

ВОЗМОЖНОСТИ 3D-ПЕЧАТИ В СОЗДАНИИ УСТРОЙСТВ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ ГРУПП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ

Романчук А.А., Авсейко М.В., Яранцева Н. Д.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической химии, г.Минск

Ключевые слова: 3D-печать, фармацевтические отходы, утилизация.

Резюме: статья посвящена разработке способа обезвреживания фармацевтических отходов с использованием методов 3D-печати, обеспечивающего эффективность и экологическую безопасность. Экспериментально выбран инактивирующий лекарственные средства агент и расходный материал (полилактид) для 3D-печати FDM-методом, также установлены токсичность и способность к биоаккумуляции образующихся метаболитов.

Resume: the article is devoted to the development of a method of neutralizing pharmaceutical waste using 3D printing methods, ensuring efficiency and environmental safety. An inactivating drug agent and consumables (polylactide) for 3D printing by the FDM method are experimentally selected, toxicity and ability to bioaccumulate the metabolites formed are also experimentally established.

Актуальность. Метод 3D-печати открывает новые возможности для развития медицины и фармацевтики и служит технологией для разработки новых лекарственных форм, инженерии тканей и органов и признан универсальным инструментом точного изготовления различных объектов, а также наиболее мощным и революционным. Стоит отметить, что данный метод также ведет и к значительному прогрессу в области персонализированной медицины, что порождает интерес к поиску новых лекарственных форм и технологических процессов, позволяющих использовать данный метод и для создания форм, способных обезвреживать фармацевтические отходы. Используемые способы обезвреживания - сжигание, слив в канализацию, захоронение на специальных полигонах - не являются экологически безопасными (образование вредных побочных продуктов, неполнота очистки и пр.) и имеют ряд ограничений в своем применении. В связи с этим актуальным является использование альтернативных технологий, например 3D-печати, для обезвреживания фармацевтических отходов даже в домашних условиях [1].

Цель: разработка и изготовление с использованием 3D-печати образца таблетки для обезвреживания лекарственных средств, употребляемых населением и находящихся в нативном виде в сточных водах, обеспечивающего эффективность обезвреживания и экологическую безопасность.

Задачи: 1. Выявить наиболее подходящий метод 3D-печати для создания образца с целью обезвреживания фармацевтических отходов в домашних условиях.

2. Определить оптимальную форму образца с целью обеспечения пролонгированного высвобождения инактивирующего лекарственные средства компонента.

3. Установить эффективность контроля обезвреживания фармацевтических отходов инструментальным методом анализа – спектроскопией гигантского комбинационного рассеяния.

Материал и методы. Трехмерная печать, также известная как аддитивное изготовление слоев (до 1 мм), представляет собой метод быстрого прототипирования, который позволяет создавать физический объект из автоматизированного цифрового файла [1].

На фармацевтическом рынке 3D-печать имеет ряд преимуществ, связанных с:

- высокой скоростью производства ЛС;
- большим контролем над точностью нанесения активных ингредиентов (в частности сильнодействующих средств);
- способностью создавать сложные формы и структуры;
- снижением количества отходов (которые могут потенциально снизить стоимость производства);
- возможностью применения различных типов материалов, включая плохо растворимые в воде лекарственные средства, белки, пептиды, а также лекарственные средства с узким терапевтическим индексом;
- возможностью изготавливать комбинированные лекарственные средства в различной ЛФ [3, 7].

В дальнейшем технология достаточно перспективна при разработке:

- лекарственных форм с контролируемым высвобождением;
- орально-распадающихся лекарственных форм [7];
- твердых форм различного состава и геометрической формы с пролонгированным высвобождением;
- форм, содержащих комбинации нескольких активных ингредиентов с четко определенным временем высвобождения каждого вещества [8, 9].

Технологии 3D-печати могут использоваться с широким спектром материалов, но для решения поставленных выше задач был выбран термопластичный алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота, - полилактид, так как он является биоразлагаемым и соответственно экологичным. Несомненным технологическим преимуществом полилактида также является низкая температура плавления (около 170-180 °С), которая позволяет использовать его для FDM-печати прототипов устройств для обезвреживания фармацевтических отходов, в составе которых содержатся щелочи с температурой плавления 318, 360 °С [2, 8].

С помощью технологии FDM можно напечатать различные геометрические формы образцов (куб, пирамида, цилиндр, сфера и пончик и др.), так как геометрия играет важную роль при определении профилей высвобождения лекарств. Выбрав такую форму как пирамида и поместив необходимое количество инактивирующего агента (например, гидроксида натрия), можно также определить оптимальную толщину слоя полилактида, позволяющую обеспечить образцу пролонгированное и контролируемое высвобождение инактивирующего агента в водную среду. Образцы чистого полилактида размером 1 см² подвергаются гидролизу при температуре 28 °С и pH 6,5 через 28 дней после помещения их в дистиллированную воду, при этом

потеря массы происходит постепенно: на 5 % процентов за последующие 5 суток [2, 4].

