

УДК 678+681.625.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.92.41.001>

## ТРЕХМЕРНАЯ АДДИТИВНАЯ ПЕЧАТЬ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**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](mailto:sergey-tishkov@yandex.ru)

**А.А. Иванов**, инженер первой категории ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

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

---

Аддитивные технологии (трехмерная печать) – сегодня наиболее развивающееся направление в различных сферах и отраслях. В фармацевтической отрасли этот вид производства тесно связан с концепцией персонализированной медицины, где на основании личных данных пациента создается лекарственная форма с индивидуальными характеристиками. В обзоре представлен ряд технологий трехмерной печати с классификацией по физическому принципу работы различных видов 3D-принтеров. Описаны принцип действия, характеристики, преимущества и недостатки таких видов 3D-печати, как экструзионная печать, порошковая печать (TheriForm™) и стереолитография. Продемонстрированы особенности применения трехмерной печати в таких лекарственных формах, как имплантаты, таблетки и трансдермальные системы доставки (пластыри с микроглами). Сделан вывод о приемлемости трехмерной печати в фармацевтической технологии, показаны перспективы развития, необходимые условия для формирования нормативной базы и внедрения принципов аддитивного производства лекарственных форм в повседневную практику.

**Ключевые слова:** 3D-печать, аддитивная печать, лекарственные формы, принтеры

В настоящее время развитие фармацевтической технологии происходит по нескольким направлениям, одним из которых является производство персонализированных лекарственных форм (ЛФ). Данное направление связано с потребностью в индивидуальной фармакотерапии для пациентов, принимающих лекарственные средства (ЛС), имеющие узкое терапевтическое окно, а также фармацевтические субстанции (ФС), обладающие доказанной прямой пропорциональной зависимостью «доза – эффект» [2]. В связи с развитием представленного направления необходимо создать универсальный технологический механизм производства лекарственных препаратов (ЛП) в индивидуальной дозировке, соответствующей метаболизму, возрасту, генетическим особенностям пациента. 3D-печать, или по-другому аддитивная печать, позволяет производить индивидуальные ЛС для пациентов в широких диапазонах дозировок, форм и размеров, поэтому она является основной технологией создания персонализированных ЛФ.

Трехмерная печать представляет собой форму аддитивного производства, в которой объект создается путем последовательного послойного осаждения или связывания материалов [1,3]. Применение аддитивных технологий в области разработки ЛФ исследовано и реализовано в виде 3D-напечатанной ородиспергируемой таблетки Spritam® (levetiracetam, США), которая прошла регистрацию и поступила в продажу в 2016 г.

Преимущества использования аддитивных методов для разработки и производства ЛП включают в себя возможность точного контроля пространственного распределения ФС в ЛФ, создания разнообразных и сложных геометрических форм ЛП, контроля дозирования минимального количества ЛС, уменьшения количества отходов.

**Цель** обзора – выделить методы 3D-печати, которые разрабатываются для изготовления ЛФ, а также показать преимущества изготовления индивидуализированных ЛФ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ 3D-ПЕЧАТИ

Для промышленного изготовления трехмерных структур разработано большое количество технологий, однако для фармацевтической 3D-печати применяется несколько основных методов. Используемые технологии можно классифицировать (рис. 1) на основании возникновения и протекания основных физических процессов: экструзионные (плавление нити), капельные (с использованием связующих растворов) и лазерные системы (спекание/отверждение) [22].

Каждый метод отличается структурой напечатанного объекта и использованием материала для 3D-печати. Кроме того, каждый из них показывает определенные характеристики процесса, предпочтительные для различных ФС. Преимущества и недостатки, связанные с каждым из существующих подходов, могут быть продемонстрированы путем сравнения

