

УДК 615.1

<https://www.doi.org/910.34907/JPQAI.2020.88.43.009>

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

А.В. Анучина, канд. фарм. наук, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, davydova.anna91@gmail.com

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovamarina13@mail.ru

Современные технологии активно внедряются в различные сферы жизни человека, в том числе в фармацевтическую отрасль. Сегодня в процессе разработки и производства лекарственных средств исследуются и применяются все новые и новые подходы, такие как компьютерное моделирование, создание современных систем доставки лекарственных средств к органам и тканям, трехмерная печать лекарственных препаратов, использование сверхкритических флюидов на различных этапах производства и др. Они позволяют усовершенствовать конечный продукт, адаптировать его под клинические особенности и потребности пациентов, а также оптимизировать процессы производства.

Ключевые слова: современные технологии, фармация, трехмерная печать

Трехмерная 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.

Технологии 3D-печати применяются в различных отраслях промышленности уже несколько десятков лет. Сегодня на 3D-принтере

печатаются суставы, имплантаты для черепно-мозговой и челюстно-лицевой хирургии. Принтеры печатают здания, инструменты, продукты питания, детали, используемые в авиастроении и машиностроении. Известно, что ежегодные темпы роста мирового рынка аддитивных технологий составляют 15% и к 2025 году прогнозируют четырехкратное увеличение объема рынка: с 5 до 20 млрд долларов в год [1].

В медицине применение данных технологий началось с производства анатомических моделей, используемых для диагностики и планирования различных операций. Затем их стали использовать в стоматологии для изготовления индивидуальных коронок, мостов и др. В дальнейшем также стали печатать индивидуальные протезы, ортопедические имплантаты, различные клеточные ткани, персонализированные слуховые аппараты и лекарственные препараты [2].

Трехмерная печать как революционный способ производства лекарственных средств является потенциальным инструментом для персонализированной медицины и позволяет учесть возраст, вес, коморбидность, фармакокинетические характеристики. Подобный подход особенно важен для детей и пожилых пациентов. Адаптация дозы в соответствии с фармакокинетическими характеристиками, возрастом является ключевым

способом, позволяющим достичь желаемого терапевтического эффекта и улучшить баланс между эффективностью и безопасностью. Кроме того, изменение цвета, запаха, даже конфигурации дозированных лекарственных форм способно значительно увеличить приверженность к лечению и у детей, и у пожилых пациентов. Стоит отметить, что на текущий момент подбор дозы по большей части основан на эмпирических методах, в связи с чем вероятность возникновения побочных эффектов значительно возрастает. При этом появление побочных эффектов даже стало частью терапевтического процесса [3].

Но не только для детей и пожилых людей важно адаптировать препараты под индивидуальные особенности – пациентам, вынужденным принимать одновременно 5 препаратов в день, также необходим персональный подход. Упрощение терапии, основанное на приеме фиксированной комбинации в одной таблетке, улучшает приверженность пациентов к назначенному лечению. Методом трехмерной печати возможно создать фиксированные комбинации сложного состава с оптимальным профилем высвобождения [3,4].

При производстве препаратов методом 3D-печати упрощаются и легко вводятся изменения на стадии разработки дизайна – возможно модифицировать продукт, выпустив серию под индивидуальные нужды потребителя. Также важным преимуществом технологии 3D-печати является возможность производства сложных с точки зрения высвобождения дозированных лекарственных форм. Например, возможно обеспечить точную локацию активного компонента (одного или нескольких) и вспомогательных веществ в препарате с целью модифицированного высвобождения для получения нескольких «участков» с различным составом, скоростью высвобождения и механизмом действия [5,6].

Существуют различные разновидности 3D-печати, однако в фармацевтической

технологии наиболее применимы только некоторые подходы. Например, печать на основе струйных систем: осаждение на твердой основе (DOS – drop on solid), капельное осаждение (DOD – drop on drop). Также используют селективное лазерное плавление (SLL – selective laser sintering or melting), технологию осаждения полужидкого материала (FDM – fused deposition modeling), микровпрыскивание под давлением (PAM – pressure-assisted microsyringe), стереолитографию (табл. 1) [6,7].

