

НОВИ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИЕТО НА ФАРМАЦИЯТА - 3D ПРИНТИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВА

Пламена Матева, Наталия Кирова, Лиляна Маринова, Момчил Ламбев

УС „Помощник фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет - Варна

NEW TRENDS IN PHARMACY DEVELOPMENT - 3D PRINTING OF DRUGS

Plamena Mateva, Natalia Kirova, Lilyana Marinova, Momchil Lambev

TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

3D принтирането е актуална тема в сферата на фармацията. То притежава голям потенциал на приложение и е революционна технология, която задава изцяло нови алтернативи в развитието на фармацевтичния сектор. Внедряването на 3D принтирането ще направи възможно създаването на лекарства и лекарствени форми, които да отговарят на индивидуалните нужди и особености на пациентите. Същевременно, благодарение на тази иновация, ще се подобри значително процесът на изпитване на лекарства, което ще се извършва върху принтирани модели на човешки клетки. Това ще гарантира по-висока ефективност, ефикасност и безопасност на одобрените за производство лекарствени продукти.

3D принтирането вече е доказало предимствата си в здравеопазването: лекари използват 3D принтери за прототипиране и създаване на протези и импланти за пациенти с травми и за симулация на сложни хирургически манипулации. Зъболекарите го използват, за да приготвят копие на челюстта и зъбите, както и за изработване на дентални импланти.

Технологиите за 3D принтиране на лекарства биха могли да осъществят своеобразна революция във фармацевтичната индустрия, като разходите за проучване, разработка и производството на лекарства значително ще намалееят. Тази иновативна технология ще направи по-рентабилно за фармацевтичните компании да проучват лекарства за редки заболявания и в крайна сметка да направят самия продукт по-достъпен.

3D принтирането навлиза бързо във фармацията и ще играе голяма роля в бъдеще като

ABSTRACT

3D printing is a hot topic in the field of pharmacy. It has a great potential for application and represents a revolutionary technology that sets entirely new alternatives to the development of the pharmaceutical sector. The implementation of 3D printing will make it possible to create drugs and pharmaceutical forms that meet the individual needs and specifics of patients. At the same time, thanks to this innovation, the drug testing process, which will be done on printed human cell models will improve significantly that will be carried out on printed human cell models. This will ensure greater efficiency, efficacy and safety of approved for manufacturing drugs.

3D printing has already proven its benefits in the healthcare sector: doctors use 3D printers for prototyping and creating prostheses and implants for patients with physical trauma and for simulation of complex surgical manipulations. Dentists use it to make copies of the jaw and teeth as well as to make dental implants.

3D printing drug technologies could revolutionize the pharmaceutical industry – in result, the cost of researching, developing and producing drugs will significantly decrease. This innovative technology will make it more cost-effective for pharmaceutical companies to research orphan drugs and finally to make the product itself more accessible.

3D printing is entering the pharmacy quickly and will play a bigger role in future as an important part of individualized healthcare.

Keywords: 3D printing, innovation, new trends, pharmacy, individual needs, drugs

важна част от индивидуализираните здравни грижи.

Ключови думи: 3D принтиране, иновации, нови тенденции, фармация, индивидуални нужди, лекарства

ВЪВЕДЕНИЕ

3D принтирането е нова технология за производство на лекарствени продукти. То има огромен потенциал в областта на персонализираните лекарства. Фармацевтичната практика и медицина са достигнали етапа, в който „един размер не е подходящ за всички“, тъй като медикаментите трябва да бъдат съобразени с индивидуалните нужди на пациента, като същевременно отчитат различията в генетичните профили, възраст, раса, пол и фактори на околната среда. Съществуват и ситуации, при които режимите на лечение трябва да бъдат персонализирани, за да се подобри комплайънс на пациента към лечението. Това е особено важно при хронични заболявания, при които пациентите трябва да следват сложни режими на лечение, включващи множество лекарства и висока честота на дозиране. Във всички тези случаи, персонализирането на медицината може да се постигне чрез технологията на 3D принтирането.

Това е възможно благодарение на гъвкавостта при проектирането, разработването и производството на единични или мулти-лекарствени продукти с вградени бързоосвобождаващи се слоеве и такива с контролирано освобождаване, приспособени към индивидуалните нужди на пациентите (5). По този начин, чрез персонализираните 3D лекарства, здравните специалисти ще имат възможност да разгледат фармакогенетичния профил на пациента преди да изберат курса на лечение (5,9,10,12,13).

