

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-79-87](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87)
УДК 615.014.21; 615.453.625; 615.225.2



Оригинальная статья / Research article

Печать таблеток рамиприла методом послойного наплавления

О. А. Терентьева^{1,2*}, К. А. Гусев^{1,2}, В. В. Тихонова¹, Д. Н. Маймистов¹, Г. А. Шандрюк³,
Е. В. Флисюк¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева» Российской академии наук, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН), 119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 29

*Контактное лицо: Терентьева Оксана Андреевна. E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

ORCID: О. А. Терентьева – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>; К. А. Гусев – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; В. В. Тихонова – <https://orcid.org/0000-0002-1184-6453>; Д. Н. Маймистов – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>; Г. А. Шандрюк – <https://orcid.org/0000-0003-4349-5296>; Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 30.11.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии сопряжено с рядом трудностей: часто требуется комбинированная терапия несколькими лекарственными препаратами с разными дозировками, возможное изменение как дозировок, так и лекарственных препаратов во время лечения в течение жизни пациента. Создать индивидуальные лекарственные препараты необходимой дозировки позволяют современные способы трехмерной печати.

Цель. Оценить пригодность применения Kollidon® VA 64 фирмы BASF в качестве матрицеобразующего полимера для изготовления таблеток рамиприла с немедленным высвобождением, содержащих разные терапевтические дозы, напечатанные методом послойного наплавления (FDM-печать).

Материалы и методы. Субстанция: рамиприл; вспомогательные вещества: Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, Soluplus®, полиэтиленгликоль 1500, натрия карбонат безводный, Poloxamer 188, натрия стеарил фумарат, маннитол; реактивы: хлористоводородная кислота, ацетонитрил для ультра-ВЭЖХ, натрия октасульфат для ВЭЖХ, кислота ортофосфорная 85 %, натрия перхлорат чда, триэтиламин, стандартный образец рамиприла USP (№1598303). Филаменты с рамиприлом получали методом экструзии расплава на лабораторном экструдере Naake™ miniCTW (Thermo Fisher Scientific). Таблетки печатали на 3D-принтере индивидуальной сборки. Полученные FDM-печатью таблетки были изучены на истираемость, прочность на сжатие. Однородность дозирования филамента и количественное определение рамиприла и примесей в таблетках определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе жидкостном LC Shimadzu Prominence. Термический анализ проводился для филаментов и таблеток с целью определения стабильности рамиприла после температурного воздействия на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 3+ Mettler Toledo. Также стабильность рамиприла определялась методом рамановской спектроскопии на аналитической системе комбинационного рассеяния света OPTEC-785TRS-2700.

Результаты и обсуждение. Были получены филаменты диаметром 1,75 мм, содержащие рамиприл, экструзией расплава при температуре 105 °С однородные по количественному содержанию действующего вещества. Из полученных филаментов напечатаны таблетки пяти конфигураций с тремя заполнениями: 30 %, 50 % и 100 %. Температурной деградации рамиприла в филаментах и таблетках не наблюдается. Подбран состав, позволяющий снизить температуру плавления смеси относительно матрицеобразующего полимера, что позволило понизить температуру обработки. Изучение кинетики высвобождения рамиприла из таблеток различного заполнения с крышкой и без крышки показало, что таблетки со 100 % заполнением обеспечивают немедленное высвобождение рамиприла.

Заключение. Kollidon® VA 64 пригоден в качестве матрицеобразующего полимера для изготовления таблеток рамиприла с немедленным высвобождением. Kollidon® VA 64 обеспечивает необходимые физические и технологические свойства филамента, требуемые для FDM-печати.

Ключевые слова: экструзия расплава, филамент, послойное наплавление, трехмерная печать, аддитивное производство, персонализированная медицина, напечатанные препараты, рамиприл

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. А. Терентьева, К. А. Гусев разработали план эксперимента и реализовали получение филаментов и таблеток рамиприла. В. В. Тихонова определяла количественное содержание рамиприла в филаментах и таблетках, получала спектры комбинационного рассеяния. Все авторы обрабатывали полученные данные, участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Благодарность. Выражаем благодарность за помощь в проведении анализа методом рамановской спектроскопии АО «ОПТЭК» в лице генерального директора Челибанова Владимира Петровича и инженера Ясенко Егора Андреевича. Исследования термических свойств методом ДСК выполнены в рамках Государственного задания Лаборатории модификации полимеров ИНХС РАН. Авторы благодарят компанию BASF за предоставленные образцы Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, Soluplus®.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Терентьева О. А., Гусев К. А., Тихонова В. В., Маймистов Д. Н., Шандрюк Г. А., Флисюк Е. В. Печать таблеток рамиприла методом послойного наплавления. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4-1):79–87. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-79-87](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87)

© Терентьева О. А., Гусев К. А., Тихонова В. В., Маймистов Д. Н., Шандрюк Г. А., Флисюк Е. В., 2021

© Terenteva O. A., Gusev K. A., Tikhonova V. V., Maimistov D. N., Shandryuk G. A., Flisyuk E. V., 2021

Three-dimensional Printing of Ramipril Tablets by Fused Deposition Modeling

Oksana A. Terenteva^{1,2*}, Konstantin A. Gusev^{1,2}, Victoria V. Tikhonova¹, Denis N. Maimistov¹, Georgiy A. Shandryuk³, Elena V. Flisyuk¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

² N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, 9 Akad. Pavlova str., St. Petersburg, 197376, Russia

³ A. V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences, 29, Leninsky prospekt, Moscow, 119071, Russia

*Corresponding author: Oksana A. Terenteva. E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

ORCID: Oksana A. Terenteva – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>; Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>;

Victoria V. Tikhonova – <https://orcid.org/0000-0002-1184-6453>; Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>;

Georgiy A. Shandryuk – <https://orcid.org/0000-0003-4349-5296>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>.