Необходимо отметить, что методы, представленные в табл. 1, включают такие технологические процессы, как склеивание, затвердевание, расплавление, которые протекают при определенных температурах и могут быть значительно выше режимов гранулирования, микрокапсулирования и таблетирования, используемых в классической технологии производства лекарств. Поэтому возникает вопрос о введении дополнительных требований к субстанции и определению критических точек в технологическом процессе.

Особое внимание стоит уделить тому, что первым ЛС, произведенным в коммерческих целях с помощью 3D-печати, стал противоэпилептический препарат Spritam (компания Aprelia Pharmaceuticals), содержащий леветирацетам в качестве активной субстанции. Препарат был одобрен FDA в 2015 году. При производстве «Спритама» использовался DOS-метод, который позволил добиться пористой структуры таблетки, способной в считанные секунды раствориться в полости рта. Важен тот факт, что доза леветирацетама в таблетке составляла 1000 мг и возникали технологические проблемы с производством ородисперсной формы препарата традиционным способом, так как таблетка имела большие размеры, в том числе за счет значительного количества вспомогательных веществ, и не растворялась должным образом в полости рта [3,6,8].

МЕТОДЫ ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Используемый материал	Название метода	Процессы
Печать с использованием порошков	DOS	Склеивание частиц порошка жидкостью: головка принтера выталкивает капли на твердый материал.
	SLL	Затвердевание расплавленного порошка после воздействия на него лазерного луча
Печать с использованием жидкости	DOD	Затвердевание капель: головка принтера выталкивает капли друг на друга
	Стереолитография	Затвердевание светочувствительной жидкости. Происходит перенос геометрического рисунка на светочувствительный жидкий полимер на подложке с использованием УФ-света
Печать с использованием процесса экструзии	FDM	Затвердевание расплавленного материала. Расплавленная термопластичная полимерная нить экструдирована двумя роликами через высокотемпературную форсунку, а затем затвердевает на сборочной платформе
	PAM	Экструзия вязкого полужидкого материала из шприца-экструдера для создания желаемой трехмерной формы, затвердевание

После того как первый препарат был «напечатан», исследования в данной области стали вести еще более активно. Сегодня существует большое количество разработок по печати различных препаратов (табл. 2).

На сегодняшний день большое количество исследований по производству лекарственных средств с помощью 3D-печати базируется на изучении и разработке таких препаратов на основе полимеров. Отдельно изучаются полимеры, наиболее подходящие для тех или иных методов 3D-печати лекарственных препаратов. Так, в технологии трехмерного моделирования применяется поливиниловый спирт (термолабильный синтетический полимер с высокой растворимостью в воде, низкой растворимостью в этаноле и нерастворимый во многих

органических растворителях), полилактид, поликапролактон и др. [3]. Однако существуют исследования, где также изучается «печать» лекарственных форм на основе липидов, например, представляющих собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств [10].

Одним из современных технологических приемов, применяемых в фармацевтической промышленности, также является использование сверхкритической жидкости на различных стадиях производства. Сверхкритическим растворителем называют такое состояние вещества, при котором его температура и давление превышают критические параметры. В критической точке жидкая и газовая фазы становятся неразличимы. К сверхкритическим растворителям относятся: диоксид углерода,

Таблица 2

НЕКОТОРЫЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА 3D-ПРИНТЕРЕ

Тип 3D-печати	Лекарственная форма	Активная субстанция/ вспомогательный полимер	Автор
Стереолитография	Гидрогель	Ибупрофен, рибофлавин, ПЭГ, диакрилат	Martinez et al.
FDM	Таблетки	Фелодипин, ПЭГ, Твин 80, эудрагит ЕРО	Alhijaj et al.
УФ струйная печать	Таблетки	Ропинерол, ПЭГДА	Clark et al.
РАМ в комбинации с УФ-сшивкой	Таблетки	Преднизолон, полидиметилси- локсан	Hollander et al.
FDM	Таблетки	Галоперидол	Solanki et al.
FDM и экструзия горячего расплава	Таблетки	Домперидон, гидроксипропил- целлюлоза	Chai et al.
FDM	Таблетки	Гидрохлоротиазид	Sadia et al.
FDM и экструзия горячего расплава	Суппозитории	Индометацин, кополимеры этиленвинилацетата	Genina et al.
FDM	Таблетки	Нитрофурантоин, полилактид, ГПМЦ	Boetker et al.

