

УДК 615.453.8

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2020.48.31.005>

ОСОБЕННОСТИ ДВУМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», заведующий кафедрой фармации ЧОУ ВПО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Москва

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

В.К. Алексеев, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

А.А. Иванов, инженер 1-й категории ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.Э. Кондаков, доктор фарм. наук, в.н.с. химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

Е.С. Ихалайнен, соискатель, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

В данном обзоре литературы рассмотрены основные технологические приемы, используемые в методе двумерной печати. Представлены разновидности технологий струйной и ротационной печати, особенности, преимущества и недостатки различных типов двумерной печати, например непрерывной струйной печати или печати по требованию. Показаны особенности производства и применения 2D-печатных лекарственных форм (оральнодиспергируемые, мукоадгезивные пленки и т. д.). Приведены примеры используемых подложек и технологии их производства с заданными характеристиками, а также требования и рецептуры используемых в печати растворов с фармацевтическими субстанциями. Изложены перспективы развития технологии 2D-печати и возможности ее применения, в частности в виде QR-кодированных лекарственных форм.

Ключевые слова: двумерная печать лекарственных форм, струйная печать, ротационная печать, оральнодиспергируемые пленки

В настоящее время с развитием методов терапевтического лекарственного мониторинга появилась возможность точного определения дозировки для пациентов многих лекарственных средств (ЛС), имеющих узкое терапевтическое «окно». К тому же ряд лекарственных препаратов (ЛП) имеет точные данные о связи между концентрацией ЛС в крови и фармакологическим эффектом, что позволяет скорректировать лекарственную терапию для каждого пациента индивидуально. В частности, к таким ЛП относятся цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства [1,2,4].

Помимо совершенствования методов диагностики и контроля лекарственной терапии

пациентов, для развития персонифицированной медицины особенно необходимо внедрение метода производства, обладающего возможностями изготовления индивидуальных лекарственных форм (ЛФ). Наиболее перспективными методами в данном направлении являются технологии двумерной (2D) и трехмерной (3D) печати ЛС [1,3]. 2D-печать обладает более гибкой, дешевой, простой в осуществлении и обслуживании технологией по сравнению с 3D-печатью. Также отмечается универсальность и точность размещения жидкостей с фармацевтической субстанцией (ФС) в зависимости от применения, относительная легкость, с которой можно управлять процессом (с помощью простейшего программного обеспечения), и повторяемость распределения объемов жидкостей.

ТЕХНОЛОГИИ 2D-ПЕЧАТИ

2D-печать представляет собой метод производства персонифицированных ЛФ, зачастую пероральных пленок, путем нанесения растворов с ФС (печатных «чернил» или оттиска) на растворимую или биodeградируемую подложку перед применением.

Технологии 2D-печати имеют несколько методов производства, их можно разделить на струйные технологии печати и ротационные методы печати. Наибольшее распространение

получили струйные методы печати, поскольку позволяют производить ЛС на подложке, используя небольшое количество раствора с ФС в зависимости от требований рецептуры. В свою очередь, струйная технология печати подразделяется на непрерывную струйную печать и печать по требованию [5,6].

Благодаря относительной простоте, низкой стоимости и высокой точности, печать по требованию предпочтительнее непрерывной струйной печати на рынках настольных принтеров, и именно эта технология наиболее часто используется в 2D-печатаемых ЛФ. Двумя основными технологиями представленных принтеров являются пьезоэлектрическая и термическая (или пузырьковая) печать.

Термическая струйная (или термоструйная) печать использует короткие тепловые импульсы, генерируемые резистивным элементом для струйной жидкости. Каждая печатающая головка содержит микрорезистор, который быстро нагревается при получении электрических импульсов, образуя пузырьки перегретого пара, как показано на рис. 1.

Пузырь пара расширяется, вытесняя жидкость из сопла и создавая каплю. Затем пузырь из пара разрушается, создавая частичный вакуум, который вытягивает жидкость из резервуара для растворов, повторно заполняя термоструйную камеру для печати. Температура на поверхности резистора может достигать 300°C, но такие высокие температуры

