

МОДИФИКАЦИИ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К.В. Алексеев^{1,2}, Е.В. Бlynская¹, С.В. Тишков¹, В.К. Алексеев¹, А.А. Иванов¹

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

²ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатырская, 2, стр. 2

Контакты: Сергей Валерьевич Тишков sergey-tishkov@ya.ru

В данном обзоре представлены технологические подходы к четырехмерной печати, являющиеся модификацией аддитивных технологий. Показаны отличительные особенности данной технологии от трехмерной печати. Дано описание применения четырехмерной печати в фармацевтической технологии и преимуществ перед традиционными методами создания лекарственных форм. Продемонстрированы классификация адаптивных материалов, принципы их применения и особенности печатного оборудования. Представлены примеры адаптивных материалов, включающих смарт-полимеры и чувствительные к стимулам гидрогели. Приведены преимущества данного вида производства, его перспективы развития и технологические особенности получения микрокапсул, гидрогелей и мукоадгезивных пленок из смарт-полимеров благодаря использованию аддитивной печати.

Ключевые слова: аддитивные технологии, трехмерная печать, четырехмерная печать, смарт-полимеры

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-13-21



MODIFICATION OF ADDITIVE TECHNOLOGIES FOR OBTAINING MEDICAL FORMS

K. V. Alekseev^{1,2}, E. V. Blynskaya¹, S. V. Tishkov¹, V. K. Alekseev¹, A. A. Ivanov¹

¹Research Zakusov Institute of Pharmacology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

²“Reaviz” Medical University; p. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia

This review presents technological approaches to 4-D printing, which are modifications of additive technologies. Showing the distinctive features of this technology from the three-dimensional printing. The use of four-dimensional printing in pharmaceutical technology and advantages over traditional methods of creating dosage forms are described. Demonstrated classification of adaptive materials, the principles of their application and features of printing equipment. Examples of adaptive materials are presented, including smart polymers and stimuli sensitive hydrogels. The advantages of this type of production, its development prospects and technological features of the production of microcapsules, hydrogels and mucoadhesive films of smart polymers by additive printing technology are given.

Key words: additive technologies, three-dimensional printing, four-dimensional printing, smart polymers

Введение

Совершенствованию систем доставки противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) посвящено множество публикаций и исследований, в частности создание липосомальных лиофилизатов, термочувствительных липосом, наноструктурированных и других систем направленной доставки [1–4]. Важное значение имеют аддитивные технологии производства управляемых микрокапсул, которые в настоящее время исследуются для применения в технологии противоопухолевых систем доставки. Подробно они будут рассмотрены далее.

Несмотря на относительно недавно начатые изучение и использование трехмерной (3D) печати в фармацевтической технологии, разрабатываются технологические приемы, совершенствующие данные

подходы к производству лекарственных форм (ЛФ) [5, 6]. Одним из таких направлений является дополнение существующих технологий адаптивными полимерами, или, по-другому, смарт-полимерами (СП) (интеллектуальными), которые изменяют свою морфологию заранее заданным образом в ответ на воздействие определенных факторов. Такую концепцию называют «четырёхмерная (4D) печать», где в качестве 4-го измерения используют время, поскольку в течение отмеренного интервала времени происходит преобразование конфигурации ЛФ. Изменения в структуре ЛФ являются результатом использования смарт-полимеров, которые реагируют на такие раздражители, как свет, температура, вода или pH. Несмотря на отсутствие зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП), использующих

технологии 4D-печати, существуют исследования по использованию интеллектуальных полимерных материалов для инкапсулирования фармацевтических субстанций (ФС) или клеток, а также по созданию биоадгезивных ЛФ. Объединив 3D-печать, способную создавать персонализированные ЛП, и адаптивные материалы, изменяющие собственную морфологию в течение времени, 4D-печать дает возможность производить новые персонифицированные системы доставки.

Цель исследования — кратко описать технологические приемы, возможности применения 4D-печати ЛФ и выявить отличительные особенности по сравнению с 3D-печатью.

Основные пути четырехмерной модификации 3D-печати

3D-печать — метод аддитивной печати, при котором каждый объект ЛФ создается индивидуально путем послойного нанесения, отвержения или связывания ФС и вспомогательных веществ (ВВ) с четко регулируемым расположением частиц.

Производство 3D-печатных объектов начинается с файла автоматизированного проектирования, который описывает геометрию и размер печатаемых объектов. Объект с использованием программного обеспечения разделяется на ряд цифровых слоев поперечного сечения, которые затем изготавливаются 3D-принтером. В этом процессе могут использоваться многие различные типы материалов, такие как термопластичные ВВ, порошки, металлы и отверждаемые ультрафиолетом полимеры.

4D-печать определяется как печать 3D-объектов с возможностью изменения формы или функции под воздействием внешних раздражителей во времени [7]. Схема различных принципов печати показана на рис. 1.

