

3D 打印技术在药物制剂中的应用现状与展望

王珊珊^{1,2}, 梁恩², 王晓玲³, 梅冬³, 王增明^{2*}, 郑爱萍^{2**}

(¹天津科技大学生物工程学院, 天津 300457; ²军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850;

³首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

摘要 随着科学技术的快速发展, 3D 打印技术在个性化药物制造的应用日益成熟。与传统药物制造技术相比, 3D 打印技术可以轻松定制具有特定尺寸、形状及释放行为的药物, 实现个性化用药。本文总结了几种常用于药物制造的 3D 打印技术原理, 列举了 3D 打印技术用于药物制剂的特有优势及应用实例, 并分析了全球药物 3D 打印行业的研究现状、发展动向, 总结了目前存在的问题及挑战, 为从事药物 3D 打印制剂的研究人员提供指导。

关键词 3D 打印技术; 3D 打印药物; 个性化用药; 一体化制造

中图分类号 R943 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2023)01-0015-08

doi: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 20221130002

引用本文 王珊珊, 梁恩, 王晓玲, 等. 3D 打印技术在药物制剂中的应用现状与展望[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(1): 15–22.

Cite this article as: WANG Shanshan, LIANG En, WANG Xiaoling, *et al.* Current situation and prospect of 3D printing technology in pharmaceutical preparations[J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(1): 15–22.

Current situation and prospect of 3D printing technology in pharmaceutical preparations

WANG Shanshan^{1,2}, LIANG En², WANG Xiaoling³, MEI Dong³, WANG Zengming^{2*}, ZHENG Aiping^{2**}

¹College of Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457;

²Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850;

³Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Abstract With the rapid advancement of science and technology, the application of 3D printing technology for personalized drug manufacturing is becoming increasingly sophisticated. Compared to traditional manufacturing technology, 3D printing can easily customize preparations with specific sizes, shapes and release behaviors for personalized drug use. This review summarizes the principles of several 3D printing technologies commonly used in drug manufacturing, lists the unique advantages and application examples of 3D printing technology for pharmaceutical preparation, analyses the current research status and development trends of the global industry of drug 3D printing, and summarizes the current problems and challenges facing drug 3D printing, aiming to provide some guidance for researchers of 3D printed drugs.

Key words 3D printing technology; 3D printed drugs; personalized medicine; integrated manufacturing

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82073793)

3D 打印技术 (three-dimensional printing, 3DP), 也称为增材制造技术 (additive manufacturing), 起源于 19 世纪末美国的照相雕塑和地貌成

型技术^[1], 直到 20 世纪 80 年代末由麻省理工学院开发才有了雏形。它是一种以数字模型文件为基础, 运用粉末或可黏合材料, 通过分层打印、逐层

收稿日期 2022-11-30 通信作者 *Tel: 66874665 E-mail: wangzm. 1986@163. com

**Tel: 66931694 E-mail: apzheng@163. com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 82073793)

叠加的方式来构造物体的技术。3D打印技术与普通打印机工作原理基本相同,打印机内装有液体或粉末等“打印材料”,与电脑连接后,通过电脑控制把“打印材料”一层层叠加起来,最终把计算机上的蓝图变成实物。3D打印技术具有较高的灵活性,可选用如塑料、金属、石膏、聚合物和复合材料,甚至活体细胞等不同性能的材料,在适当的工艺参数及系统参数下,3D打印机可制备出具有不同形状及特性的三维产品^[2]。1986年美国人Charles Hull应用立体光固化成型技术(stereo lithography appearance, SLA)发明了第一台3D打印机^[3]。该技术在这几十年来发展十分迅速,在工业设计、建筑、工程和施工、汽车、航天航空及生物医学工程等领域均有所应用^[4-5]。

1 3D打印技术的分类

美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM)和国际标准组织F42增材制造技术委员会将3D打印技术分为7类^[6]:材料挤出成型技术(material extrusion)、黏合剂喷射成型技术(binder jetting)、材料喷射成型技术(material jetting)、粉末床熔融成型技术(powder bed fusion)、光聚合固化技术(vat photopolymerization)、直接能量沉积技术(directed energy deposition)和薄膜层积技术(sheet lamination)。其中,主要应用在药物制剂领域的3D打印技术为:黏结剂喷射技术、材料挤出成型技术和立体光固化成型技术。下面分别介绍一下这3种技术用于药物制造的原理及特点。