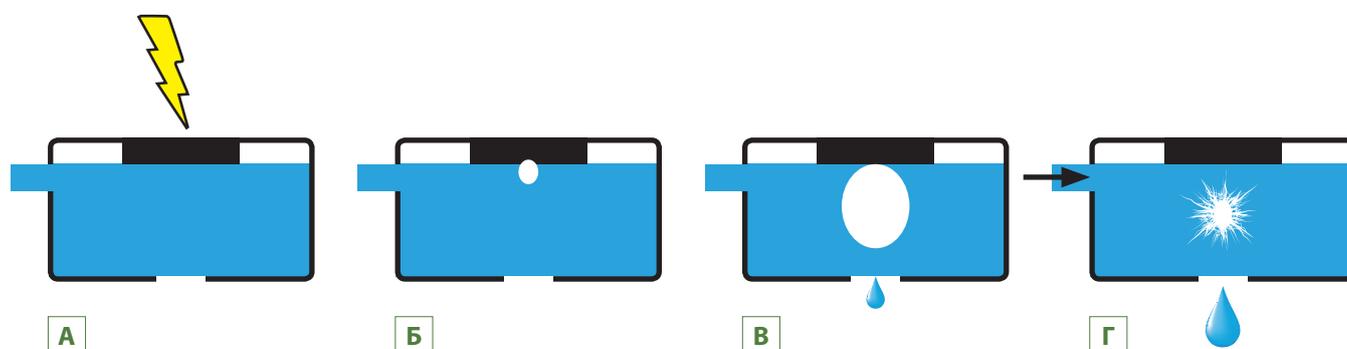


РИС. 1. Термоструйная печать по стадиям (А) повышение температуры резистора; (Б) образование пузырька перегретого пара; (В) рост пузырька и осаждение капли; (Г) коллапс пузыря и заправка

существуют только в течение нескольких миллисекунд лишь около микрорезистора. Воздействию подвергается 0,5% (по объему) образца, поэтому технология обычно не разрушает термолабильные компоненты.

При пьезоэлектрической печати каждое сопло окружено пьезоэлектрическим элементом, обычно изготовленным из титаната цирконата свинца. Во время подачи напряжения на элемент он деформируется, создавая давление, ведущее к выбросу жидкости. Как только элемент возвращается к своей нормальной форме, сопло снова наполняется раствором, готовым к повторному выталкиванию (рис. 2).

Независимо от технологии струйные принтеры выделяют точно контролируемый объем раствора с определенными координатами на подложке. Варьирование объема распыляемого раствора и/или изменение концентрации исходного раствора определяет количество осажденного ЛС [14,16].

ПРИГОТОВЛЕНИЕ 2D-ДОЗИРОВАННЫХ ЛФ

Основными этапами приготовления 2D ЛФ являются: приготовление растворов и подложек, определение размеров и плотности рисунка на подложке, процесс печатания и упаковка ЛФ. Получаемые в результате 2D-печати пленки

имеют площадь примерно от 5 до 20 см², в которых ФС вводится в матрицу, содержащую гидрофильный полимер. Максимальная концентрация ЛС составляет 30–40 мг в одной дозе. Основное значение для приготовления 2D ЛФ имеют правильно подобранные или изготовленные подложки для печати [3].

ПОДЛОЖКИ

Подложки являются переносимым носителем, на котором напечатан раствор ЛС. Исследования зачастую сосредоточены на практических и технических аспектах 2D-печати конкретных рецептов с меньшим вниманием к подложке. Однако исследования и разработка подходящих подложек являются важными задачами, поскольку природа подложки может определять полиморфную форму любых кристаллов, образующихся при испарении растворителя. Например, в исследовании Hsu et al. (2013) отмечено, что подложка влияла на кристаллизацию напроксена при печати на различных твердых аморфных дисперсиях [15]. В табл. 1 перечислены основные подложки, используемые согласно литературным данным [10,11,12,14].

В табл. 1 сообщается об использовании ряда различных подложек, включая пищевые

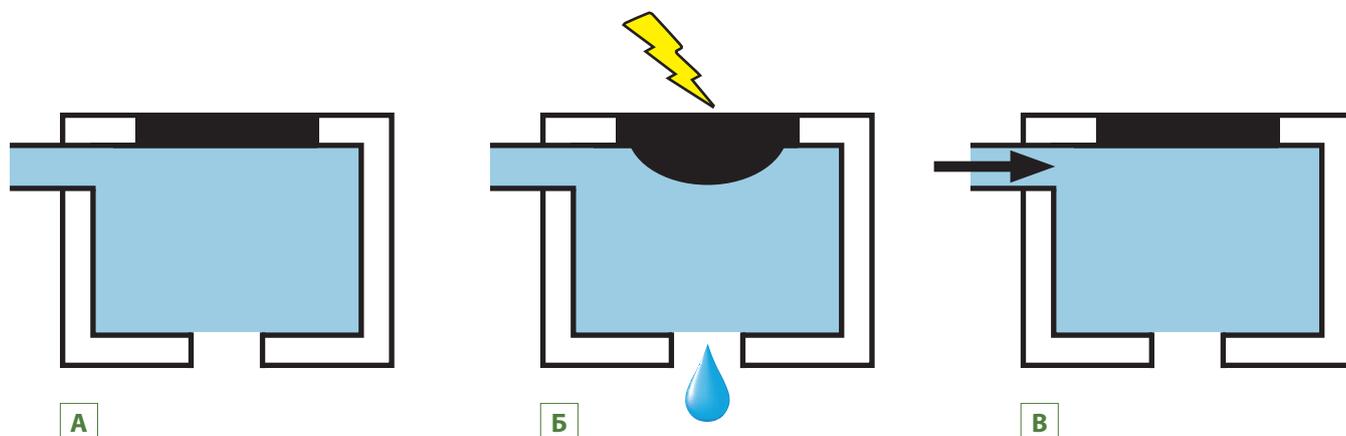


РИС. 2. Пьезоэлектрическая печать: (А) неактивированное состояние; (Б) движение пьезоэлемента; (В) повторное заполнение камеры

