

УДК 615.45

## ТЕХНОЛОГИИ ТРЁХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Е. В. Блынская<sup>1</sup>, С. В. Тишков<sup>1\*</sup>, К. В. Алексеев<sup>2</sup>

**Резюме.** Развитие персонализированной медицины требует новых подходов к созданию лекарственных форм (ЛФ), одним из таких подходов является быстрое прототипирование, или, по-другому, трёхмерная печать таблеток, пластырей и других ЛФ. Данная технология позволяет реализовывать принцип индивидуального дозирования, точного пространственного расположения фармацевтической субстанции (ФС), возможность использования различных геометрических форм таблеток для корректирования скорости высвобождения в зависимости от потребности пациента, к тому же при создании ЛФ по представленной технологии имеется возможность создавать и быстро корректировать профиль высвобождения в зависимости от требований пациента. Особым толчком к развитию данной технологии послужило признание масштабируемости быстрого прототипирования и выпуск в 2016 году в США с одобрения FDA (Food and Drug Administration) напечатанной с использованием 3D-технологии ородиспергируемой таблетки Spritam® (levetiracetam). В данном обзоре представлены методы производства ЛФ при помощи трёхмерной печати, такие как процесс TheriForm®, стереолитография, экструзионная печать, непрерывная струйная печать, печать на основе пропитанной нити, печать путём микровпрыскивания и т.д., дана классификация видов трёхмерной печати и особенностей применения каждого типа печати и оборудования, на котором происходит основной технологический процесс. Для наглядности процессов приведены составы и используемые вспомогательные вещества (ВВ), например биоразлагаемые полимеры, такие как ПЛА, ПЛГА и др., составы «чернил» и порошковых подложек, необходимых для каждого вида процесса, а также экспериментальные данные, полученные из литературных источников, кривые высвобождения и технологические свойства модельных образцов. Продемонстрированы возможности, которые открывает трёхмерная печать лекарственных средств (ЛС) перед исследователями и разработчиками ЛФ, в частности быстрая разработка и получение комбинаций нескольких ФС с пульсирующим, контролируемым, немедленным или другим видом последовательного высвобождения представленных ФС в одной ЛФ. Проведена оценка конструктивных особенностей, преимуществ, недостатков и показаны основные составляющие детали оборудования для трёхмерной печати ЛФ; основное внимание уделено таким элементам, как печатающие головки, так как именно от их скорости, механизма действий и устройства зависит тип быстрого прототипирования и свойства получаемой ЛФ. Сделаны выводы о перспективах данного направления в целом и каждой технологии в отдельности, оценены преимущества и недостатки представленных методов производства ЛФ.

**Ключевые слова:** 3D-печать лекарственных форм, быстрое прототипирование, аддитивные технологии, TheriForm™, контролируемое высвобождение, персонализированная медицина, стереолитография.

### THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF DOSAGE FORMS

E. V. Blynskaya<sup>1</sup>, S. V. Tishkov<sup>1\*</sup>, K. V. Alekseev<sup>2</sup>

**Abstract.** The development of personalized medicine requires new approaches to the development of dosage forms (DF), one such approach is rapid prototyping or in a different way the three-dimensional printing of tablets, plasters and other DF. Since the principle of individual dosing, the exact spatial arrangement of the pharmaceutical substance (PS), the possibility of using various geometric tablet forms to adjust the release rate, depending on the patient's need, is also possible in this approach, moreover, when creating a DF for the presented technology, it is possible to create and quickly adjust the release profile according to the patient's requirements. A special impetus to the development of this technology was the recognition of the scalability of rapid prototyping and the release in 2016 in the US: with the approval of the FDA (Food and Drug Administration) 3D-printed orodispersible tablet Spritam® (levetiracetam). In this review we present methods of production of DF by the method of three-dimensional printing, such as the TheriForm® process, stereolithography, extrusion, continuous inkjet printing, impregnated thread printing, microprojection, etc., classification of 3D printing types and features of each type of printing and equipment, on which the main technological process is produced. For the sake of clarity of the processes, the compositions and auxiliary substances used (AS), for example biodegradable polymers such as PLA, PLGA, etc., compositions of «ink» and powder substrates required for each type of process are given, as well as experimental data obtained from literature sources, curves release and technological properties of model samples. The possibilities demonstrated by the 3D printing of drugs to researchers and developers of the DF, in particular the rapid development and production of combinations of several PS with pulsatile, controlled, immediate or any other type of sequential release of the present FS in one DF are demonstrated. The evaluation of design features, advantages and disadvantages is carried out and the main components of the equipment for 3D DF printing are shown, the main attention is paid to such elements as printheads. It is their speed, mechanism of action and device that determines the type of rapid prototyping and the properties of the received DF. Conclusions about the prospects of this direction, in general, and of each technology separately, are evaluated, the advantages and disadvantages of the presented methods of DF production are estimated.

**Keywords:** 3D-printing of medicinal forms, rapid prototyping, additive technologies, TheriForm™, controlled release, personalized medicine, stereolithography.

1 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В. В. Закусова», 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

2 – Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Россия, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2

1 – «Scientific Research Institute of Pharmacology named after. V. V. Zakusov», 8, Baltic str., Moscow, 125315, Russia

2 – Medical University «REAVIZ», 2, Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: Sergey-tishkov@ya.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Трёхмерная печать (Three-dimensional printing, 3DP) представляет собой форму аддитивного (путем послойного наращивания сырья) производства, в котором структура создается путем осаждения или связывания материалов в последовательных слоях для создания 3D-объекта [5, 4]. Аддитивное производство является подклассом быстрого прототипирования, которое включает в себя методы быстрого изготовления моделей и прототипов, однако в настоящее время оно считается масштабируемым производственным процессом [14, 327]. Первый метод быстрого прототипирования стал доступен в начале 1990-х годов в Массачусетском технологическом институте, а выданная в Therics, Inc. (Принстон, Нью-Джерси) в 1994 году лицензия охватывает использование 3DP для производства различных продуктов, включая лекарственные препараты (ЛП). Применение этих технологий в области доставки лекарственных средств (ЛС) активно исследовалось и в 2016 году реализовано в США: с одобрения FDA с использованием 3DP напечатана ородиспергируемая таблетка Spritam® (levetiracetam), что в еще большей степени продемонстрировало возможности 3D-печати для производства сложных и индивидуальных лекарственных форм (ЛФ) [30, 3670; 29, 16; 20, 29].