1.1 黏结剂喷射技术

黏结剂喷射技术是近年来广泛应用于药物制剂的研究,该技术与湿法制粒技术相似:粉末与粉末之间、颗粒与颗粒之间基于黏结剂形成固体桥或通过溶解和重结晶来形成颗粒。由于与传统制剂生产中使用的制粒技术有诸多相似之处,黏结剂喷射技术有广泛可选的原辅料种类并且在药物制剂中的应用前景广阔^[7]。

黏结剂喷射型3D打印制剂的原理如图1所示。首先用粉辊将混合好的药物粉末以适当的速度向前铺粉,同时辊轴也在逆前进方向自身转动,使药粉均匀的铺在打印机操作台上,打印头在计算机设计好的路径下,以精确的速度将含有黏合

剂的打印液或者含有药物的打印液喷射到粉床上,完成了这一过程后,操作台下降一定距离,再铺洒粉末、滴加液体,即铺粉辊重复铺粉、打印头重复喷射,如此反复,按照“分层制造、逐层叠加”的原理制备出所需产品。打印过程中打印头未喷射液体的部分粉末可以作为打印制剂的支撑材料,在随后的产品后处理过程中可以进行回收再次利用;粉末床可含有活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)和其他赋形剂,打印机内的液体制剂仅含有黏结剂,也可以将API制备成溶液或纳米颗粒悬浮液作为打印液喷射到粉末床上。

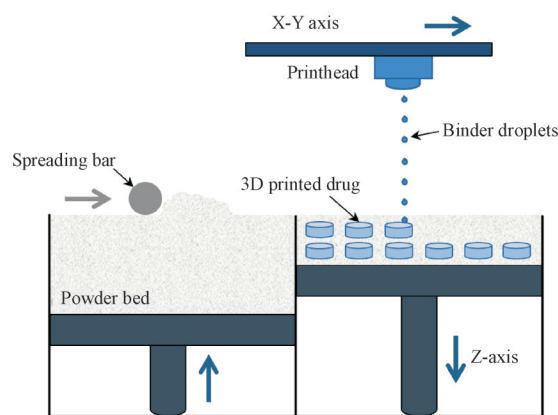


Figure 1 Diagram of the principle of binder-jet 3D printing technology^[8]

1.2 材料挤出成型技术

材料挤出成型技术在打印过程中材料从机器喷嘴挤出,并且可以在任何基板上进行打印,是全球应用最广泛的3D打印技术^[9]。根据所使用材料、打印温度、丝材获取方式的不同,常见的材料挤出成型技术主要为熔融沉积成型技术(fused deposition modeling, FDM)、半固体挤出技术(semi-solid extrusion, SSE)以及由三迭纪公司首创的热熔挤出和熔融沉积成型相结合的热熔挤出沉积技术(melt extrusion deposition, MED)。

以FDM技术为例,其成型机制如图2所示,首先通过计算机辅助设计(computer aided design, CAD)构建3D模型,以STL文件格式输出保存,经打印软件读取后,转化为打印机可直接读取的文件格式并进行切片,设置好打印参数;把热熔性材料加热到半流体的临界状态,沿设计好的轨迹运动,将半流动状态的材料挤压出来,材料瞬时凝固,层层打印成所需的产品。FDM技术的设备简

单,成本低,产品强度高,但FDM技术也存在一定的局限性,其打印过程需要加热到较高的温度如 $190\sim 240\text{ }^{\circ}\text{C}$,适合于热稳定性的药物^[10-11]。

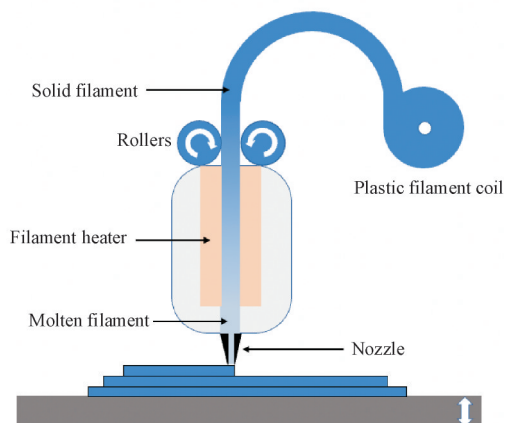


Figure 2 Diagram of the principle of fused deposition modeling technology^[8]

