структур.

Метод послойного наплавления

Методом послойного наплавления получают трехмерные объекты заданной геометрической формы с помощью экструзии расплавленного материала, его послойного осаждения на поверхность подложки с последующим охлаждением до полного затвердевания [11]. Подаваемый материал должен обладать соответствующими реологическими свойствами для облегчения процесса. Реологические свойства находятся в зависимости от диаметра сопла, разницы давления, скорости подачи материала и его теплофизических свойств (теплопроводности, удельной теплоемкости, температуры стеклования, плотности). Использование экструдера (машина для непрерывной переработки по-

лимерного сырья в однородный расплав) для горячего расплава позволяет использовать в качестве печатающего материала различные композиционные составы, в том числе и аморфные твердые дисперсии.

В FDM могут быть использованы различные термопластичные полимеры (полилактид, поливиниловый спирт (ПВС)). Некоторые полимеры могут быть представлены в виде тонких волокон. Полимерная нить разматывается с катушки и поступает в экструдер, где происходит ее плавление. Расплавленный материал подается сверху через сопло на подложку, где он охлаждается и затвердевает, по заранее заданному алгоритму.

Полилактид, представляющий собой биodeградируемый полимер с температурой плавления 170 – 180 °С, считается подходящим полимером, используемым в FDM [11].

Поливиниловый спирт — это синтетический водорастворимый полимер различной молекулярной массы с температурой плавления 220 – 230 °С [14], использующийся в качестве связующего вещества при производстве пероральных ЛФ, носителя для создания ЛФ с модифицированным высвобождением.

И полилактид, и ПВС являются коммерчески доступными веществами, которые можно использовать при разработке ЛФ, используя FDM. Проведены исследования по пропитыванию полимерных нитей данных веществ АФС и использовании их в FDM [15 – 17]. При этом учитывалась термическая стабильность АФС, так как процесс проводился при температуре 200 °С. Для снижения температуры процесса и уменьшения вязкости полимера можно использовать пластификаторы [18].

Трехмерная печать таблеток

В ранних работах, посвященных возможности применения 3D печати при разработке твердых ЛФ, использовались порошкообразные материалы в качестве основы. Таблетки, полученные посредством струйной 3D печати, обладают пористой структурой и являются более рыхлыми, чем таблетки, полученные традиционным методом прессования [19]. Это объясняется тем, что связывающая жидкость не полностью взаимодействует с порошкообразным материалом, и остаются зоны несвязанных частиц. Это свойство использовано при разработке ЛП для лечения эпилепсии Spritam® (леветирацетам) фирмой Arcscia Pharmaceuticals, которая разработала платформу ZipDose® на основе порошково-жидкостной 3D печати, позволяющей получать высокодозовые ЛП (до 1000 мг) в быстро распадающейся форме [20].

Посредством 3D печати можно получать сложные ЛФ с немедленным, замедленным и модифицированным высвобождением лекарственного вещества, а также включать в одну ЛФ несколько АФС и создавать сложные геометрические формы, которые нелегко получить прямым прессованием [6, 21].

В последние годы особое внимание уделено использованию филаментов ПВС в качестве носителя АФС при производстве таблеток методом FDM.

В работе [22] исследована возможность использования 3D печати методом FDM для получения таблеток с модифицированным высвобождением, покрытых оболочкой. В качестве АФС выбраны 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) и 4-аминосалициловая кислота (4-АСК). Использовались коммерческие марки филаментов ПВС с флуоресцеином с различным процентом заполнения, регулируемым в программном обеспечении принтера. Заполнение 0 % приводит к образованию полых оболочек, 100 % — твердой оболочки. В результате этой работы получены данные, свидетельствующие о том, что с увеличением степени (%) заполнения таблеток, высвобождение ЛВ существенно замедляется. Анализ результатов данного исследования показал, что полученные таблетки механически прочные, а использование 3D печати методом FDM является перспективным и эффективным альтернативным технологическим методом производства индивидуально подобранной дозировки ЛП на основе 5-АСК. Однако данный метод непригоден для термолабильных ЛВ и для веществ, температура деградации которых ниже рабочих температур печати.

Многие АФС представляют собой плохо растворимые в воде соединения. Экспериментальные исследования показали, что использование технологии 3D печати для получения ЛП в таких случаях также может являться перспективным методом решения данной проблемы [18]. Коммерчески доступные филаменты ПВС заполняли парацетамол в аморфной форме и кофеином в кристаллической форме. Затем эти нити, содержащие 2 АФС, использовали для получения таблеток методом FDM 2 конфигураций: многослойная таблетка и “таблетка в таблетке”. Кинетика высвобождения действующих веществ оказалась различной и зависела от формы таблетки. Многослойные таблетки показали одновременное высвобождение обоих активных компонентов, тогда как конфигурация “таблетка в таблетке” — замедленное высвобождение компонента, находящегося внутри таблетки [23]. Если внешний слой таблетки состоял из парацетамола, то высвобождение кофеина начиналось через 50 мин после начала высвобождения парацетамола; если внешний слой состоял из кофеина, то высвобождение парацетамола начиналось через 135 мин [23]. Проведенное исследование продемонстрировало возможность получения индивидуальных ЛП с фиксированными дозами компонентов и вероятность использования аморфных твердых дисперсий с целью улучшения растворимости субстанций.

