

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-209-215>
УДК 615.014.21



Оригинальная статья / Research article

Разработка и валидация методики определения подлинности рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках

В. В. Тихонова, О. А. Терентьева✉, К. А. Гусев, Е. В. Флисюк, Д. Н. Маймистов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

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

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

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 07.11.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Трехмерная печать за последнее десятилетие показала свою пригодность в качестве технологии получения лекарственных средств. Однако отсутствие регламентированных методов контроля качества готовых напечатанных лекарственных препаратов накладывает ограничение на повсеместное использование методов трехмерной печати в фармацевтической практике. Таким образом, разработка методов анализа напечатанных лекарственных форм представляет интерес в фармацевтической разработке.

Цель. Разработать специфичную методику определения рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. Субстанция: рамиприл. Вспомогательные вещества: Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, полиэтиленгликоль-1500, натрия карбонат, Poloxamer-188, натрия стеарил фумарат. Реактивы: хлористоводородная кислота х.ч., ацетонитрил для ультра-ВЭЖХ, натрия октансульфонат для ВЭЖХ, кислота ортофосфорная 85 %, натрия перхлорат ч.д.а., триэтиламин. Стандартный образец рамиприла USP (№ 1598303).

Результаты и обсуждение. Разработана специфичная методика определения рамиприла в составе филаментов и напечатанных таблеток методом ВЭЖХ в присутствии ион-парного реагента (октансульфоната натрия).

Заключение. Предполагается адаптировать разработанную методику хроматографирования для определения кинетики высвобождения рамиприла из напечатанных твердых лекарственных форм, а также для определения количественного содержания рамиприла в них.

Ключевые слова: специфичность, рамиприл, ВЭЖХ, напечатанные лекарственные формы, трехмерная печать

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

Вклад авторов. В. В. Тихонова разрабатывала методику идентификации рамиприла в филаментах и таблетках. О. А. Терентьева, К. А. Гусев реализовывали получение филаментов и таблеток рамиприла. Все авторы обрабатывали полученные данные, участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России. Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-874.2022.4.

Для цитирования: Тихонова В. В., Терентьева О. А., Гусев К. А., Флисюк Е. В., Маймистов Д. Н. Разработка и валидация методики определения подлинности рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):209–215. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-209-215>

Development and Validation of HPLC Method for Identification of Ramipril in Printed Tablets and Filaments

Viktoria V. Tihonova, Oksana A. Terenteva✉, Konstantin A. Gusev, Elena V. Flisyuk, Denis N. Maimistov

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

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

ORCID: Viktoria V. Tihonova – <https://orcid.org/0000-0002-1184-6453>; Oksana A. Terenteva – <https://orcid.org/0000-0001-6391-2689>; Konstantin A. Gusev – <https://orcid.org/0000-0003-1922-3282>; Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; Denis N. Maimistov – <https://orcid.org/0000-0001-8070-1699>.

Received: 06.09.2022

Revised: 07.11.2022

Published: 25.11.2022

Abstract

Introduction. 3D printing has shown its usefulness as a drug manufacturing technology over the past decade. However, the lack of regulated methods for quality control of finished printed drugs imposes a limitation on the widespread use of 3D printing methods in pharmaceutical practice. Thus, the development of methods for the analysis of printed dosage forms is of interest in pharmaceutical development.

© Тихонова В. В., Терентьева О. А., Гусев К. А., Флисюк Е. В., Маймистов Д. Н., 2022

© Tihonova V. V., Terenteva O. A., Gusev K. A., Flisyuk E. V., Maimistov D. N., 2022

Aim. To develop a specific method for the determination of ramipril in filaments and printlets by HPLC.

Materials and methods. Substance: ramipril. Excipients: Kollidon® VA 64, Kollidon® CL-F, PEG-1500, sodium carbonate anhydrous, Poloxamer-188, sodium stearyl fumarate. Reagents: hydrochloric acid, acetonitrile for ultra-HPLC, sodium octanesulfonate for HPLC, orthophosphoric acid 85 %, sodium perchlorate analytical grade, triethylamine. Standard: ramipril USP (No 1598303).

Results and discussion. A special HPLC method in accordance with an ion-pair reagent (sodium octanesulfonate) for the determination of ramipril in the composition of filaments and printlets was proposed.