Received: 20.10.2021

Revised: 30.11.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. Arterial hypertension is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases. Drug treatment of arterial hypertension is associated with a number of difficulties: often requires combination therapy, also a possible change in either dosages or drugs during treatment during the patient's life. Three-dimensional printing allows to create individual medicines on-demand.

Aim. Study suitability of Kollidon® VA 64 as a matrix-polymer for the preparation of immediate release ramipril printing tablets.

Materials and methods. Substance: ramipril; excipients: Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, Soluplus®, PEG 1500, sodium carbonate anhydrous, Poloxamer 188, sodium stearyl fumarate, mannitol; reagents: hydrochloric acid, acetonitrile for ultra-HPLC, sodium octanesulfonate for HPLC, orthophosphoric acid 85 %, sodium perchlorate analytical grade, triethylamine, standard: ramipril USP (№1598303). Ramipril filaments were prepared by hot melt extrusion on the extruder Haake™ miniCTW (Thermo Fisher Scientific). The tablets were printed on a hand-made 3D printer. The printlets were studied for friability and hardness. Uniformity and quantitative determination of ramipril and impurities in tablets and filaments were determined by high performance liquid chromatography on a Shimadzu Prominence LC liquid chromatograph. Stability of ramipril was studied on a DSC 3+ Mettler Toledo by differential scanning calorimetry. Also, the stability of ramipril was determined by the Raman spectroscopy on an analytical system ORTES-785TRS-2700.

Results and discussion. Ramipril filaments with a diameter of 1.75 mm were obtained by melt extrusion at a temperature of 105 °C. They were homogeneous in quantitative content of the active substance. From the resulting filaments, tablets were printed in five configurations with three filling densities: 30 %, 50 % and 100 %. Degradation of ramipril in filaments and tablets is not observed. The melting point of the selected mixture is lower than the melting point of matrix-polymer. It makes possible to lower the processing temperature. Tablets with 100 % filling provide an immediate release of ramipril.

Conclusion. Kollidon® VA 64 is suitable as a matrix-polymer for the development of immediate release ramipril printlets. Kollidon® VA 64 provides the necessary physical and processing properties of the filament required for FDM printing.

Keywords: hot melt extrusion, filament, fused deposition modeling, three-dimension printing, additive manufacturing, personalized medicine, printlets, ramipril

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Oksana A. Terenteva and Konstantin A. Gusev developed and carried out the experiment. Viktoria V. Tikhonova determined the concentration of the ramipril by HPLC. Georgiy A. Shandryuk carried out the thermal analysis. All authors participated in the discussion of the results and wrote the manuscript.

Acknowledgment. Authors would like to express gratitude to V. P. Chelibanov and Y. A. Yashenko for the help in the analysis by the Raman spectroscopy. The authors thank BASF for the provided samples of Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, Soluplus® and the Laboratory for Polymer Modification (Moscow, Russia) for the help in the thermal analysis by DSC method.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Terenteva O. A., Gusev K. A., Tikhonova V. V., Maimistov D. N., Shandryuk G. A., Flisyuk E. V. Three-dimensional printing of ramipril tablets by fused deposition modeling. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):79–87. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-79-87](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87)

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие идет интенсивное развитие и интеграция методов трехмерной печати в разные отрасли промышленности и жизни. Она привлекает все большее внимание при разработке фармацевтических препаратов, так как позволяет решить некоторые проблемы, с которыми сталкивается традиционное производство [1]. Так производство

таблеток включает в себя несколько последовательных технологических стадий: измельчение, смешивание, гранулирование и прессование, что может привести к получению готового продукта разного качества. Технология 3D-печати обеспечила беспрецедентную гибкость в проектировании и производстве сложных объектов, которые могут быть использованы в рамках реализации персонализированной медицины [2, 3].

Трёхмерная печать реализована в разных отраслях, так как позволяет создавать индивидуальные объекты необходимой геометрической формы и конфигурации по необходимости. В фармацевтической отрасли трёхмерную печать применяют в процессе разработки персонализированных лекарственных средств [4, 5], разработке орфанных препаратов [6, 7], создания систем с модифицированным высвобождением [7–9] и многокомпонентных препаратов (полипиллов) [10–13]. Одним из наиболее распространённых методов трёхмерной печати в фармацевтической технологии является метод послойного наплавления (FDM-печать).

FDM-печать представляет собой технологию трёхмерной печати, в процессе которой создается трёхмерный объект заданной геометрической формы последовательным нанесением и затвердеванием слоев расплавленных/размягченных термопластичных материалов, продавливаемых через нагретое сопло печатающей головки принтера. Данный метод позволяет получить лекарственные препараты, содержащие строго заданное количество и распределение действующего вещества, лекарственные формы определённого размера, формы, геометрии, плотности и заполнения, которые могут быть легко изменены, что отвечает потребностям персонализированной медицины. Исходные материалы обычно поставляются в виде нитей (филаментов), которые производятся методом экструзии горячего расплава. Ограничения применения данной технологии в фармацевтической области связаны с дефицитом филаментов, состоящих из материалов, пригодных для медицинского применения. Из-за возрастающего интереса к методу наплавления изготовление филаментов стало важной областью исследований. В качестве исходных материалов для изготовления филаментов обычно рассматриваются полимеры, разрешённые в фармацевтическом производстве (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и т. д.) [9].

