

INNOWACYJNE TECHNOLOGIE W MEDYCYNIE I FARMACJI

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND PHARMACY

Beata Sarecka-Hujar*, Aneta Ostróżka-Cieślik, Anna Banyś

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Zakład Technologii Postaci Leku,
Katedra Farmacji Stosowanej, 41-200 Sosnowiec, ul. Kasztanowa 3

* e-mail: beatasarecka@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie nowoczesnych technologii w medycynie i farmacji pozwala na coraz szybszą i skuteczniejszą diagnostykę oraz terapię wielu chorób. Do innowacyjnych należy np. drukowanie narządów, tkanek i tabletek w technologii 3D (w 2015 roku FDA zaaprobowała pierwszą drukowaną tabletkę zawierającą levetiracetam). Wyspecjalizowane roboty chirurgiczne są wykorzystywane w zabiegach chirurgicznych na odległość. Dzięki eliminowaniu drżenia rąk, ich użycie stanowi przyszłość w chirurgii i będzie coraz powszechniejsze. W poniższej pracy omówiono wykorzystanie potencjału druku 3D w medycynie i farmacji oraz zastosowania robotyki do wykonywania zabiegów chirurgicznych. Przedstawione zostały również przykłady innowacyjnych wynalazków, które mogą być stosowane podczas operacji chirurgicznych oraz w leczeniu bólu i gojeniu się ran.

Słowa kluczowe: innowacje, druk 3D, organy, tkanki, tabletki, roboty chirurgiczne, nanotechnologia

ABSTRACT

The use of modern technologies in medicine and pharmacy results in more rapid and effective diagnosis and treatment of many diseases. The 3D printing method is one of the innovative solutions that may be implemented for preparing organs, tissues, and solid drugs (in 2015 the FDA approved the first tablet containing levetiracetam, produced by 3DP). Specialized surgical robots are used for remote surgery. They eliminate hand tremor and their use is more and more popular. The following paper discusses the potential use of 3D printing method in medicine and pharmacy, and the application of robotics to perform surgical procedures. We also demonstrated examples of innovative devices, which can be used for surgical operations and in the treatment of pain and wound healing.

Keywords: innovation, 3D printing, organs, tissues, tablets, surgical robots, nanotechnology

1. Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się intensywny rozwój różnych technologii medycznych. Innowacyjne rozwiązania z zakresu medycyny i farmacji pozwalają na coraz szybszą i skuteczniejszą diagnostykę oraz terapię wielu chorób. Standardową metodą leczenia skrajnej niewydolności narządów jest

obecnie przeszczep. Rozwijająca się technologia postaci leku pozwala na zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa spersonalizowanego leczenia farmakologicznego. Protezy bioniczne pozwalają chorym wrócić do normalnego życia, a często je ratują. Dzięki dynamicznie rozwijającej się technologii druku 3D coraz powszechniejszy staje się dostęp do tych osiągnięć. Trwają intensywne prace nad skutecznym drukowaniem; między innymi narządów (jednym z problemów transplantologii jest deficyt organów do przeszczepów), protez, spersonalizowanych farmaceutyków. Na szeroką skalę prowadzone są także badania w obszarze nanomedycyny i nanofarmacji.

Celem pracy było omówienie wykorzystania nowoczesnych technologii w medycynie i farmacji, w szczególności potencjału druku 3D oraz zastosowania robotyki do wykonywania zabiegów chirurgicznych. W pracy omówiono również przykładowe innowacyjne wynalazki, które znalazły zastosowanie podczas operacji chirurgicznych oraz w leczeniu bólu i gojeniu się ran.

2. Wykorzystanie nowoczesnych technologii w medycynie

2.1 Druk 3D

Metoda drukowania w technice trójwymiarowej 3D (ang. *Three Dimensional Printing*, 3DP) należy do szybkich technik prototypowania (ang. *Rapid Prototyping*) wykorzystywanych coraz powszechniej w nauce i technice. Technologia druku 3D do wytwarzania materiału biologicznego (ang. *Bioprinting*) znajduje potencjalne zastosowanie w medycynie regeneracyjnej (tkanki do przeszczepów skóry, chrząstki i kości). Jest to technologia szczególnie przydatna w przypadku złożonych tkanek wykazujących różnice w typach komórek, jak i właściwościach mechanicznych, np. w układzie mięśniowo-szkieletowym. W porównaniu do tradycyjnych metod inżynierii tkankowej, drukowanie 3D ma wiele zalet dotyczących kształtu otrzymanych modeli i ich utrzymania, elastyczności, odtwarzalności i wysokiej wydajności hodowlanej. Druk 3D wykorzystuje różne klasy materiałów biologicznych: polimerowe hydrożele, materiały ceramiczne, kompozyty i agregaty komórkowe [1]. Niestety, istnieje wiele barier, które należy pokonać, aby rezultat biodruku był optymalny. Konieczny jest odpowiedni dobór materiałów, rodzajów komórek, czynników wzrostu i różnicowania, a wyzwania techniczne związane są z wrażliwością żywych komórek i budową tkanek [2]. Amerykańska firma Organovo, od lat wykorzystuje druk 3D do tworzenia tkanek ludzkich, m.in. mięśni, skóry, wątroby, a także naczyń krwionośnych [3]. Wątroba exVive3D drukowana przez firmę Organovo zawiera pierwotne hepatocyty, komórki gwiazdziste wątroby i komórki śródbłonna. Ten model 3D tkanki wątrobowej wydziela albuminy, fibrynogen i transferyny proporcjonalnie do poziomu w całej wątrobie. Poziomy wydzielanego ATP i dehydrogenazy mleczanowej również mieszczą się w normie. Badania toksykologiczne wątroby 3D wykazują odpowiedź na paracetamol, etanol i diklofenak, podobną do odpowiedzi *in vivo* [4].