Существенная разница между 4D- и 3D-печатью заключается в добавлении интеллектуального дизайна или адаптивных материалов, что приводит к зависимости от времени деформации объекта. Для достижения представленной цели печатаемый материал должен самостоятельно трансформироваться по фор-

ме или функционально при воздействии внешнего раздражителя, такого как осмотическое давление, изменение температуры, электромагнитное или ультрафиолетовое излучение и т. д. [8]. Однако включение дополнительных функций адаптации материалов в ЛФ создает дополнительные сложности в процессе разработки, поскольку 4D-печатные структуры должны заранее программироваться на основе механизма преобразования управляемых СП, которые включают требуемые деформации ВВ. Поскольку большинство материалов для 3D-печати предназначено только для производства жестких, статичных объектов, выбор ВВ для 4D-печати является особо сложной задачей.

Адаптивные материалы, или смарт-полимеры, для 4D-печати

Технологии 3D- и 4D-печати классифицируются в основном с учетом типов используемых материалов. Выбор ВВ оказывает непосредственное влияние на механические или термические свойства, а также на стимулы преобразования готовых объектов. Хотя основное различие между 3D- и 4D-печатью заключается в материалах, процессы изготовления печатных объектов одинаковы.

В настоящее время для 4D-печати доступно ограниченное количество чувствительных к стимулам ВВ, поскольку не все адаптивные материалы могут быть напечатаны на 3D-принтерах. Существует 2 основных типа интеллектуальных полимерных материалов, которые используют в 4D-печати: гидрогели, которые набухают при воздействии воды или других растворенных веществ, и СП с памятью формы. СП отвечают на ряд раздражителей, включая температуру, pH или ультрафиолетовое излучение. В табл. 1 перечислены некоторые примеры адаптивных материалов в зависимости от их чувствительности к стимулам. Некоторые из них уже использовались для 4D-печати, другие ВВ исследуются для практического применения.

Гидрогели используют для создания структур, в которых диффузия воды в полимерную сеть создает специфическое локализованное набухание, таким образом изменяя морфологию продукта. Исследователи из Массачусетского технологического института создали линейный продукт, напечатав жесткий водостойкий материал, соединенный гидрогелем в «петлях», который после погружения в воду искажал созданную 3D-структуру. Поглощение воды шарнирной частью какого-либо объекта вызывает набухание, что приводит к предсказуемому изгибу жесткого материала. Представленный эффект использовали для создания как полностью закрытого куба, так и контура куба, зависящего от размера и манипуляций с конструкционными водонепроницаемыми секциями [9].

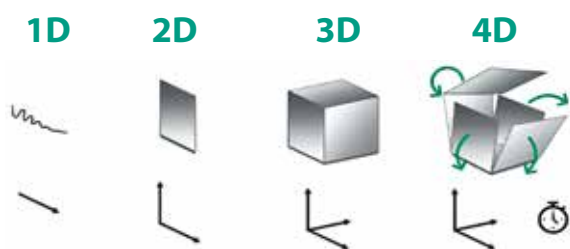


Рис. 1. Схема 1D-, 2D-, 3D- и 4D-принципов печати

Fig. 1. Scheme 1D-, 2D-, 3D- and 4D-principles of printing

Таблица 1. Примеры интеллектуальных, или адаптивных, материалов, применяющихся в фармации и медицине

Table 1. Examples of intelligent or adaptive materials used in pharmacy and medicine