Экструзия горячего расплава (ЭГР) композиции полимера и активного действующего вещества является основным способом создания филаментов для трёхмерной печати. В процессе расплавления активное вещество внедряется в состав носителя, который представляет собой одно или несколько плавких веществ с добавлением функциональных вспомогательных веществ. Недостатками данного метода являются: нагревание, что ограничивает использование термолабильных веществ; невысокая скорость печати; сложность очистки оборудования. Несмотря на то, что технология экструзии горячего расплава имеет ряд ограничений, она проста и универсальна и широко используется для разработки филаментов и трёхмерной печати лекарственных препаратов.

Рамиприл – лекарственное вещество для лечения артериальной гипертензии, представляющее собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. На российском рынке доступен в виде таблеток в дозировках 2,5, 5 и 10 мг, нуждается в корректировке

дозы в зависимости от уровня калия в крови и однократного приёма диуретиков [14]. Таким образом, рамиприл является хорошим кандидатом на разработку персонализированных лекарственных форм с разными дозировками.

Целью данной работы была оценка пригодности Kollidon® VA 64 (BASF) в качестве матрицеобразующего полимера для получения таблеток рамиприла с немедленным высвобождением, содержащих разные терапевтические дозы, напечатанные методом послойного наплавления (FDM-печать).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция: рамиприл ЗАО «Активный компонент» (Россия); вспомогательные вещества: сополимер поливинилпирролидона и винилацетата Kollidon® VA 64 (BASF, Германия), кросповидон Kollidon® CL-F (BASF, Германия), ПЭГ 6000-винилкапролактан-винилацетат Soluplus® (BASF, Германия), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500 (Merck, Германия), натрия карбонат безводный Na₂CO₃ (Dr. Paul Lohmann, Германия), поллоксамер Poloxamer 188 (Merck, Германия), натрия стеарил фумарат Alubra™ PG-100 (FMC BioPolymer, США), маннитол 100 SD Pearlitol (Roquette, Франция); реактивы: хлористоводородная кислота х.ч. (ОАО «Каустик», Россия); ацетонитрил для ультра-ВЭЖХ (J.T. Baker, Нидерланды); натрия октансульфонат для ВЭЖХ (Panreac, Испания); кислота ортофосфорная 85 % LiChropur® (Merck, Германия); натрия перхлорат ч.д.а. (Sigma-Aldrich, США); триэтиламин (Biochem, Франция); стандартный образец рамиприла USP (№ 1598303).

Оборудование. Двухшнековый лабораторный экструдер Haake™ miniCTW, Thermo Fisher Scientific (Германия) с шнеками сонаправленного вращения; штангенциркуль электронный Matrix; тестер растворения ERWEKA DT 626/1000 HH (Германия); тестер твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP (Германия); тестер истираемости таблеток ERWEKA TAR 220 (Германия); хроматограф жидкостной LC Shimadzu Prominence (Япония), детектор диодно-матричный, колонка Shim-pack GIST 250 × 4.6 5 μm C18; аналитическая система комбинационного рассеяния света OPTEC-785TRS-2700 (АО «ОПТЭК», Россия); 3D-принтер; дифференциальный сканирующий калориметр DSC 3+ Mettler Toledo (Швейцария); сканирующий микроскоп Phenom XL Thermo Fisher Scientific (США).

Приготовление филамента, содержащего рамиприл. Рамиприл и вспомогательные вещества смешивали вручную, используя ступку и пестик, после опудривали натрия стеарил фумаратом. Полученную смесь загружали в питатель экструдера и экструдировали при постоянной температуре через сопло диаметром 2,0 мм при скорости вращения шнеков 20 об/мин.

Трёхмерная печать таблеток рамиприла. Таблетки из филамента с рамиприлом были напечатаны методом послойного наплавления на 3D-принтере собст-

венной сборки с принципом работы экструдера боуден (рисунок 1). Цифровая модель будущей лекарственной формы была разработана с помощью КОМПАС-3D версии 15.1 фирмы Аскон (Россия) и экспортирована в виде файла формата *.stl. Подготовка задания производилась в слайсере Ultimaker Cura (версия 4.6). Отправка задания на печать осуществ-

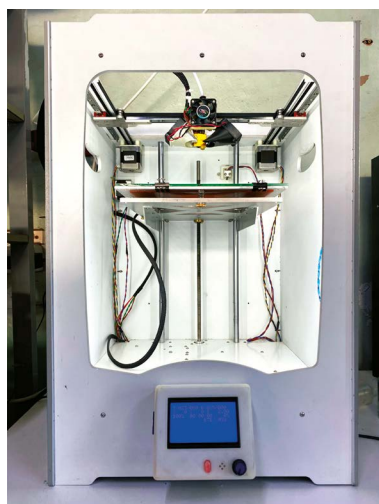


Рисунок 1. 3D-принтер, работающий по FDM технологии
Figure 1. FDM 3D printer

лялась с помощью программы Repetier-Host (версия 2.1.6).

Базовые параметры печати и версия G-code установлены в соответствии с шаблоном Prusa i3. Параметры печати, специфичные для процесса, представлены в таблице 1.

Печать таблеток производилась на рабочем столе, покрытом полимерной пленкой толщиной 0,3 мм, с подогревом платформы до 65 °С.

Описание формы и размеров. Диаметр и толщину таблеток определяли на тестере твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP. Диаметр филамента измерялся электронным штангенциркулем. Снимки таблеток сделаны на камеру Olympus OM-D E-M1.

Истираемость таблеток проводилась в соответствии с ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток» на приборе 1 тестера истираемости таблеток ERWEKA TAR 220.

Прочность таблеток определяли в соответствии с ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» на тестере твердости таблеток ERWEKA TBH 125 TDP.

Однородность дозирования филаментов. Были взяты точные навески филамента в 6 точках, растворены в фосфатном буфере. Количественное содержание рамиприла в филаментах определялось методом ВЭЖХ.