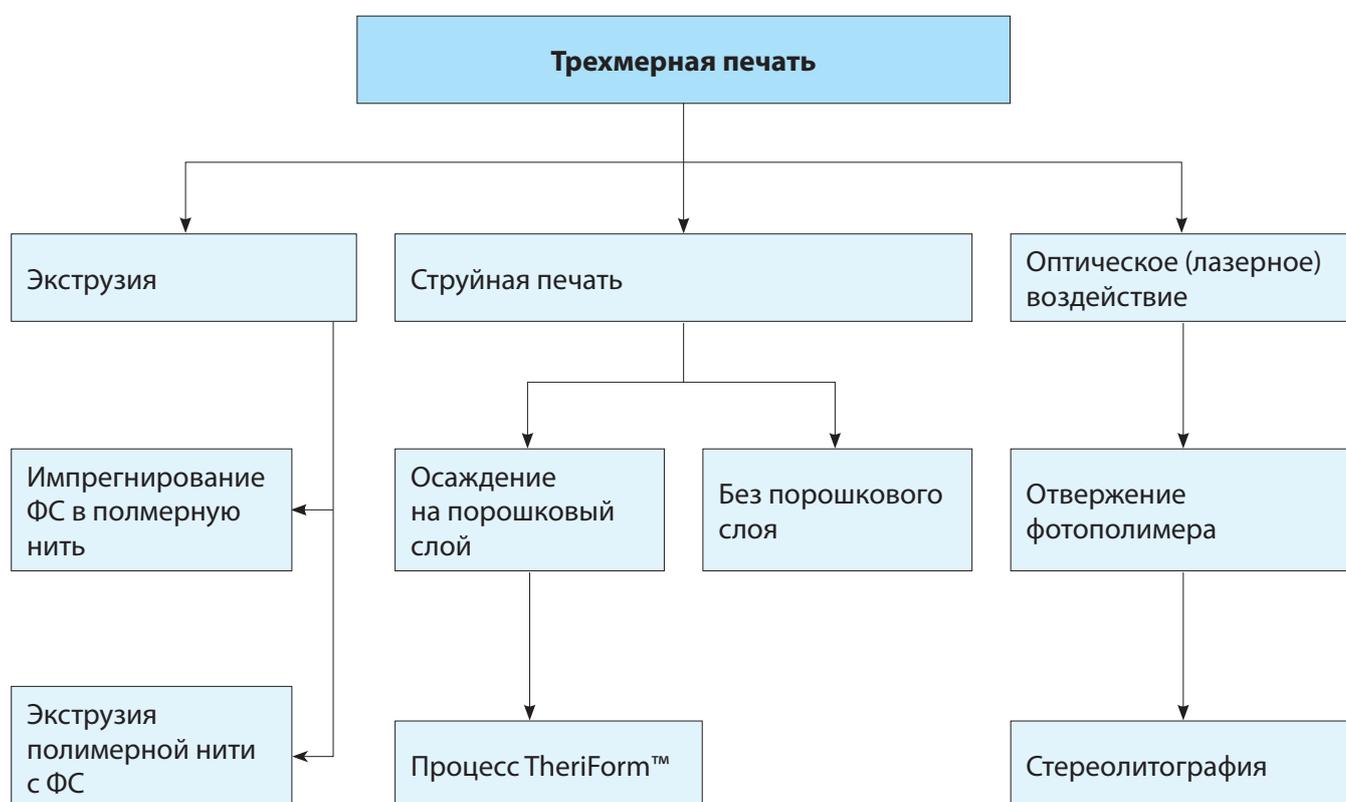


РИС. 1. Классификация методов 3D-печати

точности размеров, механических свойств, шероховатости поверхности, скорости сборки и стоимости материалов на нескольких платформах 3D-печати [5].

### ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСТРУЗИОННОЙ ПЕЧАТИ

3D-печать экструзией полимерной нити – это технология осаждения полужидкого материала, известная под торговой маркой Fused Deposition Modeling™ (FDM) [6]. В системах экструзионной печати используются твердые нити, нагревающиеся выше температуры плавления материала, а затем экструдат непрерывным потоком осаждается послойным наложением с помощью подвижной головки наведения. После осаждения одного слоя в плоскости XY платформа (ось Z) опускается и процедура повторяется. Представленный процесс продолжается до завершения создания ЛФ. Во время термического плавления

материал связывается с нижележащим слоем и затвердевает, образуя прочное соединение двух слоев (рис. 2).

Для улучшения межслойного соединения весь процесс выполняется в закрытой камере, поддерживающей постоянную температуру [7].

В экструзионных 3D-устройствах имеется возможность разместить несколько печатающих головок для использования различных вспомогательных веществ (ВВ) и ФС в одной 3D-печатной ЛФ. При необходимости вторая печатающая головка используется для обеспечения временной поддерживающей подложки при изготовлении сложных конструкций с выступом, смещением или полостью.

Метод экструзионной печати позволяет изготавливать структуры с контролируемым размером пор и пористостью путем изменения величины осаждения материала, расстояния между нитями и интервала высоты. Наиболее важными критериями выбора материала для экструзионной печати являются характеристики теплопередачи и реология, поэтому

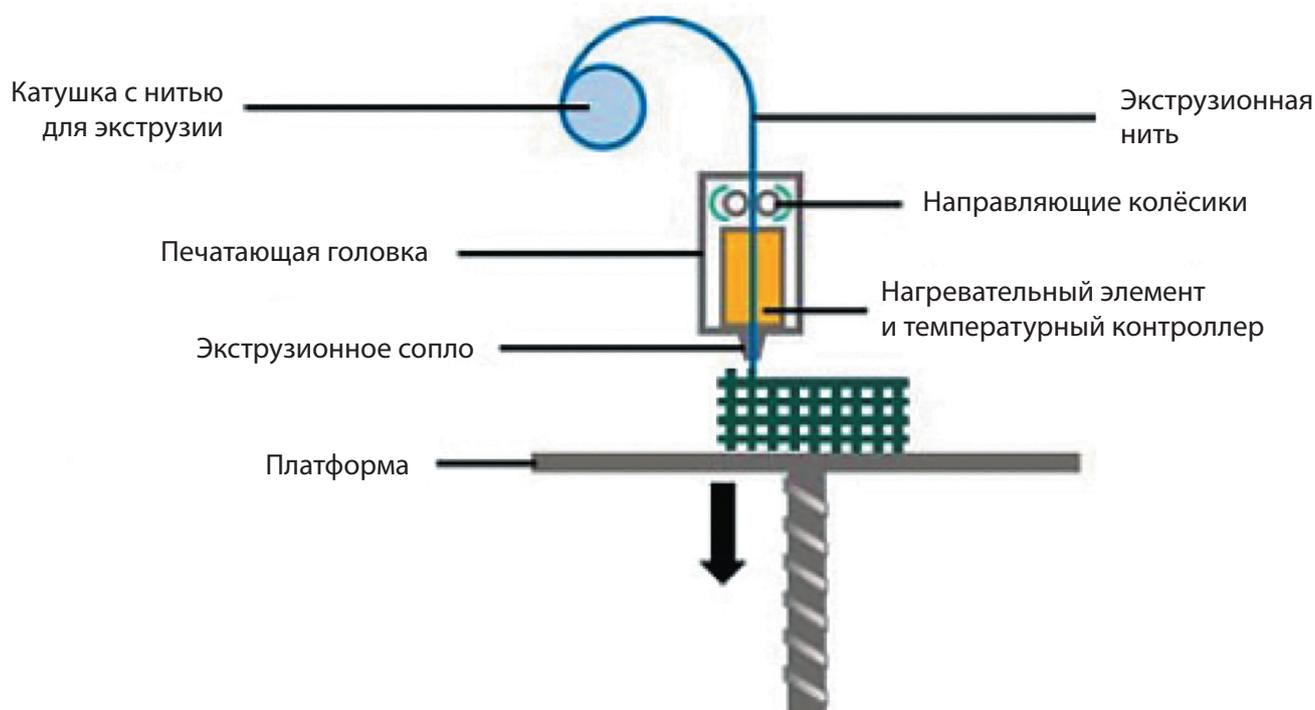


РИС. 2. Схема процесса экструзионной 3D-печати

данный метод требует определенных полимеров в качестве нитей.