W badaniu dotyczącym drukowania skóry 3D z użyciem fibroblastów, keratynocytów i kolagenu Lee i wsp. wykazali, że otrzymana przez nich skóra 3D nie różni się morfologicznie ani funkcjonalnie od tkanek skóry ludzkiej [5].

Prowadzone są również prace nad wykorzystaniem druku 3D do wytworzenia innych organów: nerek, kości, ucha środkowego [6, 7]. Kuru i wsp. udało się odtworzyć z dużą dokładnością anatomiczny kształt istotnych elementów ucha środkowego. Według autorów zachowania akustyczne modelu mogą zależeć od wybranego do druku materiału [7].

Drukowanie 3D jest szczególnie pomocne do tworzenia anatomicznych modeli narządów i guzów nowotworowych, które są wykorzystywane przez lekarzy do ćwiczenia i planowania skomplikowanych zabiegów. Kilka lat temu dokonano w Anglii operacji rozdzielania bliźniąt syjamskich, do której lekarze przygotowali się, ćwicząc na modelu 3D połączonych systemów krwionośnych rodzeństwa [8].

W Polsce technika 3D zaczyna być również wykorzystywana przez lekarzy w celach szkoleniowych (pierwszy w Polsce przeszczep twarzy w Centrum Onkologii w Gliwicach; operacja zastawki serca w Bielsku-Białej) oraz, co ważne, do transplantacji (polipropylenowy implant czaszki drukowany w technologii 3D wszczepiony pacjentowi po wypadku w Łodzi) [8, 9]. Wiecheć i wsp. z Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego opracowali i wydrukowali trójwymiarowy model serca płodu, który pozwala zdiagnozować najczęstsze wady rozwojowe serca.

Szybka diagnostyka tego organu w okresie prenatalnym daje szansę całkowitego wyleczenia [10].

Z kolei firma OptiMedi opracowuje systemy nawigacji medycznej 2D i 3D, które wspomagają planowanie przedoperacyjne. Aplikacja Orthopedic Surgery 3D Planner – Bone Extractor umożliwia trójwymiarową analizę zdjęć uzyskanych metodą tomografii komputerowej i na ich podstawie opracowanie wirtualnego modelu kości do przestrzennego wydruku 3D [11].

W kwietniu 2015 roku na międzynarodowej konferencji w Nowym Jorku zaprezentowano najbardziej spektakularne, jak dotąd, osiągnięcia w dziedzinie druku 3D. Był to prototyp nerki opracowany przez Atali i wsp. oraz kości czaszki z Oxford Performance Materials, które po przeszczepie stanowiły aż 75% całej powierzchni czaszki. Niewątpliwie marzeniem każdego naukowca zajmującego się biodrukiem jest przeszczep narządów 3D. Pomimo istniejących wielu barier, na pewno cel ten w niedalekiej przyszłości może zostać osiągnięty [12].

2.2 Roboty medyczne

Wyspecjalizowane roboty chirurgiczne są wykorzystywane do wykonywania zabiegów operacyjnych na odległość [13]. Chirurgia robotowa, która dzięki dodatkowym możliwościom, np. eliminowaniu drżenia rąk, staje się metodą coraz powszechniejszą. Jedną z najczęściej stosowanych form telechirurgii jest przekazywanie w czasie rzeczywistym wskazówek mniej doświadczonym lekarzom, doskonalącym swoje umiejętności w zakresie nowych technik chirurgicznych [14]. Obecnie używane są trzy roboty chirurgiczne: Robot da Vinci (da Vinci® Surgical System), Robot Zeus (Zeus Robotical Surgical System) i Robot Robin Heart.

Wprowadzenie do chirurgii robota da Vinci zapoczątkowało nową jakość techniki operacyjnej. Narzędzia robota mogą naśladować ruchy ludzkiej ręki (w tym pronacji i supinacji), jednocześnie eliminując efekty niekorzystne podczas zabiegu (drżenie rąk). Są one również łatwe w manipulowaniu, w tym w miejscach niedostępnych. Robot da Vinci zapewnia trójwymiarowy obraz pola operacyjnego powiększony 10-krotnie, co w konsekwencji umożliwia precyzję nieosiągalną podczas typowych operacji laparoskopowych. Obecnie na świecie robot da Vinci jest wykorzystywany m.in. w operacjach gruczołu krokowego, macicy oraz odbytnicy [15, 16]. W Polsce pierwszą operację z użyciem robota da Vinci udało się przeprowadzić w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu pod koniec 2010 roku.

Robot Zeus jest zdalnie sterowanym urządzeniem wykorzystywanym w chirurgii laparoskopowej do zabiegów małoinwazyjnych. Ma on trzy ramiona robocze, z których jedno, sterowane głosem, służy do trzymania kamery, a dwa pozostałe spełniają rolę prawej i lewej ręki chirurga. Obraz z pola operacyjnego jest przekazywany do komputera przez dwie kamery z częstością 30 klatek na sekundę, skąd po specjalnej modyfikacji trafia na monitor zawierający dwa filtry polaryzacyjne. Dzięki okularom o analogicznej polaryzacji szkieł, chirurg prawym okiem obserwuje obraz z prawej kamery, a lewym z lewej, co daje wrażenie 3D. Zrobotyzowane narzędzia chirurgiczne używane podczas zabiegu posiadają system odfiltrowywania drżenia rąk obsługującego go chirurga. Dodatkowo pozwalają na tzw. mikroruchy, niemożliwe do wykonania ludzką ręką. Zeus pozwala przeprowadzać operacje kardiochirurgiczne na bijącym sercu bez potrzeby rozcinania klatki piersiowej chorego. Między żebrami wykonywane są jedynie niewielkie nacięcia, co w konsekwencji wpływa na szybszą rekonwalescencję i mniejsze ewentualne komplikacje pooperacyjne. Przez te nacięcia wprowadza się mikronarzędzia chirurgiczne i kamerę. Pierwszy w Polsce zabieg za pomocą robota Zeus wykonał prof. Andrzej Bochenek w Klinice Kardiochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [17].