Таблица 1

ПОДЛОЖКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В 2D-ПЕЧАТИ ЛФ

Исследования (ссылки)	Подложки
Hirshfield et al. (2014)	Гидроксипропилметилцеллюлозные (ГПМЦ) пленки
Raijada et al. (2013)	Пищевая сахарная бумага
Sandler et al. (2011)	Непокрытая бумага, покрытая бумага и полиэтилентетрафталатные пленки (ПЭТ)
Genina et al. (2013a)	Ородиспергируемая пленка, водонепроницаемая прозрачная пленка, целлюлозная бумага
Genina et al. (2013b)	Пищевая бумага, ПЭТ пленка, ГПЦ пленка
Buanz et al. (2011)	Крахмальная пленка, очищенная ацетатная пленка
Genina et al. (2012)	Непокрытая бездревесная бумага, трижды и дважды покрытая бумага
Melendez et al. (2008)	ПТФЭ пленка, покрытая очищенной прозрачной пленкой
Takala et al. (2012)	Копировальная и фотобумага

подложки, такие как сахарные листы, полимерные и крахмальные пленки, и непищевые подложки, такие как бумага и ацетатные пленки. Использование готовых пищевых и фармацевтических подложек, разработка и изготовление их новых видов становятся актуальными задачами, которые следует решать совместно с внедрением 2D-технологии печати. Применение различных подложек с заданными характеристиками качества, такими как модификация высвобождения, адсорбция, маскировка вкуса, увеличивают интерес к методам изготовления подложек. Некоторые из технологий приготовления подложек рассматриваются ниже.

**ЛИТЬЕ С РАСТВОРИТЕЛЕМ
ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК**

При литье в растворителе подложку получают путем отливки и распределения однородного слоя раствора полимера на инертной поверхности. Приготовление раствора,

деаэрация, литье или формование, сушка, резка и упаковка подложек – это основные шесть этапов приготовления полимерных пленок методом литья в растворителе для дальнейшей 2D-печати ЛФ. В качестве альтернативы литью пленок можно использовать метод экструзии горячего расплава, не содержащий растворителя. Подложки (полимерные пленки), полученные таким способом, зачастую используются для приготовления быстро дезинтегрируемых в ротовой полости ЛФ или композициях для буккального применения с пролонгированным высвобождением [13,14].

**ПОДЛОЖКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ
ЭЛЕКТРОПРЯДЕНИЯ**

Электропрядение (электроформование) – это процесс, который приводит к формированию полимерного волокна в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю полимерного раствора или расплава (рис. 3).