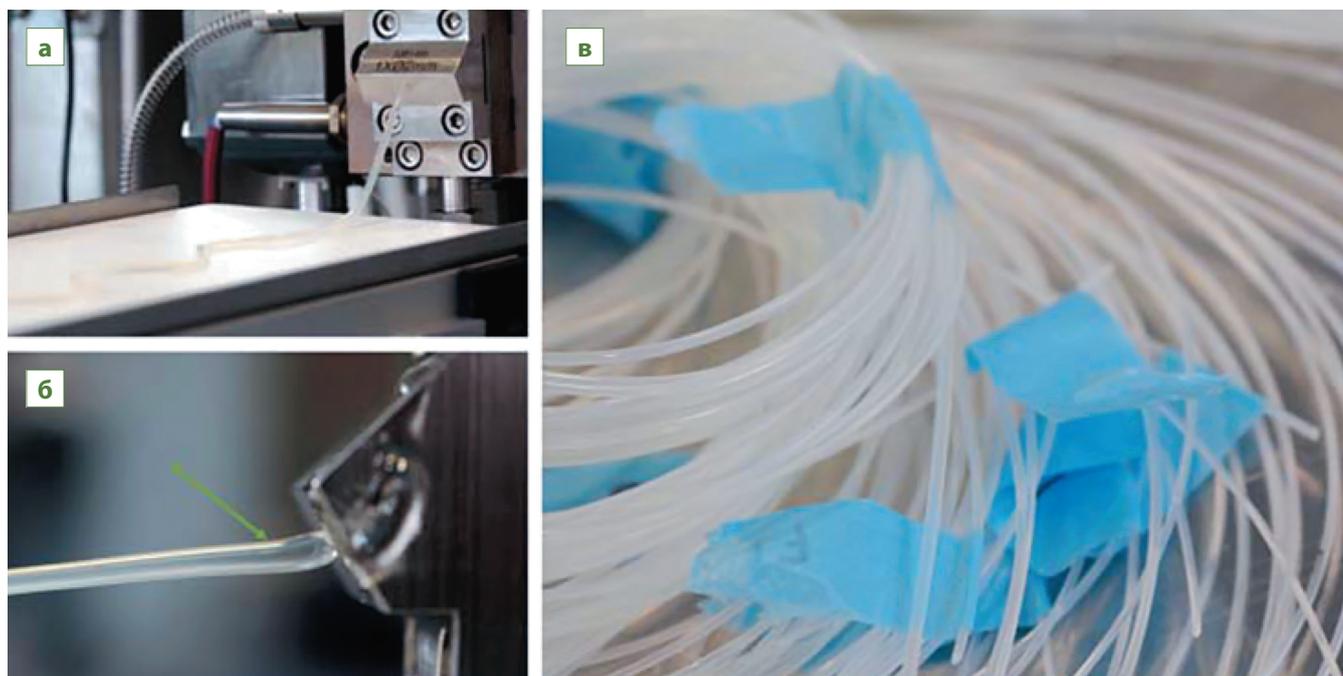
Основным преимуществом экструзионной печати является то, что полимерные нити изготавливают с заданными характеристиками методом экструзии горячего расплава. Процесс экструзионной печати обычно требует жестких спецификаций для нитей, в качестве примера можно привести требования к изготовлению нитей из гидроксипропилцеллюлозы (Klucel™ LF, Ashland): получение однородных нитей с минимальной длиной 25 см, круглого поперечного сечения и одинакового диаметра ( $1,75 \pm 0,05$  мм). Меньший диаметр нити приводит к образованию пузырьков воздуха внутри 3D-печатной ЛФ, а слишком большой – к засорению наконечника [4,12]. Диаметр экструдированных нитей зависит не только от диаметра экструзионной головки, но также от процесса релаксации напряжения (набухания) полимера и скорости конвейерной ленты (рис. 3). Несмотря на значение диаметра и дисперсии нити по длине, постоянство диаметра является более важным фактором,

чем точное достижение данного показателя, равного 1,75 мм.

Подходящие полимерные материалы для экструзионного принтера являются термопластичными и расплавляются при достаточно низких температурах нагрева (обычно ниже  $250^\circ\text{C}$ ). Они обладают быстрым затвердеванием благодаря высокой температуре стеклования и хорошо сохраняют свою форму.

Несмотря на влияние, оказываемое технологическим процессом на физико-химические свойства полимера, основные параметры остаются неизменными и зависят от природы сырья, используемого в экструзии. Существуют различные технологические параметры обработки материалов, такие как толщина слоя, ориентация сборки, угол растровой проекции 3D-объекта, ширина раstra, существенно влияющие на механические свойства и характеристики полимерной нити [12]. В табл. 1 приведены переменные, оказывающие воздействие на 3D-печатные ЛФ.

В качестве исходного материала для создания полимерных нитей в экструзионной



**РИС. 3:** а – экструзия горячего расплава нитей гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ);  
б – полимерная релаксация (набухание) ГПЦ после выхода из экструзионной головки;  
в – нити ГПЦ различного диаметра ( $< 1,8$  мм)

### ПЕРЕМЕННЫЕ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3D-ПЕЧАТНЫХ ЛФ

Параметры процесса	Параметры оборудования	Свойства вспомогательных веществ
Ориентация ЛФ при сборке	Модель принтера	Реологические свойства
Толщина слоя		Плотность необработанного материала
Растровый угол проекции объекта		
Ширина растра проекции	Тип процесса	Температурные свойства полимеров и других материалов
Зазор между растрами проекции		
Проекция заполнения	Диаметр экструзионного сопла	Состав, растворимость и концентрация компонентов
Скорость заполнения материала; количество материала		
Температура экструзии	Программное обеспечение	Диаметр нитей для экструзии
Температура в камере		
Условия окружающей среды (влажность и др.)		Равномерность диаметра нити

3D-печати первоначально использовали акрилонитрил-бутадиен-стирол, а затем такие полимеры и их смеси, как: поликарбонат, полипропилен, полифенилсульфон, полигликолевая кислота, поли (L-молочная – L-глутаминовая кислота), поликапролактон, полидиоксанон [10].