Od 2000 roku w Pracowni Biocybernetyki Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze realizowany jest unikatowy w Europie projekt zmierzający do skonstruowania i wdrożenia klinicznego robota Robin Heart. W projekcie pracuje multidyscyplinarny zespół naukowców, którego praca, jak również zebrane do tej pory doświadczenia, dają szansę na szybkie wdrożenie nowoczesnych narzędzi chirurgicznych w Polsce. Dzięki wsparciu unijnego projektu Equal utworzono Zakład Robin Heart Service, który jest pionierską firmą produkującą roboty medyczne na rynku polskim [18]. W 2010 roku podczas Konferencji na temat robotów medycznych, odbywającej się w Zabrzu, przeprowadzono pierwszą teleoperację z użyciem robota Robin Heart, która polegała na elektrokoagulacji serca świnińskiego. Serce oraz robot Robin Heart Vision, z zamocowanym na jego ramieniu nożem

termicznym były umiejscowione w Centrum Medycyny Doświadczalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, robotem sterował natomiast lekarz z Fundacji Kardiologii w Zabrze na podstawie obrazu z toru endoskopowego za pomocą konsoli Robin Heart Stell [18].

2.3 Nanoroboty medyczne

Obecnie prowadzi się również intensywne badania nad opracowaniem nanorobotów, które ułatwią diagnostykę, dostarczą lek do konkretnego miejsca działania w organizmie człowieka oraz usprawnią zabiegi i operacje. Wang i wsp. skonstruowali nanorobota, który może poruszać się wewnątrz żywej komórki [19]. Biokompatybilny nanosilnik napędzany jest energią fal ultradźwiękowych o częstotliwości ok. 4 MHz i sterowany za pomocą oddziaływania magnetycznego. Materiał, z którego został wykonany to połączenie złota z rutenem (diamagnetyk) z dodatkiem niklu (ferromagnetyk). Urządzenie ma cylindryczny kształt o średnicy 300 nm i długości 3 μ m. Do badań wykorzystano linię komórkową HeLa, pochodzącą z komórek raka szyjki macicy. Nanorobot wykazywał wybiórczą możliwość mechanicznego niszczenia komórek nowotworowych [19].

Zespół Amir i wsp. opracował z kolei tzw. roboty origami z nici DNA [20]. Urządzenia te wykorzystują zdolność DNA do rozwijania się w dwa łańcuchy pod wpływem kontaktu z określonymi molekułami/proteinami. Prototyp nanorobota wstrzyknięto żywym karaluchom i śledzono dostarczanie substancji modelowej do komórek. W przyszłości urządzenie ma zostać wykorzystane do kontrolowanej terapii u ludzi.

Douglas i wsp. wykorzystując metodę origami DNA opracowali nanorobota, w kształcie przypominającego heksagonalną beczkę o wymiarach 35 nm x 35 nm x 45 nm [21]. Może on pełnić funkcję nośnika specyficznych molekuł z zakodowanymi instrukcjami, reagującymi na receptory powierzchniowe komórki. Nanorobota wykorzystano do dostarczenia do komórek nowotworowych układu chłonnego i krwiotwórczego specyficznych przeciwciał, aktywujących mechanizm ich samozniszczenia.

Innym rodzajem nanorobota jest natomiast bakterobot, który jest nośnikiem chemioterapeutyku [22]. W badaniach Van du Nguyen i wsp. wykorzystano zmodyfikowane genetycznie bakterie salmonelli, które zostały pozbawione właściwości chorobotwórczych. W ich wnętrzu umieszczono liposomy z paklitaksemem o działaniu cytotoksycznym na komórki raka sutka. Wykazano wysoką skuteczność takiego układu.

2.4 Innowacyjne urządzenia medyczne

Fundacja Rozwoju Kardiologii w Zabrze prowadzi w ramach rządowego programu „Polskie Sztuczne Serce” intensywne badania w zakresie opracowania protez serca. Obecnie do praktyki klinicznej został wdrożony pozaustrojowy system wspomaganie serca Polcas. W fazie badań klinicznych jest system ReligaHeart EXT, przeznaczony do wspomaganie pracy serca w warunkach szpitalnych [23].

Prowadzone są testy pozaustrojowego pulsacyjnego systemu wspomaganie serca dzieci – ReligaHeart PED. Badaniem objęto trzy rodzaje pomp różnicowanych pod względem rozmiaru. Wykonano je z biozgodnych polimerów i zastosowano zastawkę dyskową. Ich zadaniem jest podtrzymanie życia dzieci oczekujących na przeszczep lub odciążenie chorego serca. Obecnie stosowane w Polsce protezy serca dzieci to Berlin Heart EXCOR [24]. W Fundacji opracowywana jest też konstrukcja odśrodkowej pompy wspomaganie serca ReligaHeart ROT [25].