Таблица 1. Параметры печати таблеток рамиприла

Table 1. Ramipril tablet printing parameters

Параметры Parameters	Значение Value	Параметры Parameters	Значение Value
Форма таблетки Tablets shape	Цилиндр Cylinder	Диаметр сопла, мм Nozzle size, mm	0,6
Диаметр таблетки, мм Tablets diameter, mm	10	Диаметр филамента, мм Filament diameter, mm	1,75
Высота слоя, мм Layer height, mm	0,3	Поток, % Flow, %	110
Высота первого слоя, мм Initial layer height, mm	0,3	Длина ретракта, мм Retraction distance, mm	3
Ширина линии, мм Line width, mm	0,6	Скорость отката, мм/с Retraction speed, mm/s	50
Толщина стенки, мм Wall thickness, mm	1,2	Скорость печати, мм/с Print speed, mm/s	10
Слои крышки, шт Top layers, pcs	1	Плотность заполнения, % Infill density, %	20, 50
Слои дна, шт Bottom layers, pcs	1	Шаблон для крышки/дна Pattern of cap/bottom infill	Линии Line
Температура сопла, °С Nozzle temperature, °C	105	Шаблон заполнения Infill pattern	Сетка Grid
Скорость печати юбки, мм/с Skirt/brim speed, mm/s	5	Температура стола, °С Build plate temperature, °C	65
Скорость заполнения, мм/с Infill speed, mm/s	10	Количество линий каймы Number of brim	3
Скорость печати первого слоя, мм/с Initial layer speed, mm/s	5	Охлаждение модели, % Enable print cooling, %	0
Количество линий стенки, шт Wall lines, pcs	2	Скорость печати стенок, мм/с Wall speed, mm/s	10
Тип прилипания к столу Build plate adhesion type	Кайма Brim	Скорость перемещения, мм/с Travel speed, mm/s	150

Спектроскопия комбинационного рассеяния. Рамановская спектроскопия проводилась при помощи аналитической системы комбинационного рассеяния света OPTEC-785TRS-2700. Мощность лазерного излучения составила 100 мВт, время экспозиции – 60, 90 и 120 с. Пробоподготовка для проведения анализа не требовалась. Обработка полученных спектральных данных проводилась при помощи специализированного программного обеспечения BWSpec 4_10.4.

Термический анализ. Измерения проводили на дифференциальном сканирующем калориметре DSC 3+ Mettler Toledo.

Метод состоял из трех последовательных сегментов: нагрев, охлаждение, нагрев в диапазоне от 0 °C до 150 °C.

Изменение температуры производилось с интенсивностью 10 К/мин, в среде азота с расходом 50 мл/мин. Использовались тигли алюминиевые стандартные на 40 мкл с перфорацией. Калибровку по температуре и энтальпии проводили по чистым металлам – индию (ME-119442) и цинку (ME-119441) в соответствии с инструкциями производителя.

Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения Mettler STARe версия V16.20c.

Количественное содержание рамиприла в таблечках. Исследование кинетики высвобождения рамиприла из таблеток проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIV (ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») и руководству по экспертизе лекарственных средств (том III).

Для растворения таблеток использовали аппарат I «Вращающаяся корзинка» со скоростью вращения мешалки 50 об/мин, среда растворения – 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты объемом 500 мл, температурой $(37,0 \pm 0,5)$ °C. Точки отбора проб: 3, 5, 10, 15, 30 и 45 минут. Отобранную пробу в 5 мл (объем среды возмещали тем же растворителем) фильтровали через мембранный фильтр (RC) с диаметром пор 0,45 мкм.

Количественное содержание рамиприла определяли методом ВЭЖХ. Для этого 100 мкл раствора, полученного после проведения теста «Растворение», вводили в инжектор хроматографа, хроматографировали при изократическом режиме элюирования: скорость 0,5 мл/мин, температура термостата колонки 25 °C, время удерживания рамиприла составило около 16,5 мин.

Приготовление подвижной фазы: 0,1 % раствор натрия октансульфоната (pH = 2,4) смешивали с ацетонитрилом в соотношении 550:450. Кислотность полученного раствора составила 2,75. Коррекция pH осуществлялась при помощи ортофосфорной кислоты.

Контролируемая примесь рамиприла, главный продукт деградации, который формируется при циклизации рамиприла – это рамиприл-дикетопиперазин (примесь D), образуется в кислой среде и при нагревании.

Анализ проводили методом ВЭЖХ на хроматографе жидкостном LC Shimadzu Prominence (детектор ди-

одно-матричный, колонка Shim-pack GIST 250 × 4.6 5 μm C18), длина волны детекции 210 нм.

Методика анализа: 0,1 г (точная навеска) объекта исследования растворяли в фосфатном буфере (pH = 6,86), 100 мкл полученного раствора вводили в инжектор хроматографа, хроматографировали в градиентном режиме элюирования, скорость 1 мл/мин, температура термостата 65 °C, время удерживания рамиприла около 18 мин, относительное время удерживания примеси D составило 1,6.

Подвижная фаза состояла из растворов А и В. **Приготовление раствора А:** 2,0 г натрия перхлората растворяли в 800 мл воды очищенной, добавляли 0,5 мл триэтиламина, корректировали pH образовавшегося раствора ортофосфорной кислотой до значения 3,6, прибавляли 200 мл ацетонитрила. **Приготовление раствора В:** 2,0 г натрия перхлората растворяли в 300 мл воды очищенной и 0,5 мл триэтиламина, корректировали pH до значения 2,6, добавляли 700 мл ацетонитрила.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Субстанция рамиприла представляет собой белый порошок малорастворимый в воде. В готовой твердой лекарственной форме, содержащей рамиприл, необходимо использование слабощелочных веществ с минимизацией влаги с целью уменьшения количества примесей. Концентрация рамиприла по массе фиксировалась около 3 % на основе имеющихся исследований [13].