Основные преимущества процесса экструзионной 3D-печати состоят в том, что для него не требуются токсичные или органические растворители, а использование полимерных нитей обеспечивает непрерывное низкозатратное производство с высокой гибкостью (вариабельностью) обработки материалов. Несмотря на эти преимущества, процесс экструзионной печати ограничивается термолабильностью ФС и ВВ нитей, используемых для экструзии и подачи их через ролики и сопло. Также отмечаются сложности в калибровке подачи экструзионной нити при замене полимерного материала. Кроме того, ЛФ,

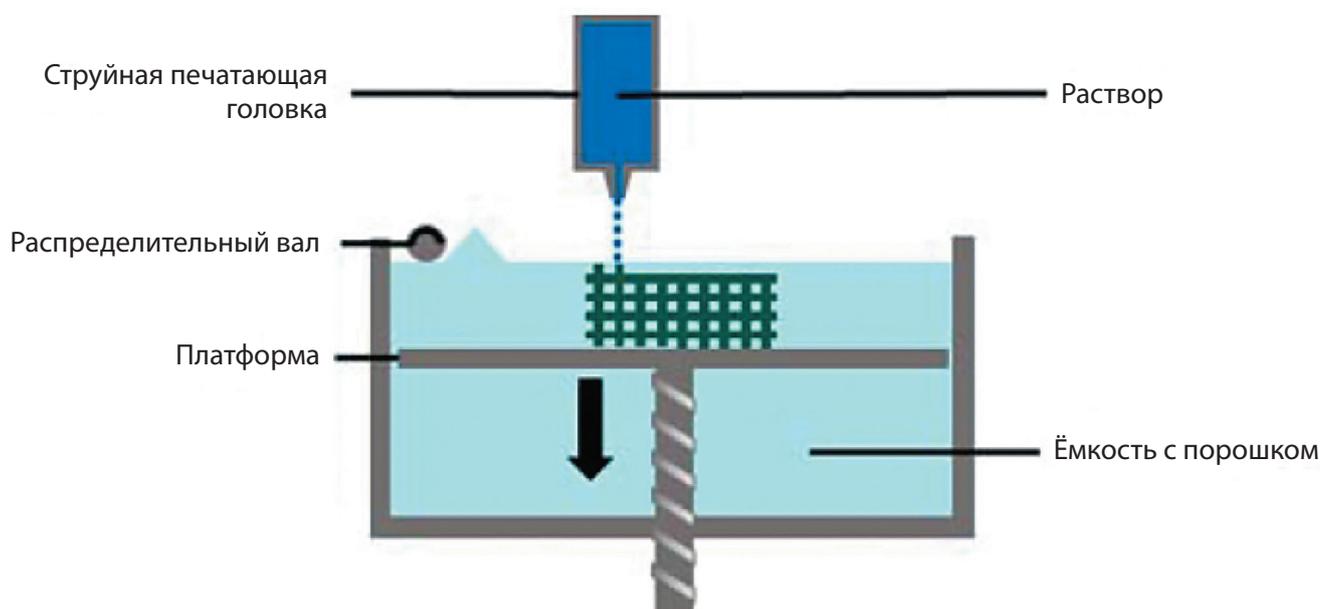
изготовленные методом экструзионной печати, из-за разнообразия взаимодействующих технологических параметров процесса показывают меньшую точность в размерах по сравнению с другими методами аддитивного производства.

### ПОРОШКОВАЯ ПЕЧАТЬ – НАНЕСЕНИЕ КАПЕЛЬ НА ПОРОШОК (THERIFORM™)

Порошковая печать под коммерческим названием TheriForm™ разработана в Массачусетском технологическом институте [11]. Особенность технологии заключается в использовании жидкого связующего, доставляемого струйной печатающей головкой, для послойного создания объектов из порошка. Процесс начинается с равномерного распределения слоя порошка на рабочей

пластине (слой состоит из порошка с размером частиц в диапазоне 50–100 мкм и обычно имеет толщину 200 мкм) [13]. Затем струйная печатающая головка осаждает капли раствора жидкого связующего на поверхность порошка. Двумерное сечение слоя увлажненного порошка скрепляется раствором связующего в требуемой форме. Далее опорная платформа опускается на глубину следующего слоя и очередной ровный слой порошка распределяется по поверхности для печати нового поперечного сечения. Процесс продолжается до тех пор, пока весь объект не будет выполнен в необходимой форме в порошковом слое. Нависающие структуры и поры внутри ЛФ поддерживаются несвязанным порошком во время процесса печати. После завершения процесса объект освобождается от окружающего несвязанного порошка, удаляемого в том числе из полостей и пор готовой структуры. Данный способ 3D-печати имеет тенденцию к образованию пористых структур, что может потребовать дополнительной обработки для придания требуемой механической прочности. Процесс порошковой печати проиллюстрирован на рис. 4.

Для порошковой печати характерно использование струйных головок для распределения связующего вещества, которые имеют классификацию по принципу выброса капель связующего. Устройства струйной печати в основном делятся на две группы: непрерывная струйная печать и печать по требованию. Процесс непрерывной струйной печати создает непрерывный поток заряженных капель, которые направляются электростатическими пластинами в слой порошка или отклоняются в линию рециркуляции отходов. При печати по требованию капли жидкого связующего распределяются только тогда, когда того требует процесс, что представляется более экономичным. К тому же этот способ более точен, чем непрерывная струйная печать, поскольку имеется возможность контролировать объем капель в диапазоне 1–300 мкл при частотах их высвобождения до 10 000 Гц [14]. Производство капель в печатающих головках по требованию достигается с помощью термического или пьезоэлектрического метода. Термопечатающие головки состоят из тонкопленочного резистора, нагревающегося при подаче электрического импульса. Формируется пузырь перегретого пара,



**РИС. 4.** Схематическая иллюстрация порошковой 3D-печати

который расширяется и выбрасывает каплю из сопла для печати. Последующий коллапс пузырька создает частичный вакуум, в который втягивается свежий раствор связующего [17]. На поверхности резистора могут быть достигнуты температуры до 300°C, но время воздействия составляет всего несколько миллисекунд. При этом нагревается только небольшая часть жидкости, примерно 0,5% от объема, что сводит к минимуму потенциальное деструктивное влияние на термолабильные компоненты [16]. Образование капель в пьезоэлектрической печатающей головке является результатом волн давления, индуцируемых деформацией пьезоэлектрического преобразователя. Затем резервуар для жидкости заполняется, когда пьезоэлектрический материал восстанавливает свою первоначальную форму. В отличие от термоструйных печатающих головок пьезоэлектрический процесс является термически постоянным и может осуществляться при любых температурах.