Стимул Stimulus	Наименование и/или тип материала Material name and/or type	Состав композиции Composition formulation	Процесс печати Printing process
Температура Temperature	pNIPAM-AAc	Наночастицы pNIPAM-AAc, PPF, Fe ₂ O ₃ pNIPAM-AAc, PPF, Fe ₂ O ₃ nanoparticles	—
	Метакрирированный поликапролактон Methacrylated PCL	PCL-диметилакрилат, ТРО в качестве фотоинициатора, витамин Е для предотвращения преждевременного сшивания, тонер желтый Yellow 3GP PCL dimethylacrylate, TPO as a photoinitiator, Vitamin E to prevent premature crosslinking, Yellow 3GP toner	Стереолитография (принтер для цифровой лазерной печати Freeformpico 2 SLA) Stereolithography (laser printer Freeformpico 2 SLA)
	Хирургические скобы PLA PLA surgical staples	PLA	Не упомянуто Not mentioned
	Гидрогель ПВС/ПЭГ PVA/PEG hydrogel	Двусторонний гидрогель ПВС/ПЭГ Bilateral PVA-PEG hydrogel	—
	Жидкая смола на основе эпоксидированного соевого масла и акрилата Soybean-oil based epoxy acrylate resin	Эпоксидированный соевым маслом акрилат содержит 3 основных остатка жирных кислот (стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты) с боковыми алкановыми группами, которые могут замерзнуть и улучшить фиксацию формы при –18 °С Soybean-oil based epoxy acrylate contains 3 basic fatty acid residues (stearic, oleic and linoleic acids) with alkane-side groups that can freeze and improve fixation form at –18 °C	Стереолитография (модифицированная платформа 3D-принтера Solidoodle®) Stereolithography (modified Solidoodle® 3D printer platform)
Магнитное поле Magnetic field	PEGDA/ PHEMA-микроробот PEGDA/PHEMA microrobot	PEGDA, оксид железа (II, III) (Fe ₃ O ₄); 2-PHEMA-слой PEGDA, ferric oxide (II, III) (Fe ₃ O ₄); 2-PHEMA-layer	—
	Макропористый феррогель Macroporous ferrogel	Пептиды, содержащие аминокислотную последовательность: аргинин-глицин-аспарагиновая кислота, альгинат натрия, наночастицы Fe ₃ O ₄ Peptides containing the amino acid sequence: arginine-glycine-aspartic acid, sodium alginate, Fe ₃ O ₄ nanoparticles	—
Свет Light	Оптогенетические биоботы на мышечных кольцах Optogenetic muscle ring-powered biobots	Светочувствительная смола PEGDA PEGDA photosensitive resin	Стереолитография (стереолитографические 250/50; 3D-системы) Stereolithography (stereolithographic 250/50; 3D systems)
	Гидрогель PHEMA PHEMA hydrogel	Сшитая PHEMA, функционализированная азобензольными группами Cross-linked PHEMA, functionalized with azobenzene groups	—
Влажность Humidity	PCADAG	ПЭГ-конъюгированное производное азобензола (PCAD) и агароза (AG) PEG-conjugated azobenzene derivative (PCAD) and agarose (AG)	—
	CSF ₀	Стеариловый эфир целлюлозы с низкой степенью замещения (DS = 0,3) Low-substituted cellulose stearyl ether (DS = 0,3)	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Стимул Stimulus	Наименование и/или тип материала Material name and/or type	Состав композиции Composition formulation	Процесс печати Printing process
Осмотическое давление Osmotic pressure	Гидрогель ПЭГ PEG hydrogel	Фотосшиваемый ПЭГ с фотоинициатором 1-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2-гидрокси-2-метил-1-пропан-1-1-оном (Irgacure® 2959) Photocrosslinked PEG with 1-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-1-propan-1-one photoinitiator (Irgacure® 2959)	—
	Винилкапролактam/ПЭГ-гидрогель Vinyl caprolactam/PEG hydrogel	Винилкапролактam, полиэтилен, эпокси-диакрилатный олигомер (Irgacure® 819) Vinyl caprolactam, polyethylene, epoxy diacrylate oligomer (Irgacure® 819)	Универсальный 3D-принтер Stratasys Connex 500 Universal 3D printer Stratasys Connex 500

Примечание. рNIPAM-АAc — поли-*N*-изопропилакриламид с акриловой кислотой; PPF — полипропиленфумарат; PCL — поли-*E*-капролактон; ПВС — поливиниловый спирт; ПЭГ — полиэтиленгликоль; Fe_3O_4 — оксид железа; ТРО — (2,4,6-триметилбензоил)-дифенилфосфиноксид; PLA — поли-*L*-молочная кислота; PHEMA — гидроксиэтилметакрилат; PEGDA — полиэтиленгликоль акрилата.

Note. рNIPAM-АAc — poly-*N*-isopropylacrylamide-coacrylic acid; PPF — polypropylene fumarate; PCL — poly-*E*-caprolactone; PVA — polyvinyl alcohol; PEG — polyethylene glycol; Fe_3O_4 — iron oxide; ТРО — diphenyl(2,4,6-Trimethylbenzoyl) phosphine oxide; PLA — poly-*L*-lactic acid; PHEMA — hydroxyethyl methacrylate; PEGDA — polyethylene glycol acrylate.

Смарт-полимеры, способные принимать временные морфологии в ответ на определенные внешние раздражители, такие как температура или pH, после возвращения в исходную внешнюю среду восстанавливают свою постоянную форму. В таких механизмах используемый интеллектуальный материал реагирует на определенный прогнозируемый стимул, достигающий критической точки перегиба, такой как температура стеклования (T_g) полимера. При неизменной постоянной форме температура полимера должна быть ниже T_g , обеспечивая материал в хрупком твердом состоянии. Однако при температурах выше T_g материал переходит в вязкое, более гибкое состояние. Представленные преобразования учитывают определенные, предсказанные изменения в морфологии структуры, прежде чем вернуться в состояние покоя при падении температуры ниже T_g .

На рис. 2 показан пример фотосшитого СП с функционализированной акриловой кислотой (рNIPAM-АAc) в сочетании с фумаратом полипропилена, где компонент рNIPAM-АAc превращается в гидрофобное состояние, демонстрируя преобразование формы после повышения температуры выше 36°C [7].

Гидрогели, содержащие магнитные частицы, или феррогели, представляют собой материалы, чувствительные к магнитному полю. Примером является основанный на альгинате каркас, который управляет движением воды из внутренних пор под действием магнитного поля, вызывая тем самым высвобождение клеток или ФС [10]. В настоящее время также разрабатываются гибридные системы, содержащие несколько слоев СП, реагирующих на разные сти-

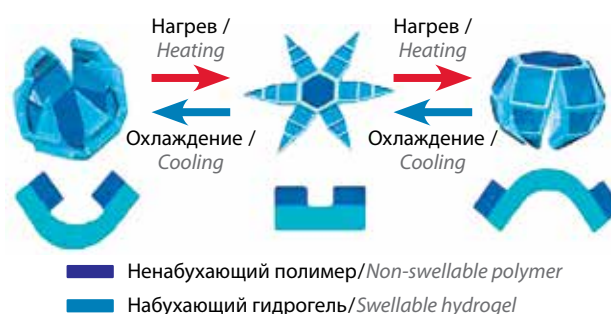


Рис. 2. Принципиальная схема, иллюстрирующая обратимое самораскладывание мягких микрогripperов (микрокапсул) в зависимости от температуры