Преимущества аддитивных методов в разработке ЛФ заключаются в способности точно контролировать пространственное распределение фармацевтических субстанций (ФС) в ЛФ, создавать сложные геометрии, осаждать очень малые количества ФС, уменьшать количество отходов и ускорять изготовление различных композиций для проведения скрининговых исследований или подготовки индивидуализированных ЛП [29, 16; 20, 29; 3, 571; 17, 8]. Производственные достоинства, связанные с печатью ЛП, состоят в уходе от традиционно сложных, медленных и дорогостоящих цепочек производства и способствуют получению более персонализированных ЛФ без необходимости высокого объема производства [9, 555].

## ТЕХНОЛОГИИ 3D-ПЕЧАТИ

За последние 15 лет в индустрию быстрого прототипирования было внедрено большое количество технологий 3D-печати (рисунок 1).

Несмотря на то что были разработаны другие конкурентные процессы, такие как лазерные печатающие системы или системы осаждения на основе форсунок, печатающие струйные системы по-прежнему остаются наиболее часто используемыми методами трёхмерной печати (рисунок 1).

### Системы печати на основе струйных систем

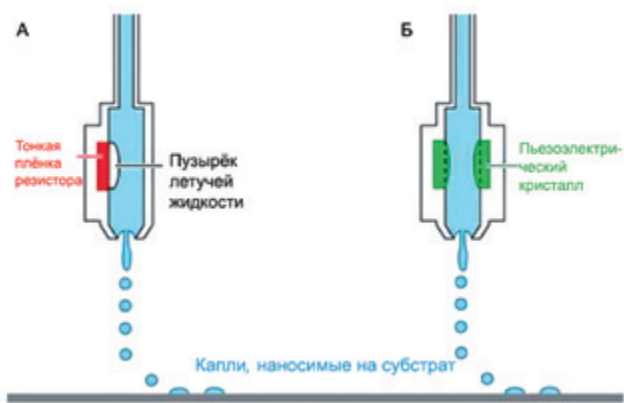
Струйная печать является общим термином для описания систем, в которых реализовано цифровое управление формированием и размещением небольших капель жидкости на подложке с использованием



**Рисунок 1.** Классификация методов трёхмерной печати [4, 9, 17, 22]

устройства, генерирующего шаблон. В основном существуют два метода 3D-печати на основе струйных принтеров: непрерывная струйная печать (continuous inkjet printing, CIJ) и струйная печать по требованию (drop-on-demand, DoD). Оба типа принтеров характеризуются наличием головки принтера (термической или пьезоэлектрической) и необходимостью контролировать скорость образования капель и вязкость жидкости. Печатающая головка DoD обычно содержит несколько форсунок (100–1000). По сравнению с термальными печатающими головками, применение которых ограничено летучими жидкостями, пьезоэлектрические печатающие головки могут использоваться с большим количеством «чернил» [9, 556]. Термальные печатающие головки используют резистивные элементы для создания тока. Когда ток течет через резистор, появляется электрическое сопротивление в этих элементах, температура поднимается до 300 °С, что приводит к испарению небольшого объема жидкости. Получающийся пузырь расширяется и передает энергию, необходимую для извлечения капли (рисунок 2а). В пьезоэлектрическом методе форма пьезоэлектрического кристалла быстро изменяется (рисунок 2б), что приводит к резкому изменению объема и генерации акустического импульса, воздействие которого на текучую среду увеличивает скорость сдвига до 105 с<sup>-1</sup>, создавая достаточное давление для извлечения капли [31, 197]. Обе печатающие головки могут создавать капли диаметром от 10 до 50 мкм, что соответствует объему от 1 до 70 пиколитров [9, 554]. Считается, что пьезоэлектрическая печать позволяет лучше контролировать образование капель и протекает без выделения тепла, что делает этот способ печати более предпочтительным для использования при разработке ЛФ [29, 16; 19, 34].

Если головка принтера выталкивает сформированные капли друг на друга для получения твердого слоя выстраиваемого материала, метод DoD называется «капельное осаждение», если она выталкивает кап-



**Рисунок 2.** Схема печати DOD с (а) термическим и (б) пьезоэлектрическим приводом в действие [9, 555]

ли на твердый материал, метод называется «осаждение на твердой основе» [8, 138].

В то время как методы капельного осаждения кажутся довольно трудными для реализации, осаждение на твердую основу (например, на порошковый слой) представляется подходящим методом для печати широкого спектра ФС [26, 3389]. В трехмерной печати нанесение капель на твердую основу предпочтительно называют осаждением на порошок или осаждением на слой, так как капли связующего склеивают порошковый материал [8, 138].

*Нанесение капель на порошок: процесс TheriForm™*

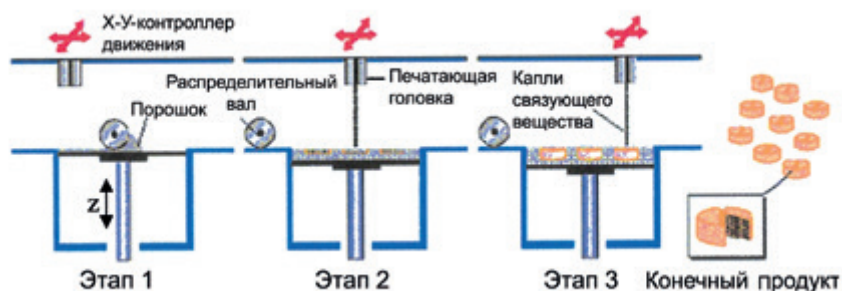
Процесс TheriForm™ является лицензированным приложением оригинального 3DP-патента [25], выпущенного в Массачусетском технологическом институте в 1993 году. Он заключается в распределении жидкости в тонком слое порошка посредством печатающей головки с управляемым движением. Каждый напечатанный слой представляет собой двумерный срез ЛФ, которую нужно изготовить (рисунок 3). Порошковый слой наносится и равномерно распределяется после каждого прохода печати, затем процесс повторяется, формируя новый двумерный слой, до тех пор, пока ЛФ не будет полностью выстроена. Процесс позволяет разместить одну или несколько ФС в вы-

бранных местах внутри ЛФ вместе с другими вспомогательными веществами (ВВ), которые контролируют скорость высвобождения ФС. С помощью TheriForm™ создаются ЛФ с уникальными и сложными профилями высвобождения, которые соответствуют наиболее приемлемому режиму дозирования.