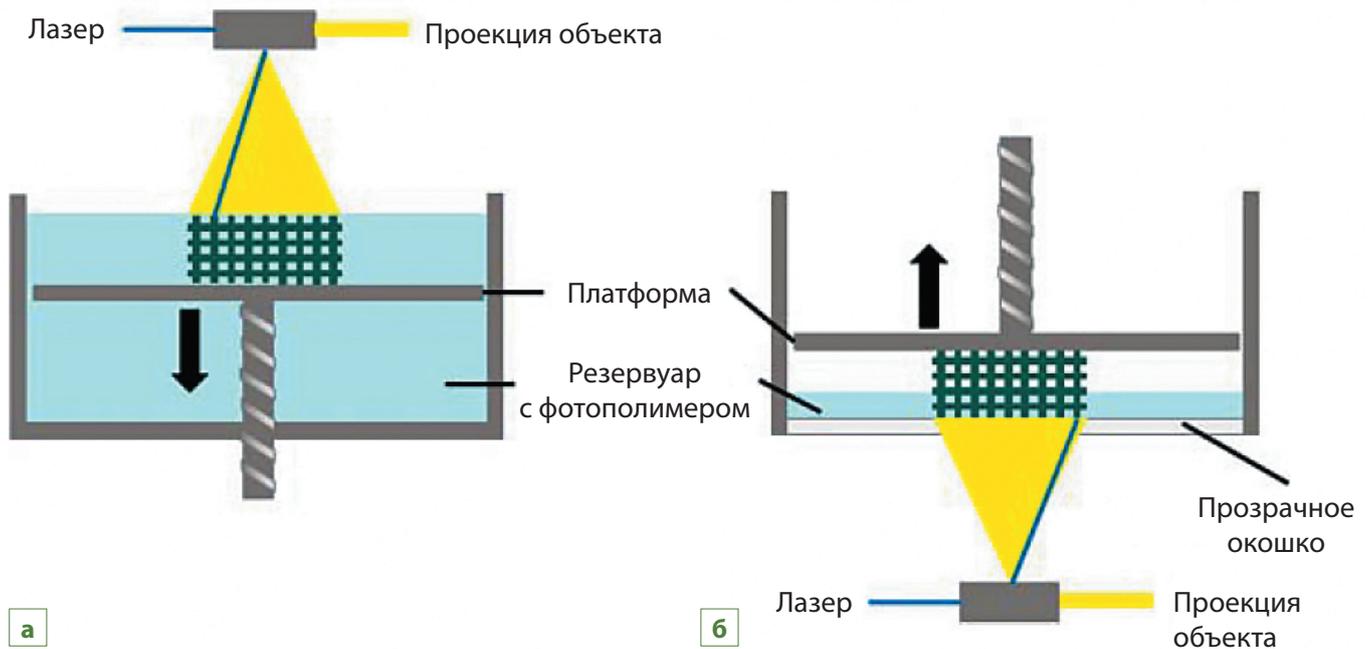
В качестве порошкообразного слоя в таких системах могут использоваться ВВ фармацевтического качества, обладающие достаточной сыпучестью для равномерного распределения по толщине, необходимой для каждого слоя. Они также должны легко удаляться из полостей и пор готового объекта. В процессе печати используют комбинации порошкообразных ВВ со связующим, обладающим достаточно низкой вязкостью для образования капель, но при этом образующим прочные связи в ЛФ. Для эффективного и равномерного вытекания капель из печатающих головок вязкость раствора связующего должна находиться в диапазоне 5–20 Па, а поверхностное натяжение – в диапазоне 35–40 мДж-1. Ряд синтетических полимеров, в том числе поликапролактон, поли (молочная кислота – ко-гликолид) и полимолочная кислота, использовались со связующими на основе органических растворителей. Природные

полимеры, такие как крахмал, декстран и желатин, использовались в сочетании с водой в качестве связующего вещества. Существует также возможность включения дополнительных ВВ в порошковый слой или раствор связующего для расширения универсальности процесса порошковой печати.

### СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКАЯ (ЛАЗЕРНАЯ) ПЕЧАТЬ – СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОТОПОЛИМЕРОВ

Стереолитография – это устоявшаяся технология 3D-печати, использующая УФ или видимый свет для затвердевания жидких фотополимерных смол. Объекты создаются путем последовательного освещения и отверждения тонких слоев фотополимеров с помощью лазерного луча либо за счет проецирования рисунка с цифрового проектора. Объект может быть построен сверху вниз путем высвечивания рисунка на верхнем слое поверхности ванны с полимерной смолой. Как только слой завершен, платформа опускается чуть глубже и лезвие проходит по поверхности, чтобы нанести очередной слой фотополимера. Новый слой фотополимера затем подсвечивается рисунком следующего слоя. Однако объект можно построить и снизу вверх. В этом случае смолу помещают в ванну, изготовленную из прозрачного для ультрафиолетового излучения материала, такого как полиэтилентерефталат (ПЭТ) [14]. Рисунок слоя высвечивается через прозрачное окно на нижнюю поверхность смолы. Затвердевший слой затем поднимается вверх на одну толщину слоя, жидкая смола заполняет пространство под твердым слоем и освещается лучом для образования следующего слоя. Схематическое представление этих двух подходов показано на рис. 5.

В обоих случаях глубина отверждения каждого слоя немного больше, чем шаговое



**РИС. 5.** Схематическое изображение процесса стереолитографии: а – нисходящий процесс; б – восходящий процесс

движение платформы в вертикальном направлении. Непрореагировавшие функциональные группы в твердом слое могут затем полимеризоваться в новом слое, обеспечивая тем самым хорошее сцепление между каждым слоем объекта 3D-печати. В конце процесса, когда все слои завершены, избыток смолы сливают и смывают. Готовый объект часто подвергают заключительной стадии отверждения с использованием ультрафиолетового излучения, чтобы обеспечить полное превращение непрореагировавших функциональных групп в полимере.