В качестве лекарственных средств для доказательства эффективности метода их химической деградации с использованием гидроксида натрия можно использовать субстанции перорального гипогликемического лекарственного средства - метформин. Особенности химической структуры данного соединения обуславливают их фармакокинетические особенности (выведение почками, преимущественно путем канальцевой секреции, в неизменном виде (90% от принятой дозы за сутки), устойчивость в окружающей среде, способность аккумулироваться в биологических системах.

С целью установления структур полученных метаболитов регистрировался спектр гигантского комбинационного рассеяния исходного и разрушенного образца субстанции анализируемого лекарственного средства. Измерения проводили на 3D-сканирующем конфокальном рамановском микроскопе Confotec NR500. Использовалась длина волны возбуждающего излучения 633 нм. В качестве подложек были использованы VelSERS на основе наноструктур серебра и пористого кремния [5].

Токсичность метформина и его метаболитов определялась на основании расчета полулетальной дозы (LD50) для крыс при пероральном применении с использованием компьютерного моделирования GUSAR Rat acute toxicity [6].

Для оценки способности соединений к биоаккумуляции целесообразно установить их липофильность. С использованием программы Molinspiration проводился расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода (logPow), позволяющий коррелировать липофильность соединений со способностью к аккумуляции в биологических системах.

Результаты и их обсуждение. Для получения неактивного метаболита метформина (производное бигуанида) использовалась реакция с 0,1М раствором NaOH и нагреванием до 100 °С (рисунок 1).

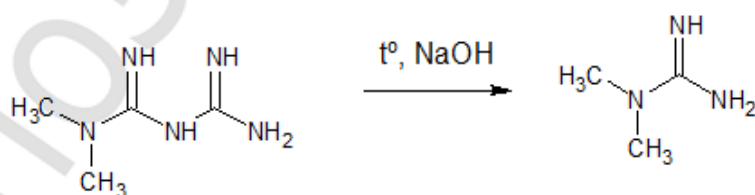


Рис.1 – Инактивация фармакофора метформина

Рамановский спектр исходного образца субстанции метформина характеризуется максимумами пиков при следующих частотах (рисунок 2):

- 1106 см^{-1} является характеристической частотой поглощения гуанидиновой группы;
- 2884 см^{-1} и 2909 см^{-1} – третичного атома азота, связанного с двумя метильными группами (два пика).

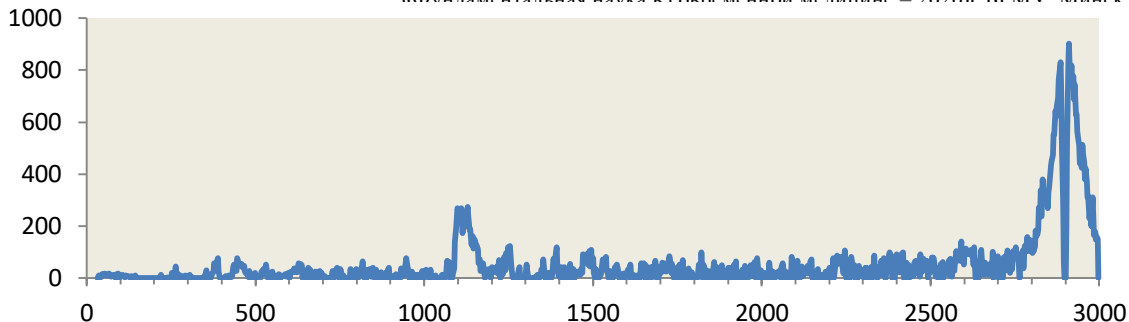


Рис. 2 – Рамановский спектр исходного образца субстанции Метформина

Рамановский спектр образца разрушенной субстанции метформина характеризуется уменьшением интенсивности характеристических пиков и появлением пика на частоте 1648 см^{-1} . Появление пика при данной частоте свидетельствует о наличии в продукте инактивации метформина гуанидиновой группы (рисунок 3).