В качестве матрицеобразующих полимеров были выбраны сополимер винилпирролидона и винилацетата Kollidon® VA 64 (BASF, Германия) и сополимер ПЭГ 6000-винилкапролактam-винилацетат Soluplus® (BASF, Германия). Они представляют собой термопластичные полимеры с невысокими температурами стеклования (101 и 70 °C соответственно). Добавление лубриканта натрия стеарил фумарата связано со сложностью загрузки порошка в питатель экструдера. Лубрикант обеспечивает хорошую сыпучесть смеси и соответственно точность загрузки. Натрия карбонат добавляли для создания слабощелочной среды в готовой лекарственной форме. Филаменты, содержащие Soluplus® были очень пластичными и оказались непригодными для последующей печати. Введение в состав маннитола, наоборот, делало филамент слишком хрупким и ломким, что негативно сказывалось на печати.

Из исследованных составов (таблица 2) пригодным для печати оказался состав № 2 с содержанием Kollidon® VA 64 77 % и рамиприла 3 %. В процессе экструзии получался филамент диаметром 1,75 мм, обладающий необходимой пластичностью, чтобы не ломаться и не застревать в печатающей головке принтера. Несмотря на то, что обычно процесс экструзии ведется на 20–30 °C выше температуры стеклования полимера (101 °C), за счет подбора компонентов удалось снизить температуру обработки до 105 °C.

Таблица 2. Составы экструдата с рамиприлом

Table 2. Components for ramipril filaments

№	Содержание веществ, % по массе Substance content, w/w									Т _{экструзии} , °C T _{extrusion} , °C
	Рамиприл Ramipril	Kollidon® VA 64	Soluplus®	ПЭГ 1500 PEG 1500	Na ₂ CO ₃ 6/в Na ₂ CO ₃ a/h	Kollidon® CL-F	Poloxamer 188	Alubra	Маннитол Mannitol	
1	3	70	–	15	2	5	3	2	–	100
2	3	77	–	8	2	5	3	2	–	105
3	3	56	20	10	2	5	3	1	–	100
4	4	77	–	8	2	5	3	1	–	105
5	3	65	–	20	2	–	–	–	10	100
6	3	–	77	15	5	–	–	–	–	110
7	3	–	82	10	5	–	–	–	–	100

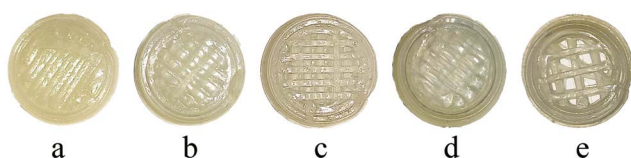


Рисунок 2. Фотографии напечатанных таблеток рамиприла с разным заполнением:

a – 100 %; b – 50 % К; c – 50 % БК; d – 30 % К; e – 30 % БК

Figure 2. Pictures of ramipril with different percentage of infill:

a – 100 %; b – 50 % C; c – 50 % NC; d – 30 % C; e – 30 % NC

Таблетки печатали в 5 вариантах заполнений: 100 %, 50 % с крышкой (К) и без крышки (БК), 30 % с крышкой (К) и без крышки (БК) (рисунок 2). Сначала создавалась в САПР трехмерная модель, в слайсере подготавливалось соответствующее задание (рисунок 3) и отправлялось на принтер.

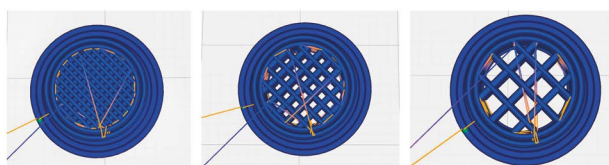


Рисунок 3. Визуализация задачи на печать таблеток с каймой и с заполнением (слева направо): 100 %, 50 %, 30 %

Figure 3. CAD models of tablets with different percentage of infill: 100 %, 50 %, 30 % with brim

Режим печати обеспечивал точное воспроизведение геометрической формы таблетки и однородность толщины слоев (рисунок 4).

Так как для напечатанных лекарственных форм нет нормативной документации, регламентирующей показатели качества, предъявляемые к ним, то полученные таблетки были исследованы на истираемость, прочность на сжатие, была определена средняя масса и отклонение от нее (таблица 3). Полученные таблет-

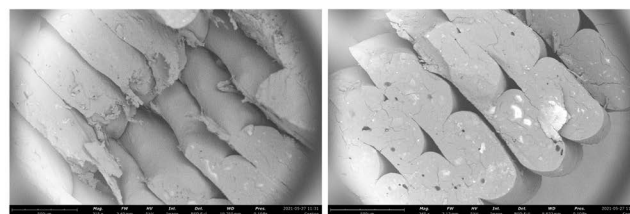


Рисунок 4. Фото электронной микроскопии края разлома таблетки

Figure 4. SEM picture of slice of tables

ки со 100 % заполнением обладали высокой прочностью, таблетки 30 % БК и 30 % К имели сравнительно низкую, но допустимую прочность. Все образцы таблеток прошли тест на истираемость.

Рамиприл подвергается температурному воздействию в процессе экструзии дольше, чем при печати, поэтому важно оценивать его стабильность в первую очередь в филаменте. При анализе кривых дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) (рисунок 5) можно сделать вывод, что при температуре экструзии рамиприл не подвергается температурной деградации, следовательно, ожидается, что в составе, в котором находится 97 % вспомогательных веществ, которые потенциально могут оказывать изолирующее действие, рамиприл будет стабилен.