Очаква се, че 3DP ще се развива приоритетно при твърдите дозирани форми като най-популярни лекарствени форми за дозиране. Твърдите дозирани форми придобиват своята популярност чрез много предимства като: лекота на производствения процес, избягване на болката, точна дозировка и способност да се постигне комплайънс на пациента към лечението.

3D принтирането е обещаваща, иновативна тенденция за развитие на фармацията и медицината. То ще има важна роля като компонент на индивидуализираните здравни грижи и изпит-

ването на лекарства върху принтирани модели на човешки клетки.

Същност на 3D принтирането

3D принтирането (3DP) е съвременна технология за изработка на триизмерен твърд предмет с произволна форма с помощта на цифров модел. Реализира се като *адитивен процес*, като се нанасят последователни слоеве от материала, така че да се оформи исканият предмет. В този смисъл, техниката се различава от традиционните методи, при които за оформяне на предмета обикновено се отнема материал. 3DP се основава на цифрови технологии. Първият работещ триизмерен принтер е създаден през 1984г. от Чък Хъл. Днес тази технология намира приложение в много области. Триизмерният печат дава нова перспектива и в развитието на фармацевтичния сектор (14).

3DP разчита на компютъризирани дизайни, за да постигне несравнима гъвкавост, спестяване на време и производствена способност на фармацевтичните лекарствени продукти. Процесът включва триизмерно прототипиране чрез слоево-слоино изработване (чрез компютърно проектирани модели) за формулиране на лекарствени материали в желаната дозирана форма (9).

От създаването си в Масачузетския технологичен институт през 1992 г. (12), 3DP придобива все по-голяма популярност в разработването на фармацевтични формули като ефективна стратегия за преодоляване на някои предизвикателства пред конвенционалната фармацевтична производствена технология. Например, конвенционалната производствена технология, включваща смилане, смесване, гранулиране и таблетирание, може да доведе до различни качества на крайните продукти по отношение на натоварването, освобождаването, стабилността на лекарството и на фармацевтичната дозироваща форма (4,6-9,11-13).

Триизмерното принтиране навлиза бързо в медицината и фармацията и ще играе голяма роля в идващите години като важна част от индивидуализираните здравни грижи.

Приложение на 3D биопринтирането във фармацията

3D принтирането е разработено първоначално за бързо производство на индустриални части. Добавянето на клетки към принтиращата техника води до създаването на изцяло нов процес – 3D биопринтиране.

3D биопринтирането изисква стерилни условия, за да се избегне замърсяването на принтираната проба, както и подходящи температура и влажност, за да не загинат клетките. Пластмасовите материали, традиционно използвани в 3D принтирането не могат да се използват и при биопринтирането, защото изискват висока температура или токсични разтворители. Учени по света разработват материали, податливи на манипулиране в 3D принтер, които причиняват минимални щети върху клетките.

Технологията на 3D биопринтирането намира голямо приложение в предоперативното моделиране и планиране. Създава се елемент, идентичен на този на пациента, което дава възможност за прецизна подготовка на сложни операции. Създаване на модели, специфични за пациента, чрез образите от компютърната томография и ядрено-магнитния резонанс, разгъва медицинските изследвания в практическото им приложение с възможност да подготвят лекарите за операции, като по този начин драстично намалява хирургичното време.

Друга голяма област на приложение на триизмерното принтиране е изработването на индивидуални импланти – например за заместване на липсваща част от черепа след травми, за заместване на увредени костни структури др.

3D принтирането помага и за индивидуализирането на протези. Зъболекарите го използват за да приготвят копие на челюстта и зъбите, както и за изработване на дентални импланти.

Клетките, принтирани чрез 3D биха могли да се използват за изпитване на нови лекарства. С помощта на сегашните методи, разходите по пускане на ново лекарство на пазара възлизат средно на 2.5 милиарда долара, а самият процес може да отнеме над 10 години. Основната причина, поради която лекарствата се провалят, е слабата им ефективност при хората, въпреки обещаващите резултати в изпитванията с животни. Този проблем може да бъде преодолян чрез 3D биопринтирането.