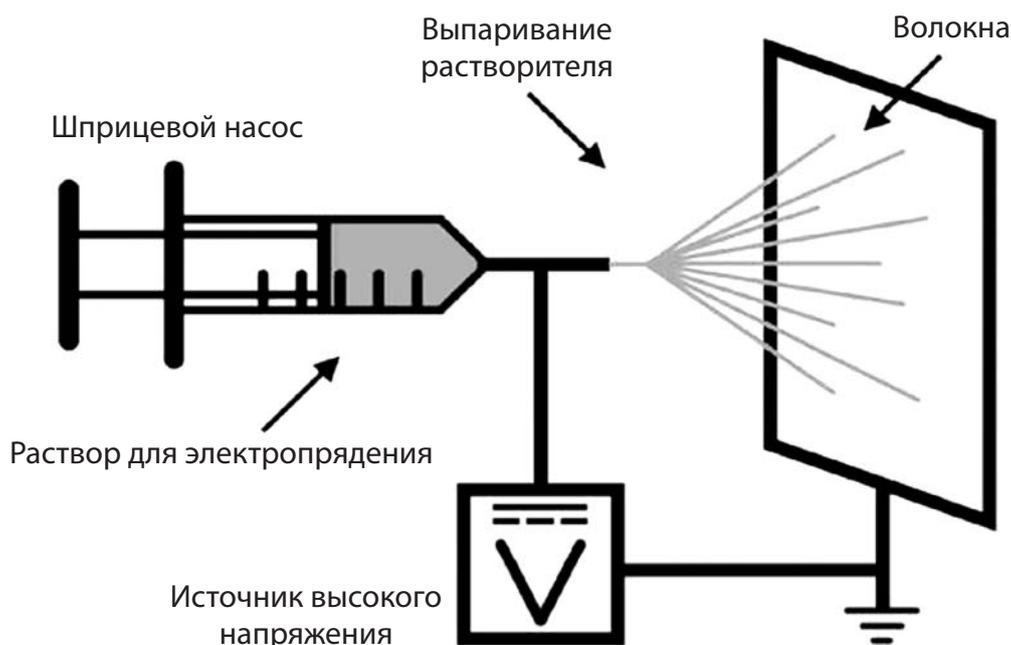


РИС. 3. Система электроформования

Когда электростатические силы преодолевают силу поверхностного натяжения и заряда, жидкость или расплав образует конус Тейлора (конус, образующийся на кончике капилляра или иглы, где струя жидкого полимера выбрасывается во время электропрядения или распыления). Данное воздействие вызывает деформацию капли и выброс заряженной струи в направлении заземленного противоэлектрода (барабана или пластинчатого коллектора). Растворитель испаряется во время передачи раствора из эжектора в коллектор, и, наконец, непрерывные твердые волокна собираются на заземленном металлическом барабане или пластине. Как правило, нетканые волокнистые подложки со случайным выравниванием волокон получают путем быстрого взбивания во время формирования волокна. Однако подложки с параллельно выровненными волокнами могут быть получены с использованием других методов сбора волокон [14,15].

Электропрядение – это простой в использовании, но сложностандартизуемый метод, при котором образование волокон сильно зависит от свойств раствора или расплава

полимера и параметров и условий процесса электропрядения. Однако, благодаря настраиваемости процесса, электроформование позволяет изменять и оптимизировать свойства волокон и подложек для универсального применения. Например, диаметр, форма, топография поверхности и внутренняя структура электроформованных волокон в значительной степени зависят от свойств материалов и раствора/расплава полимера (молекулярной массы, концентрации, добавок, вязкости, поверхностного натяжения, проводимости), параметров процесса (приложенное напряжение, скорость подачи раствора, расстояние между наконечником эжектора и коллектором), условия окружающей среды (влажность, температура). Кроме того, морфология волокна зависит от свойств растворителя, таких как давление пара и температура кипения, которые определяют скорость испарения растворителя (ей) и время сушки. Оптимизируя состав раствора/расплава и условия электропрядения, можно получить волокнистые матрицы с измененной морфологией и структурой.

Волокнистые подложки имеют большое отношение площади поверхности к объему

и обладают способностью инкорпорировать в свою структуру повышенное количество ФС, что является преимуществом при разработке ЛФ. Электроформованные подложки могут приобретать специфические свойства во время процесса производства или с помощью последующей обработки, которая улучшает их механическую прочность и эластичность. Электропрядение является привлекательным методом в промышленности из-за простоты процесса и возможности крупномасштабного производства. Тем не менее данный метод обладает существенными ограничениями в производстве, вызванными небольшим количеством нетоксичных растворителей и проблематичностью обеспечения однородности электроформованных волокон.

В последние годы тщательно исследованы волоконные каркасы, содержащие такие ФС, как антибактериальные, противоопухолевые агенты, факторы роста и другие биологически активные молекулы для заживления ран, химиотерапии или имплантатов. Электропрядение позволяет получать волокна диаметром от нано- до микрометров из натуральных (например, производных целлюлозы, хитозана, коллагена, желатина, эластина,

протеина шелка) и синтетических (например, поли (молочной кислоты), поликапролактона, сополимера поли (лактид-со-гликолид) полимеров, полимерных смесей, неполимерных материалов и многокомпонентных систем (рис. 4).

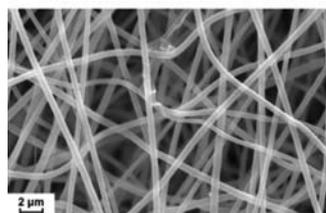
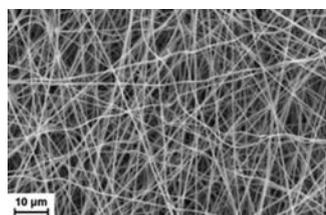
Пористые матрицы обеспечивают повышенную стабильность метастабильных форм молекул ФС в структуре подложек и уменьшают шероховатость поверхности печатных ЛФ. Следовательно, волокнистая структура электроформованных подложек демонстрирует высокую пригодность для их использования в струйной печати [14,15].

ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ 2D-ПЕЧАТИ

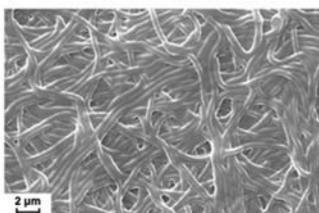
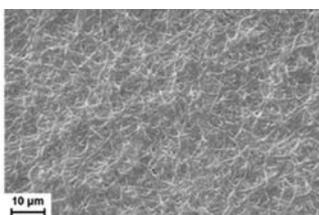
Оптимизированный состав растворов для печати является одним из ключевых компонентов 2D-печатных ЛФ. «Чернила» подразделяют на растворы с ФС (наиболее распространенный тип для струйной печати), (нано) суспензии и биофункциональные «чернила», используемые в клеточной инженерии. Кроме того, струйная печать может применяться