Conclusion. The developed chromatographic method should be adapted for ramipril release determination. This method can be used to quantify ramipril in further studies.

Keywords: specificity, ramipril, HPLC, printed dosage forms, 3D printing

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. Viktoria V. Tihonova developed a method for identifying ramipril in filaments and printlets. Oksana A. Terenteva and Konstantin A. Gusev realized the production of filaments and printlets of ramipril. All authors participated in the discussion of the results and wrote the manuscript.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the CCP "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation" under the agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation. The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists – candidates of sciences MK-874.2022.4.

For citation: Tihonova V.V., Terenteva O.A., Gusev K.A., Flisyuk E.V., Maimistov D.N. Development and validation of HPLC method for identification of ramipril in printed tablets and filaments. *Drug development & registration*. 2022;11(4):209–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-209-215>

ВВЕДЕНИЕ

Трёхмерная печать представляет собой инновационный метод быстрого прототипирования для производства твердых лекарственных форм, интерес к которому неуклонно растет в течение последних 15 лет [1–6]. Такой вид печати позволяет создавать индивидуальные лекарственные формы с модифицированным высвобождением послойным методом [7–8]. Данный метод производства оказался важным инструментом в области исследований и разработок, сокращая временные и стоимостные затраты на ранней стадии разработки концепции производства [9].

Одним из способов создания твердых лекарственных форм является метод послойного наплавления (FDM-печать) [10–12], представляющий собой технологию трехмерной печати, в процессе которой создается трехмерный объект заданной геометрической формы последовательным осаждением и затвердеванием слоев из расплавленных/размягченных термопластичных материалов [13]. Такая методика обладает огромным потенциалом для производства препаратов и медицинских изделий и в настоящее время проводится большое количество исследований, о чем можно судить по возросшей публикационной активности в этой области и количеству зарегистрированных патентов. Данный метод позволяет получить лекарственные формы, содержащие строго заданное количество и распределение действующего вещества, определенного размера, формы, геометрии и плотности, которые могут быть изменены, что соответствует

потребностям персонализированной медицины. Исходные материалы обычно поставляются в виде филаментов, которые производятся методом экструзии горячего расплава [14–19]. Ограничения применения данной технологии в фармацевтической области связаны с дефицитом филаментов, состоящих из материалов пригодных для медицинского применения.

Однако разнообразие активных молекул, их свойств, и отсутствие регламентированных методов контроля качества готовых напечатанных лекарственных препаратов накладывает ограничение на повсеместное использование методов трехмерной печати в фармацевтической практике.

Таким образом, разработка методов анализа печатных лекарственных форм представляет интерес в фармацевтической разработке. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является одним из самых информативных и часто применяемых в фармацевтическом анализе методом. Разработка оптимальных параметров хроматографирования, включая разработку методики и условий для идентификации и обнаружения веществ в инновационных лекарственных формах и их полупродуктах (экструдате), является актуальной задачей.

В данном исследовании в качестве объектов исследования были выбраны филаменты, полученные методом экструзии горячего расплава, или экструдат, и таблетки, напечатанные методом послойного наплавления [20]. В качестве модельного вещества был выбран рамиприл. Рамиприл является гипотензивным и вазодилатирующим лекарственным препаратом, ме-

ханизм действия которого заключается в угнетении активности ангиотензинпревращающего фермента. Назначается пациентам с артериальной гипертензией и в качестве компонента комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности. По химическому строению рамиприл представляет собой производное гетероциклической карбоновой кислоты (рисунок 1).

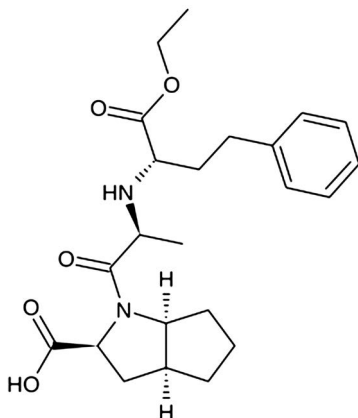


Рисунок 1. Структурная формула рамиприла

Figure 1. Chemical structure of ramipril

Таким образом, **целью работы** было разработать специфичную методику определения подлинности рамиприла в экструдате и напечатанных таблетках методом ВЭЖХ.