Kolejnym, innowacyjnym urządzeniem wykorzystywanym w czasie operacji jest CardiAccel ANP-701 do stymulacyjnego wspomaganie hemodynamiki w trakcie niekardiologicznych zabiegów operacyjnych. CardiAccel ANP-701 umożliwia nieinwazyjne wspomaganie krążenia, utrzymując częstość akcji serca w optymalnym przedziale bez konieczności stosowania farmakologii. Zabezpiecza on utrzymanie stabilnego ciśnienia tętniczego, chroniąc tym samym szczególnie mózg przed niedokrwieniem. Urządzenie to zostało zaprezentowane przez Instytut Techniki i Aparatury Medycznej (ITAM) w Zabrze podczas Światowych Targów Wynalazczości INNOVA'2010 odbywających się w dniach 18–20 listopada 2010 roku w Brukseli, na których otrzymało Złoty Medal z wyróżnieniem oraz Grand Prix [26].

Z kolei, firma Second Sight opracowała protezę wizualną Argus® II Retinal Prosthesis System. Aparat umożliwia osobom chorym na retinopatię odzyskać częściowe widzenie. W specjalistycznych okularach umieszczona jest kamera, która wysyła obraz do zminiaturyzowanego komputera. Stamtąd drogą radiową sygnał wysyłany jest do implantu wszczepionego w rogówce [27, 28]. Geruschat i wsp. przeprowadzili badania z udziałem 26 pacjentów z minimalną lub zerową percepcją światła. Uczestników wyposażono w aparat Argus II Retinal Prosthesis System i poddano testom w opcjach aparatu ON i OFF. Niezależnie prowadzono badanie FLORA, które miało określić, jak aparat zachowuje się w codziennym użytkowaniu. Stwierdzono, że pacjenci w okresie 18–44 miesięcy zdecydowanie lepiej wykonywali powierzone czynności, gdy aparat znajdowała się w opcji ON w porównaniu z OFF [29].

3. Wykorzystanie nowoczesnych technologii w farmacji

3.1 Druk 3D

W sierpniu 2015 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zaaprobowала pierwszą na świecie tabletkę wytwarzaną techniką druku 3D [30]. Tabletkę zawiera levetiracetam, substancję do leczenia napadów padaczkowych. Tym samym FDA dała zielone światło dla wprowadzenia technologii druku 3D do farmacji. Badania nad wytwarzaniem doustnych stałych postaci leku z wykorzystaniem drukarek 3D prowadzone są już od prawie dwóch dekad [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Przy użyciu techniki 3D możliwe jest wykonanie postaci leku o skomplikowanych kształtach wewnętrznych, różnych gęstościach i dyfuzyjności, zawierających wiele substancji czynnych i pomocniczych. Wadą tej techniki mogą być natomiast słabe właściwości mechaniczne tabletek ponieważ są one z reguły bardzo porowate i charakteryzują się słabym wiązaniem cząstek poszczególnych substancji. Jako substancje pomocnicze do tabletek drukowanych wykorzystywane są głównie: celuloza mikrokryształiczna, laktoza, kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego (Eudragit L100, E100, RLPO), hydroksypropylometyloceluloza, etyloceluloza, poliwinylpirolidon, krospowidon. Druk 3D pozwala na przestrzenne pozycjonowanie sproszkowanych substancji leczniczych i pomocniczych w matrycy z dokładnością do 2.5 ng. Umożliwia również zwiększenie dawki substancji czynnej w formulacji, poprzez sprasowanie tabletek otrzymanych na drodze wielokrotnego druku.

Etapy sporządzania tabletki techniką druku 3D są następujące:

- a) opracowanie rysunków i wirtualnych przekrojów tabletek,
- b) określenie parametrów druku: grubość warstwy proszku, szybkość nakładania lepiszcza,
- c) rozprowadzenie warstwy proszku na platformie roboczej drukarki,
- d) nanoszenie lepiszcza i łączenie cząstek proszku w ściśle określonych miejscach,
- e) oczyszczanie tabletki z pozostałości substancji proszkowych [38].

Badania Rowe i wsp. były jednymi z pierwszych, w których wykorzystano technikę druku 3D do wytworzenia stałej doustnej postaci leku [31]. Autorzy wykonali cztery rodzaje tabletek: o natychmiastowym/przedłużonym uwalnianiu maleinianu chlorfeniraminy, tabletki *breakaway* składające się z dwóch podjednostek zawierających diklofenak sodu oddzielonych szybko rozpuszczalną matrycą, dojelitowe tabletki z diklofenakiem sodu o pulsacyjnym profilu uwalniania, podwójne tabletki pulsacyjne również z diklofenakiem. Wykazano, że otrzymane za pomocą druku 3D tabletki charakteryzują się elastycznością, która jest bardzo trudna do osiągnięcia podczas tradycyjnego wytwarzania. Możliwe było również uzyskanie tabletki, która łączy w sobie dwa mechanizmy uwalniania substancji leczniczej, przez erozję i przez dyfuzję [31].

Grupa Khaled i wsp. wykazała porównywalne uwalnianie gwajafenezyny z dwuwarstwowej tabletki otrzymanej metodą druku 3D z dostępną komercyjnie tabletką [32]. Drukowana postać została oceniona pod względem właściwości fizycznych i mechanicznych, takich jak masa, kruchość, twardość i parametry te mieściły się w dopuszczalnym zakresie, zgodnie z Farmakopeą Amerykańską (ang. *U.S. Pharmacopeial Convention*, USP). Khaled i wsp. druk trójwymiarowy zastosowali do produkcji tzw. polipigułki (ang. *polypill*) [33]. Wytworzona polipigułka zawierała aspirynę i hydrochlorotiazyd o natychmiastowym uwalnianiu oraz trzy kompartmenty o przedłużonym

uwalnianiu, zawierające prawastatynę, atenolol i ramipril. Autorzy oceniali wzajemne interakcje: substancja czynna – substancje pomocnicze, jak również profile uwalniania substancji leczniczych zgodnie z USP. Okazało się, że polipigułka wykazywała zamierzone natychmiastowe i przedłużone profile uwalniania. Zaproponowana wielokompartimentowa doustna postać leku jest dobrym przykładem łączenia złożonych systemów, co może potencjalnie poprawić dawkowanie u pacjentów, którzy przyjmują wiele pojedynczych tabletek [33].