В качестве полимеров, используемых для трехмерной печати методом FDM, исследовались метакриловые полимеры (Eudragit марок RL, RS и E), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), заполненные модельным препаратом (теофиллином) путем экструзии (метод и процесс получения изделий из полимерных материалов продавливанием расплава материала через формуемое отверстие в экструдере) горячего расплава [24]. В качестве пластификатора использовали триэтилцитрат.

Использование высоких температур во время 3D печати методом FDM может приводить к деградации полимеров и термолабильных ЛВ. С другой стороны, при понижении температуры происходит увеличение вязкости полимера, который может забить сопло, и процесс трехмерной печати прекратится.

Добавление теофиллина, который имеет температуру плавления выше (273 °С), чем температура, необходимая для стабильного процесса 3D печати (170 °С), позволило использовать метакриловые полимеры для этого процесса [24].

За последние 10 лет с применением различных методов трехмерной печати созданы таблетки на основе различных фармацевтических субстанций (парацетамол, леветирацетам, каптоприл, правастатин, преднизолон и др.) [16, 23, 25 – 30]. Также исследовано влияние различных параметров процессов, составов на свойства готовой ЛФ и высвобождение ЛВ [6, 7, 9, 12, 15, 17, 23 – 30].

Состояние дел в России

Внедрение аддитивных технологий на территории Российской Федерации на данном этапе затруднено существованием следующих барьеров:

- дефицит высококвалифицированных кадров в области исследования, разработки, производства и практического применения аддитивных технологий;

- отсутствие программного обеспечения, как в части управления технологическим процессом, так и моделирования самого процесса и реакций, протекающих по его ходу;

- отсутствие отечественного оборудования в области аддитивных технологий;

- отсутствие современных материалов собственно производства для аддитивных технологий;

- отсутствие нормативной правовой базы сертификации и допуска продукции, произведенной методами аддитивных технологий, на рынок;

- отсутствие участия России в мировых сообществах, касающихся аддитивных технологий (в 22 ведущих странах уже созданы национальные ассоциации, которые объединены в международный альянс Global Alliance of Rapid Prototyping Associations (GARPA)), обеспечивающий такие преимущества, как технологическое партнерство, продвинутая кооперация, особые условия при торговле материалами для аддитивных технологий (члены альянса приобретают их по ценам значительно ниже рыночных)). Преодоление перечисленных барьеров в развитии аддитивных технологий в данный момент не может быть осуществлено без государственной поддержки и консолидации сил науки и производства. Базовой проблемой является недостаток собственных разработок в области аддитивных технологий.

Многие ведущие технические вузы страны при государственной поддержке ведут исследования в области аддитивных технологий [31], однако разработке аддитивных технологий для фармацевтики не уделено должное внимание.

В настоящий момент в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии выполняются поисковые работы по данному направлению в рамках междисциплинарных и межкафедральных исследований под руководством ведущих специалистов профильных кафедр и при поддержке Эндаумент фонда академии (Фонд некоммерческих проектов по обучению и исследованиям в области химии и фармакологии).

Кроме того, в настоящее время ведется совместная с Университетом Abo Academi University (Турку, Финляндия) работа по оценке возможности использования 3D-печати в производстве термолабильных ЛП.

Министерством образования и науки РФ разработана концепция научно-технической программы Союзного государства “Разработка технологий, материалов и оборудования для производства методами аддитивных технологий” (шифр “Аддитивность”), целью которой является создание рынка технологий, необходимых для развития товаров и услуг, в рамках Союзного государства, построенного не на логистике, а на передаче цифровых моделей.

Реализация программы будет способствовать в том числе развитию персонализированной медицины на основе рецептурного 3D-производства ЛП (в том числе в удаленных и сложноступных местах).

Вместе с тем 3D печать все еще является очень дорогим способом производства в крупных промышленных масштабах, поэтому оптимальной сферой применения данного метода является производство малых серий ЛП, что позволяет сделать вывод о перспективе данного способа для:

- производства орфанных препаратов;

- повышения доступности лекарственного обеспечения труднодоступных районов (например, районы Крайнего Севера).