Fig. 2. Schematic diagram illustrating the reversible self-folding of soft microgrippers (microcapsules) depending on temperature

мулы, — такой подход, например, реализован при создании 3D-печатной ЛФ, реагирующей на магнитное поле, а также на изменение pH. Изготовлена данная конструкция из двуслойной структуры гидрогеля полиэтиленгликоля акрилата (PEGDA) и 2-гидроксиэтилметакрилата (PHEMA) и содержит частицы оксида железа (Fe_3O_4), которые могут перемещаться под действием внешнего магнитного поля к месту назначения и высвобождать инкапсулированное ЛС при изменении pH (подробнее — далее).

Светочувствительные материалы могут преобразовывать свою форму на основе фотоизомеризации и фотодеградации в полимерной цепи. Подобные механизмы применяют в микрокапсулах с кольцевой структурой, где стереолитографическую 3D-печать использовали для изготовления литевых форм для колец и полос из светочувствительной смолы

PEGDA. Другим примером светочувствительности является использование сшитой РНМА, функционализированной азобензольными группами, где облучение светом изменяет степень набухания [11]. У материалов, чувствительных к влаге, образуется изгиб, вызываемый полиэтиленгликолем (ПЭГ), производными азобензола, конъюгированными с ПЭГ и пленками агарозы, или материалами на основе целлюлозы [12, 13]. Полученные микрокапсулы, отпечатанные в виде двуслойных конструкций с использованием 1-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2-гидрокси-2-метил-1-пропан-1-она в качестве фотоинициатора, раскрываются под действием различий в характеристиках набухания слоев гидрогеля и преобразовывают свою форму для формирования микроструктурированных объектов. Подобный принцип адаптирован путем добавления не набухающего, но гибкого материала в качестве 2-го слоя для формирования соединений между жесткими линейными структурами. На рис. 3 изображена принципиальная схема, иллюстрирующая деформацию, вызванную осмотическим давлением [14].

Одним из важнейших этапов в применении СП стало создание сердечно-сосудистых стентов, способных деформироваться в ответ на изменяющуюся температуру при имплантировании в тело пациента. (Из-за сложной геометрии, требуемой для стентов, традиционные методы изготовления являются весьма трудоемкими. Однако, применяя 4D-печать, можно создавать стенты любого размера за короткое время и с минимальными затратами.) После имплантации

стента происходит охлаждение, и он возвращается к своей большей, клинически эффективной форме, где остается навсегда.

Применение 4D-печатных лекарственных форм в фармацевтической технологии

В 4D-печати СП в фармацевтической технологии применяются такие основные механизмы, как мукоадгезия ЛФ и инкапсуляция ФС. Мукоадгезивные ЛФ способны прикрепляться к кишечному эндотелию, благодаря чему они могут инициировать высвобождение ФС. Исследователи из Государственного университета Огайо разработали трехслойную мукоадгезивную систему доставки ЛС, предназначенную для применения ЛФ с замедленным высвобождением [15]. В ЛФ использовали чувствительный к pH гидрогель в качестве внешнего слоя, который при достижении pH 6,5 в тонкой кишке изменяет свою форму и захватывает кишечную стенку. Продemonстрировано, что ЛФ прилипает к стенкам тонкой кишки свиньи (с использованием буфера pH 6,5), обеспечивая более длительное время пребывания, чем стандартное время для пластыря из поликапролактона (103 и 72 мин соответственно), и сводит к минимуму воздействие ФС на кишечную жидкость. Благодаря этому самораскрывающемуся механизму представленной ЛФ слизисто-адгезивный слой с ЛС дольше прикрепляется к стенке кишечника, что позволяет большему количеству ФС проходить через эпителий слизистой оболочки (рис. 4).