А G25 подложка

До печати

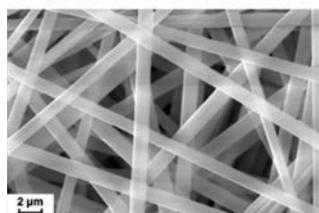
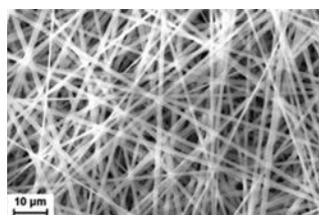


После печати



Б G20-PRX подложка

До печати



После печати

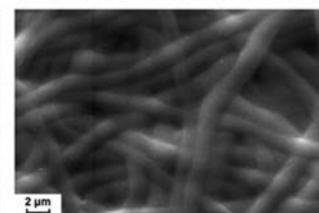
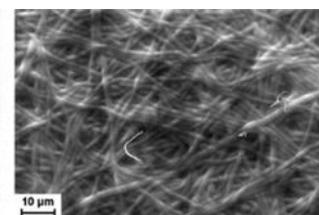


РИС. 4. Сканирующая электронная микроскопия шитых желатиновых подложек G25 (А) и желатиновых подложек с пироксикамом G20-PRX (Б) до и после печати лидокаина гидрохлорида (3000х и 10 000х, сверху вниз) [15]

для формирования *in situ* твердых дисперсий, микрокапсул, сокристаллов или со-аморфных систем [6,14].

Свойства растворителя и растворенных ФС, ВВ и других добавок определяют вязкость и поверхностное натяжение растворов, которые являются критическими характеристиками для 2D-печати.

Дозировка напечатанной ЛФ напрямую зависит от концентрации ФС в растворе. Растворы на водной основе являются предпочтительными из-за их нетоксичной природы и пригодности для термоструйной и пьезоэлектрической печати. В водных растворах концентрацию водорастворимых ФС можно легко изменить, чтобы отрегулировать количество напечатанного ЛС. Однако многие ФС имеют определенные ограничения в растворимости. В отличие от термоструйной, пьезоэлектрическая печать применима для растворов с неводными растворителями, такими как этанол или диметилсульфоксид. Тем не менее использование органических растворителей должно быть ограничено, так как это требует удаления

остаточных растворителей после печати. Кроме того, растворители с низкой температурой испарения могут вызвать засорение сопла и повлиять на качество печати. Следовательно, концентрация растворов сильно зависит от используемого растворителя и/или добавления солюбилизующих сорастворителей. Для модификации вязкости используют глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли и гидроксипропилцеллюлозу, добавляя их в различные фармацевтические составы. Другие компоненты растворов включают красящие и маскирующие вкус ВВ, окончательный состав устанавливается на основе свойств ФС и требований системы печати. В целом получающийся состав 2D ЛФ отражен в табл. 2 [3,5,14,18].

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ 2D-ПЕЧАТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Технологические свойства 2D-печатных ЛФ определяются тремя основными аспектами: пригодность ФС для печати, взаимодействие растворов с подложкой и параметры печати. Оптимизация параметров печати позволяет выполнить точную настройку напечатанной ЛФ в определенных пределах системы печати.

При использовании пьезоэлектрических систем печати геометрию и поведение капли возможно оптимизировать, регулируя приложенное напряжение, форму волны, частоту печати и/или температуру (рис. 5) [9,16].

Однако влияние этих параметров на характеристики растворов с ФС систематически не изучалось. Объем, скорость и угол траектории струйных капель напрямую зависят от диаметра сопла (обычно 30–60 мкм). Создание более мелких капель позволяет производить 2D-печатные пленки с более высоким разрешением. Струйная печать ограничена по объему наносимой капли 1 мкл с соответствующим

Таблица 2

ТИПИЧНЫЙ СОСТАВ 2D-ПЕЧАТНОЙ ОРАЛЬНОДИСПЕРГИРУЕМОЙ ПЛЕНКИ

Компоненты	Содержание
Фармацевтическая субстанция	5–30%
Водорастворимый полимер	45%
Пластификаторы	0–20%
Сорастворители	По требованию
Подсластители	3–6%
Стимулирующие слюноотделение ВВ	2–6%
Красители, ароматизаторы и т. д.	По требованию