Более ранние публикации показали, что процесс TheriForm® обладает высокой точностью размещения капелек жидкости, дозирования ФС и способностью конструировать пероральные ЛФ со сложными профилями высвобождения [29, 7]. Сложные профили высвобождения обычно достигаются путем размещения ФС в различных матрицах для контроля высвобождения. Эти матрицы часто являются отделениями в ЛФ, окруженной стенками из контролирующего высвобождение материала. Отделения могут быть довольно маленькими, от 500 нанометров до нескольких нанометров.

Изменения свойств ЛФ достигают путем изменения нескольких рабочих параметров. Толщина слоя и расстояние между линиями печати оптимизированы для обеспечения адгезии между линиями и слоями. Скорость потока жидкого связующего и скорость перемещения закреплённой оси печатающей головки определяют количество связующего, нанесенного на единицу длины линии. Это позволяет получить таблетки с более высокой прочностью и меньшей истираемостью. Осаждение больших количеств связующего может вызвать вытекание связующего, что приводит к неравномерности связывания и отделению поверхности.

В первом типе таблеток «рапид – ретард» как основание, так и верхняя часть ЛФ образованы шестью плацебо-слоями (200 мкм каждый) из сополимера аммоний-метакриловой кислоты типа В (Eudragit® RLPO). Известно, что Eudragit® RL является водонерастворимым, но проницаемым полимером независимо от pH. Центр содержит восемь слоев Eudragit® RLPO, пропитанных малеатом хлорфенирамина. Второй слой таблетки сконструирован с 200-микронными слоями катионного сополимера метакрилового эфира Eudragit® E100, из которого состоят стенки ЛФ. Eudragit® E100 характеризуется pH-зависимой



**Рисунок 3.** Схема процесса создания ЛФ по технологии TheriForm® [17, 4]

Таблица 1.

ЛФ, изготовленные по технологии TheriForm® [29, 16]

Модификации высвобождения и технологии 3D таблеток	Характеристика	Схематическое изображение лекарственных форм, полученных по технологии TheriForm®
Таблетки «рапид – ретард»	Немедленное высвобождение в желудке и пролонгированное диффузионное высвобождение в кишечнике	
Разделяющиеся таблетки	Быстрорастворимый слой окружён двумя сегментами с пролонгированным высвобождением	
Кишечное двойное пульсирующее высвобождение	Полимер является кишечнорастворимым, и растворение идёт за счёт эрозии. ФС печатается в две секции для двойного высвобождения в кишечнике	 <p>На рисунке схематично представлена таблетка в разрезе: стрелки в центральной части обозначают направление растворения таблетки; пунктирные линии отмечают форму постепенного растворения таблетки; «чёрные» линии иллюстрируют расположение ФС в таблетке; «цветные» линии демонстрируют послойное растворение таблетки.</p>
Двойная пульсация	ФС содержится в двух частях таблетки с противоположной pH-растворимостью. Двойное высвобождение в желудочной и кишечной жидкости	

растворимостью. Он растворяется при pH ниже 5,0 и проникает при pH выше этого значения. Затем 30% мас./мас. водный раствор малеата хлорфенирамина вводится в круглую область в центре устройства (таблица 1). ЛФ сушили в течение ночи в сушилке с током азота, а затем помещали в вакуумную печь на 48 часов перед использованием.

Профили растворения такой системы показали увеличение высвобождения в течение первых полутора часов из-за растворения Eudragit® E 100 с последующим 6-часовым пролонгированным высвобождением за счет диффузии ФС через нерастворимую область.

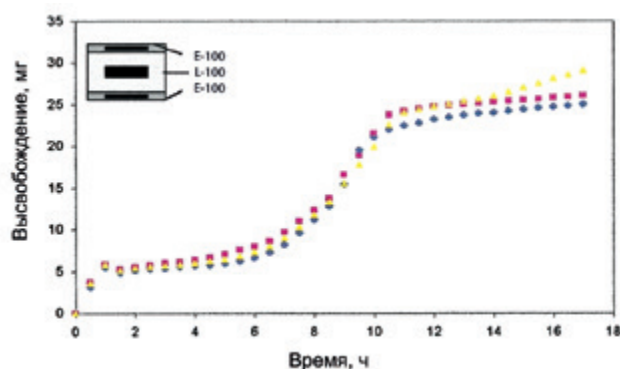
Разделяющиеся таблетки состоят из двух секций с замедленным высвобождением, изолированных быстро растворяющимся слоем (таблица 1). Блоки, содержащие ЛС, изготавливаются путем печати ацетонного раствора с Eudragit® RLPO. В пропечатанные секции печатается метанольный раствор с диклофенаком и поливинилпирролидоном-K25 (ПВП-K25), затем снова ацетоновый раствор с Eudragit для закрытия секции, после чего быстрорастворимый слой (водный раствор ПВП-K25). Затем формируют ещё одну секцию в том же порядке, что и ранее. Через 30–45 минут в моделируемой желудочной жидкости центральный слой растворяется, высвобождая обе субъединицы с замедленным высвобождением, содержащие ФС.