W badaniach właściwości fizycznych tabletek z teofiliną drukowanych techniką 3D przez zespół Pietrzak i wsp. wykazano, że większość leku w tej tabletkie jest w postaci krystalicznej [34]. Tabletki zostały wykonane metodą *Fused Deposition Modelling* (FDM) i ekstruzji na gorąco (ang. *Hot Melt Extrusion*, HME). W pierwszym etapie wytworzono filamenty zawierające teofilinę przez mieszanie substancji aktywnej i polimeru w procesie HME. Uwalnianie teofiliny z otrzymanych przez autorów tabletek było przedłużone, ponad 16 h. Szybsze uwalnianie leku zaobserwowano w przypadku tabletek o mniejszych rozmiarach (z mniejszą zawartością teofiliny – 60 mg i 120 mg) niż tych z 300 mg teofiliny [34]. Według autorów metoda FDM 3D jest obiecująca dla przyszłego leczenia zindywidualizowanego, głównie ze względu na niewielkie rozmiary, łatwość obsługi i możliwość regulacji tego rodzaju drukarki. Tabletki 3D o przedłużonym uwalnianiu opracowano również dla prednizolonu, który został wprowadzony do filamentów z alkoholu poliwinylowego (PVA) za pomocą inkubacji (30 °C przez 24h) w jego nasyconym metanolowym roztworze [35]. Badanie dostępności farmaceutycznej wykazało przedłużone uwalnianie prednizolonu do 24 h. Metodę druku 3D FDM w połączeniu z ekstruzją na gorąco wykorzystano też do wytworzenia tabletek o modyfikowanym uwalnianiu z budezonidem wprowadzonym do filamentów PVA [36]. Dodatkowo, autorzy zastosowali powlekanie uzyskanej tabletki warstwą polimeru. Zaobserwowano, że tabletki 3D zaczyna uwalniać budezonid w połowie jelita cienkiego, a następnie uwalnianie jest kontynuowane w sposób przedłużony w części dystalnej jelita i okrężnicy.

W technice 3D możliwe jest nie tylko drukowanie skomplikowanych doustnych postaci leku o przedłużonym i modyfikowanym uwalnianiu, ale także tabletek szybko rozpadających się (ang. *Fast Disintegrating Tablets*, FDT) [37]. Yu i wsp. wykazali, że tabletki FDT 3D zawierające acetaminofen charakteryzują się odpowiednią twardością i ścieralnością. Czas rozpadu wynosił 21,8 sekund natomiast uwolnienie 97,7% substancji aktywnej nastąpiło w ciągu 2 minut [37].

3.2 Nanotechnologia w farmacji

Nanotechnologia należy do intensywnie rozwijających się dziedzin technologii, w tym również technologii postaci leku. Celem opracowywanych nanofarmacji jest zwiększenie efektywności terapeutycznej leku poprzez poprawę wchłaniania substancji czynnej, uzyskanie jej przedłużonego lub/i kontrolowanego działania, wydłużenie okresu półtrwania leku w układzie krążenia oraz zwiększenie stabilności fizykochemicznej nietrwałych materiałów biologicznych (np. DNA, siRNA, przeciwciał, peptydów, białek, enzymów) i wrażliwych substancji (antyoksydanty, cytostatyki) [39, 40]. Nanocząstki definiuje się jako struktury, w których przynajmniej jeden z wymiarów jest mniejszy od 100 nm [41, 42]. Należą do nich nanosfery, nanokapsułki, liposomy, dendrymery, fulereny, nanorurki węglowe, nanoemulsje i nanozawiesiny. Różnią się one budową, składem chemicznym, stosunkiem powierzchni do objętości i właściwościami fizycznymi [43, 44, 45].

Podanie nanocząstek zoptymalizowano dzięki technologii wielokompartimentowej formy leku. Dawka substancji czynnej podzielona jest między liczne nanocząstki, co pozwala na jej celowane uwalnianie w odpowiednim miejscu i czasie. Nanosfery to układy matrycowe zbudowane są z polimeru, w którym substancja czynna jest fizycznie rozpuszczona lub zawieszona. Z kolei nanokapsułki składają się z rdzenia i polimerowej otoczki. Nanosfery mogą być nośnikami leków bezpośrednio do organu lub tkanki [46]. Mogą służyć do konstruowania doustnych systemów uwalniających antygeny. Wang i wsp. sugerują, że nanosfery mogą być skutecznym nośnikiem dostarczania antygeny do komórek dendrytycznych w szczepionkach przeciw HIV-1 [47].

Ciekawym przykładem nanonośnika leków są dendrymery. Są to polimery wielowartościowe i monodispersyjne o strukturze podobnej do drzewa składającej się z rdzenia, wnętrza polimeru i jego powierzchni (obrzeża) [48]. Wszystkie te elementy odgrywają określone role i wpływają na

funkcjonalność dendrymeru. Istnieje wiele przykładów zastosowania dendrymerów jako leki, a także jako nośniki leków lub genów. Aby spełnić te funkcje, dendrymery nie powinny być toksyczne ani immunogenne, powinny również mieć zdolność przenikania przez błony biologiczne i odpowiedni okres półtrwania we krwi konieczny do osiągnięcia efektów klinicznych. Stwierdzono, że dendrymery z dodatnio naładowaną powierzchnią są bardziej cytotoksyczne i hemotoksyczne niż te z ładunkiem anionowym lub obojętnym [49, 50].