Тепловой эффект коповидона перекрывает пик плавления рамиприла, поэтому кривые ДСК для физической смеси и филамента не являются информативными, однако, подобранные соотношения компонентов позволяют снизить температуру плавления смеси относительно индивидуального Kollidon® VA 64, что позволяет понизить температуру обработки.

Рамиприл обладает кристаллической структурой. После сплавления его с подобранными вспомогательными веществами не наблюдались характерные пики, свидетельствующие, что вещества в филаменте и таблетках находятся в кристаллической форме, что позволяет предположить, что произошло сплавление полимеров с рамиприлом и образование твердого раствора рамиприл-Kollidon® VA 64-ПЭГ (рисунок 6).

Таблица 3. Технологические параметры таблеток рамиприла

Table 3. Ramipril tablets technological parameters

Показатель качества Parameter of quality	Образцы таблеток Printlets				
	100%	50 % К 50 % С	50 % БК 50 % NC	30 % К 30 % С	30 % БК 30 % NC
Средняя масса, г Average mass, g	0,208 ± 0,019	0,166 ± 0,011	0,159 ± 0,012	0,142 ± 0,009	0,127 ± 0,015
Толщина, мм Thickness, mm	2,65 ± 0,12	2,31 ± 0,03	2,32 ± 0,07	2,40 ± 0,21	2,35 ± 0,11
Диаметр, мм Diameter, mm	10,12 ± 0,12	9,98 ± 0,11	10,08 ± 0,11	10,12 ± 0,17	10,03 ± 0,35
Истираемость, % Friability, %	0,03	0,01	0,31	0	0
Прочность на сжатие, Н Hardness, N	155,0 ± 17,6	46,0 ± 9,3	60,0 ± 8,8	35,3 ± 9,7	23,3 ± 6,7
Дозировка рамиприла, мг Ramipril loading, mg	6,12 ± 0,53	5,09 ± 0,24	4,77 ± 0,38	4,31 ± 0,32	3,76 ± 0,49

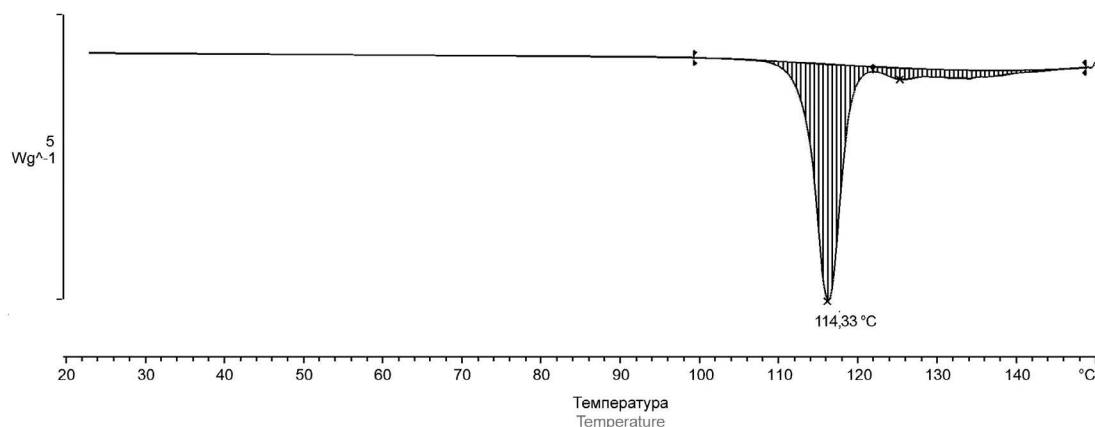


Рисунок 5. Кривая ДСК рамиприла

Figure 5. DSC plot of ramipril

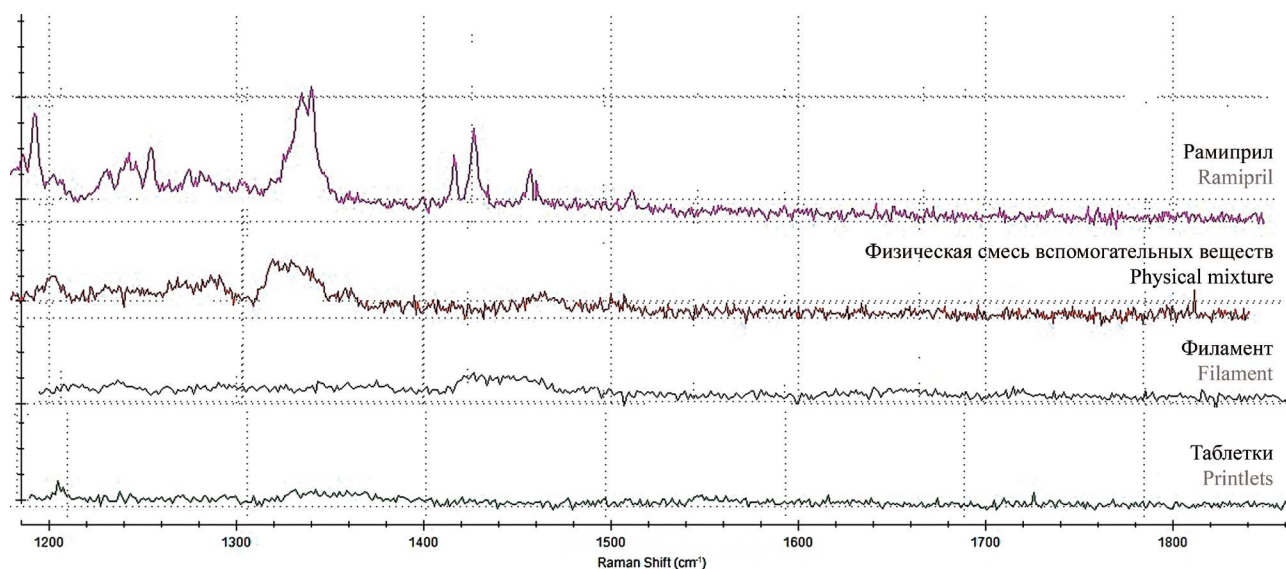


Рисунок 6. Спектры комбинационного рассеяния света субстанции рамиприла, физической смеси вспомогательных веществ, филамента и таблеток

