

Technika druku 3D dynamicznie się rozwija i znajduje zastosowanie m.in. w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Rozwój metod druku w tym zakresie jest jak na razie na wczesnym etapie, jednak nadchodząca dekada z całą pewnością zaowocuje rozwojem samej techniki jak i jej zastosowań. Przewiduje się, że technologie druku zrewolucjonizują projektowanie, wytwarzanie i sposób dostarczania substancji czynnej. W 2016 roku na rynku amerykańskim został zarejestrowany pierwszy produkt komercyjny wytwarzany tą techniką. Uważa się także, że technologia druku 3D umożliwi w przyszłości wytwarzanie spersonalizowanych postaci leku zawierających dawkę substancji leczniczej dostosowaną do potrzeb pacjenta. Najprawdopodobniej, właściwości farmaceutyczne i fizykochemiczne doustnych postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu wytworzonych za pomocą druku 3D, są odmienne od standardowych preparatów uzyskanych metodą tabletkowania. Dotychczas nie prowadzono jednak badań dotyczących: (1) Transportu masy w obrębie uwadnianych matryc wytwarzanych metodami druku 3D; (2) Wpływu geometrii i struktury na transport masy a w konsekwencji na uwalnianie substancji czynnej; (3) Ustalenia zasad skalowania preparatów w celu personalizacji terapii; (4) Bezpieczeństwa a także trwałości postaci leku wytworzonej w procesie druku 3D.

Hipotezami badawczymi w niniejszym projekcie są następujące twierdzenia: (1) Wiedza oraz ilościowa analiza zjawisk fizykochemicznych w uwadnianej matrycy mogą wspomóc projektowanie postaci leku wytwarzanych technikami druku 3D; (2) Przy ustalonym wstępnie składzie materiału do druku istnieje możliwość takiego projektowania struktury wewnętrznej i geometrii preparatów (parametry łatwe do ustalenia w procesie druku), które pozwoli w sposób planowy dostosowywać ich właściwości do potrzeb pacjenta.

Celem projektu będzie ocena preparatów o charakterze matryc polimerowych wytworzonych za pomocą druku 3D o zdefiniowanej i zaprojektowanej geometrii i strukturze wewnętrznej oraz ustalenie wpływu technologii wytwarzania oraz czynników strukturalnych na fizykochemiczne i farmaceutyczne właściwości postaci leku ze szczególnym uwzględnieniem procesu uwalniania substancji leczniczej w symulowanych warunkach fizjologicznych.

Efektom projektu będzie opracowanie podstaw metodologii projektowania i badania spersonalizowanych postaci leku wytwarzanych za pomocą druku 3D, wykorzystującej dane ilościowe z szeregu metod analitycznych/fizycznych *in vitro* oraz technik obliczeniowych (sztuczna inteligencja), która będzie ukierunkowana na właściwości istotne z punktu widzenia zachowania postaci leku w warunkach *in vivo*. Warunki *in vivo* będą symulowane z wykorzystaniem zwalidowanych modeli farmakokinetycznych opartych o fizjologię (PBPK), które pozwalają na oddanie fizjologii ludzkiego organizmu.

Proponowane badania umożliwią:

- (1) zrozumienie złożonych zjawisk/procesów uwadniania/uwalniania substancji czynnej z postaci leku wytworzonych metodą druku 3D;
- (2) opracowanie nowoczesnej, metodologii naukowo-badawczej, obejmującej tworzenie matrycowych postaci leku o wstępnie zdefiniowanej strukturze i kształcie za pomocą druku 3D.
- (3) stworzenie modelu PBPK dla modelowej substancji czynnej; wykorzystane zostaną pobrane z literatury dane opisujące parametry absorpcji i metabolizmu oraz wytworzone w ramach projektu indywidualizowane krzywe uwalniania, celowane dla indywidualnych pacjentów, umożliwiające osiągnięcie oczekiwanych parametrów farmakokinetycznych.

Plan badań można ująć w schemat: kompozycja – preformulacja – geometria/struktura – transport masy – efekt farmaceutyczny – symulowany efekt *in vivo*.

Szczegółowe problemy badawcze obejmują: (1) uchwycenie specyfiki postaci leku wytwarzanych metodami druku 3D w zakresie hydratacji, mobilizacji polimeru, mechaniki (w relacji do tradycyjnych postaci matrycowych); (2) strukturyzacja matrycy w celu maksymalnego uniezależnienia uwalniania od mechanicznych nacisków (szkielet + wypełnienie z substancją czynną) – druk 3D pozwala na użycie kilku różnych materiałów w procesie technologicznym; (3) uzyskiwanie zgodnych z przyjętymi założeniami profili uwalniania substancji leczniczej z drukowanych doustnych stałych postaci leku w symulowanych warunkach fizjologicznych;

Jako modelową substancję leczniczą wybrano chlorowoderek ropinirolu, stosowany w chorobie Parkinsona w zmiennych dawkach od 0,75 mg do 24 mg na dobę w zależności od stanu pacjenta. Produkty lecznicze zawierające chlorowoderek ropinirolu dostępne są w dawkach 0,25, 0,5, 1, 2 i 5 mg. Indywidualny dobór dawki wymaga operowania znaczną liczbą dawek jednostkowych zwiększając ryzyko pomyłki oraz ograniczając bezpieczeństwo i komfort pacjenta.

Projekt podejmuje nowatorskie zagadnienia z pogranicza technologii postaci leku, nauki o materiałach, nauk fizycznych, oraz zastosowania technik obliczeniowych w farmacji w tym modelowania mechanistycznego PBPK które dotychczas w takim zakresie i kontekście nie były podejmowane.