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); полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500 (Merck, Германия); натрия карбонат безводный Na_2CO_3 (Dr. Paul Lohmann®, Германия); полоксамер Poloxamer-188 (Merck, Германия); натрия стеарил фумарат Alubra™ PG-100 (Fmc Biopolymer AS, Норвегия). Реактивы: хлористоводородная кислота х.ч. (АО «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 Chemopharma, Франция). Стандартный образец рамиприла USP (№ 1598303).

Оборудование. Хроматограф жидкостной LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония), детектор диодно-матричный, хроматографическая колонка Shim-pack Velox 250 мм × 5 мкм. Ультразвуковая ванна «Сапфир» (Россия). Весы лабораторные CE224-C (ООО «Сартосм», Россия).

В качестве стандарта была использована субстанция рамиприла, имеющая паспорт качества производителя. С целью определения пригодности хроматографической системы была приготовлена подвижная фаза, состоящая из буферного раствора и ацетонитрила в соотношении 450:550. Буферный раствор представлял собой 0,1 % раствор октансульфоната натрия с $\text{pH} = 2,4 \pm 0,1$ (коррекция pH осуществлялась ортофосфорной кислотой).

Испытуемый раствор. Точную навеску субстанции, экструдата, таблеток, соответствующую около 10 мг рамиприла, помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл подвижной фазы, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин до полного растворения при комнатной температуре и доводили объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивали и фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца рамиприла. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рамиприла помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в подвижной фазе и доводили объем раствора ей же до метки.

Режим хроматографирования. Скорость потока 0,5 мл/мин, режим элюирования изократический. Температура термостата 25 °С. Объем пробы 20 мкл. Время хроматографирования 20 минут. Длина волны детекции 210 нм.

Анализировали последовательно 5 проб растворов субстанции рамиприла и объектов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объектов анализа были выбраны филаменты и таблетки рамиприла, напечатанные методом послойного наплавления. Филаменты были получены экструзией расплава из смеси вспомогательных веществ и рамиприла [20]. Таблетки из полученных филаментов были напечатаны со степенью заполнения 100 % диаметром 10 мм. В состав филаментов и таблеток входили рамиприл, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата Kollidon® VA 64, полиэтиленгликоль-1500, натрия карбонат, полоксамер-188, натрия стеарил фумарат и кросповидон Kollidon® CL-F.

Хроматографирование субстанции рамиприла проводили в соответствии с методикой, описанной выше. Полученные по результатам анализа параметры представлены в таблице 1.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о пригодности хроматографической системы для идентификации субстанции рамиприла.

Рисунок 2 демонстрирует типичную хроматограмму субстанции рамиприла, использованной в анализе.

Для того, чтобы оценить воспроизводимость результатов анализа, описанных для субстанции рамиприла, на филаментах, брали отрезки 5 филаментов, содержащих 3 % рамиприла по массе, растворяли их в подвижной фазе при воздействии ультразвука в те-

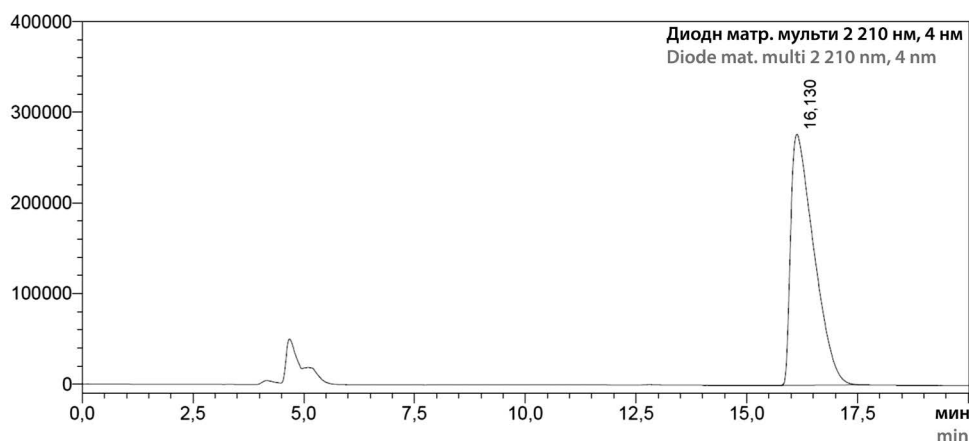


Рисунок 2. Типичная хроматограмма субстанции рамиприла

Figure 2. Characteristic chromatogram of the ramipril substance

чение 10 минут. Время удерживания рамиприла по результатам анализа составляло порядка 16,7 мин, вид типичной хроматограммы филаментов рамиприла представлен на рисунке 3.