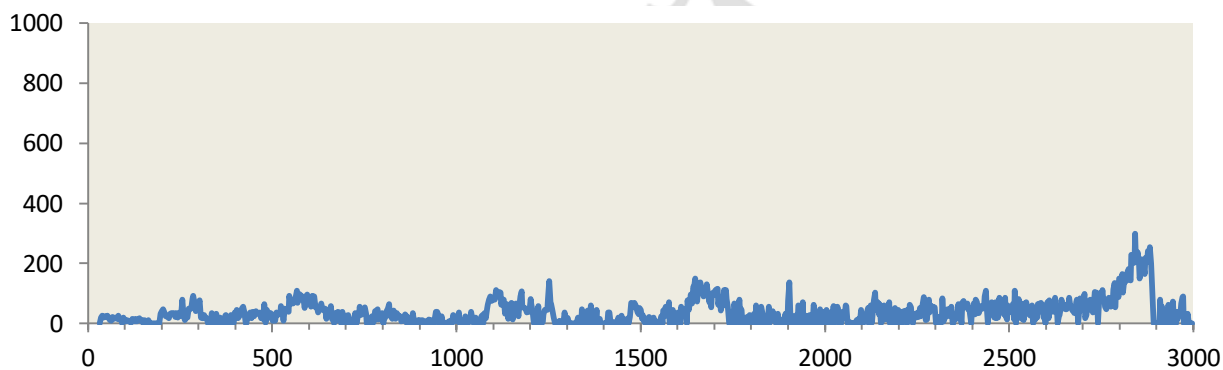


Рис. 3 – Рамановский спектр разрушенного образца субстанции метформина

Значения полулетальной дозы (LD50) для крыс при пероральном применении и коэффициент распределения в системе октанол-вода (logPow) исходных молекул диуретиков и их метаболитов приведены в таблице 1.

Табл. 1 – Показатели токсичности и способности к биоаккумуляции для метформина и продуктов его инактивации

Вещество	Rat Oral LD50		logPow
	log 10(ммоль/кг)	мг/кг	
Метформин	0,601	515,100	-1,13
Продукт инактивации метформина	0,741	579,800	-1,58

Анализируя данные, приведенные в таблице 1, необходимо отметить следующие закономерности: значение полулетальной дозы (LD50) для продуктов инактивации метформина увеличивается по сравнению с исходной молекулой, коэффициент распределения в системе октанол-вода (logPow) уменьшается. Это свидетельствует о снижении токсичности, липофильности и, как следствие,

уменьшении способности к аккумулярованию в биологических системах полученных метаболитов.

Выводы: 1. Аддитивные технологии имеют ряд преимуществ, связанных с высокой скоростью производства, контролем над точностью, созданием сложных форм и структуры, возможностью изготавливать персонализированные лекарственные средства, а также образцы с целью обезвреживания фармацевтических отходов даже в домашних условиях, что обуславливает хорошую перспективу для разработки образцов с различными свойствами. Метод FDM позволяет получить объекты различной геометрической формы, при этом оптимальным расходным материалом является полилактид в связи с его экологичностью и достаточно низкой температурой плавления, которая позволит создавать различные композиционные составы, в том числе и аморфные твердые дисперсии.

2. Для обеспечения пролонгированного высвобождения инактивирующего лекарственные средства компонента предложена форма пирамиды, которая позволяет с помощью изменения толщины слоя полилактида контролировать процесс высвобождения инактивирующего агента.

3. Для подтверждения эффективности обезвреживания фармацевтических отходов, полученных путем химической утилизации, наиболее информативным является высокочувствительный метод спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния.

Литература

1. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences/ Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM// *Anal Chem.* – 2014. – Volume 86, Issue 7. – P. 3240–3253.
2. Garlotta, D. A. A literature review of poly(lactic acid) / D. A. Garlotta // *J. Polym. Environ.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 63–84.
3. Three- dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems/ Yu DG, Zhu L-M, Branford-White CJ, Yang XL// *J Pharm Sci.* – 2008. – Volume 97, Issue 9. – P.3666-3690. [SEP]
4. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets/ Goyanes A, Martinez PR, Buanz A, Basit AW, Gaisford S// *Int J Pharm.* – 2015. – Volume 494, Issue 2. – P.657-663. [SEP]
5. Progress in the development of SERS-active substrates based on metal-coated porous silicon / H. V. Bandarenka, K. V. Girel, S. A. Savatski et al. // *Materials* – 2018. – Vol. 11. – №. 5. – P. 852.
6. QSAR моделирование острой оральной токсичности млекопитающих / О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, А. В. Ярков и др. // *Biomedical Chemistry: Research and Methods.* – 2018. – Vol. 1. – №. 3. – P. 1-3.
7. 3D Printing & Pharmaceutical Manufacturing: Opportunities and Challenges/ Bhusnure O.G., Gholve S.V., Dongre R.C., Munde B.S., Tidke P.M.// *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research.* – 2015. – P.136-175.
8. 3D Printing of Pharmaceuticals: Springer International Publishing/ Basit AW, Gaisford S. – 2018.
9. 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care/ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW// *Trends Pharmacol Sci.* – 2018. – Volume 39, Issue 5. – P.440-451.