Fulereny to formy kuliste o średnicy 1 nm, zbudowane z kilkudziesięciu do kilkuset atomów węgla o wzorze ogólnym C_{2n} ($n > 16$). Wykazują zdolność transportowania substancji aktywnych wewnątrz sfery. Grebowski i wsp. stwierdzili, że wykazują zdolność adsorpcji do białek cytoszkieletu w erytrocytach. Obecność na ich powierzchni polarnych grup funkcyjnych OH, może pełnić funkcję łącznika między lekiem a erytrocytem [51]. Prowadzi się wiele badań w kierunku wykorzystania fulerenoli do hamowania procesu tworzenia się blaszek amyloidowych w chorobie Alzheimera [52].

Nanorurki węglowe to cylindryczne nanostruktury zbudowane z alotropowej odmiany węgla. Zbudowane są ze zwiniętych w cienkie rurki płaszczyzn grafenowych. Mogą być nośnikami substancji biologicznie czynnych, wykazujących działanie terapeutyczne lub diagnostyczne. Ich budowa umożliwia przyłączenie cząstek pozwalających na transport leków. Bianco i wsp. stwierdzili, że mogą skutecznie transportować do komórek i narządów różne substancje: peptydy, białka, kwasy nukleinowe, związki o działaniu przeciwnowotworowym i przeciwgrzybicznym. Wykazują przy tym niską toksyczność i nie są immunogenne [53, 54]. Nanorurki węglowe mogą zostać wykorzystane w terapii genowej jako jedna z metod niewirusowego przeniesienia materiału genetycznego do komórek docelowych. Związanie kwasu nukleinowego z nanorurką chroni go przed dezaktywacyjnym działaniem nukleazy i wiązaniem czynników białkowych [55].

3.3 Opatrunki nowej generacji

Oprócz niewątpliwie innowacyjnego wykorzystania druku 3D w technologii stałych doustnych postaci leku, wiele nowych technologii jest stosowanych do produkcji coraz bardziej zaawansowanych farmaceutyków, jak plastry na bazie inteligentnych polimerów, hydrożele lub systemy transdermalne. Naukowcy z Uniwersytetu Warwick (UK) razem z firmą Medherant (spin-off) opracowali przezroczysty plaster, który stale dostarcza przez skórę wysokie dawki ibuprofenu w sposób przedłużony. W matrycy polimerowej umieszczono lek (do 30% masy), który jest następnie dostarczany w sposób kontrolowany w okresie do 12 godzin. Wynalazek ten otwiera drogę do opracowania szeregu nowych dostępnych bez recepty długo działających preparatów przeciwbólowych, które mogą być stosowane w leczeniu typowych stanów bólowych (ból pleców, stawów i nerwobóle) bez konieczności aplikacji doustnej [56].

Na końcowym etapie są obecnie badania nad bioaktywnym opatrunkiem hydrożelowym III generacji opracowywanym w polskiej firmie MedVentures [57]. Do hydrożelu udało się wprowadzić specjalne substancje, w tym białkową substancję aktywną, dzięki którym możliwe będzie szybsze i skuteczniejsze leczenie rany. Opatrunek będzie produkowany w dowolnych rozmiarach, a jego nakładanie oraz usuwanie ma być łatwe i bezbolesne.

Na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej opracowano inny innowacyjny materiał opatrunkowy, który posiada właściwości przeciwutleniające, wysoki stopień przepuszczalności dla pary wodnej i powietrza, wysoką zdolność absorbowania zapachów, a także zwiększone tempo hamowania krwawienia i jest całkowicie biodegradowalny. Opatrunek ten został przygotowany na bazie chitozanu, kolagenu i żelatyny. W matrycy opatrunku umieszczono peptydy przeciwdrobnoustrojowe skierowane głównie przeciwko gronkowcowi złocistemu. Ma on też dużą zdolność pochłaniania wysięków z rany [58, 59].

4. Podsumowanie

Rozwój technologii i wdrażanie innowacyjnych rozwiązań w zakresie medycyny i farmacji są jednym z priorytetów współczesnej nauki. Każdego roku pojawiają się nowatorskie rozwiązania mogące istotnie wpłynąć na skuteczność diagnostyki i terapii wielu chorób, co przekłada się znacząco na wzrost średniej długości życia. W Polsce również prowadzone są badania w zakresie innowacji

medycznych: opracowywane są nowoczesne technologie i urządzenia, a także materiały i implanty nowej generacji wykorzystywane w różnych dziedzinach medycyny.