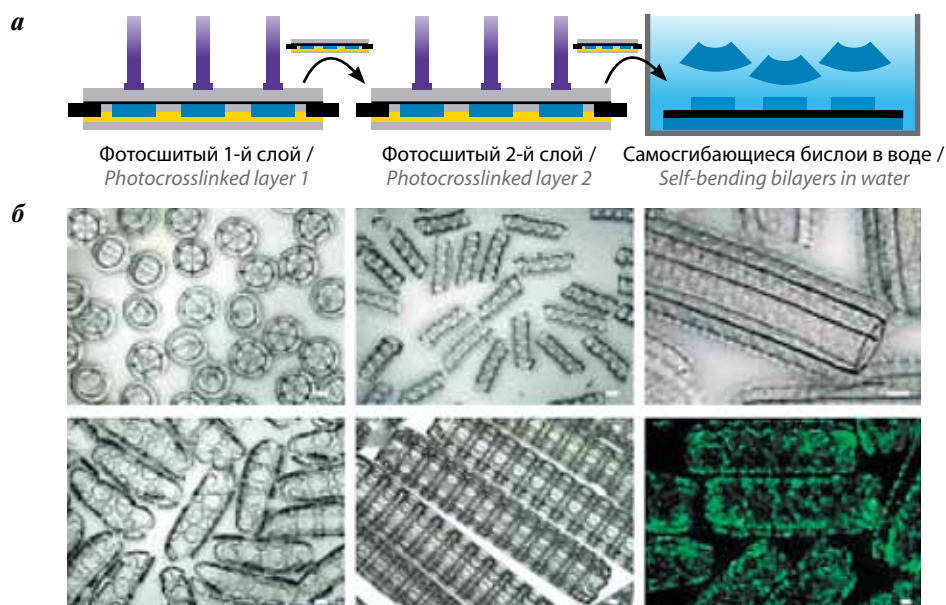


Рис. 3. Набухание слоев: а — схема вида сбоку 3 основных стадий фотосшивания полиэтиленгликоль-бислоя; б — примеры геометрии самосгибающегося гидрогеля

Fig. 3. Layers swelling: а — 3 main stages of photocrosslinking of polyethylene glycol bilayer, side view diagram; б — examples of self-bending hydrogel geometry

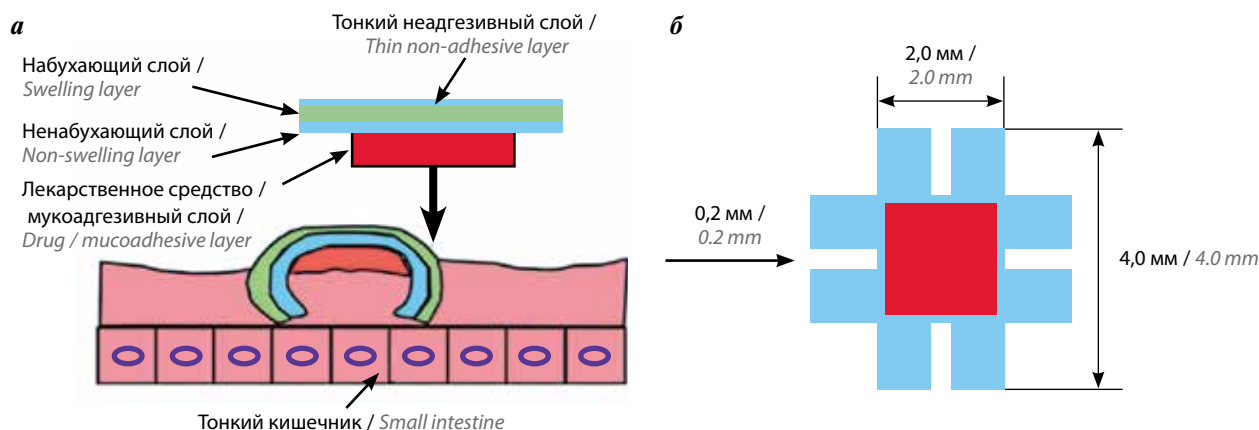


Рис. 4. Трехслойная слизисто-адгезивная система доставки лекарственных средств: а — принцип действия; б — размеры в раскрытом состоянии

Fig. 4. Three-layer mucous-adhesive drug delivery system: a — principle of operation; б — dimensions in the open state

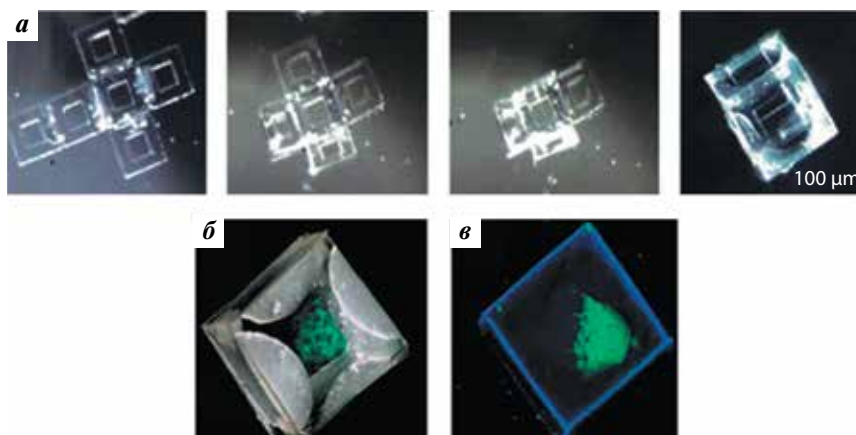


Рис. 5. Иллюстрация процесса самосгибания полимерного контейнера при 60 °С (а); подсвеченное (б) и флуоресцентное (в) изображение собранного непористого полимерного контейнера, содержащего окрашенные клетки фибробластов

Fig. 5. Process of self-bending of the polymer container at 60 °C (a); an illuminated (б) and fluorescence (в) image of the assembled non-porous polymer container containing stained fibroblast cells

Еще один пример мукоадгезивной ЛФ, разработанной с использованием интеллектуальных материалов, — это термочувствительные ЛФ с многослойным покрытием ЛС, также известные как терагрипперы [14, 16]. Принимая заданную конструкцию при воздействии температур выше 32 °С, эта ЛФ самопроизвольно прикрепляется к поверхности тканей, попадая в организм при комнатной температуре. Пористость структур позволяет дозировать ФС, которая затем высвобождается на протяжении срока до 7 дней, имея кинетику высвобождения 1-го порядка. Данные свойства продемонстрированы в исследованиях *in vitro*, в которых терагрипперы показали замедленное высвобождение доксорубина по сравнению с контролем. Опираясь на эту концепцию, некоторые исследователи включили наночастицы Fe_3O_4 в пористый слой гидрогеля, как описано ранее [17].