Полученные растворы хроматографировали в описанных выше условиях 5 раз, результаты анализа представлены в таблице 2.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о возможности применения методики анализа субстанции рамиприла для исследования качественного состава филаментов на его основе.

С целью оценки возможности применения описанной ранее методики анализа для напечатанных таблеток рамиприла был произведен анализ 5 таблеток. Каждую таблетку растворяли в подвижной фазе и полученный раствор после фильтрования вводили в инжектор хроматографа. На рисунке 4 представлен вид типичной хроматограммы напечатанной таблетки. Полученные в ходе анализа параметры представлены в таблице 3.

Таблица 1. Хроматографические параметры субстанции рамиприла

Table 1. Chromatographic parameters of the ramipril substance

№ опыта Experiment number	Время удерживания пика рамиприл (RT), мин Retention time of ramipril peak, min	Эффективность (N) Column efficiency	Фактор асимметрии (T) Asymmetry factor
1	16,130	60875	2,00
2	16,126		
3	16,034		
4	15,975		
5	15,890		
Среднее значение Average	16,031		
Относительное стандартное отклонение (Sr), % Relative standard deviation	0,34		

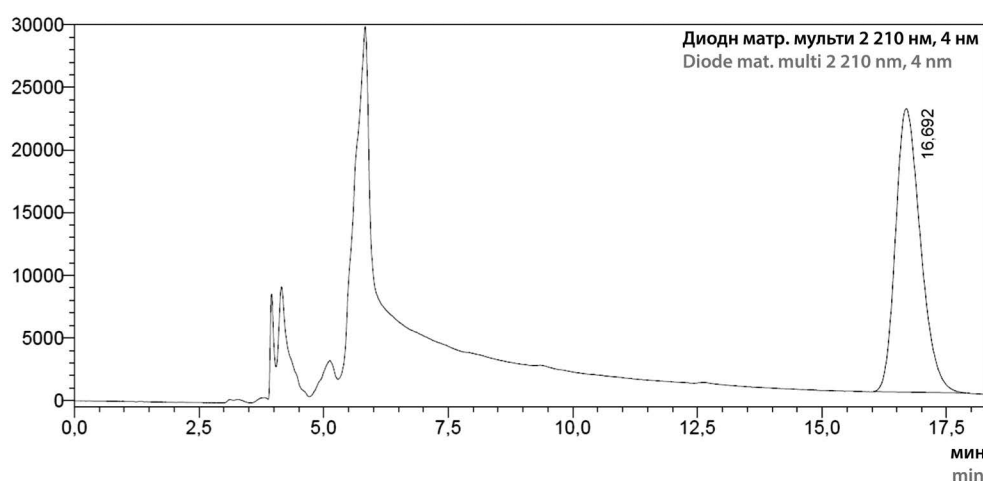


Рисунок 3. Типичная хроматограмма филаментов рамиприла

Figure 3. Characteristic chromatogram of the ramipril filaments

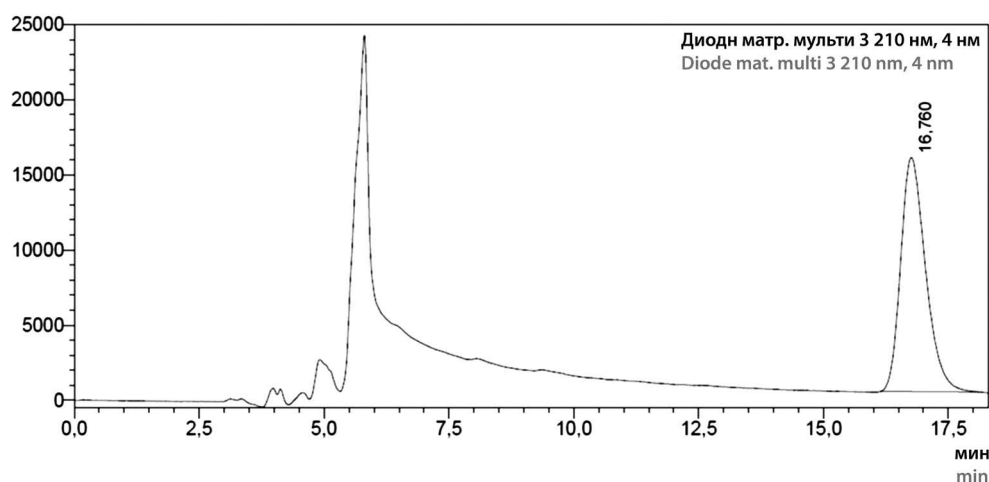


Рисунок 4. Типичная хроматограмма напечатанной таблетки рамиприла

Figure 4. Characteristic chromatogram of the ramipril printets

Таблица 2. Хроматографические параметры
филаментов рамиприла

Table 2. Chromatographic parameters of the ramipril filaments

№ опыта Experiment number	Время удерживания пика рамиприл (RT), мин Retention time of ramipril peak, min	Эффективность (N) Column efficiency	Фактор асимметрии (T) Asymmetry factor