Технологията за 3D принтиране позволява да бъдат принтирани по-сложни 3D модели, пресъздаващи аспекти от черния дроб, бъбреците, сърдечните мускули. Тези модели са под-

ходящи за изпитването и идентифицирането на нови фармацевтични молекули. И макар на този етап участието на животни в изпитванията на нови лекарства да е неизбежно, регулаторни органи като Food and Drug Administration (FDA) вече започват да обмислят въвеждането на алтернативни методи за определяне безопасността и ефикасността на лекарствата. През 2013г. Европейският съюз приема закон, забраняващ употребата на животни за изпитване на козметични продукти на територията си. Законът ускорява развитието на технологията за 3D принтиране на кожа. James Yoo в университета Wake Forest в САЩ разработва принтер, който може да принтира кожа директно върху раните от изгаряния на жертвите. С възможността да сканира раната, принтерът може след това да произведе необходимия брой слоеве кожа, за да я запълни. Изследвания на Yoo успешно показват жизнеспособността на 10-сантиметрово парче кожа, трансплантирано на прасе и оттогава са финансирани от американската армия с цел използване на технологията за лечение на ранени войници.

Американската компания Organovo наскоро обяви търговския старт на техните биопринтирани чернодробни модели, 3D отпечатани чернодробни клетки, които могат да функционират в продължение на повече от 40 дни. Докато за момента продуктът се използва за тестване на нови фармацевтични продукти, мениджърите на Organovo и други експерти от бранша предполагат, че в рамките на едно десетилетие ще е възможно да се отпечатат солидни органи като черен дроб, сърце и бъбреци. Тази технология би могла да спаси живота на стотици хиляди хора от цял свят, които чакат за трансплантация на органи от донори (15).

Много надежди се възлагат и на триизмерното прототипиране на туморни клетки, което ще даде възможност за изпитване на различни лекарствени терапии без риск за пациента. Група изследователи в Китай и САЩ са отпечатали модели на канцерогенни тумори, за да помогнат за откриването на нови лекарства срещу рака и да се разбере по-добре как туморите се развиват, растат и разпространяват (15).

Промените в други индустрии, съчетани с вълнуващия технологичен напредък, ни позволяват да погледнем как 3D биопринтирането може да допринесе за въвеждането на по-бърз и по-евтин начин за създаване на ефективни нови лекарства.

Използването на 3D отпечатани тъкани за тестване на лекарства, за провеждане на кли-

нични изпитания и тестове за токсичност ще оказват огромно влияние във фармацевтичния сектор, тъй като те ще помогнат за елиминиране на скъпоструващите тестове върху животни и използването на синтетични тъкани. Въпреки това, традиционното мащабно производство все още е по-икономично за масово производство на лекарства. Поради това, може да се очаква, че по-бърз начин за разширяване на областите на приложение на 3DP при производството на лекарства, е комбинирането на 3DP с конвенционалните фармацевтични технологии. Тези хибридни системи ще се възползват от доказаната ефективност на традиционните методи и от всички предимства на 3DP по отношение на персонализирането, прецизността и намаляването на загубите на материали (17).

Характеристика на първото 3D принтирано лекарство

Усилията за внедряване на 3DP за разработване на фармацевтични продукти водят до одобрение от страна на FDA през август 2015 г. на таблетките Levetiracetam под търговското наименование SPRITAM®. Това е първото триизмерно лекарство, дело на фармацевтичната компания Arcesia Pharmaceuticals, което успешно преминава предклиничните и клинични проучвания и вече се предлага на пазара. По този начин компанията дава своя принос за фармацевтичната 3D революция при производството на лекарства (1).

SPRITAM® е лесна за поглъщане таблетка, предназначена за епилептични припадъци, създадена чрез новата технология на 3D принтирането. Епилепсията е тежка диагноза. Тя е психоневрологично заболяване и е доста разпространено в днешно време. Почти три милиона жители на САЩ живеят с епилепсия към 2013 г., като всяка година се диагностицират около 150 000 нови случая. Характерно за заболяването е латентното му "носене" в организма с остри прояви или пристъпи през различни отрязъци от време. Благодарение на първото 3D лекарство, епилепсията може да бъде успешно контролирана.

SPRITAM® е произведен чрез използване на специално патентованата технология за 3D принтиране на лекарството, наречена „ZipDose“. Технологията се основава на комбинирането на прахообразни и течни смеси, за да се създаде пореста таблетка, която се разтваря бързо при контакт с течност.

3D принтираните таблетки SPRITAM® се различават от стандартните. Те имат различен състав и свойства. Технологията на 3DP позволява да се произвеждат таблетки, съдържащи до

1000 mg активно вещество. Това е от съществено значение, тъй като нормалната доза е само 50 mg. Когато е по-голяма, таблетката не се резорбира толкова лесно. Добрата разтворимост на лекарството е ключов въпрос за хората, които имат проблеми с преглъщането. Това се отнася до огромна група пациенти: деца, хора над 65 години, страдащи от Алцхаймер, хора с рак на шията и хранопровода или със заболявания на нервната система.