LITERATURA

- [1] F. Obregon, C. Vaquette, S. Ivanovski, D.W. Huttmacher, L.E. Bertassoni: *Three-Dimensional Bioprinting for Regenerative Dentistry and Craniofacial Tissue Engineering*, Journal of Dental Research, vol. 94, 2015, s. 143–152.
- [2] S.V. Murphy, A. Atala: *3D bioprinting of tissues and organs*, Nature Biotechnology, vol. 32(8), 2014, s. 773–785.
- [3] Organovo, <http://www.organovo.com>
- [4] D.A. Visk: *Will Advances in Preclinical In Vitro Models Lower the Costs of Drug Development?*, Applied In Vitro Toxicology, vol. 1(1), 2015, s. 79–82.
- [5] V. Lee, G. Singh, J.P. Trasatti, C. Bjornsson, X. Xu, T.N. Tran, S.S. Yoo, G. Dai, P. Karande: *Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting*, Tissue Engineering Part C Methods, vol. 20(6), 2014, s. 473–484.
- [6] M. Kusaka, M. Sugimoto, N. Fukami, H. Sasaki, M. Takenaka, T. Anraku, T. Ito, T. Kenmochi, R. Shiroki, K. Hoshinaga: *Initial experience with a tailor-made simulation and navigation program using a 3-D printer model of kidney transplantation surgery*, Transplantation Proceedings, vol. 47(3), 2015, s. 596–599.
- [7] I. Kuru, H. Maier, M. Müller, T. Lenarz, T.C. Lueth: *A 3D-printed functioning anatomical human middle ear model*, Hearing Research, vol. 7, 2016. pii: S0378-5955(15)30098-8. doi: 10.1016/j.heares.2015.12.025 (In Press).
- [8] Zastosowanie druku 3D w medycynie, <http://centrumdruku3d.pl/zastosowanie-druku-3d-w-medycynie/>
- [9] K. Maciąg: *Druk 3D – rewolucja również w medycynie*, <http://biotechnologia.pl/biotechnologia/artykuly/drukowanie-3d-rewolucja-rowniez-w-medycynie,14625>
- [10] Polish doctors create world's first 3D baby heart model, <http://expatriate.pl/polish-doctors-create-worlds-first-3d-baby-heart-model/>
- [11] Optimedi, <http://optimedi.pl>
- [12] Y.E. Choonara, L.C. du Toit, P. Kumar, P.P. Kondiah, V. Pillay: *3D-printing and the effect on medical costs: a new era?*, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, vol. 28, 2016, s. 1–10.
- [13] S. Senapati, A.P. Advincula: *Telemedicine and robotics: paving the way to the globalization of surgery*, International Journal of Gynecology & Obstetrics, vol. 91(3), 2005, s. 210–216.
- [14] R.A. Quintero, H. Muñoz, R. Pommer, C. Diaz, P.W. Bornick, M.H. Allen: *Operative fetoscopy via telesurgery*, Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, vol. 20(4), 2002, s. 390–391.
- [15] O.E. O'Sullivan, B.A. O'Reilly: *Robot-assisted surgery:-impact on gynaecological and pelvic floor reconstructive surgery*, International Urogynecology Journal, vol. 23 (9), 2012, s. 1163–1173.
- [16] F. Volonté, F. Pugin, N.C. Buchs, J. Spaltenstein, M. Hagen, O. Ratib, P. Morel: *Console-Integrated Stereoscopic OsiriX 3D Volume-Rendered Images for da Vinci Colorectal Robotic Surgery*, Surgical Innovation, vol. 20(2), 2012, s. 158–163.
- [17] Asimo.pl, Dobra strona robotyki, <http://www.asimo.pl/modele/zeus.php>
- [18] Strona projektu polskiego robota chirurgicznego Robin Heart, <http://www.robinheart.pl>
- [19] W. Wang, S. Li, L. Mair, S. Ahmed, T.J. Huang, T.E. Mallouk: *Acoustic propulsion of nanorod motors inside living cells*, Angewandte Chemie (International ed. in English), vol. 53(12), 2014, s. 3201–3204.
- [20] Y. Amir, E. Ben-Ishay, D. Levner, S. Ittah, A. Abu-Horowitz, I. Bachelet: *Universal computing by DNA origami robots in a living animal*, Nature Nanotechnology, vol. 9 (5), 2014, s. 353–357.
- [21] S.M. Douglas, I. Bachelet, G.M. Church: *A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads*, Science, vol. 335(6070), 2012, s. 831–834.
- [22] V.D. Nguyen, J.W. Han, Y.J. Choi, S. Cho, S. Zheng, S.Y. Ko, J.O. Park, S. Park: *Active tumor-therapeutic liposomal bacteriobot combining a drug (paclitaxel)-encapsulated liposome with targeting bacteria (Salmonella Typhimurium)*, Sensors and Actuators B: chemical, vol. 224, 2016, s. 217–224.
- [23] Fundacji Rozwoju Kardiologii im prof. Zbigniewa Religi, <http://frk.pl>
- [24] Pozaustrojowy pulsacyjny system wspomaganie serca dla dzieci ReligaHeart PED, <http://www.religaheartped.pl>
- [25] Opracowanie konstrukcji odśrodkowej pompy wspomaganie serca ReligaHeart ROT, <http://www.pwpss.pl/mono2/h14.pdf>
- [26] Instytut Techniki i Aparatury Medycznej ITAM, <http://www.itam.zabrze.pl/>
- [27] Second Sight, <http://www.secondsight.com>
- [28] Y.H. Luo, L. da Cruz: *The Argus(®) II Retinal Prosthesis System*, Progress in Retinal and Eye Research, vol. 50, 2016, s. 89–107.
- [29] D.R. Gerasch, T.P. Richards, A. Arditi, L. da Cruz, G. Dagnelie, J.D. Dorn, J.L. Duncan, A.C. Ho, L.C. Olmos de Koo, J.A. Sahel, P.E. Stanga, G. Thumann, V. Wang, R.J. Greenberg: *An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years*, Clinical and Experimental Optometry, vol. 24, 2016, doi: 10.1111/cxo.12359.
- [30] Food and Drug Administration, Department Of Health And Human Services, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/207958Orig1s000ltr.pdf
- [31] C.W. Rowe, W.E. Katstra, R.D. Palazzolo, B. Giritlioglu, P. Teung, M.J. Cima: *Multimechanism oral dosage forms*