Инкапсулированные 4D-печатные ЛФ представляют собой самораскрывающиеся конструкции,

которые изменяют свою форму, создавая контейнер, в который могут быть помещены ФС или даже клетки (рис. 5а) [7]. Фибробласты и β -клетки поджелудочной железы были инкапсулированы и демонстрировали жизнеспособность в течение более 1 нед после внедрения (рис. 5б, в) [18].

Клетки дрожжей также находились в данных ЛФ с использованием самораскрывающихся микрокапсул, которые могли высвобождать указанное содержимое в зависимости от температуры окружающей среды [19]. Подобная технология подходит и для применения ЛФ для доставки энтеросолюбивого ЛС, в котором содержимое высвобождается при определенных раздражителях, будь то pH, заданное время или температура.

В других исследованиях создавали микрокапсулы, состоящие из бислоя гидрогеля, изготовленного с помощью метода 3D-печати стереолитографии [12]. pH-чувствительный гель действовал как один слой,

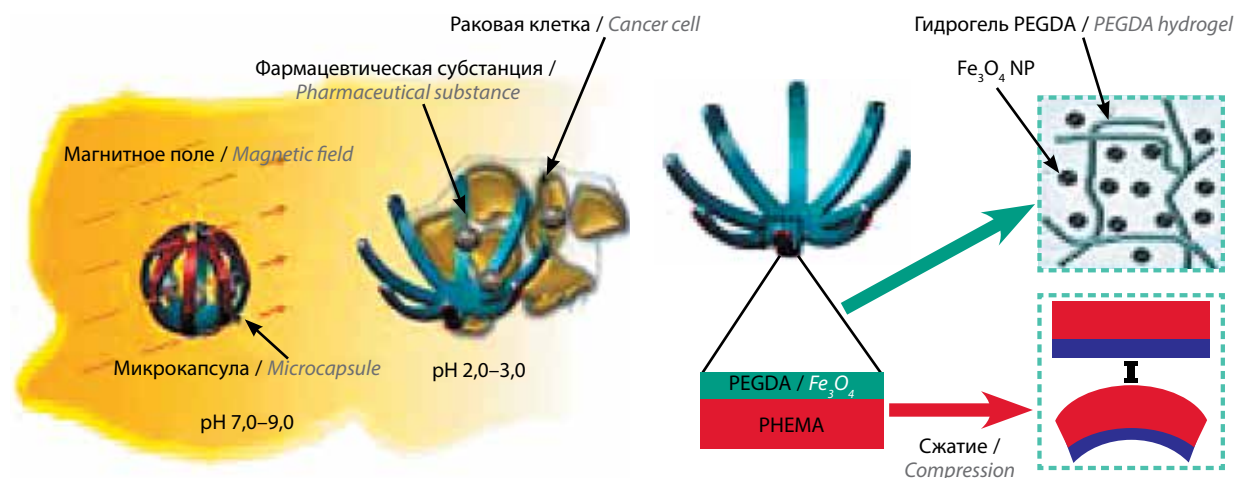


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая принцип действия микрокапсулы, которая может перемещаться под действием магнитных полей [12]
Fig. 6. A diagram illustrating the principle of operation of a microcapsule that can move under the influence of magnetic fields [12]

способный изменять морфологию структуры для улавливания и высвобождения ФС, в то время как другой слой содержал частицы Fe_3O_4 , что позволяло управлять движением микрокапсул с помощью магнитного поля (рис. 6). В результате высокой скорости метаболизма микроокружения опухоли и низкого парциального давления кислорода рН опухолевой ткани составляет приблизительно 4,5–6,0 [20, 21]. Это используется микрокапсулой, которая предназначена для высвобождения своего содержимого после контакта с кислой опухолевой тканью. Микрогранулы, содержащие ФС доцетаксел, инкапсулировали с помощью данной ЛФ и транспортировали к клеткам, используя магнитную природу внешнего слоя.

Показано, что структура успешно высвобождает ЛС в предполагаемом месте, снижая жизнеспособность опухолевых клеток на 70 %. Сосредоточив высвобождение на опухолевой ткани, терапевтический эффект ЛС увеличивается, в то же время ограничивая количество ФС, которое проходит через системный кровоток. Следовательно, подобная ЛФ может не только повысить эффективность ЛС, но и снизить риск серьезных побочных эффектов, которые часто ограничивают использование многих противоопухолевых соединений.