Преимущества приготовления ЛФ методом стереолитографии: высокая точность построения объекта, легкость и скорость 3D-печати. Однако существуют и ограничения представленного метода, заключающиеся в малом количестве биосовместимых фотополимеров и воздействии физических процессов на ФС. Для стереолитографии используются поли (пропиленфумарат), поли (капролактон-триметиленкарбонат), поли (D, L-молочная кислота), поликапролактид

и полиэтиленгликоль. Также сложность представляет включение более чем одного полимера в ЛФ для создания модифицированного высвобождения [19].

### ПРИМЕНЕНИЕ 3D-ПЕЧАТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ. 3D-ПЕЧАТЬ ИМПЛАНТАТОВ

Первыми ЛФ, произведенными на 3D-принтере после патентования и публикации устройства струйной печати на основе порошка, были биоразлагаемые имплантаты. Исследователи из Массачусетского технологического института использовали полиэтиленоксид в качестве полимерной матрицы и поликапролактон в качестве компонента, ограничивающего скорость высвобождения, и подготовили различные системы с желтыми красителями метиленового синего и ализаринового ряда в качестве заменителей ФС. Исследования показали способность к точному размещению небольших объемов капель

раствора красителя и возможность создания микроструктуры с контролируемой толщиной стенки в зависимости от скорости осаждения связующего и скорости печати. Также трехмерная печать показала возможность контроля над геометрией, площадью поверхности, пространственным осаждением и другими технологическими параметрами, влияющими на кинетику высвобождения ЛС. Данные исследования продемонстрировали, что 3D-отпечатанные имплантаты показывают более контролируемое высвобождение нулевого порядка, чем обычные технологии изготовления имплантатов, такие как прессование или литье под давлением [18].

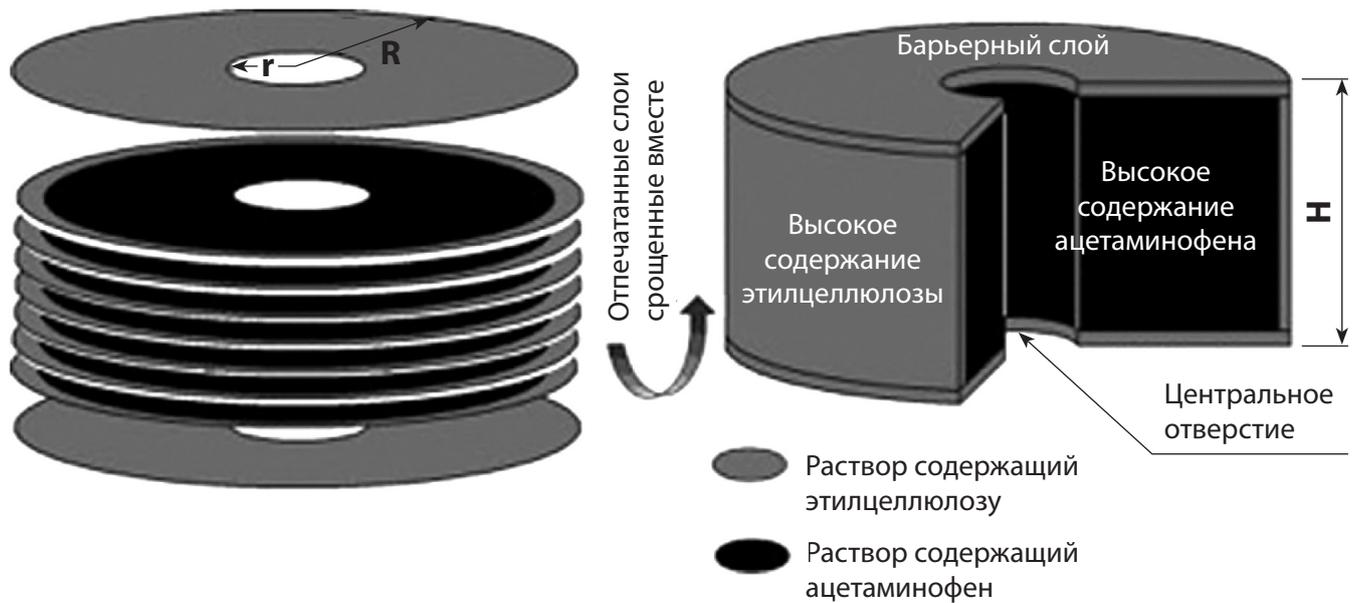
В 2007 г. Хуан и др. изготовили монолитные имплантаты левофлоксацина для сравнения с прессованными имплантатами, а также имплантаты со сложной структурой для немедленного и двойного пульсирующего высвобождения. 3D-печатные имплантаты показали более пористую структуру, чем полученные прессованием, и часть имплантата, предназначенная для немедленного высвобождения ФС, показала сравнительно быстрое и немного более полное высвобождение, чем прессованная ЛФ. Имплантаты, напечатанные с внутренним резервуаром для ФС, внутренними и внешними слоями ЛФ, могли, соответственно, показывать немедленное и пульсирующее высвобождение ЛС. В показанном исследовании имплантаты достигали немедленного высвобождения до 400 мг ФС и стационарного высвобождения 120 мг или менее в течение 90 дней. Позже эта же группа исследователей разработала имплантаты с пульсирующим высвобождением для доставки двух ФС, левофлоксацина и рифампицина, с немедленным высвобождением левофлоксацина на 1-й день и замедленным высвобождением внутреннего резервуара рифампицина на 8-й день с пролонгированным высвобождением обоих ФС до 6 недель. Данная работа продемонстрировала возможности создания

методом 3D-печати комбинированных имплантатов с различными видами высвобождения [19].

### 3D-ПЕЧАТЬ ТАБЛЕТОК

Наиболее ранние работы по получению 3D-печатных таблеток проведены с использованием трехмерной печати порошкового слоя. В Массачусетском технологическом институте осуществлены исследования по получению таблеток, демонстрирующих сопоставимую твердость и истираемость прессованным ЛФ, путем увеличения концентраций полимера/связующего, однако трехмерная струйная печать, как правило, давала более пористые и рыхлые таблетки. Повышенная пористость 3D-печатных ЛФ объясняется неполным взаимодействием раствора связующего с порошковым слоем, что приводит к появлению областей несвязанных частиц. Фармацевтическая компания Aprelia Pharmaceuticals воспользовалась повышенной пористостью получаемых ЛФ для выпуска таблеток, диспергируемых в полости рта. Они создали запатентованную технологию ZipDose® на основе трехмерной печати порошкового слоя, которая дает возможность дозировать ФС в таблетке до 1000 мг. По представленной технологии на рынок выпущен ЛП Spritam® (леветирацетам) для лечения эпилепсии [20].