- fabricated by three dimensional printing*, Journal of Controlled Release, vol. 66(1), 2000, s. 11–17.
- [32] S.A. Khaled, J.C. Burley, M.R. Alexander, C.J. Roberts: *Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets*, International Journal of Pharmaceutics, vol. 461(1–2), 2014, s. 105–111.
- [33] S.A. Khaled, J.C. Burley, M.R. Alexander, J. Yang, C.J. Roberts: *3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles*, Journal of Controlled Release, vol. 217, 2015, s. 308–314.
- [34] K. Pietrzak, A. Isreb, M.A. Alhnan: *A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 96, 2015, s. 380–387.
- [35] J. Skowryra, K. Pietrzak, M.A. Alhnan: *Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 68, 2015, s. 11–17.
- [36] A. Goyanes, H. Chang, D. Sedough, G.B. Hatton, J. Wang, A. Buanz, S. Gaisford, A.W. Basit: *Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing*, International Journal of Pharmaceutics, vol. 496(2), 2015, s. 414–420.
- [37] D.G. Yu, C. Branford-White, Y.C. Yang, L.M. Zhu, E.W. Welbeck, X.L. Yang: *A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing*, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 35 (12), 2009, s. 1530–1536.
- [38] K. Niwiński, W. Brniak, R. Jachowicz: *Technika druku przestrzennego w praktyce farmaceutycznej i medycznej*, Farmacja Polska, vol. 69(1), 2013, s. 50–57.
- [39] W. Zhou, P. Gao, L. Shao, D. Caruntu, M. Yu, J. Chen, C.J. O'Connor: *Drug-loaded, magnetic, hollow silica nanocomposites for nanomedicine*, Nanomedicine, vol. 1, 2005, s. 233–237.
- [40] V. Torchilin: *Multifunctional and stimuli – sensitive pharmaceutical nanocarriers*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 71, 2009, s. 431–444.
- [41] I. John: *Nanotechnology-based Diagnostics; Are we Facing the Biotechnology Evolution of the 21st Century?*, Mycobacterial Diseases, vol. 1, 2011, e102.
- [42] R. Toy, L. Bauer, C. Hoimes, K.B. Ghaghada, E. Karathanasis: *Targeted Nanotechnology for Cancer Imaging*, Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 76, 2014, s. 79–97.
- [43] R.A. Petros, J.M. DeSimone: *Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications*, Nature Reviews Drug Discovery, vol. 9, 2010, s. 615–627.
- [44] W. Cai, T. Gao, H. Hong, J. Sun: *Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology*, Nanotechnology, Science and Applications, vol. 1, 2008, s. 17–32.
- [45] A.M. Świdwińska-Gajewska: *Nanocząstki (część 1) – produkt nowoczesnej technologii i nowe zagrożenie w środowisku pracy*, Medycyna Pracy, vol. 58, 2007, s. 243–251.
- [46] V.R. Sinha, A. Trehan: *Development, characterization, and evaluation of ketorolac tromethamine-loaded biodegradable microspheres as a depot system for parenteral delivery*, Drug Delivery, vol. 15(6), 2008, s. 365–372.
- [47] X. Wang, T. Uto, K. Sato, K. Ide, T. Akagi, M. Okamoto, T. Kaneko, M. Akashi, M. Baba: *Potent activation of antigen-specific T cells by antigen-loaded nanospheres*, Immunology Letters, vol. 98(1), 2005, s. 123–130.
- [48] D.A. Tomalia: *Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry*, Progress in Polymer Science, vol. 30, 2005, s. 294–324.
- [49] M.F. Neerman, H.-T. Chen, A.R. Parrish, E.E. Simanek: *Attenuation of Drug Toxicity Using Dendrimers Based on Melamine, Candidate Vehicles for Drug Delivery*, Molecular Pharmaceutics, vol. 1, 2004, s. 390–393.
- [50] R. Jevprasesphant, J. Penny, D. Attwood, N.B. McKeown, A. D'Emanuele: *Engineering of dendrimer surfaces to enhance transepithelial transport and reduce cytotoxicity*, Pharmaceutical Research, vol. 20(10), 2003, s. 1543–1550.
- [51] J. Grebowski, A. Krokosz, M. Puchala: *Fullerenol C60(OH)36 could associate to band 3 protein of human erythrocyte membranes*, Biochimica et Biophysica Acta, vol. 1828, 2013, s. 2007–2014.
- [52] V. Vorobyov, V. Kaptsov, R. Gordon, E. Makarova, I. Podolski, F. Sengpiel: *Neuroprotective effects of hydrated fullerene C60: cortical and hippocampal EEG interplay in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease*, Journal of Alzheimer's Disease, vol. 45(1), 2015, s. 217–233.
- [53] A. Bianco, K. Kostarelos, C. Partidos, M. Prato: *Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes*, Chemical Communications, vol. 5, 2005, s. 571–577.
- [54] A. Bianco, K. Kostarelos, M. Prato: *Applications of carbon nanotubes in drug delivery*, Current Opinion in Chemical Biology, vol. 9, 2005, 674–679.
- [55] K. Bates, K. Kostarelos: *Carbon nanotubes as vectors for gene therapy: past achievements, present challenges and future goals*, Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 65(15), 2013, s. 2023–2033.
- [56] Medherant, <http://www.medherant.co.uk/worlds-first-ibuprofen-patch>
- [57] Portal Innowacji, http://www.pi.gov.pl/parp/chapter_86197.asp?soid=AAEC0DF25A704E708E44CA12A6A317CE
- [58] Politechnika Gdańska, <http://media.pg.gda.pl/pr/216222/antidotum-na-trudno-gojace-sie-rany-grzegorz-gorczyca-wygral-jaskolki-przedsiebiorczosci>
- [59] P. Szweda, G. Gorczyca, R. Tylingo, J. Kurlenda, J. Kwieciński, S. Milewski: *Chitosan-protein scaffolds loaded with lysostaphin as potential antistaphylococcal wound dressing materials*, Journal of Applied Microbiology, vol. 117(3), 2014, s. 634–642.

otrzymano/submitted: 04.02.2016
zaakceptowano/accepted: 30.03.2015