Подобные печатные ЛФ могут выделять не только две, но и несколько активных единиц в зависимости от толщины слоев. В настоящее время однократное введение нескольких препаратов, характеризующихся различными профилями высвобождения, может выполняться только с использованием нескольких систем, таких как микросферы или гранулы.

Для получения энтеросолюбильной системы с двойным пульсирующим высвобождением в качестве связующих «чернил» использовали этанольный раствор сополимера анионного метакрилового эфира Eudragit® L-100 [28, 135], тогда как порошкообразный слой состоял из микрокристаллической целлюлозы, высушенной распылением лактозы и Eudragit® L-100 (таблица 1). Он был сконструирован с использованием одной непрерывной фазы энтеросолюбильных ВВ, в которую диклофенак был напечатан в двух разделенных областях [4]. Интересно, что после задержки высвобождения в течение одного часа (вероятно, из-за постепенного растворения Eudragit® L в водной среде при pH 7,5) профиль растворения показал первый выход ФС в интервале от 1 до 4 часов. Вторая фаза высвобождения наблюдалась между 8 и 13 часами испытаний. Описанная методика показала возможность создания ЛФ с пульсирующим высвобождением, что создает предпосылки для применения аналогичной

технологии при получении системы пульсирующей доставки нескольких ФС, имитирующей циркадные циклы.

К тому же разработчики продемонстрировали, что ЗДР позволяет изготавливать таблетки с двойным пульсирующим высвобождением с двумя разными сополимерами (таблица 1) [30, 3667]. На основе предыдущих разработок кишечнорастворимая секция была составлена из диклофенака и Eudragit® L. Эта центральная матрица была покрыта как снизу, так и сверху слоями, содержащими те же ФС и Eudragit® E. Было показано, что диклофенак, диспергированный в желудочнорастворимом сополимере, быстро высвобождался в кислых средах. Затем, когда таблетки переносятся в смоделированную кишечную жидкость, они демонстрируют замедленное высвобождение из-за прогрессирующей эрозии Eudragit® L.



**Рисунок 4.** Схема структуры и профилей растворения для ЛФ диклофенака натрия с отсроченным высвобождением [29, 14]

Перспективой развития вышеописанного подхода может стать разработка системы доставки с двойным высвобождением и двумя различными препаратами. Например, мизопропрост, синтетическое производное простагландина E1, используемое для профилактики язв, вызванных терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) [7, 773], – может быть включен в матрицу Eudragit® E, тогда как НПВС может содержаться в кишечнорастворимом сегменте.

Для систем с контролируемым высвобождением важно добиться протекания процесса с постоянной скоростью, не зависящей от градиента концентрации ЛС. Желательно, чтобы ЛП с нулевым или постоянным высвобождением уменьшал колебания концентрации ЛС в крови [24, 30]. В настоящее время разработка ЛФ с замедленным высвобождением нулевого порядка по-прежнему остается сложной задачей для провизоров-технологов.

Традиционными подходами к обеспечению высвобождения нулевого порядка в таблетированных

ЛФ являются: использование ВВ, характеризующихся различными физико-химическими свойствами, применение ЛФ со специальной геометрией или несколькими покрытиями или разработка структуры осмотического насоса. Однако эти подходы часто сопряжены с подключением относительно сложных процедур и не обладают возможностью регулировать параметры высвобождения, применяя один технологический процесс получения ЛФ для достижения практических целей. Поэтому ЗДР, похоже, способна устранить проблемы, связанные с разработкой и производством ЛФ с контролируемым высвобождением.

Помимо традиционной идеи системы с контролируемым высвобождением, которая обычно означает поддержание и/или нацеливание на выпуск препарата, состоящего из нескольких субъединиц, процесс TheriForm™ также позволяет разрабатывать концепцию другого типа, представляющую собой быстро-диспергируемую систему доставки лекарств. Этот процесс может применяться как для контролируемого высвобождения ЛС при точном геометрически выверенном распределении ФС в таблетке, так и при создании таблеток, диспергируемых в полости рта, где не имеет значения распределение ФС.

К тому же процесс TheriForm™ позволяет создавать таблетки, диспергирующиеся в ротовой полости, или, по-другому, орально-диспергирующиеся таблетки (ОДТ). Обычные способы изготовления таких ЛФ включают лиофилизацию, распылительную сушку, сублимацию, формование или уплотнение. Ограничение применения этих подходов заключается в их низкой производительности при получении таблеток достаточной твердости и прочности, обладающих высокой диспергирующей способностью [4, 119]. Для достижения этой цели ЗДР предлагает подходящую альтернативу для модуляции пористости, чтобы обеспечить быструю абсорбцию воды при сохранении высокой механической прочности.

Lee с соавторами разработали ЛФ TheriFlash™, сконструированную в виде структуры «ядро – оболочка», где плацебо-оболочка, изготовленная из маннита и либо мальтита, мальтодекстрина, либо ПВП-K25, окружает слой порошка с ФС [18, 45]. Этот слой состоит из подобной порошкообразной смеси, в которой частицы связаны водным буферным жидким связующим, содержащим каптоприл и ПВП-K25. Структура внешнего слоя ЛФ TeriFash™ представляет собой сплошной образец, средний участок ОДТ неоднородный и содержит свободные порошки ФС. Обе системы характеризовались средним временем распадаемости менее 60 секунд, что соответствует общепринятым стандартам для ОДТ.

Как видно, процесс TheriForm™ обеспечивает простой, модульный и повторяемый процесс, который

превосходит обычные методы создания широкого спектра систем доставки лекарств. Однако этот метод подходит для производства крупных угловатых ЛФ, не обеспечивающих удобства при пероральном применении. До сих пор преимущества использования метода TheriForm™ для производства пероральных ЛФ не были достаточно очевидными для фармацевтических компаний. Тем не менее коммерциализация Spritam® может иметь неоспоримые достоинства, чтобы проложить путь маркетингу потенциальных будущих печатных систем пероральной доставки ЛС.