Аспекты осуществления 4D-печати

Первоначально исследования по 4D-печати проводили на различных типах коммерческих 3D-принтеров. Однако при печати ЛФ с использованием адаптивных материалов исходное сырье может агломерироваться на обычных машинах, — в результате некоторые исследовательские группы разработали специальные 4D-принтеры. Например, J. Choi и соавт. создали принтер с экструзионным соплом, покрытым приспособленным для печати СП (в данном

случае термополиуретаном) [22]. Поскольку термополиуретан сжимается при нагревании, форсунка легко забивается. Чтобы преодолеть представленное затруднение, принтер содержит нагревательный слой для обеспечения достаточной циркуляции тепла во время процесса печати. При этом нагревательное устройство размещено рядом с соплом для минимизации потери тепла. Конструкция сопла значительно длиннее, чем в обычных машинах, и оно покрыто политетрафторэтиленом для уменьшения трения. Еще одним примером 4D-принтера является созданный Q. Ge и соавт. аппарат на основе стереолитографического принтера, отличительная особенность которого заключается в повышенной мощности лазера. Данная особенность необходима, поскольку для 4D-печати используют специальные фотоотверждаемые СП, требующие гораздо более высокой энергии воздействия, чем типичные полимеры на основе метакрилата [23].

Управляя структурой и ориентацией СП, можно вызывать определенные морфологические изменения в конечном продукте при воздействии соответствующих стимулов. Например, Q. Ge и соавт. создали структуру с волокнами СП, нанесенными в заданной ориентации [23]. После воздействия тепла печатная структура преобразуется в сложные формы с пространственно изменяющейся кривизной в зависимости от ориентации, в которой волокна были рассчитаны изначально. Следовательно, благодаря сочетанию адаптивных материалов и интеллектуального дизайна 4D-печать может создавать структуры со сложной морфологией. Так, 4D-печать может облегчить изготовление конструкций, слишком сложных для 3D-печати. Распечатав объект, имеющий простую для создания конструкцию, под воздействием специальных стимулов возможно преобразовать его в ЛФ

со сложной морфологией. Кроме того, путем первоначальной печати 2D-структур и превращения их под воздействием определенных стимулов в 3D-ЛФ можно избежать многих недостатков 3D-печати [24].

Заключение

Для адаптивных материалов в аддитивной технологии производства ЛФ открываются широкие перспективы развития, заключающиеся в использовании уже существующих методов создания 3D-печати и СП. Данное сочетание ВВ и технологий печати способно создавать структуры, изменяющие свою конформацию в течение времени и в ответ на заранее запрограммированные стимулы. 4D-печать предлагает преимущество по созданию мукоадгезивных ЛФ, способных к целенаправленному прикреплению к тканям организма и более эффективному высвобождению ФС непосредственно в заданные участки. Возможности по инкапсуляции ЛС в СП открывают перспективы по созданию более эффективных и на-

правленных систем доставки, реагирующих на различные стимулы, в частности на изменение pH, наблюдаемое в опухолевых тканях.

Несмотря на то что 3D-печать все еще находится на начальном этапе развития в фармацевтической технологии, переход на 4D-печать является относительно простой задачей. Отличия 3D-печатных принтеров для 4D-печати небольшие, и есть возможность внести конструктивные изменения, которые рассматриваются для каждого частного случая. С помощью адаптивных материалов можно создавать и персонализированные 3D-ЛФ, используя более дешевую 2D-печать с последующей обработкой. При этом 4D-печатные ЛФ могут обеспечить целенаправленное высвобождение ФС, которое можно корректировать для каждого отдельного пациента. Однако, несмотря на перспективы развития 4D-печати, все же необходимо решение еще многих регуляторных, технологических и нормативных вопросов, а также более широкое внедрение 3D-печати ЛФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оборотова Н.А., Санарова Е.В. Роль новых фармацевтических технологий в повышении избирательности действия противоопухолевых препаратов. Российский химический журнал 2012;56(3–4):33–40. [Oborotova N.A., Sanarova E.V. New pharmaceutical technologies to increase antitumor drugs selectivity. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal = Russian Chemical Journal 2012;56(3–4):33–40. (In Russ.)].
2. Дмитриева М.В., Оборотова Н.А., Санарова Е.В. и др. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов. Российский биотерапевтический журнал 2012;11(4):21–7. [Dmitrieva M.V., Oborotova N.A., Sanarova E.V. et al. Nanostructured anticancer drug delivery systems. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2012;11(4):21–7. (In Russ.)].
3. Тазина Е.В., Оборотова Н.А. Селективная доставка препаратов в опухоль с помощью термочувствительных липосом и локальной гипертермии. Российский биотерапевтический журнал 2008;7(3):4–12. [Tazina E.V., Oborotova N.A. Thermosensitive liposomes and local hyperthermia for selective drug delivery to a tumor. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2008;7(3):4–12. (In Russ.)].
4. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В. и др. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(3):101–8. [Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Sanarova E.V. et al. A pharmaceutical technology to increase drugs bioavailability. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2014;13(3):101–8. (In Russ.)].
5. 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):10–9. [Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. Three-dimensional printing technology for the production of dosage forms. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration 2018;3(24):10–9. (In Russ.)].
6. Наркевич И.А., Флисюк Е.В., Терентьева О.А. и др. Аддитивные технологии для фармацевтики. Химико-фармацевтический журнал 2017;51(11):40–4. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-11-40-44. [Narkevich I.A., Flisyuk E.V., Terent'eva O.A. et al. Additive manufacturing technologies for pharmaceuticals. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal 2017;51(11):40–4. (In Russ.)].
7. Breger J.C., Yoon C., Xiao R. et al. Self-folding thermo-magnetically responsive soft microgrippers. ACS Appl Mater Interfaces 2015;7(5):3398–405. DOI: 10.1021/am508621s.
8. Gladman A.S., Matsumoto E.A., Nuzzo R.G. et al. Biomimetic 4D printing. Nat Mater 2016;15(4):413–8. DOI: 10.1038/nmat4544.
9. Campbell T.A., Tibbitts S., Garrett B. The next wave: 4D printing. Programming the material world. Washington: Atlantic Council, 2014.
10. Zhao X., Kim J., Cezar C.A. et al. Active scaffolds for on-demand drug and cell delivery. Proc Natl Acad Sci 2011;108(1):67–72. DOI: 10.1073/pnas.1007862108.
11. Unger K., Salzmänn P., Masciullo C. et al. Novel light-responsive biocompatible hydrogels produced by initiated chemical vapor deposition. ACS Appl Mater Interfaces 2017;9(20):17408–16. DOI: 10.1021/acsami.7b01527.
12. Manchun S., Dass C.R., Sriamornsak P. Targeted therapy for cancer using pH-responsive nanocarrier systems. Life Sci 2012;90(11–12):381–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.01.008.
13. Zhang L., Liang H., Jacob J., Naumov P. Photogated humidity-driven motility. Nat Commun 2015;6:7429. DOI: 10.1038/ncomms8429.
14. Zhang K., Geissler A., Standhardt M. et al. Moisture-responsive films of cellulose stearoyl esters showing reversible shape transitions. Sci Rep 2015;5:11011. DOI: 10.1038/srep11011.