Потенциальными потребителями продукции могут являться:

- фармацевтические компании;

- аптеки при медицинских организациях;

- аптеки с рецептурно-производственным отделом;

- фельдшерско-акушерские пункты (в труднодоступных районах, где отсутствуют аптечные организации).

ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Терентьева, *Роль техники и науки в современном мире: сборник статей Международной научно-практической конференции*, Челябинск (2016), сс. 15 – 18.
2. N. Sandler, M. Preis, *Trends Pharmacol. Sci.*, **37**(12), 1070 – 1080 (2016).
3. D. Günther, B. Heymel, J. Franz, et al., *Rapid Prototyping J.*, **20**(4), 320 – 327 (2014).
4. J. Goole and K. Amighi, *Int. J. Pharm.*, **499**(1 – 2), 376 – 394 (2016).
5. D. G. Yu, L. M. Zhu, C. J. Brandford-White, et al., *J. Pharm Sci.*, **97**(9), 3666 – 3690 (2008).
6. C. W. Rowe, W. E. Katstra, R. D. Palazzolo, et al., *J. Control. Rel.*, **66**(1), 11 – 17 (2000).
7. S. E. Moulton and G. G. Wallace, *J. Control. Rel.*, **193**, 27 – 34 (2014).

8. M. Alomari, F. H. Mohamed, A. W. Basit, et al., *Int. J. Pharm.*, **494**(2), 568 – 577 (2015).
9. W. E. Katstra, R. D. Palazzolo, C. W. Rowe, et al., *J. Control. Rel.*, **66**(1), 1 – 9 (2000).
10. R. Daly, T. S. Harrington, G. D. Martin, et al., *Int. J. Pharm.*, **494**(2), 554 – 567 (2015).
11. L. K. Prasad, H. Smyth, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **42**(7), 1019 – 1031 (2016).
12. J. Sumerel, J. Lewis, A. Doraiswamy, et al., *Biotechnol. J.*, **1**(9), 976 – 987 (2006).
13. Патент США 5387380А (1993).
14. Е. Т. Жилиякова, О. О. Новиков, М. А. Халикова, *Научные ведомости БелГУ*, 12 / 2, **22**(93), 47 – 51 (2010).
15. N. Sandler, I. Salmela, A. Fallarero, et al., *Int. J. Pharm.*, **459**(1 – 2), 62 – 62 (2014).
16. J. Skowyr, K. Pietrzak, M. A. Alhnan, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **68**, 11 – 17 (2015).
17. A. Goyanes, A. B. M. Buanz, A. W. Basit, et al., *Int. J. Pharm.*, **476**(1 – 2), 88 – 92 (2014).
18. M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**(9), 909 – 926 (2007).
19. S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander, et al., *Int. J. Pharm.*, **461**, 105 – 111 (2014).
20. <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php>
21. D. G. Yu, C. Branford-White, Z. H. Ma, et al., *Int. J. Pharm.*, **370**, 160 – 166 (2009).
22. A. Goyanes, A. B. M. Buanz, G. B. Hatton, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **89**, 157 – 162 (2015).
23. A. Goyanes, J. Wang, A. Buanz, et al., *Mol. Pharm.*, № 12, 4077 – 4084 (2015).
24. K. Pietrzak, A. Isreb, M. A. Alhnan, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **96**, 380 – 387 (2015).
25. D. G. Yu, X. L. Yang, W. D. Huang, et al., *J. Pharm. Sci.*, **96**, 2446 – 2456 (2007).
26. D. G. Yu, C. Branford-White, Y. C. Yang, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **35**, 1530 – 1536 (2009).
27. D. G. Yu, X. X. Shen, J. Han, et al., *Abstrs. of the International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, Athens (2008).
28. D. G. Yu, X. X. Shen, C. Branford-White, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **61**, 323 – 329 (2009).
29. S. A. Khaled, J. C. Burley, M. R. Alexander, et al., *Int. J. Pharm.*, **494**, 643 – 650 (2015).
30. A. Melocchi, F. Parietti, G. Loreti, et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **30**(Part B), 360 – 367 (2015).
31. А. А. Сёмин, Е. Н. Грузинова, К. Е. Борисов, *Новые производственные технологии — основа технологической безопасности России*, Наука, Москва (2015).

Поступила 07.08.17

ADDITIVE MANUFACTURING TECHNOLOGIES FOR PHARMACEUTICS

I. A. Narkevich, E. V. Flisyuk, O. A. Terent'eva*, and A. A. Semin

Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: Oksana.terentyeva@pharminnotech.com

Methods of 3D printing used for manufacturing drug delivery systems are reviewed, including the inkjet printing, fused deposition modeling, and production of tablets from powdered substances. Various dosage forms that have been prepared using 3D printing technologies over the past 10 years are summarized.

Keywords: 3D printing; dosage form; drug delivery; personalized medicine; additive manufacturing.