Триизмерното лекарство SPRITAM® на Arcesia е предназначено за справяне с парциални пристъпи, миоклонични пристъпи и първични генерализирани тонично-клонични припадъци, като комбинира едновременно ефективни лечебни свойства, заедно с иновативен подход към поглъщането му. Лекарственият продукт се предлага в четири дозови форми: 250 mg, 500 mg, 750 mg и 1000 mg (16).

Триизмерното принтиране на лекарства все още не се е доразвило, но е ясно, че много от фармацевтичните компании ще инвестират в неговото бъдеще. Тази технология ще спомогне за производството на така наречената „индивидуализирана терапия“, съобразена с биологичните и клинични параметри на пациентите, като: тегло, височина, раса, бъбречни заболявания, вместо да се използват унифицирани дози.

3D принтирането на лекарства – стъпка напред към индивидуализираната фармацевтична грижа

Триизмерното принтиране дава възможности за връщане към индивидуализираната фармацевтична грижа. В миналото, фармацевтите са приготвяли лекарствени средства поотделно за всеки пациент, в доза и състав, съобразени с индивидуалните нужди. Масовото производство на медикаменти променя това, но триизмерното принтиране може да върне индивидуалните таблетки отново в употреба.

С индивидуално произведените таблетки, пациентите могат да получат по-добро лечение и по-малко странични ефекти. Начинът, по който пациентът реагира на медикаментите се определя частично от генетичните му особености, както и от други индивидуални фактори. В момента, дозите на таблетките са базирани на "стандартен" пациент. При 3DP изследователите въвеждат данни за определен пациент в прототипа, а алгоритъм изчислява най-подходящата за него доза. След това софтуерът изпраща данните към 3D принтер, който отпечатва идеалната таблетка. Това не е възможно да се постигне при повечето лекарства. Таблетките са на база стандартизи-

рани съставки, което осигурява понижаване на цената и ускоряване на производството. Тези масово произведени таблетки не могат да се индивидуализират за всеки уникален пациент. Затова изследователите разработват технология, която да бъде достъпна, за да се използва в големи мащаби.

Твърдите 3DP дозирани форми придобиват голяма популярност поради своите предимства: лекота на производствения процес, избягване на болката, точна дозировка и способност да се постигне комплайънс на пациента към лечението. Вече са изследвани редица подходи за производство на твърди дозирани форми с технологията на 3DP.

рани микро- и макроархитектури, които ефективно могат да се прилагат при комплексно освобождаване на лекарството. В допълнение, 3DP може да предложи предимства при оптимизирането на концентрацията на лекарството при производството на импланти. Това е от значение за подобряване на ефикасността на лекарството и за намаляване на токсичността и страничните ефекти (2,3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статията бяха разгледани основните сфери на приложение на 3D принтирането във фармацията и новите възможности, които предоставя

Табл.1 Примери за 3D технологии при производството на лекарства

Вид 3D технология	Описание
Мастиленоструен печат	При тази техника различни комбинации от активни съставки и ексципиенти (мастило) се напръскват прецизно на малки капчици с различни размери, слой по слой в праховия субстрат. Техниката обхваща прахово-базирани 3D печат, който използва прахова основа (прахообразен субстрат) за пръсканото мастило, където тя се втвърдява в твърда дозирана форма.
Директен запис	Използва компютърно контролиран транслационен етап, който премества устройство за генериране на шаблони, за да се постигне 3D микроструктура.
Zip Dose	Осигурява персонализирана доза в допълнение към доставката на високо лекарствено натоварване с високи нива на разпадане и разтваряне чрез производство на високо порьозен материал.
Термо-мастиленоструен печат	Тази система се състои от микрорезистор, който загрява тънък филм от мастилена течност (намиращ се в резервоара за мастило), образувайки мехурче от пара, което се загрява и се разширява, за да изтласка мастилото от дюзата. Технологията дава възможност за освобождаване на състава / разтвор на лекарството върху 3D скелета (лекарствени носители / филми).
Студено моделиране на отлаганията	Процесът може да бъде приложен за многократни дозирани форми, които прилагат полимери, като импланти, таблетки с модифицирано освобождаване, многослойни таблетки и бързо разтварящи се таблетки.