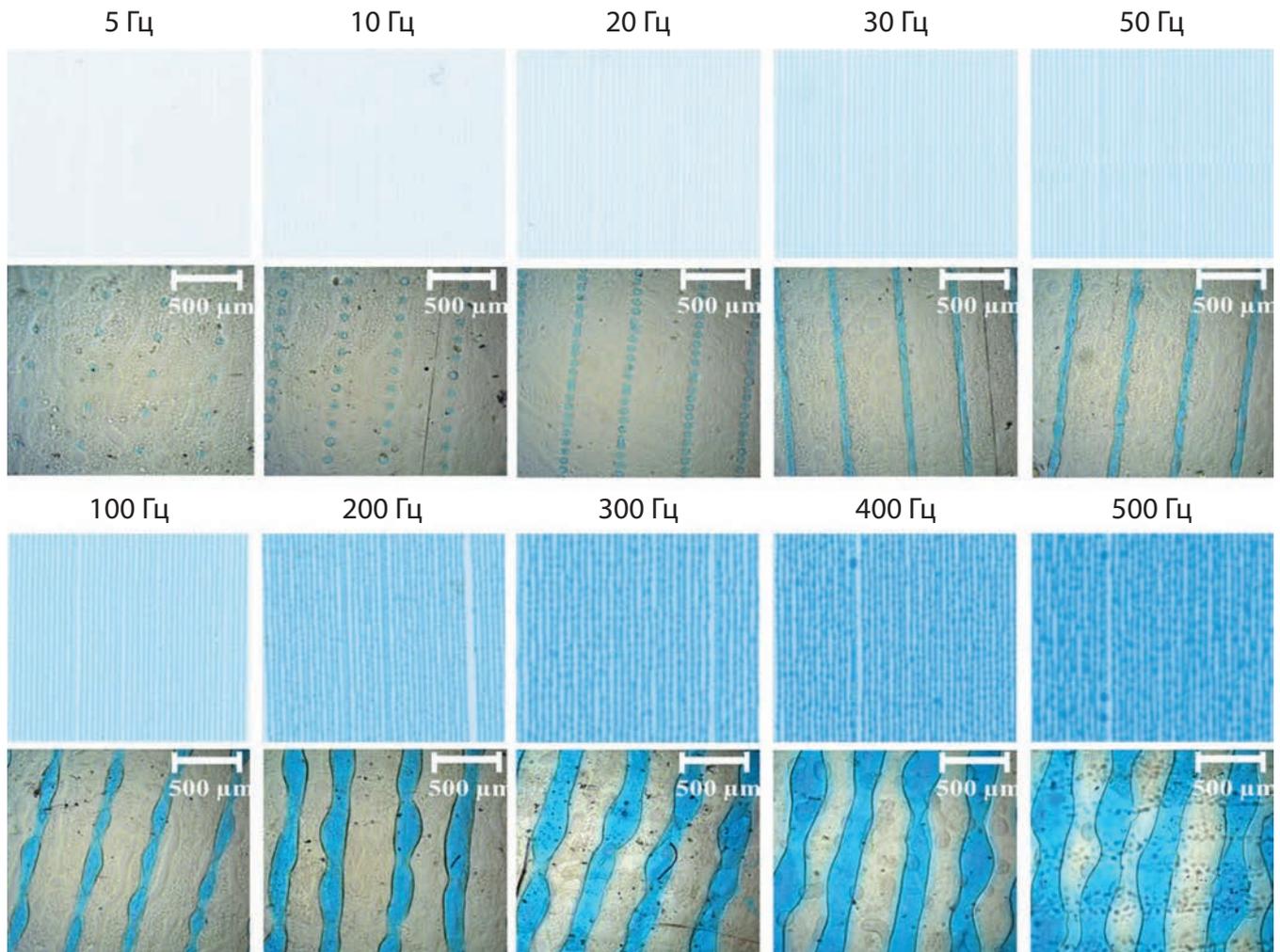


РИС. 5. 2D-печать окрашенными растворами с разной частотой каплеобразования

диаметром приблизительно 12 мкм. В связи с этим основной проблемой, связанной с несоответствием качества печати, является засорение сопел. Для сравнения: разрешение печати флексографии составляет примерно 30–75 мкм. Точность осаждения растворов также определяется системой подачи подложки и общей конструкцией композиции (например, рисунком печати, разрешением, наложением).

Оценка пригодности для печати растворов основана на ее физических свойствах: вязкости, поверхностном натяжении и плотности. Эти свойства влияют на образование капель и стабильность струи [14,17].

В струйной печати оптимальная вязкость и поверхностное натяжение обеспечивают равномерное образование сферических

капель и осаждение растворов, избегая засорения сопел или нежелательного вытекания. Регулируя эти параметры, можно получить струйку капель растворов без хвостов и капель-сателлитов. При флексографической печати равномерный перенос растворов на подложку достигается с помощью вязких растворов или суспензий со значениями от 50 до 500 мПа·с.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАСТВОРОВ С ПОДЛОЖКОЙ

В 2D-печатных ЛФ, где растворы наносятся на несущую матрицу, физические взаимодействия их с подложкой влияют на собственный механизм сушки. Эти взаимодействия могут

быть классифицированы как распространение капель при ударе, формирование рисунка на непористых и пористых подложках и затвердевание капель. После выталкивания капли из печатающей головки контакт с подложкой обусловлен инерционным ударом и капиллярными силами [7]. Угол контакта капель определяет форму капли и напечатанный рисунок, вызванный слиянием капель. Таким образом, картина затвердевших частиц различается в зависимости от смачиваемости поверхности и гидродинамических течений. Внутри капли эти гидродинамические потоки, включая конвективный поток и поток Марагони на основе поверхностного натяжения, пытаются компенсировать испарение растворителя во время сушки. На смачиваемость подложки влияют ее шероховатость, поверхностная энергия и пористость (размер пор, объем и геометрия). Уменьшенное распределение по поверхности растворов наблюдается на пористых подложках, однако на однородных непористых материалах капли имеют тенденцию сливаться в более крупные шарики, а не образовывать однородный слой.