* ПЭГ – полиэтиленгликоль, ПЭГДА – полиэтиленгликольдиакрилат, ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза

н-пентан, этанол, вода и др. [11]. С помощью сверхкритических флюидов в фармацевтической промышленности получают нано- и микрочастицы – носители лекарственных субстанций и системы для пролонгированного высвобождения лекарств [12].

Сверхкритические флюиды также активно используются для микронизации субстанций. Одним из методов микронизации при производстве фармпрепаратов является RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions): раствор вещества в сверхкритическом флюиде расплывается через насадку. При снижении давления растворитель переходит в газообразное состояние, а растворенное вещество осаждается

в виде мелкодисперсного порошка. Использование сверхкритических флюидов предоставляет возможности для создания водорастворимых, жирорастворимых веществ, а также полимеров. С помощью изменения температуры, давления и конфигурации диспергирующей насадки можно получить порошки с заданным размером частиц [13]. Кроме того, технология сверхкритической жидкости представляет собой альтернативный подход для повышения растворимости нерастворимых в воде веществ [11].

Наряду с этим в последние годы внимание научного сообщества направлено на использование биodeградируемых растворителей.

К ним можно отнести глубокие эвтектические растворители (DES), представляющие собой смесь твердых соединений, таких как хлорид холина и сахар, температура плавления которой значительно ниже, чем отдельных компонентов [14]. Они характеризуются образованием сильных водородных связей и из-за чрезвычайно низкого давления паров широко используются в химии полимеров и синтетической органической химии, а также для извлечения биологически активных веществ [15,16].

Так, например, при использовании смеси «мочевина – холина хлорид» и «холина хлорид – малоновая кислота» растворимость плохо растворимых молекул, таких как бензойная кислота, гризеофульфин, даназол и итраконазол, в DES в 5–22000 раз выше, чем в воде [17].

Также стоит отметить компьютерное моделирование как один из современных методов, который активно используется в различных отраслях. Компьютерное моделирование (англ. computational simulation) – это построение с помощью компьютеров и компьютерных устройств символьных и физических моделей объектов, изучаемых в науке, создаваемых в технике, медицине, искусстве и др. областях деятельности людей [18].

В настоящее время компьютерное моделирование используется для прогнозирования физиологической активности, совместимости ЛВ и вспомогательных веществ, установления зависимости между структурой и свойствами веществ. Важными достоинствами компьютерного моделирования, обуславливающими рациональность его использования учеными, являются возможность его многократного повторения необходимое количество раз, возможность смоделировать такие параметры эксперимента, которые нельзя создать в лабораторных условиях, возможность исследования быстротекущих процессов, безопасность виртуального исследования, исключая нанесение вреда человеку и окружающей