Несмотря на имеющиеся примеры применения 3D-печати в технологии изготовления таблеток, диспергируемых в полости рта, основной потенциал данного метода кроется в создании комбинированных ЛФ с модифицированным высвобождением. С помощью технологии трехмерной печати возможно производить таблетки с компонентами немедленного, пролонгированного, замедленного и пульсирующего высвобождения в одной ЛФ путем нанесения различных слоев или секций, содержащих одну или несколько ФС. К тому же



**РИС. 6.** Плоскоцилиндрическая таблетка с concentрическим круглым отверстием для высвобождения с кинетикой нулевого порядка

возможно использовать преимущества создания таблеток, имеющих различные геометрические формы и, соответственно, высвобождение. Например, в некоторых исследованиях для создания определенного профиля высвобождения таблетки изготавливали в плоскоцилиндрической форме с concentрическим круглым отверстием внутри, как показано на рис. 6.

В представленной структуре таблетки верхний и нижний слои, а также боковые поверхности содержали этилцеллюлозу для получения непроницаемых барьеров, внутренняя же сердцевина изготовлена с использованием ФС ацетаминофена и связующего, состоящего из 2% этилцеллюлозы и создающего более медленную скорость высвобождения с внешней поверхности. Трехмерная струйная печать позволяет изготавливать очень тонкие функциональные барьерные слои сверху и снизу, а также внешнюю поверхность, содержащую этилцеллюлозу или другие ВВ. Теоретически данная технология позволила создать ЛФ с кинетикой высвобождения нулевого порядка, поскольку площадь поверхности, через которую проходила ФС, практически не изменялась.

Экструзионную печать как метод изготовления таблеток часто применяют, используя ПВА-волокна в качестве нити. Известны разработки с импрегнированными растворами аминсалицилатов в нити ПВА. При этом использовались неводные (этанольные) растворители, поскольку ПВА растворим в водных растворах. Растворимость ФС в растворителе влияла на конечное включение ЛС в нити ПВА. Так, 4-аминсалицилаты с меньшей растворимостью импрегнировались в нить в 0,06% концентрации, а 5-аминсалицилаты с большей растворимостью – соответственно, в концентрации 0,25%. Представленный процесс использовали с преднизолоном, который продемонстрировал высокую термическую стабильность: удалось успешно изготовить таблетки с содержанием ФС 88,7–107% от теоретического [11].

Включение ФС в нить для экструзионной печати возможно также на стадии экструзии горячим расплавом, что позволяет повысить содержание ЛС в нити. В литературе описано изготовление нитей ПВА с ацетаминофеном и кофеином путем экструзии горячего расплава. Нити с ФС применяли для изготовления

многослойных таблеток, содержащих ацетаминофен во внутреннем слое и кофеин в наружном. Таблетка показала отсроченное высвобождение внутреннего компонента ацетаминофена на 135 минут и замедленное высвобождение наружного слоя на 50 минут. В процессе экструзии горячим расплавом ацетаминофен находился в аморфном состоянии, тогда как кофеин оставался кристаллическим. Данное исследование показало не только возможность изготавливать высококонцентрированные ЛФ с фиксированным содержанием ФС, но также способность использовать аморфную твердую дисперсию для получения нити и соответственного увеличения растворимости ЛС [21].

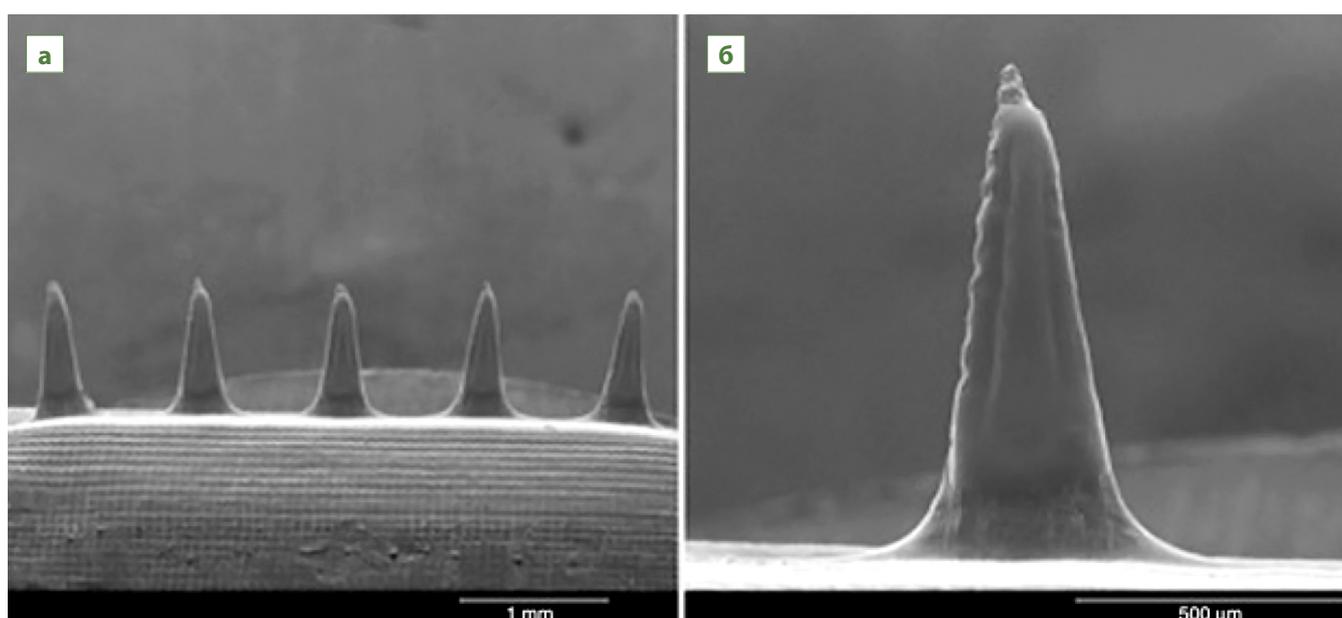
### 3D-ПЕЧАТЬ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ

Трансдермальные системы доставки используются во избежание эффекта первого прохождения через печень или деградации опосредуемой рН, а также для обеспечения комплаенса терапии хронических заболеваний, таких как сахарный

диабет. Методы 3D-печати могут использоваться для изготовления многослойных трансдермальных пластырей – в частности, разрабатываются подходы для печати микроигл, заполненных ФС для чрескожного введения. Микроиглы обычно имеют высоту менее 500 мкм и предназначены для проникновения в роговой слой (10–15 часов) для доставки ФС (рис. 7).