Гомогенный печатный рисунок получается при достаточном распределении растворенного вещества во время сушки. Качество печати ухудшается из-за чрезмерного и/или неравномерного распределения капель раствора на подложках. Согласно теории адсорбционной инфильтрации, локализацией капель можно управлять путем увеличения сродства растворов к подложке, что вызывает адсорбционное удержание капель на поверхности.

Слоистые системы производятся путем печати нескольких слоев краски друг на друге с промежуточной стадией сушки. Проблем с размазыванием и эрозией можно избежать, применяя системы печати со стационарными держателями подложек, путем отдельного затвердевания слоев (например, под действием УФ-облучения или термической обра-

боткой) и/или используя пористые подложки для увеличения абсорбционной способности. В 2D-печатных ЛФ проникновение растворов в пористые подложки способствует высокой точности дозирования. Когда раствор наносится на непроницаемые поверхности, слои краски объединяются вследствие повторного растворения, ресуспендирования или повторного плавления высушенных слоев после нанесения дополнительного слоя [18–20].

Подложки с покрытием обеспечивают дополнительную гибкость для настройки характеристик поверхностей печати. В некоторых исследованиях отмечают, что гидрофильное покрытие на пористой рисовой бумаге делает поверхность более гладкой, но покрытие распадается или растворяется после печати из-за попадания растворов в поверхностный слой. Кроме того, путем добавления слоев подложки и/или покрытия возможно изменить поведение высвобождения ФС.

Контроль характеристик кристаллического состояния напечатанных твердых частиц также имеет большое значение при разработке 2D ЛФ. Во время приготовления твердых дозированных ЛФ свойства подложек и взаимодействие растворов с ними влияют на затвердевание и кристаллизацию напечатанных ФС после испарения растворителя. Поэтому необходимы дополнительные исследования взаимодействия растворов, подложек и технологического процесса.

QR-КОДИРОВАННЫЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Персонализированные 2D ЛФ сами по себе представляют очень перспективное направление фармацевтической технологии, однако существует множество актуальных концепций применения двумерной печати, расширяющих возможности лекарственного

обеспечения пациентов. Одной из таких технологий являются QR-кодированные интеллектуальные ЛФ.

QR-код – это двумерный вариант информации о кодировке штрих-кода, которую можно прочитать с помощью сканера, например смартфона с приложением считывания QR-кода. Данная концепция предусматривает совмещение индивидуализированных ЛС с кодированием информации в самой ЛФ, чтобы гарантировать правильное введение ЛП пациентом в нужное время. Вся необходимая информация может быть включена в QR-код в формате, установленном национальными органами. Возможная реализация идеи изображена на рис. 6 [8].

Реализация данной концепции осуществлена в некоторых исследованиях. В частности, в Университете Копенгагена и Университете Або получена 2D ЛФ в виде QR-кода,

содержащая галоперидол [8]. Однако внедрение в практику концепции имеет множественные сложности, например, легко подделать ЛФ, представленные в исследованиях, то есть распечатать QR-коды на обычном офисном принтере без ФС в растворах. К тому же внедрение подобного кодирования предполагает наличие электронных устройств, мобильных приложений, что не всегда осуществимо. Во время хранения возможно выцветание QR-кода или перенос красителя. Поэтому в дополнение к надлежащей упаковке для 2D-печатных ЛФ следует использовать устойчивые к воздействию света, влаги и температуры, но съедобные красители/пигменты. Несмотря на ограничения, 2D-печать развивается и оптимизируется, что в ближайшем будущем может позволить организовать производство инновационных ЛП для улучшения приверженности лечению пациентов [8,16].