15. Jamal M., Kadam S.S., Xiao R. et al. Bio-origami hydrogel scaffolds composed of photocrosslinked PEG bilayers. *Adv Healthc Mater* 2013;2(8):1142–50. DOI: 10.1002/adhm.201200458.
16. He H., Guan J., Lee J.L. An oral delivery device based on self-folding hydrogels. *J Control Release* 2006;110(2):339–46. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.10.017.
17. Malachowski K., Breger J., Kwag H.R. et al. Stimuli-responsive theragrippers for chemomechanical controlled release. *Angew Chem Int Ed Engl* 2014;53(31):8045–9. DOI: 10.1002/anie.201311047.
18. Yoon C., Xiao R., Park J. et al. Functional stimuli responsive hydrogel devices by self-folding. *Smart Mater Struct* 2014;23(9):094008. DOI: 10.1088/0964-1726/23/9/094008/meta.
19. Li H., Go G., Ko S.Y. et al. Magnetic actuated pH-responsive hydrogel-based soft micro-robot for targeted drug delivery. *Smart Mater Struct* 2016;25(2):027001. DOI: 10.1088/0964-1726/25/2/027001/meta.
20. Tong Z.Q., Luo W.H., Wang Y.Q. et al. Tumor tissue-derived formaldehyde and acidic microenvironment synergistically induce bone cancer pain. *PloS One* 2010;5(4):10234. DOI: 10.1371/journal.pone.0010234.
21. Azam A., Laflin K.E., Jamal M. et al. Self-folding micropatterned polymeric containers. *Biomed Microdevices* 2011;13(1):51–8. DOI: 10.1007/s10544-010-9470-x.
22. Choi J., Kwon O.C., Jo W. et al. 4D printing technology: a review. *3D Printing and Additive Manufacturing* 2015;2(4):159–67. DOI: 10.1089/3dp.2015.0039.
23. Ge Q., Sakhaei A.H., Lee H. et al. Multimaterial 4D printing with tailorable shape memory polymers. *Sci Rep* 2016;6:31110. DOI: 10.1038/srep31110.
24. Stoychev G., Pureskiy N., Ionov L. Self-folding all-polymer thermoresponsive microcapsules. *Soft Matter* 2011;7(7):3277–9. DOI: 10.1039/C1SM05109A.

Вклад авторов

К.В. Алексеев: разработка дизайна обзора, анализ полученных данных;
 Е.В. Блынская: разработка дизайна обзора, обобщение материала обзора;
 С.В. Тишков: получение материала обзора, написание текста рукописи;
 В.К. Алексеев: обзор публикаций по теме;
 А.А. Иванов: анализ материала обзора.

Authors contributions

K.V. Alekseev: development of the review design, data analysis;
 E.V. Blynskaya: development of the review design, generalization of the review material;
 S.V. Tishkov: obtaining review material, writing manuscript text;
 V.K. Alekseev: review of publications on the topic;
 A.A. Ivanov: analysis of the review material.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Тишков/S.V. Tishkov: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.2019. Принята к публикации: 19.12.2019.

Article submitted: 17.03.2019. Accepted for publication: 19.12.2019.