SSE技术与FDM相比,最大不同之处在于SSE使用的是在室温下以半固体形式存在的打印材料,且SSE的打印温度为室温或几十度,原料药的可选择范围更广,且可直接通过更换一次性注射筒来更换耗材,更适合于医院的使用场景。MED技术是将进料,混料以及材料输送模块和挤出式打印机直接相连,从原料,辅料直接一步法生产制剂,大大提高了生产效率。

1.3 光固化成型技术

光固化成型技术利用液态光敏树脂在紫外激光束照射下会快速固化的特性进行3D打印产品的制备,如图3所示,该技术通过特定波长与强度

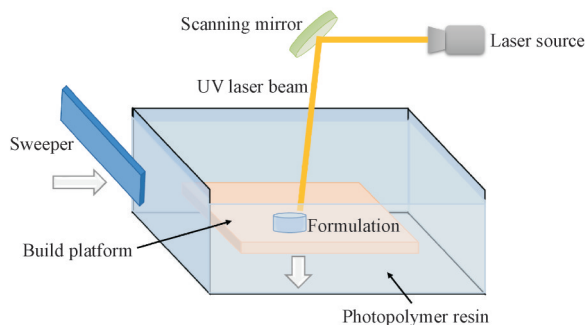


Figure 3 Diagram of the principle of stereo lithography appearance technology^[8]

的紫外光聚焦到光固化材料表面,使之由点到线、由线到面的顺序凝固,从而完成一个层截面

的绘制工作,层层叠加,完成一个三维实体的打印工作。

该技术将喷射成形和光固化成形的优点结合到一起,提高了药物成形的精度,并降低了打印成本^[12]。光固化成型技术需要控制的主要参数是固化层的厚度,这主要取决于光敏材料所暴露的光能量。另外,光敏材料的选择也是至关重要的,应能满足用紫外光照射时的快速固化。能够用于光固化成型技术的生物相容性材料较少^[13],且该技术主要使用单一材料,难以用于制造使用多材料组合的复杂制剂;此外,原料药在聚合物中的溶解度一般较低,因此该技术也不适合用于制备高载药量的制剂^[14]。

2 3D打印技术应用于药物制剂中的特有优势

2.1 特殊人群的个性化制药

儿童或老人等特殊人群的安全用药问题一直被广泛关注。不同年龄段儿童的生理、病理、免疫等方面都差别较大,而目前儿科用药的品种少、剂型少及规格少;老年人身体的各项功能下降,且往往多病共存,同时使用的药物品种多,时间长,容易发生不良反应。3D打印技术可以通过调整药片的尺寸、形状等参数打印出精准剂量的药片,确保特殊群体的用药准确。3D打印技术的个性化制药优势也为个性化医疗提供了一种技术支持,例如英国FabRx公司为患有枫糖尿病的儿童制备个性化药物,已在西班牙一家医院的药房放置了SSE打印机,并且开展了4例患者的临床试验^[15]。

2.2 药物释放的精准控制

与普通片剂相比,控释制剂不仅能保持血液中的药物浓度以避免不良反应,还能显著延长药物作用时间,提高药效,减少用药频率。传统的药物制备工艺不具备精确控制微观制造及空间精准调控的能力,在控释制剂的研发及生产上具有较大挑战。而3D打印技术具有高度的灵活性,同时具备一体化制造的优点,在复杂制剂的研发及生产都具备成本和效率的巨大优势。

南京三迭纪公司在2021年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)新药临床试验申请(Investigational New Drug, IND)批准的3D打印制剂——T₁₉产品,就是通过其独创的特殊三维结构设计,从而达到对药物组合释放的精

准控制。类风湿性关节炎具有昼夜节律性,关节疼痛、关节僵硬及功能障碍等症状在早晨最严重,患者在睡前服用 T_{10} ,血液中的药物浓度在早晨达峰,并能够维持其日间血药浓度,从而取得最佳的药物治疗效果^[16]。

2.3 按需制造的较大潜力

传统制药工艺步骤繁琐、工艺复杂,无论是在制剂开发或制剂生产均不占优势。而3D打印制剂技术具有快速一体化制造的能力,生产步骤少、生产过程连续自动化、数字化,在制剂研发领域可大大节省时间,并减少成本。例如,在生产大规模药物时,3D打印技术的生产步骤少,一体化快速制造,且生产连续化,能够大大提高生产效率;在小规模药物制备时,默克公司将3D打印技术用于加速临床试验,并通过数据预测在临床I~III期,制剂开发时间将减少60%,制备药物所需的原料药将减少50%^[17]。