РИС. 6. Графическое представление реализации идеи QR-кодированных ЛФ

ВЫВОДЫ

2D-печать как метод изготовления персонализированных ЛС имеет большой потенциал развития в фармацевтической технологии, поскольку обладает рядом исключительных преимуществ, таких как простота и скорость изготовления, низкая стоимость оборудования, высокая точность дозирования, возможность комбинирования ФС в одной ЛФ. Процесс происходит таким образом, что после ввода в программное обеспечение принтера требуемых параметров необходимая доза может быть нанесена на подходящую для введения человеку подложку в течение нескольких минут. Однако производство ЛП – это сложный и регулируемый процесс, включающий ряд ключевых элементов, в том числе обеспечение стабильности, однородности дозирования, соответствие нормативной документации. Технологический процесс 2D-печати должен осуществляться в условиях надлежащей производственной практики (GMP) и иметь подходящее документальное сопровождение и условия производства. Ключевые этапы процесса 2D печати необходимо рассмотреть и скорректировать в рамках этих производственных структур и требований нормативной документации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологии трехмерной печати при создании твердых лекарственных форм. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. 3 (24): 20–29.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – №12.
3. Ahmed R. Effects of different polymers on thermal inkjet printing of oral thin films: a novel approach. – 2018.
4. Alomari M., Mohamed F.H., Basit A.W. et al. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // International journal of pharmaceuticals. – 2015. – Т. 494. – №2. – С. 568–577.
5. Boehm R.D., Miller P.R., Daniels J. et al. Inkjet printing for pharmaceutical applications // Materials Today. – 2014. – Т. 17. – №5. – С. 247–252.
6. Daly R., Harrington T.S., Martin G.D. et al. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing // International journal of pharmaceuticals. – 2015. – Т. 494. – №2. – С. 554–567.
7. Derby B. Inkjet printing of functional and structural materials: fluid property requirements, feature stability, and resolution // Annual Review of Materials Research. – 2010. – Т. 40. – С. 395–414.
8. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N. et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International journal of pharmaceuticals. – 2018. – Т. 536. – №1. – С. 138–145.
9. Eleftheriadis G.K., Monou P.K., Bouropoulos N. et al. In Vitro Evaluation of 2D-Printed Edible Films for the Buccal Delivery of Diclofenac Sodium // Materials. – 2018. – Т. 11. – №5. – С. 864.
10. Genina N., Fors D., Palo M. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates – Effect of print density in inkjet printing // International journal of pharmaceuticals. – 2013. – Т. 453. – №2. – С. 488–497.
11. Goodall S., Chew N., Chan K. et al. Aerosolization of protein solutions using thermal inkjet technology // Journal of aerosol medicine. – 2002. – Т. 15. – №3. – С. 351–357.
12. Hirshfield L., Giridhar A., Taylor L.S. et al. Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for solvent-based dosage forms // Journal of pharmaceutical sciences. – 2014. – Т. 103. – №2. – С. 496–506.

13. Janßen E.M., Schliephacke R., Breitenbach A. et al. Drug-printing by flexographic printing technology – A new manufacturing process for orodispersible films // *International journal of pharmaceutics*. – 2013. – T. 441. – №1–2. – С. 818–825.
14. Palo M. et al. Design and development of personalized dosage forms by printing technology. – 2017.
15. Palo M., Kogermann K., Laidmäe I. et al. Development of oromucosal dosage forms by combining electrospinning and inkjet printing // *Molecular pharmaceutics*. – 2017. – T. 14. – №3. – С. 808–820.
16. Preis M., Breitzkreutz J., Sandler N. Perspective: concepts of printing technologies for oral film formulations // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – T. 494. – №2. – С. 578–584.
17. Scoutaris N., Ross S., Douroumis D. Current trends on medical and pharmaceutical applications of inkjet printing technology // *Pharmaceutical research*. – 2016. – T. 33. – №8. – С. 1799–1816.
18. Thabet Y., Breitzkreutz J. Printing pharmaceuticals by inkjet technology: Proof of concept for stand-alone and continuous in-line printing on orodispersible films // *Journal of manufacturing processes*. – 2018. – T. 35. – С. 205–215.
19. Vakili H., Kolakovic R., Genina N et al. Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalised dosage forms // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – T. 483. – №1–2. – С. 244–249.
20. Wickström H., Palo M., Rijckaert K. et al. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2015. – T. 75. – С. 91–100.

FEATURES OF TWO-DIMENSIONAL PRINTING OF MEDICAL FORMS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

K.V. Alekseev^{1,3}, E.V. Blynskaya¹, S.V. Tishkov¹, V.K. Alekseev¹, A.A. Ivanov¹, S.V. Minaev¹, S.E. Kondakov³, E.S. Ihalainen⁴

¹ V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Medical University «REAVIZ», Moscow, Russia

⁴ Military medical academy named after S.M. Kirov, Sankt-Peterburg, Russia

This review of the literature discusses the main technological methods used in the two-dimensional printing method. The varieties of inkjet and rotational printing technologies are presented, the features, advantages and disadvantages of various types of two-dimensional printing, for example, continuous inkjet printing or printing on demand. The features of the production and use of 2D-printed dosage forms (oral dispersible, mucoadhesive films, etc.) are shown. Examples of the substrates used and the technology of their production with given characteristics, as well as the requirements and formulations of the solutions used in printing with pharmaceutical substances are given. The prospects for the development of 2D-printing technology and the possibilities of its application, in particular in the form of QR-coded dosage forms, are set forth.

Keywords: two-dimensional printing of dosage forms, inkjet printing, rotary printing, oral-dispersible films