### *Трёхмерная печать капельным осаждением*

Капельное осаждение (drop-on-drop) – это метод прямой струйной печати, способный создавать микроскопические системы доставки лекарств с пространственной конфигурацией и относительно высокими дозировками ФС. Elele с соавторами использовали этот метод для печати капель ибупрофена с полиэтиленгликолем (ПЭГ), которые можно было впитать в пористую подложку из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) [10, 2526]. Хотя наложение таких единиц может создавать трехмерную ЛФ, субстрат целлюлозного производного ГПМЦ получают путем сублимационной сушки, и поэтому окончательная структура полностью не продуцируется в 3DP.

Также использование ПЛГА [поли(лакто-согликолевой кислоты)] и ПЛА (поли-L-лактида) позволяет применять технологию струйной печати с капельным осаждением для создания ЛФ [16, 6953]. В этом случае «чернила» и структурная подложка являются одним и тем же материалом. Принцип заключается в том, чтобы напечатать первую каплю, содержащую как ФС, так и полимер. Затем нагревательный элемент вызывает испарение растворителя и, таким образом, затвердевание полимера, что позволяет осажать вторую каплю. Многократные перекрытия позволяют создавать трехмерные структуры высоко разрешения.

Несмотря на то что технология струйной печати на основе капельного осаждения описывается как альтернативный способ получения ЛФ, важно иметь в виду влияние как физико-химических, так и терапевтических свойств введенного препарата при включении в структуру ФС и возможные проблемы стабильности на этапе сушки. Более того, использование летучего растворителя, который должен растворять как ЛС, так и полимер, резко ограничивает применение этой методики. Отсутствие твердой подложки приводит к необходимости получения подходящих по вязкости «чернил», чтобы избежать засорения форсунок и утечки жидкости. Таким образом, капельное осаждение имеет аналогичные ограничения, как и другие традиционные способы изготовления ЛФ (таблетирование, капсулирование и т.д.). Однако этот метод перспекти-

вен в случае, если необходимо микрокапсулировать чувствительную ФС (например, белковые/пептидные ЛС), избегая широкого распределения по размеру и низкой воспроизводимости микросфер, а также дезактивации белка во время его приготовления, хранения и высвобождения.

### **Системы осаждения с использованием форсунок**

Основными признанными недостатками процесса TheriForm™, который является наиболее распространенным методом на основе струйной печати, являются: недостаточная твердость получающейся таблетки, неудовлетворенное разрешение и низкое дозирование ФС [8, 139]. Низкая прочность таблетки обычно обусловлена высокой пористостью, в то время как шероховатая поверхность может быть объяснена большим диаметром частиц и расстоянием между линиями печати. Решением данной проблемы может стать не отказ от применения раствора связующего на порошковом слое, а смешивание твердых компонентов системы со связующим до начала 3D-печати. Такой процесс может быть осуществлен с использованием систем осаждения на основе форсунок.

Системы осаждения на основе форсунок позволяют получать прямую печать, основанную на контролируемых компьютером способах изготовления, при которых «чернила» наносят прямо через форсунку для создания слоя трехмерного рисунка с контролируемым составом и структурой [11]. Такие системы в основном можно разделить на системы, основанные на плавлении материала, и системы без плавления материала, при этом особое внимание уделяется методам, опирающимся на микровпрыскивание под давлением (pressure-assisted microsyringes, PAM) и термоплавкую печать (hot melt printing, HMP).

### *Микровпрыскивание под давлением*

Способ печати PAM основан на экструзии вязкого полужидкого материала из шприца-экструдера для создания желаемой трехмерной формы (рисунок 9). Процесс может быть выполнен с непрерывным потоком при комнатной температуре [6, 3]. Поршень разливного автомата, как правило, создает давление ~3–5 бар [15, 107].

Реологические свойства суспензий, которые в значительной степени зависят от типа и количества ВВ, а также загрузки твердого материала в дисперсии, могут рассматриваться как основной параметр контроля для получения воспроизводимых ЛФ [2, 630]. Действительно, паста должна характеризоваться подходящей (эффективной) вязкостью, вязкоупругими свойствами и пределом текучести при сдвиге и сжатии, чтобы

быть гладкой и однородной во избежание блокировки форсунок [16, 6953].

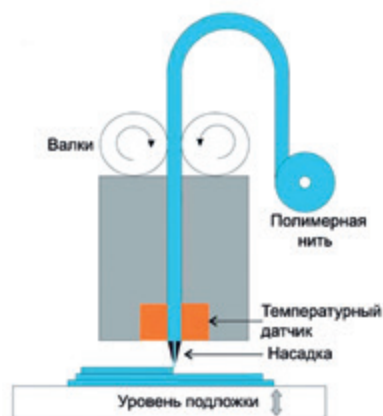
В литературе описаны различные двухслойные таблетки гвайфенезина с замедленным высвобождением на основе ГПМЦ разных сортов [15, 107]. Используя головку принтера с двойным шприцем, матричный гель Methocel® E5 экструдировали для получения слоя с немедленным высвобождением, а для слоя с замедленным высвобождением использовался матричный гель Methocel® K100M / Carbopol® 974P NF. Все гидрофильные таблетки соответствуют спецификациям USP с точки зрения хрупкости (<1%) и отклонений в весе ( $\pm 5\%$ ). Кроме того, в зависимости от концентрации матричного геля в полимере они имеют профиль с пролонгированным высвобождением от 4 до 12 часов.

Наглядно продемонстрирована способность создавать сложные системы доставки ЛС с использованием РАМ. Основным недостатком этой техники, а также систем струйной печати является использование растворителей, так как зачастую применяются токсические органические вещества, которые могут влиять на устойчивость ФС в процессе производства и на стадии сушки. К тому же возникает необходимость в дополнительных стадиях сушки и разработке чувствительных аналитических методов для контроля ЛФ по показателю содержания остаточных органических растворителей, что вызывает сложности. Процесс сушки весьма продолжителен и может привести к ухудшению качества ФС и ВВ. Применение высокоточных аналитических методов делает контроль качества экономически затратным. Более того, как медленное затвердевание, так и сжатие матричного геля часто влияют на конечные физико-химические свойства напечатанных ЛФ. Поэтому разработка процесса трёхмерной печати, который не требует использования растворителя или стадии сушки, представляется актуальной.