3 3D打印技术在药物制剂中的应用实例

3.1 口服速释制剂

口服速释制剂是指口服后能快速崩解或溶解的固体制剂,其优点包括易于给药、快速药物吸收和高生物利用率,特别适用于需要快速起效的药物。黏结剂喷射型3D打印技术在制备快速释放制剂时有着明显的优势,2015年上市的3D打印药物左乙拉西坦速溶片Spritam®使用的就是该技术,片剂内部为多孔状结构,内表面积大,且制剂的最外层为亲水材质,故服用时仅需要很少量的水就能够快速崩散成可吞咽的小颗粒,不仅解决了吞咽困难的问题,也直接提高了药物的治疗效果^[18]。

近年来,有关3D打印速释制剂的研究也集中于黏结剂喷射型3D打印技术,如图4所示。2021年,Wang等^[19]以左乙拉西坦为模型药,制备了高载药量的彩色卡通左乙拉西坦儿童制剂,与Spritam®相比,有着更低的表面粗糙度,更强的机械性能以及明显增加的孔隙总数。当片剂与水接触时,水通过毛细管通道能迅速渗透到片剂中,导致其快速崩解。Kozakiewicz-Latała等^[20]使用BJ-3DP技术,以克霉唑为模型药开发了快速分散的制剂。针对疏水性的克霉唑,使用亲水赋形剂进行喷雾干燥以改善其润湿性,再将这种预处理的原料药与其他粉体辅料混合以制备制剂。结果表明,在

增加片剂的机械强度的同时有着较短的崩解时间。Chang等^[21]研制了配备高效能压电打印头的Husky Jet黏结剂喷射型3D打印机,考察粉末层厚、油墨中黏结剂浓度和粉末扩散速度对制剂制备的影响。粉床中包含10%的模型药吡哆美辛,经参数优化后,片剂生产速度可达每分钟32片,得到的片剂脆碎度为2.5%,平均崩解时间为8 s,与市售制剂相当。

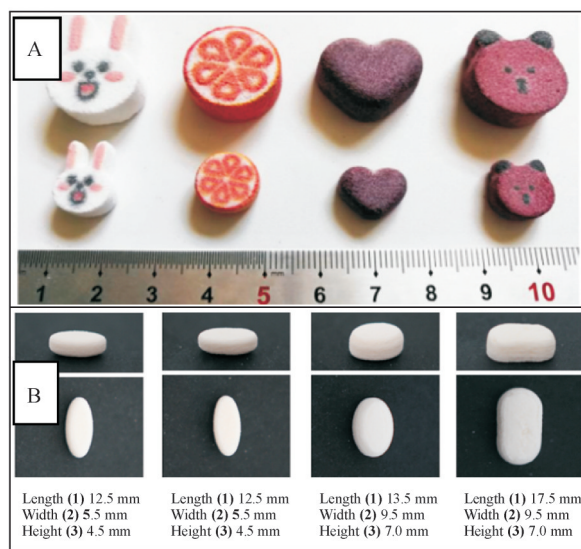


Figure 4 Images of immediate release tablets prepared by 3D printing technology

A: Picture of personalized levetiracetam cartoon dispersible tablets^[19];

B: Representative pictures of tablets with different prescription compositions^[20]

3.2 个性化儿童制剂

由于儿童特殊的心理生理特征,亟需开发适合于儿童患者的个性化儿童制剂,3D打印技术不仅可以准确灵活地调控药物剂量,制备适合儿童服用的制剂,还能通过外观的设计,制备对儿童患者更具吸引力的片剂。黏结剂喷射型技术在个性化儿童制剂的生产上有着快速分散及可制备彩色制剂的优势,例如上述提到的Wang等^[19]通过彩色喷墨3D打印机制备的具有彩色卡通外观和立即释放特性的左乙拉西坦儿童制剂,比普通片剂对儿童更具吸引力,有助于缓解儿童对服药的恐惧,提高药物依从性。