1	16,685	66016	1,30
2	16,692		
3	16,693		
4	16,702		
5	16,699		
Среднее значение Average	16,694		
Относительное стандартное отклонение (Sr), % Relative standard deviation	0,04		

Таблица 3. Хроматографические параметры напечатанных та-
блеток рамиприла

Table 3. Chromatographic parameters of the ramipril printets

№ опыта Experiment number	Время удерживания пика рамиприл (RT), мин Retention time of ramipril peak, min	Эффективность (N) Column efficiency	Фактор асимметрии (T) Asymmetry factor
1	16,737	66572	1,30
2	16,811		
3	16,760		
4	16,754		
5	16,760		
Среднее значение Average	16,764		
Относительное стандартное отклонение (Sr), % Relative standard deviation	0,17		

Важным этапом разработки методик идентификации является доказательство их специфичности. Для этих целей были приготовлены экструдат-плацебо и таблетки-плацебо, и проведен их анализ в описанных выше условиях. На хроматограммах филаментов и таблеток в области пика рамиприла (16,7 мин) отсутствуют какие-либо аналитические сигналы (рисунок 5).

Таким образом, разработана специфичная методика, позволяющая идентифицировать рамиприл в составе экструдата и напечатанных таблеток. Предложено использование ультразвуковой ванны для более полного перехода рамиприла в раствор из экструдата и таблеток, так как он обладает низкой растворимостью в воде и относится ко II классу БКС.

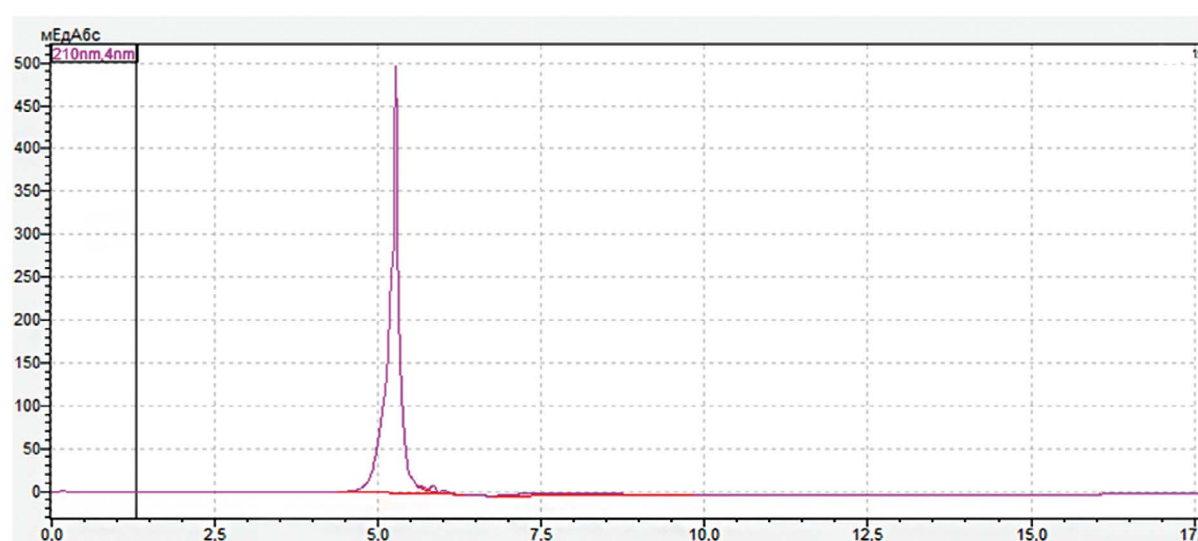
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания требует проведения теста растворения для контроля качества полученных таблеток, предполагается адаптировать разработанную методику хроматографирования для определения кинетики высвобождения рамиприла из напечатанных твердых лекарственных форм, а также для определения количественного содержания рамиприла в них.