Figure 6. Raman spectra of ramipril, physical mixture, filament and tablet

С целью доказательства того, что рамиприл при заданных температурах процесса не подвергается разложению, было определено его количественное содержание в филаментах и таблетках методом ВЭЖХ. Содержание рамиприла в филаментах составило $(3,05 \pm 0,15)$ % от массы филамента или таблетки при 3 % загрузке. В таблетках содержание рамиприла находилось в интервале от 98 до 101 % от теоретического значения, что позволяет создавать таблетки необходимых дозировок.

С целью изучения кинетики высвобождения рамиприла из таблеток различного заполнения с крышкой и без крышки был проведен тест «Растворение». Наиболее медленное, но постепенное высвобождение рамиприла происходит из таблеток с 100 % заполнением (рисунок 7). Такие таблетки легко печатаются, имеют минимальные отклонения от средней массы и более точную дозировку. В случае 50 % заполнения отсутствие или наличие крышки не влияет существенным образом на высвобождение рамиприла. Таблетки с 30 % заполнением без крышки обеспечивают постепенное высвобождение рамиприла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FDM-печать представляет собой метод аддитивного производства, позволяющий создавать персонализированные лекарственные формы. Данный вид печати был исследован в рамках разработки таблеток с термолабильной субстанцией – рамиприлом. Экспе-

риментально определенная температура плавления субстанции рамиприла составила 114 °С, температура начала деградации – 120 °С. Был подобран состав, снижающий температуру обработки в процессе экструзии до 105 °С, обеспечивая стабильность рамиприла. Содержание рамиприла в филаментах составляло 98–100 % от теоретического.

Из полученных филаментов печатались таблетки диаметром 10 мм с различным заполнением: 100, 50 и 30 %. Полученные таблетки успешно прошли тест на истираемость, максимальной прочностью обладали таблетки со 100 % заполнением.

Исследование кинетики высвобождения рамиприла показало, что из таблеток со 100 % заполнением рамиприл высвобождается равномерно и медленнее других образцов. Таблетки со 100 % заполнением легко печатаются, имеют минимальные отклонения от средней массы и более точную дозировку.

Таким образом, Kollidon® VA 64 пригоден в качестве матрицеобразующего полимера для изготовления таблеток рамиприла с немедленным высвобождением. Kollidon® VA 64 обеспечивает необходимые физические и технологические свойства филамента, требуемые для FDM-печати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Douroumis D. 3D printing of pharmaceutical and medical applications: a new era. *Pharmaceutical Research*. 2019;36(3):42. DOI: 10.1007/s11095-019-2575-x.

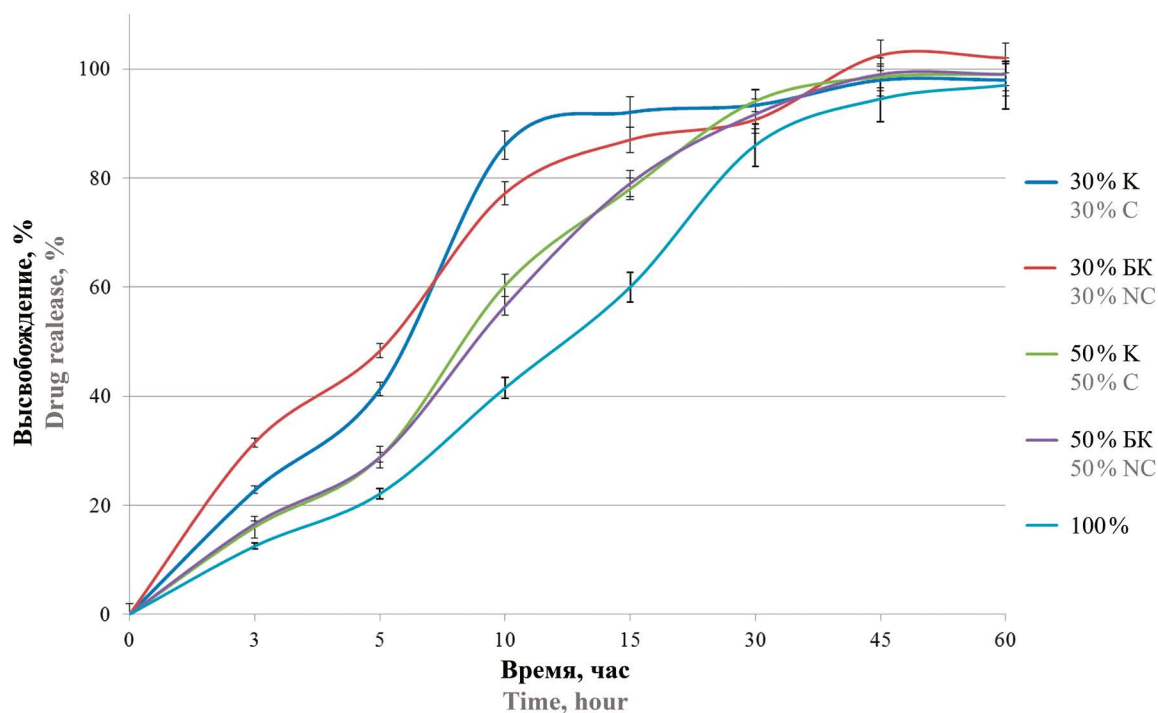


Рисунок 7. Профили высвобождения рамиприла из таблеток различного заполнения

Figure 7. Dissolution profiles of ramipril tablets with different percentage of infill