目前最常用于儿童制剂制备的是半固体挤出技术,可设计并制备无需吞服、通过咀嚼和吞咽即可服用的类似糖果的具有卡通外观的咀嚼片。

2019年,Goyanes等^[15]以异亮氨酸为模型药物,使用SSE技术制备了6种不同口味及颜色的咀嚼片,以提高枫糖尿病的儿童患者对异亮氨酸补充剂的可接受度。儿童患者服用后,其体内的异亮氨酸水平得到很好的控制,同时该研究也是首次在医院环境中使用3D打印技术,进一步推动了个性化药物的发展。2020年,Herrada-Manchón等^[22]以盐酸雷尼替丁为模型药,通过SSE技术开发并制备了软糖样式的制剂,制剂外观有心形及小熊形,与市售软糖十分相似,可大大增加儿童服药的顺应性。2021年,Tagami等^[23]使用生物挤出式3D打印机,以拉莫三嗪为模型药,水凝胶为基质,制备了软糖类型的咀嚼片,为临床环境中儿童患者的用药提供了有效的解决办法。2022年,Han等^[24]以苯磺酸氨氯地平为模型药,通过SSE技术开发了6种不同规格的制剂,用于2~16岁的儿童患者,有效满足临床中儿童患者对于低剂量苯磺酸氨氯地平的需求。之后,该实验室的Zhu等^[25]以盐酸普萘洛尔为模型药,使用相同的SSE打印机,以明胶为基质开发了适用于儿童的咀嚼片,同时制剂的剂量可以通过模型的形状和尺寸进行灵活调整。

3.3 缓控释制剂

缓控释制剂具有药物释放稳定、药效延长和不良反应小的优点。传统的片剂制备技术难以制备复杂结构的制剂,而3D打印技术可以轻松巧妙地完成复杂结构制剂的设计与制备。目前应用于缓控释制剂研究的3D打印技术主要为黏结剂喷射型3D打印技术,以及挤出式3D打印技术。

2007年,Yu等^[26]用对乙酰氨基酚作为模型药,利用BJ-3DP技术制造了一种零级释放特性的给药系统,制剂的顶部和底部不含药,且药物难以渗透,设置径向的打印液从外周到中心的控释材料的浓度越来越低,通过多次喷涂含控释材料的打印液实现,如图5-A所示。因此当药物由外到内释放时,释药面积逐步减小,但是释药速度不断增加,使单位内的溶蚀体积大致相等,将传统的三维释放模式转换成了二维释放,从而实现零级释放的功能。同年,Yu等^[27]用双氯芬酸钠作为模型药,将径向的控释材料浓度差改为径向的药物浓度差,如图5-B所示,制剂的顶部及底部仍然不含药,作为制剂的阻滞层,设置径向的打印液从外周到中心的药物浓度越来越高,通过多次喷涂含药的

打印液实现,最终实现单位时间内的释药量相同,从而也达到了零级释放的效果。

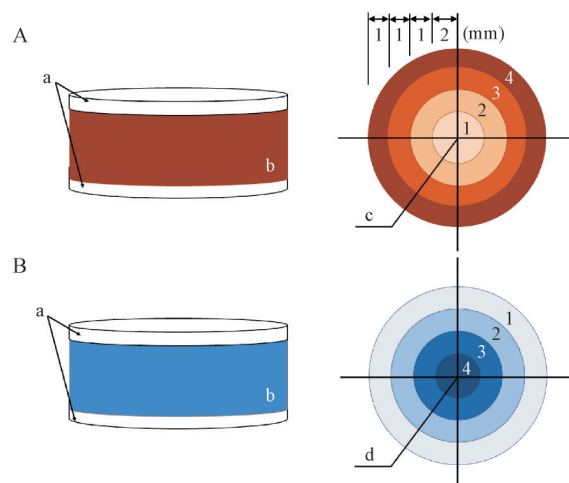


Figure 5 Release behavior of controlled release tablets

A: Formulations containing different concentrations of controlled release material; B: Formulations containing different concentrations of drug (a: blocking layer; b: drug-containing zone; c: number of sprays of controlled release material-containing print ink from outside to inside from 4 to 1; d: number of sprays of drug-containing print ink from outside to inside from 1 to 4)

三迭纪公司通过MED技术开发了多种具有不同释药行为的模型^[16],模型都被设计出含药的内层,及不含药不透水的外层,通过改变内层药物的层数及内表面积,来控制单位时间内药物的释放量。他们还设计了带有隔间的药物模型,以及不同pH响应的外层,来组合多种药物在一个片剂中,并且可以控制释放顺序及快慢。