Микроиглы должны быть достаточно прочны для проникновения в эпидермис, но при этом не обладать твердостью, которая будет вызывать боль или раздражение. Кроме того, для изготовления микроигл с накопчиком, остающимся в эпидермисе, предпочтительными являются биodeградируемые полимеры. Поскольку микроиглы имеют сложную морфологию, микроразмер и достаточно большую плотность на единицу ЛФ, их сложно получить традиционными способами нанесения покрытия, однако технология 3D-печати дает возможность эффективно и относительно просто создавать пластыри с микроиглами [8].

Исследователи из (Boehm et al.) применяли аддитивные процессы для изготовления микроигл с ФС. Технологию стереолитографии



**РИС. 7.** Микрофотографии (а) массива и (б) одиночной миконазолсодержащей иглы

использовали для создания микроигл из поли (метилвинилового эфира-альт-малеинового ангидрида), покрытых амфотерицином В и заполненных миконазолом. Для полученных пластырей продемонстрировано, что микроиглы имели хорошую механическую прочность для трансдермального введения. Однако микрочастицы, покрытые растворами амфотерицина В, показали некоторые изменения в геометрии микроигл, поскольку их поверхность смачивалась амфотерицином и не удалось равномерно нанести ВВ. Исследования с миконазолом продемонстрировали меньшее влияние на структуру микроиглы, поскольку осаждение ФС концентрировалось в верхней части иглы и покрывало поверхность, как показано на рис. 7 [19, 21].

## ВЫВОДЫ

Трехмерная печать становится основным инструментом изготовления ЛФ в фармацевтической технологии для персонифицированной медицины, поскольку позволяет быстро создавать широкий спектр ЛП с индивидуальной дозировкой. Преимущества 3D-печати включают в себя разнообразие способов приготовления ЛФ и, соответственно, широкий выбор технологических процессов, подходящих к определенным свойствам ФС. К тому же определенные способы 3D-печати обладают своими преимуществами и недостатками, что позволяет варьировать методы производства персонализированных ЛП для достижения поставленных целей. Основные перспективы развития 3D-печати наблюдаются в направлении производства имплантируемых, твердых и трансдермальных ЛФ. Однако, несмотря на развитие трехмерной печати, необходимо решение большого количества регуляторных, технологических и нормативных задач, имеющих первостепенное значение для внедрения данных методик в повседневную практику.

## 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. Наркевич И.А., Флисюк Е.В., Терентьева О.А. и др. Аддитивные технологии для фармацевтики // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017. – Т. 51. – №11. – С. 40–44.
4. Aho J. et al. Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 623–642.
5. Alomari M. et al. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 568–577.
6. Aquino R.P., Barile S., Grasso A. et al. Envisioning smart and sustainable healthcare: 3D printing technologies for personalized medication // *Futures*. – 2018.
7. Awad A., Trenfield S.J., Gaisford S. et al. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare // *International journal of pharmaceuticals*. – 2018.
8. Daly R. et al. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 554–567.
9. 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.
10. Economidou S.N., Lamprou D.A., Douroumis D. 3D printing applications for transdermal drug delivery // *International journal of pharmaceuticals*. – 2018. – V. 544. – №2. – P. 415–424.

11. Elele E. 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.
12. 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.
13. Goyanes A. et al. *3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2015. – V. 89. – P. 157–162.
14. Goyanes A. et al. *Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets // International journal of pharmaceutics.* – 2014. – V. 476. – №1–2. – P. 88–92.
15. Khaled S.A. 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. 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.
18. Mohanty S. et al. *Fabrication of scalable and structured tissue engineering scaffolds using water dissolvable sacrificial 3D printed moulds // Materials Science and Engineering: C.* – 2015. – V. 55. – P. 569–578.
19. Norman J., Madurawe, R. D., Moore C.M. et al. *A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D printed drug products // Advanced drug delivery reviews.* – 2017. – V. 108. – P. 39–50.
20. 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.
21. Prasad L.K., Smyth H. *3D printing technologies for drug delivery: a review // Drug development and industrial pharmacy.* – 2016. – V. 42. – №7. – P. 1019–1031.
22. Sandler N. 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.
23. 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.
24. 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.

---



---

## THREE-DIMENSIONAL ADDITIVE PRINTING IN TECHNOLOGY OF MEDICINAL FORMS

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

<sup>1</sup> FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow

<sup>2</sup> Medical university «REAVIZ», Moscow

*Additive technologies (three-dimensional printing) are currently the most developing area in various fields and industries. In pharmaceutical technology, this type of production is closely related to the concept of personalized medicine, where a dosage form with individual characteristics is created on the basis of*

*the patient's personal data. This literature review presents various 3D printing technologies with physical classification of different types of 3D printers. The principle of operation, characteristics, advantages and disadvantages of such types of 3D printing as extrusion printing, powder printing (TheriForm™) and stereolithography are described. Demonstrated features of the use of three-dimensional printing in such dosage forms as: implants, tablets and transdermal delivery systems (patches with microneedles). The conclusion is made about the acceptability of three-dimensional printing to pharmaceutical technology, the development prospects and the necessary conditions for the formation of a regulatory framework and the introduction of the principles of additive production of dosage forms in everyday practice.*

**Keywords:** 3D printing, additive printing, dosage forms, printers