*Технология осаждения полужидкого материала*

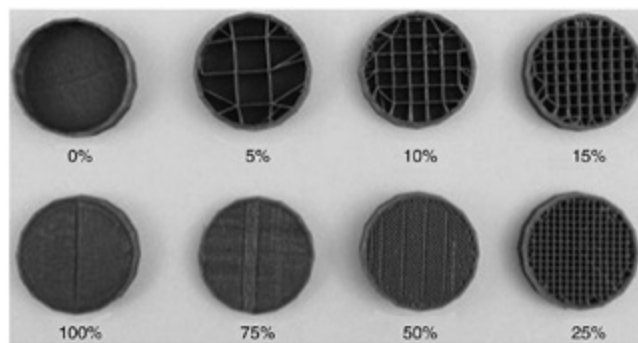
В технологии осаждения полужидкого материала (fused-deposition modeling, FDM) расплавленная термопластичная полимерная нить экструдирована двумя роликами через высокотемпературную форсунку, а затем затвердевает на сборочной платформе (рисунок 5) [6, 3]. Печатающая головка может перемещаться вдоль осей x и y, тогда как платформа, которая может быть термостатирована, способна двигаться вертикально по оси z, создавая трехмерные структуры слой за слоем путем слияния слоев вместе.

Типичными параметрами, которые необходимо контролировать во время процесса FDM, являются плотность заполнения, скорость экструдера, высота слоев и температура как форсунки, так и сборочной платформы [11, 88; 12, 158; 27, 13; 21, 572]. Плотность за-



**Рисунок 5.** Схематичное изображение установки термопластичной печати [31, 199]

полнения является параметром, который определяет количество материала, внесенного в объект, а также отвечает за пористость трехмерной печатной структуры [23, 381]. Плотность заполнения может составлять от 0% до 100%, где 0% приводит к получению полностью пологого объекта, а 100% – к заполнению пор в полностью твердом объекте (рисунок 6). Скорость печати и высота слоев тесно связаны. Действительно, как видно из рисунка 6, выбор скорости 3D-печати (стандартная, 90 мм/с) оказывает значительное влияние на толщину осаждённого слоя (обычно от 100 до 400 мкм) и внешний вид систем.



**Рисунок 6.** Схема процентного заполнения таблеток по технологии FDM [30, 3671]

Полимеры используются либо в виде нити с ФС, включённой в нее путём пропитывания раствором ФС (fused-deposition modeling after impregnation, FMDi), либо в виде гранул с ФС, встроенной в структуру в результате экструзии горячим расплавом (hot melt extrusion, HME) во время изготовления нити (fused-deposition modeling after extrusion, FDMе) (рисунок 2).

После пропитывания полимерных нитей ФС, во время экструзии горячим расплавом, субстанции могут инактивироваться или даже частично разрушаться. Например, в эксперименте включали преднизолон

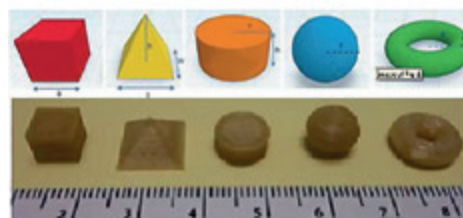
в ПВС-нити в результате инкубации в насыщенном метанольном растворе при 30 °С в течение 24 часов [27, 13]. Пропитанные нити затем высушивали в контактной сушке при 40 °С до стабильной массы. Далее печатали таблетки, которые имели форму эллипса. Было установлено, что во время экстракции в используемую нить включено лишь 1,9% мас./мас. при незначительной деградации ФС. Из-за включения в структуру и высокой температуры процесса экструзии преднизолон находился в аморфном состоянии в матрице ПВС. Однако его высвобождение могло быть продлено на период до 24 часов за счёт способности набухать при контакте с водными жидкостями.

В связи с тем, что процесс экстракции (импрегнирования) активного вещества в полимерную нить основан на пассивной диффузии, пропитывание следует проводить с использованием высококонцентрированных ЛС, чтобы добиться высокой степени включения ФС. Это условие делает пропитку дорогостоящим и трудоемким процессом, к тому же ФС должна быть очень термостабильной и растворитель не должен растворять и повреждать физическую целостность полимерной нити. Поэтому был разработан альтернативный подход к производству, который основан на сочетании как трехмерной печати FDM, так и технологии экструзии (FDMе).

В технологии FDMе наполненную ФС нить сначала изготавливают методом НМЕ с использованием мини-экструдера в лабораторном масштабе (например, ThermoScientific HAAKE MiniCTW Extruder, Германия; FilaBot®, США). Полимер, ФС и ВВ (например, пластификаторы) плавятся вместе при соответствующей температуре и гомогенизируются в экструдере перед выдавливанием нити. Таким образом, можно изготавливать полимерные нити, которые еще не представлены на рынке.

Например, Pietrzak и его коллеги изготовили системы доставки на основе теофиллина с производными метакриловой кислоты [23, 381]. Они показали, что возможно модулировать температуру плавления путем добавления пластификаторов для уменьшения вероятности термического разложения как ФС, так и полимера. Выход экструдированной, загруженной ФС нити составлял почти 100%, поскольку параметры печати были адаптированы к окончательной пластичности. В отличие от обычных кубических 3D-таблеток они могли печатать таблетки в форме облонгов, которые благодаря своим стереометрическим параметрам обеспечивают лучшую комплаентность пациента. Сохраняя аналогичную форму и параметры печати нитей, дозировку можно легко адаптировать, изменяя объем таблеток. При использовании Eudragit® RL, RS или их смеси в качестве полимеров с замедленным высвобождением высвобождение теофиллина длилось бо-

лее 16 часов в моделируемой желудочной жидкости (USP II, 50 об/мин, 37 °С, 750 мл). Также были напечатаны ЛП различной форме: кубик, пирамида, цилиндр, сфера и тороидальные ЛФ (рисунок 7). Независимо от площади поверхности, массы или форм, которые могут быть установлены с помощью программы 3D-рисования, обнаружено, что скорость высвобождения ФС определяется только отношением площади поверхности к объему ( $S/V$ ) таблеток, которое характеризуется сходными тенденциями. Действительно, время выпуска до 90% вещества варьировалось от 2 до 12 часов для ЛП пирамидальной формы (самое высокое отношение  $S/V$ ) и сферической формы (самое низкое отношение  $S/V$ ) соответственно. Это исследование показало, что процесс FDM можно использовать для создания сложных геометрий и что в соответствии с формой системы доставки ЛС можно контролировать профиль растворения лекарственного средства.