Данную методику можно предлагать для использования в качестве основы для разработки методик идентификации других сходных по строению лекарственных веществ.



А
А



Б
В

Рисунок 5. Хроматограмма:

А – плацебо-филамента рамиприла; Б – плацебо-таблетки рамиприла

Figure 5. Chromatogram:

A – ramipril placebo-filament; B – ramipril placebo-tablet

ЛИТЕРАТУРА

1. Zema L., Melocchi A., Maroni A., Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106(7):1697–1705. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.021.
2. Norman J., Madurawe R. D., Moore C. M. V., Khan M. A., Khairuz-zaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;108:39–50. DOI: 10.1016/j.addr.2016.03.001.
3. Zhu X., Li H., Huang L., Zhang M., Fan W., Cui L. 3D printing promotes the development of drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110644. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110644.
4. Afsana, Jain V., Haider N., Jain K. 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(42):5062–5071. DOI: 10.2174/1381612825666190215122208.
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. Annereau M., Toussaint B., Wojcicki A. D., Dufay, Salmeron R. D., Boudy V. 2D-3D printing in hospital pharmacies, what roles and challenges? *Annales pharmaceutiques françaises*. 2021;79(4):361–374. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.01.002.
7. Desu P. K., Maddiboyina B., Vanitha K., Gudhanti S. N. K. R., Anusha R., Jhawar V. 3D Printing Technology in Pharmaceutical Dosage Forms: Advantages and Challenges. *Current Drug Targets*. 2021;22(16):1901–1914. DOI: 10.2174/1389450122666210120142416.
8. Johannesson J., Khan J., Hubert M., Teleki A., Bergström C. A. S. 3D-printing of solid lipid tablets from emulsion gels. *International journal of pharmaceutics*. 2021;597:120304. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120304.

