

Czwarta rewolucja przemysłowa lub Rewolucja 4.0, jest koncepcją zastosowania inteligentnej technologii w codziennym życiu. Rozwój cyfryzacji i automatyzacji ma również bardzo korzystny wpływ na zrównoważony środowiskowo rozwój. Innowacyjne technologie, w tym druk trójwymiarowy, mają szansę spowodować zmiany modelu wytwarzania i sposobu korzystania z leków. Zamiast korzystać z konwencjonalnej produkcji na dużą skalę, będzie można wydrukować niestandardowe leki na żądanie o spersonalizowanej dawce, dowolnym kształcie i rozmiarze oraz odpowiedniej charakterystyce uwalniania. Lokalna produkcja z wykorzystaniem technologii druku trójwymiarowego ma szansę zmienić sposób dystrybucji i sprzedaży leków. Ponadto, medycyna spersonalizowana poprawi bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Selektywne spiekanie laserowe proszków (SLS) jest jedną z wielu technik wytwarzania przyrostowego. Jedną z jej zalet jest fakt, że do przygotowania proszków zawierających substancje lecznicze i pomocnicze można wykorzystać powszechnie wykorzystywane w przemyśle techniki takie jak mieszanie, mielenie, przesiewanie i inne.

Jednym z punktów wyjścia dla naszego projektu jest cytat z przeglądowej publikacji autorstwa Brighenti i współautorów w *Journal of Materials Science* 2021, 56, 961-998: „*Chociaż gama materiałów polimerowych używanych w spiekaniu laserowym się rozszerza, to nadal jest ograniczona w odniesieniu do tradycyjnej produkcji, głównie z powodu niewystarczającego zrozumienia pełnego związku między surowcem, przemianach zachodzących w trakcie procesu i właściwościami produktu*”. Ten cytat, chociaż dotyczy opisu trudności w toku wytwarzania części technicznych jest jeszcze bardziej prawdziwy w przypadku drukowania farmaceutyków, które z natury są wieloskładnikowymi mieszaninami proszków. W tym przypadku mamy do czynienia z obszarami, które nie zostały jeszcze rozpoznane.

Właściwości fizyko-chemiczne proszków spełniające wymagania dla zastosowania techniki SLS różnią się zasadniczo od właściwości dla standardowego wytwarzania (np. przez kompresję proszków czy napełnianie kapsulek) postaci stałych. Opublikowane do tej pory nieocenione pionierskie badania pokazują możliwość wytwarzania różnych farmaceutycznych postaci leku (tj. o natychmiastowym uwalnianiu, doustnie zdyspergowanych, o zmodyfikowanym uwalnianiu). Jednak niewiele jest informacji na temat podstawowych zjawisk zachodzących podczas wytwarzania leków w technologii SLS takich jak transport masy, przejścia fazowe i możliwości interakcji składników podczas procesu spiekania, a także wpływu właściwości proszku i parametrów drukowania na właściwości użytkowe leku tj. właściwości mechaniczne, jakość, uwalnianie leku, mechanizmy uwalniania leków itp.

W projekcie założyliśmy do realizacji kilka celów. Głównym celem jest zdobycie podstawowej wiedzy na temat procesu spiekania pojedynczych, surowych składników placebo i substancji czynnych oraz surowych mieszanin dwuskładnikowych w postaci wydrukowanych tabletek. Kolejny cel to opracowanie strategii dopasowania substancji czynnych i składników pomocniczych na podstawie uzyskanej wcześniej wiedzy na temat ich struktury, morfologii i właściwości fizykochemicznych. Następnie zaplanowano zbadanie wpływu operacji technologicznych takich jak np. mielenie czy suszenie rozpyłowe pojedynczych składników i ich mieszanin dwuskładnikowych na właściwości użytkowe wydrukowanej tabletki (w tym na uwalnianie leku). Ostatnim celem będzie wykazanie, w jaki sposób tę wiedzę i opracowane strategie można wykorzystać do wytwarzania preparatów farmaceutycznych do praktycznego zastosowania.

Aby osiągnąć zamierzone cele zostanie zastosowane szerokie spektrum technik do badań substancji czynnych i pomocniczych, ich mieszanin binarnych oraz charakterystyki drukowanych tabletek. Obejmują one techniki termiczne, dyfrakcyjne, spektroskopowe i chromatograficzne takie jak różnicowa kalorymetria skaningowa i termograwimetria; rentgenowska dyfrakcja proszkowa, spektroskopia w podczerwieni, wysokosprawna chromatografia cieczowa, chromatografia wykluczenia. Do oceny właściwości strukturalnych wytworzonych wydruków użyte zostaną także techniki obrazowania takie jak obrazowanie magnetyczno-rezonansowe, skaningowa mikroskopia elektronowa oraz mikrotomografia rentgenowska. Techniki obrazowania będą również wykorzystywane do pomiarów *in situ* podczas inkubacji w mediach do uwalniania substancji czynnej, dając w rezultacie przestrzenno-czasową, strukturalną i fizykochemiczną charakterystykę „pracującego”, czyli uwalniającego lek, produktu.

Oczekiwany efektem końcowym projektu jest również przygotowanie biblioteki proszków, które mogą być łatwo wykorzystane do wytwarzania produktu farmaceutycznego o dobrze określonych właściwościach za pomocą druku trójwymiarowego techniką selektywnego spiekania laserowego.