**Рисунок 7.** ЛФ разной геометрии, полученные при помощи 3D-печати [23, 383]

FDM представляет собой недорогой производственный процесс, который является привлекательной альтернативой традиционным методам приготовления твердых дозированных ЛФ. Этот метод продемонстрировал возможность обеспечить требуемый уровень высвобождения путём изменения формы ЛФ при постоянном объеме и содержании ЛС. Профиль высвобождения встроенного препарата также поддается регулировке из-за безграничной возможности печати разнообразных геометрических ЛФ. По сравнению с другими методами быстрого прототипирования FDM может легко производить ЛФ с закругленными краями и углами, что увеличивает комплаентность пациентов. Необходимость высоких температур для создания полимерной матрицы позволяет формировать аморфные структуры, что повышает растворимость слаборастворимых ФС. Тем не менее эта технология ограничена небольшим количеством и термостабильностью ФС, а также использованием лимитированного числа биodeградируемых термопластичных полимеров, что снижает частоту ее применения. Кроме того, в то время как пропитка приводит к очень низкому количеству вводимой ФС, процесс НМЕ с высоким соотношением ФС/полимер может влиять на исходные термопластичные свойства полимера и последующую способность печатать ЛФ с высокой дозировкой ФС.



**Лазерные системы трёхмерной печати**

Стереолитография, лазерная технология 3D-печати, была разработана в 1986 году и стала первой коммерчески доступной техникой быстрого прототипирования [22, 6128].

Общая концепция стереолитографии основана на высвобождении молекул свободных радикалов при взаимодействии молекул фотоинициатора с ультрафиолетовым светом [13, 345]. Она использует УФ-излучение для переноса геометрического рисунка на светочувствительный химический жидкий полимер на подложке. Сфокусированный луч УФ-лазера векторно сканирует поверхность ванны с фотополимеризуемой жидкой полимерной пластичной смолой. Полимеризация может происходить на несколько микрометров ниже поверхности, что приводит к затвердеванию смолы [22, 6128]. Когда первый слой сформирован, его опускают в ванну до глубины, эквивалентной толщине полимеризованного слоя, который повторно покрывают жидкой смолой. После этого образец твердеет на втором слое, поскольку УФ-излучение имеет глубину проникновения, превышающую толщину слоя. Такая процедура способствует связыванию ранее затвердевшего материала, что обеспечивает адгезию между слоями. Процесс повторяют до тех пор, пока не будет получено множество наложенных друг на друга слоев, образующих желаемую часть; избыток непolyмеризованной смолы смывается [25].

Основным параметром, который нужно контролировать, является толщина затвердевших слоев, которая в основном зависит от энергии света, воздействующего на смолу [22, 6129]. Выбор смолы также необходим, так как это должна быть жидкость, которая быстро затвердевает при освещении ультрафиолетовым светом. Более того, смола должна быть одобрена для использования человеком. По этим причинам низкомолекулярные полиакрилатные макромеры пригодны для разработки ЛФ.

Стереолитография является привлекательной альтернативой в области печати микроструктур, поскольку реализовать этот процесс с использованием других методов трёхмерной печати гораздо сложнее. Однако из-за отсутствия доступных, одобренных FDA светочувствительных полимеров, которые также должны быть способны контролировать высвобождение объединенного препарата, и низкой загрузки ЛС стереолитография становится более сложным методом для промышленного применения, чем другие методы трёхмерной печати.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Технология трёхмерной печати – наиболее перспективное и динамично развивающееся направление в фармацевтической технологии, внедре-

ние которого тесно связано с развитием персонализированной медицины [1, 16]; метод обладает несомненными преимуществами перед традиционными методами разработки и производства ЛП.

2. Технология позволяет получать полифункциональные ЛФ с точным пространственным контролем положения ФС и геометрической гибкостью, к тому же становится возможным разрабатывать и изготавливать сложные высокоинновационные комбинированные ЛП с различной программируемой кинетикой высвобождения, которые могут значительно повысить комплаентность пациентов в отношении ЛС со сложными режимами дозирования.
3. Системы 3D-печати в соответствии со своей основной концепцией легко масштабируемы, имеют возможность настройки для использования в качестве полунепрерывных или непрерывных производственных линий как для производства небольших объемов продукции (например, орфанные продукты), так и выпуска ее в промышленных масштабах.
4. Возможность точного контроля дозирования ЛП, обладающих низкой дозировкой, может привести к большей безопасности применения сильнодействующих ФС. В аптеке или в амбулатории трехмерная печать позволяет получать препараты с различной дозировкой в зависимости от потребности пациента, обеспечивая беспрецедентную возможность индивидуализирования дозировки.
5. Использование 3D-печати при скрининге, разработке и изготовлении систем доставки ФС будет расширяться, поскольку она дает возможность обеспечить специализированные профили высвобождения ЛС для каждого пациента.
6. Дальнейшее развитие технологий 3D-печати ЛС должно идти по пути увеличения скорости производства ЛФ, так как, к примеру, для таблетированных форм скорость производства в десятки раз уступает скорости при традиционных способах изготовления ЛФ, при этом существует большая потребность во ВВ, пригодных для использования в технологическом процессе. В частности, необходимы полимерные ВВ для технологии FDM, к тому же 3D-таблетки, полученные и струйной печатью, и FDM, значительно уступают традиционным таблеткам по механической прочности и внешнему виду.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Терентьева О. А., Флисюк Е. В. О возможностях использования технологий трехмерной печати для создания персонализированных лекарственных средств // Наука и человечество.