2. Souto E. B., Campos J. C., Filho S. C., Teixeira M. C., Martins-Gomes C., Zielinska A., Carbone C., Silva A. M. 3D printing in the design of pharmaceutical dosage forms. *Pharmaceutical development and technology*. 2019;24(8):1044–1053. DOI: 10.1080/10837450.2019.1620426.
3. Lamichhane S., Bashyal S., Keum T., Noh G., Seo J. E., Bastola R., Choi J., Sohn D. H., Lee S. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2019;14(5):465–479. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.11.008.
4. Goyanes A., Fina F., Martorana A., Sedough D., Gaisford S., Basit A. W. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of pharmaceutics*. 2017;527(1–2):21–30. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.021.
5. Trenfield S. J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. *Trends in pharmacological sciences*. 2018;39(5):440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
6. Chandekar A., Mishra D. K., Sharma S., Saraogi G. K., Gupta U., Gupta G. 3D printing technology: a new milestone in the development of pharmaceuticals. *Current pharmaceutical design*. 2019;25(9):937–945. DOI: 10.2174/1381612825666190507115504.
7. Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Terent'eva O. A., Semin A. A. Additive manufacturing technologies for pharmaceuticals. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(11):1025–1029. DOI: 10.1007/s11094-018-1733-5.
8. Goyanes A., Buanz A. B. M., Hatton G. B., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2015;89:157–162. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.003.
9. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):10–19.
10. Pereira B. C., Isreb A., Isreb M., Forbes R. T., Oga E. F., Alhnan M. A. Additive manufacturing of a Point-of-Care «Polypill»: fabrication of concept capsules of complex geometry with bespoke release against cardiovascular disease. *Advanced healthcare materials*. 2020;9(13):2000236. DOI: 10.1002/adhm.202000236.
11. Pereira B. C., Isreb A., Forbes R. T., Dores F., Habashy R., Petit J., Alhnan M. A., Oga E. F. «Temporary Plasticiser»: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular «Polypill» architectures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;135:94–103. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.12.009.
12. Robles-Martinez P., Xu X., Trenfield S. J., Awad A., Goyanes A., Telford R., Basit A. W., Gaisford S. 3D printing of a multi-layered Polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6). DOI: 10.3390/pharmaceutics11060274.
13. Khaled S. A., Burley J. C., Alexander M. R., Yang J., Roberts C. J. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of controlled release*. 2015;217:308–314. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.028.
14. Шадрин А. А., Флисюк Е. В., Сметкова И. Е. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(3):152–156.
4. Goyanes A., Fina F., Martorana A., Sedough D., Gaisford S., Basit A. W. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of pharmaceutics*. 2017;527(1–2):21–30. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.021.
5. Trenfield S. J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. *Trends in pharmacological sciences*. 2018;39(5):440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
6. Chandekar A., Mishra D. K., Sharma S., Saraogi G. K., Gupta U., Gupta G. 3D printing technology: a new milestone in the development of pharmaceuticals. *Current pharmaceutical design*. 2019;25(9):937–945. DOI: 10.2174/1381612825666190507115504.
7. Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Terent'eva O. A., Semin A. A. Additive manufacturing technologies for pharmaceuticals. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(11):1025–1029. DOI: 10.1007/s11094-018-1733-5.
8. Goyanes A., Buanz A. B. M., Hatton G. B., Gaisford S., Basit A. W. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2015;89:157–162. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.12.003.
9. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):10–19. (In Russ.)
10. Pereira B. C., Isreb A., Isreb M., Forbes R. T., Oga E. F., Alhnan M. A. Additive manufacturing of a Point-of-Care «Polypill»: fabrication of concept capsules of complex geometry with bespoke release against cardiovascular disease. *Advanced healthcare materials*. 2020;9(13):2000236. DOI: 10.1002/adhm.202000236.
11. Pereira B. C., Isreb A., Forbes R. T., Dores F., Habashy R., Petit J., Alhnan M. A., Oga E. F. «Temporary Plasticiser»: A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular «Polypill» architectures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;135:94–103. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.12.009.
12. Robles-Martinez P., Xu X., Trenfield S. J., Awad A., Goyanes A., Telford R., Basit A. W., Gaisford S. 3D printing of a multi-layered Polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6). DOI: 10.3390/pharmaceutics11060274.
13. Khaled S. A., Burley J. C., Alexander M. R., Yang J., Roberts C. J. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of controlled release*. 2015;217:308–314. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.028.
14. Shadrin A. A., Flisyuk E. V., Smetkova I. E. Dissolution profile studies for ramipril and lercanidipine fixed-dose combination. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;(3):152–156. (In Russ.)

REFERENCES

1. Douroumis D. 3D printing of pharmaceutical and medical applications: a new era. *Pharmaceutical Research*. 2019;36(3):42. DOI: 10.1007/s11095-019-2575-x.
2. Souto E. B., Campos J. C., Filho S. C., Teixeira M. C., Martins-Gomes C., Zielinska A., Carbone C., Silva A. M. 3D printing in the design of pharmaceutical dosage forms. *Pharmaceutical development and technology*. 2019;24(8):1044–1053. DOI: 10.1080/10837450.2019.1620426.
3. Lamichhane S., Bashyal S., Keum T., Noh G., Seo J. E., Bastola R., Choi J., Sohn D. H., Lee S. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2019;14(5):465–479. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.11.008.