среде, значительная экономия и экономическая выгода по сравнению с экспериментами *in vivo* и *in vitro*. Кроме того, с помощью метода математического моделирования ученые проводят изучение функционирования в нормальных и патологических состояниях различных органов человека. Так, в 2016 году исследователи из Йоркского университета впервые создали трехмерную модель сердечной ткани, которая способна пульсировать подобно настоящему сердцу. Ученые смогли включить в эту виртуальную модель три вида тканей. Данную трехмерную модель можно использовать для предсказания токсического влияния исследуемых лекарственных препаратов на сердце или же для изучения проблем, возникающих при трансплантации сердечных тканей [19,20].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день в мировой практике новые технологии активно внедряются в фармацевтическую промышленность, ускоряя и совершенствуя процесс производства и конечный продукт, а также внедряя принципы персонализированной медицины, что в будущем может сделать производство препаратов более доступным и адаптированным к конкретному пациенту. В этой связи, анализируя тему возможностей внедрения 3D-принтеров в бытовое использование, гуманитарные науки сталкиваются с вопросом «Можно ли доверять потребителям средство производства неограниченного круга вещей?». Производство и распространение фармацевтических препаратов, в особенности наркотических и сильнодействующих, без сомнения, должны подчиняться строгому контролю, а значит, внедрение новых технологий, таких как трехмерная печать, в будущем должно быть тщательно проработано и регламентировано [1].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Летунова О.В., Ермиенко Н.А., Ермиенко И.Ю., Шерстюков В.Г. Аддитивные технологии и их влияние на рынок персонализированных товаров // Сборник статей международной научно-практической конференции «Экономика, управление, право: актуальные вопросы и векторы развития». – Петрозаводск, 2019. – С. 109–113.
2. Яковлева Д.В., Верхотурова Е.В. Технологии 3D-печати в производстве фармацевтических препаратов // Сборник научных трудов под общей редакцией Е.Г. Приваловой «Инновационные технологии в фармацевции». – Иркутск, 2019. – С. 401–404.
3. Konta A.A., García-Piña M., Serrano D.R. Personalised 3D-Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? // *Bioengineering*. – 2017. – №4. – Vol. 79.
4. Nishimura R., Kato H., Kisanuki K., Oh A., Onishi Y., Guelfucci F., Shimasaki Y. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes // *Current Medical Research and Opinion*. – 2019. – №5. – Vol. 35.
5. Hsiao W.K., Lorber B., Reitsamer H., Khinast J. 3D-printing of oral drugs: a new reality or hype? // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2018. – №1 (15). – P. 1–4.
6. Jamróz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. 3D-Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges // *Pharm. Res.* – 2018. – №9. – Vol. 35. – P. 176.
7. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3 (24). – С. 10–19.
8. Norman J., Madurawe R.D., Moore C.M. V., Khan A., Khairuzzaman A.K. M. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – V. 108. – P. 39–50.
9. Diogo J H. 3D-Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems // *Arc.Org. Inorg. Chem. Sci.* – 2018. – №2. – Vol. 1.
10. Vithani K., Goyanes A., Jannin V. et al. A Proof of Concept for 3D-Printing of Solid Lipid-Based Formulations of Poorly Water-Soluble Drugs to Control Formulation Dispersion Kinetics // *Pharm. Res.* – 2019. – №7. – Vol. 36. – P. 102.
11. Kaur T., Sharma P., Kumar S. Supercritical fluid technology: an innovative approach used to enhance solubility of water insoluble drugs // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2017. – №7 (5). – P. 22–26.
12. Богородский С.Э., Кротова Л.И., Минаева С.А., Мишаков Г.В., Попов В.К., Басок Ю.Б., Севастьянова В.И. Сверхкритическая флюидная микронизация и инкапсуляция ибупрофена в микрочастицы алифатических полиэфиров // Перспективные материалы. – 2013. – №1. – С. 23–32.
13. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Поляков В.С. Развитие технологий, основанных на использовании сверхкритических флюидов // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2006. – №1. – Т. 1. – С. 27–51.
14. Abbott A.P. et al. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. №29. – V.126. – P. 9142–9147.
15. Dai Y. et al. Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Natural Products Research: Mixtures of Solids as Extraction Solvents // *Journal of Natural Products*. – 2013. – №11. – Vol. 76. – P. 2162–2173.
16. Tang B., Zhang H., Row K.H. Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples // *Journal of Separation*

- Science*. – 2015. – №6. – Vol. 38. – P. 1053–1064.
17. Morrison H.G., Sun C.C., Neervannan S. *Characterization of thermal behavior of deep eutectic solvents and their potential as drug solubilization vehicles* // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – №1. – Vol. 378. – P. 136–139.
18. URL: https://bigenc.ru/technology_and_technique/text/4010577 (дата обращения 03.06.2020).
19. Лосенкова С.О., Погребняк А.В., Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии // *Фармация и фармакология*. – 2014. – №6 (7). – С. 105–113.
20. Чиряпкин А.С., Глушко А.А. Математическое моделирование в области медицины и фармации // *Ростовский научный журнал*. – 2019. – №3. – С. 343–351.

MODERN TECHNOLOGIES IN PHARMACEUTICS

A.V. Anuchina¹, M.A. Djavakhyan²

¹ Faculty of Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

Modern technologies are being introduced into different spheres of human activity. There is the review of new approaches to creation of drugs. Advantages of introduction of additive technologies and the role of additive technologies for personalized medicine and for creation of dosage forms with active ingredients optimal release. Besides there are the sphere of supercritical fluid application during drugs manufacture and the place of computer modeling description in this article.

Keywords: modern technologies, pharmacy, three-dimension printing