- Роль техники и науки в современном мире. Материалы международной научно-практической конференции. 2016. С. 15–18 [Terent'eva O. A., Flisyuk E. V. O vozmozhnostyah ispol'zovaniya tekhnologij trekhmernoj pečati dlya sozdaniya personalizirovannyh lekarstvennyh sredstv // Nauka i chelovechestvo. Rol' tekhniki i nauki v sovremennom mire. Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi koferentsii. [About the possibilities of using 3D printing technologies to create personalized medicines // Science and humanity. The role of technology and science in the modern world. Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi koferentsii.] 2016. P. 15–18.]
2. Aho J., Boetker J. P., Baldursdottir S. et al. Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms // International journal of pharmaceutics. 2015. V. 494. № 2. P. 623–642.
  3. Alomari M., Mohamed, F. H., Basit, A. W. et al. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // International journal of pharmaceutics. 2015. V. 494. № 2. P. 568–577.
  4. Badgajar B., Mundada A. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review // Acta pharmaceutica. 2011. V. 61. № 2. P. 117–139.
  5. Chua C. K., Leong K. F., An J. Introduction to rapid prototyping of biomaterials // Rapid prototyping of biomaterials. 2014. P. 1–15.
  6. Chia H. N., Wu B. M. Recent advances in 3D printing of biomaterials // Journal of biological engineering. 2015. V. 9. № 1. P. 4.
  7. De Groot N. L., Spiegel B. M. R., van Haalen H. G. M. et al. Gastroprotective strategies in chronic NSAID users: a cost-effectiveness analysis comparing single-tablet formulations with individual components // Value in Health. 2013. V. 16. № 5. P. 769–777.
  8. Dimitrov D., Schreve K., De Beer N. Advances in three dimensional printing—state of the art and future perspectives // Rapid Prototyping Journal. 2006. V. 12. № 3. P. 136–147.
  9. Daly R., Harrington T. S., Martin G. D. et al. Inkjet printing for pharmaceutics – a review of research and manufacturing // International journal of pharmaceutics. 2015. V. 494. № 2. P. 554–567.
  10. Elele E., Shen, Y., Susarla, R. et al. Electrodeless electrohydrodynamic drop-on-demand encapsulation of drugs into porous polymer films for fabrication of personalized dosage units // Journal of pharmaceutical sciences. 2012. V. 101. № 7. P. 2523–2533.
  11. Goyanes A., Buanz A. B., Basit A. W. et al. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets // International journal of pharmaceutics. 2014. V. 476. № 1–2. P. 88–92.
  12. Goyanes A., Buanz A. B., Hatton G. B. et al. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. V. 89. P. 157–162.
  13. Gittard S. D., Narayan R. J. Laser direct writing of micro-and nano-scale medical devices // Expert review of medical devices. 2010. V. 7. № 3. P. 343–356.
  14. Günther D., Heymel B., Franz J. et al. Continuous 3D-printing for additive manufacturing // Rapid Prototyping Journal. 2014. V. 20. № 4. P. 320–327.
  15. Khaled S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R. et al. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets // International journal of pharmaceutics. 2014. V. 461. № 1–2. P. 105–111.
  16. Kuang M., Wang L., Song Y. Controllable printing droplets for high-resolution patterns // Advanced materials. 2014. V. 26. № 40. P. 6950–6958.
  17. Katstra W. E., Palazzolo R. D., Rowe C. W. et al. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™ // Journal of controlled release. 2000. V. 66. № 1. P. 1–9.
  18. Lee J. Y., Choi B., Wu B. et al. Customized biomimetic scaffolds created by indirect three-dimensional printing for tissue engineering // Biofabrication. 2013. V. 5. № 4. P. 45.
  19. Lewis J. A., Gratson G. M. Direct writing in three dimensions // Materials today. 2004. V. 7. № 7. P. 32–39.
  20. Moulton S. E., Wallace G. G. 3-dimensional (3D) fabricated polymer based drug delivery systems // Journal of Controlled Release. 2014. V. 193. P. 27–34.
  21. Mohanty S., Larsen L. B., Trifol J. et al. Fabrication of scalable and structured tissue engineering scaffolds using water dissolvable sacrificial 3D printed moulds // Materials Science and Engineering: 2015. V. 55. P. 569–578.
  22. Melchels F. P. W., Feijen J., Grijpma D. W. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering // Biomaterials. 2010. V. 31. № 24. P. 6121–6130.
  23. Pietrzak K., Isreb A., Alhnan M. A. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. V. 96. P. 380–387.
  24. Siegel R. A., Rathbone M. J. Overview of controlled release mechanisms // Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. Springer US, 2012. P. 19–43.
  25. Patent USA 5204055. Three-dimensional printing techniques / Sachs E. M. et al. 1993.
  26. Sandler N., Määttänen A., Ihalainen P et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing // Journal of pharmaceutical sciences. 2011. V. 100. № 8. P. 3386–3395.
  27. Skowrya J., Pietrzak K., Alhnan M. A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. V. 68. P. 11–17.
  28. Thakral S., Thakral N. K., Majumdar D. K. Eudragit®: a technology evaluation // Expert opinion on drug delivery. 2013. V. 10. № 1. P. 131–149.
  29. Rowe C. W., Katstra W. E., Palazzolo R. D. et al. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™ // Journal of controlled release. 2000. V. 66. № 1. P. 11–17.
  30. Yu D. G., Zhu L. M., Branford-White C. J. et al. Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems // Journal of pharmaceutical sciences. 2008. V. 97. № 9. P. 3666–3690.
  31. Yun Y. H., Kim J. D., Lee B. K. et al. Polymer inkjet printing: Construction of three-dimensional structures at micro-scale by repeated lamination // Macromolecular research. 2009. V. 17. № 3. P. 197–202.