Предполага се, че имплантируемите системи за доставка на лекарства също ще се възползват от технологията на 3DP, особено при предлагането на ефективни форми за преодоляване на ограничения като: различия в партидите на сместа от лекарството-пълнител по време на приготвянето на импланти и несъгласуваната вътрешна архитектура на получените импланти. Имплантируемите системи за доставяне на лекарства имат важна роля, тъй като те непрекъснато освобождават лекарства в кръвообращението. По този начин, не се налага пациентът да бъде хоспитализиран, за да му бъдат приложени интравенозни инфузии или чести инжекции. Междувременно, техниките на 3DP са показали, че произвеждат импланти, които имат точно дефини-

триизмерното производство на лекарства. Въз основа на това, могат да се изведат следните основни изводи:

- 3D принтирането на лекарства ще позволи да се преодолеят някои от основните ограничения и недостатъци на конвенционалното фармацевтично производство;
- Триизмерното принтиране ще даде тласък в развитието на индивидуализираната фармацевтична грижа;
- 3DP на лекарства ще подобри ефективността, ефикасността и безопасността на лекарствените средства;
- 3D биопринтирането на клетки и органи ще даде възможност за тестване на нови лекарствени формули;

- 3D принтирането дава възможност за производство на персонализирани лекарства, които улесняват целенасоченото и контролирано освобождаване на активното вещество.

Основна препоръка е комбинирането на 3DP с традиционните фармацевтични технологии с цел осигуряването на ефективни, качествени и прецизни лекарствени средства, които да отговарят на индивидуалните потребности на пациентите. По този начин ще бъдат използвани предимствата на двете технологии, а ще бъдат преодоляни недостатъците им.

В заключение, технологията на 3D принтирането отваря вратата към нова ера на напредналото доставяне на лекарства с вградена гъвкавост, която е подходяща за персонализирани лекарства. С търпение и постоянство, 3DP ще продължи да развива нови поколения фармацевтични формули, които са безопасни и ефективни.

ЛИТЕРАТУРА

1. ApreciaPharmaceuticals (2015) FDA APPROVES THE FIRST 3D PRINTED DRUG PRODUCT Aprecia Introduces its First Product Using the ZipDose® Formulation Platform for the Treatment of Epilepsy.
2. Goyanes A, Buanz AB, Hatton GB, Gaisford S, Basit AW (2015) 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. Eur J Pharm Biopharm 89: 157-162.
3. Huang W, Zheng Q, Sun W, Xu H, Yang X (2007) Levofloxacin implants with predefined microstructure fabricated by three-dimensional printing technique. Int J Pharm 339: 33-38.
4. Katakam P, Dey B, Assaleh FH, Hwisa NT, Adiki SK, et al. (2015) Top-Down and Bottom-Up Approaches in 3D Printing Technologies for Drug Delivery Challenges. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 32: 61-87.
5. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ (2015) 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. Int J Pharm 494: 643-650.
6. Moulton SE and Wallace GG (2014) 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems. J Control Release 193: 27-34.
7. Rowe CW, Katstra WE, Palazzolo RD, Giritlioglu B, Teung P, et al. (2000) Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. J Control Release 66: 11-17.
8. Sachs E, Cima M, Cornie J (1992) Three dimensional printing: rapid tooling and prototypes directly from a CAD model. Journal of Manufacturing Science and Engineering 114: 481-488.
9. Ursan ID, Chiu L, Pierce A (2013) Three-dimensional drug printing: a structured review. J Am Pharm Assoc 53: 136-144.
10. Ventola CL (2014) Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P&T 39: 704-711.
11. Wang CC, Tejwani Motwani MR, Roach WJ, Kay JL, Yoo J, et al. (2006) Development of near zero-order release dosage forms using three-dimensional printing (3-DP) technology. Drug Dev Ind Pharm 32: 367-376
12. Yu DG, Zhu LM, Branford-White CJ, Yang XL (2008) Three-dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems. J Pharm Sci 97: 3666-3690.
13. Yu DG, Yang XL, Huang WD, Liu J, Wang YG, et al. (2007) Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing. J Pharm Sci 96: 2446-2456.
14. https://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD_%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B0%D1%82
15. <http://www.medinfo.bg/spisanie/2015/5/minutki-za-otdih/3d-printirane-v-medicinata-2136>

Адрес за кореспонденция:
 Адрес за кореспонденция:
 Пламена Матева
 гр. Варна, ул. Климент 7, ет.1, ап.1
 e-mail: plambox@abv.bg