9. Goole J., Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceuticals*. 2016;499(1–2):376–394. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.071.
10. Kafle A., Luis E., Silwal R., Pan H. M., Shrestha P. L., Bastola A. K. 3D/4D Printing of Polymers: Fused Deposition Modelling (FDM), Selective Laser Sintering (SLS), and Stereolithography (SLA). *Polymers (Basel)*. 2021;13(18):3101. DOI: 10.3390/polym13183101.
11. Tan D. K., Maniruzzaman M., Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):203. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040203.
12. Arany P., Papp I., Zichar M., Regdon G., Béres M., Szalóki M., Kovács R., Fehér P., Ujhelyi Z., Vecsernyés M., Bácskay I. Manufacturing and Examination of Vaginal Drug Delivery System by FDM 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1714. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101714.
13. 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.
14. Melocchi A., Parietti F., Maroni A., Foppoli A., Gazzaniga A., Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International journal of pharmaceuticals*. 2016;509(1–2):255–263. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.
15. Carlier E., Marquette S., Peerboom C., Amighi K., Goole J. Development of mAb-loaded 3D-printed (FDM) implantable devices based on PLGA. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;597:120337. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120337.
16. Viidik L., Vesala J., Laitinen R., Korhonen O., Ketolainen J., Aruväli J., Kirsimäe K., Kogermann K., Heinämäki J., Laidmäe I., Ervasti T. Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2021;158:105619. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105619.
17. Nashed N., Lam M., Nokhodchi A. A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;596:120237. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120237.
18. Deshkar S., Rathi M., Zambad S., Gandhi K. Hot Melt Extrusion and its Application in 3D Printing of Pharmaceuticals. *Current Drug Delivery*. 2021;18(4):387–407. DOI: 10.2174/1567201817999201110193655.
19. Блынская Е. В., Тишков С. В., Алексеев К. В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;3(24):10–19.
20. 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87.
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. Annereau M., Toussaint B., Wojcicki A. D., Dufay, Salmeron R. D., Boudy V. 2D-3D printing in hospital pharmacies, what roles and challenges? *Annales pharmaceutiques françaises*. 2021;79(4):361–374. DOI: 10.1016/j.pharma.2021.01.002.
7. Desu P. K., Maddiboyina B., Vanitha K., Gudhanti S. N. K. R., Anusha R., Jhawar V. 3D Printing Technology in Pharmaceutical Dosage Forms: Advantages and Challenges. *Current Drug Targets*. 2021;22(16):1901–1914. DOI: 10.2174/1389450122666210120142416.
8. Johannesson J., Khan J., Hubert M., Teleki A., Bergström C. A. S. 3D-printing of solid lipid tablets from emulsion gels. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;597:120304. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120304.
9. Goole J., Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceuticals*. 2016;499(1–2):376–394. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.071.
10. Kafle A., Luis E., Silwal R., Pan H. M., Shrestha P. L., Bastola A. K. 3D/4D Printing of Polymers: Fused Deposition Modelling (FDM), Selective Laser Sintering (SLS), and Stereolithography (SLA). *Polymers (Basel)*. 2021;13(18):3101. DOI: 10.3390/polym13183101.
11. Tan D. K., Maniruzzaman M., Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(4):203. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040203.
12. Arany P., Papp I., Zichar M., Regdon G., Béres M., Szalóki M., Kovács R., Fehér P., Ujhelyi Z., Vecsernyés M., Bácskay I. Manufacturing and Examination of Vaginal Drug Delivery System by FDM 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1714. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101714.
13. 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.
14. Melocchi A., Parietti F., Maroni A., Foppoli A., Gazzaniga A., Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International journal of pharmaceuticals*. 2016;509(1–2):255–263. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.
15. Carlier E., Marquette S., Peerboom C., Amighi K., Goole J. Development of mAb-loaded 3D-printed (FDM) implantable devices based on PLGA. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;597:120337. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120337.
16. Viidik L., Vesala J., Laitinen R., Korhonen O., Ketolainen J., Aruväli J., Kirsimäe K., Kogermann K., Heinämäki J., Laidmäe I., Ervasti T. Preparation and characterization of hot-melt extruded polycaprolactone-based filaments intended for 3D-printing of tablets. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2021;158:105619. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105619.
17. Nashed N., Lam M., Nokhodchi A. A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing. *International journal of pharmaceuticals*. 2021;596:120237. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120237.
18. Deshkar S., Rathi M., Zambad S., Gandhi K. Hot Melt Extrusion and its Application in 3D Printing of Pharmaceuticals. *Current Drug Delivery*. 2021;18(4):387–407. DOI: 10.2174/1567201817999201110193655.
19. Blynskaya E. V., Tishkov S. V., Alekseev K. V. Three-dimensional printing technology for the production of dosage forms. *Drug development & registration*. 2018;3(24):10–19. (In Russ.)
20. 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. *Drug development & registration*. 2021;10-4(1):79–87. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-79-87.

REFERENCES

1. Zema L., Melocchi A., Maroni A., Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106(7):1697–1705. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.021.
2. Norman J., Madurawe R. D., Moore C. M. V., Khan M. A., Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;108:39–50. DOI: 10.1016/j.addr.2016.03.001.
3. Zhu X., Li H., Huang L., Zhang M., Fan W., Cui L. 3D printing promotes the development of drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131:110644. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110644.
4. Afsana, Jain V., Haider N., Jain K. 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(42):5062–5071. DOI: 10.2174/1381612825666190215122208.