3.4 复方制剂

3D打印技术可以根据用药需求将多种药物组合用于制备复杂制剂,从而实现个性化给药。将药物放在不同隔室可解决药物不相容的问题,降低每天服药次数,防止患者漏服,提高患者服药的依从性,也为复方制剂的制备提供了一种新思路。可制备复方制剂的3D技术仍集中于黏结剂喷射型及挤出式3D打印技术。

2015年,Khaled等^[28]采用挤出式3D打印技术制备出了含有5种活性物质、两种释放机制的复方制剂,如图6所示,其中阿司匹林和氢氯噻嗪为速释部分,普伐他丁、阿替洛尔和雷米普利为缓释部分,药物的释放度测定结果表明,2种速释成分能在30 min内溶出率达到90%左右,3种缓释成分可

持续释放 12 h, 同一药片中的 5 种药物均可达到预期的释放效果。2021 年, Hong 等^[29]使用黏结剂喷射型 3D 打印技术开发了复方的左乙拉西坦-吡哆醇多室结构分散片, 其粉床中包含 65% 的左乙拉

西坦原料药, 通过在打印液中加入一定量的吡哆醇, 再选择性地喷射到片剂的中间层以实现复方制剂, 片剂有着良好的机械性能同时两种药物均能实现快速释放。

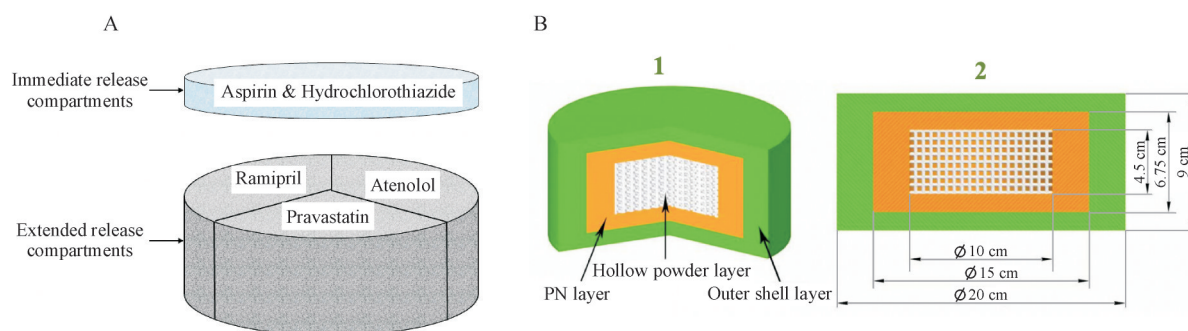


Figure 6 Model diagrams of compounded tablets prepared by 3D printing technology

A: 3D printed compounded preparation containing 5 drugs with both immediate-release and slow-release layers^[28]; B: Design diagram of the three-layer nested structure model [1: Three-dimensional section view (from inside to outside): hollow powder layer; pyridoxine hydrochloride layer; outer shell layer; 2: Dimension drawing of the side view model^[29]

3.5 医疗器械

3D 打印技术不仅可以制备个性化的口服制剂, 其在医疗器械如植入剂、贴片、假肢、组织工程器械、微针等领域也得到一定应用。医疗器械的制备主要受材料及精度的影响。光固化 3D 打印技术和其他 3D 打印技术相比, 精度可达微米级, 且能用于光固化的口服材料较少, 因此, 该技术主要用于制备各种类型的微针。Yadav 等^[30]使用 SLA 技术设计并制备了针尖的 1/4 处有亚尖孔的空心微针, 与储液器相连, 选择有严重肝毒性的利福平作为模型药, 最终通过大鼠实验证明了该微针系统有理想的生物利用度。Economidou 等^[31]也使用 SLA 3D 打印技术制备了不同几何形状的微针,

并通过实验得出的一系列结论: 不同打印角度会影响微针的质量, 不同形状微针所需要的穿刺力不同, 不同形状微针也会影响微针上含药涂层的溶解。

4 全球药物 3D 打印的研究现状

药物 3D 打印已走过 20 多年的发展历程, 也逐渐出现了一些研发 3D 打印药物的公司, 朝着各自不同的发展方向进行 3D 打印药物的开发。部分 3D 打印药物公司应用的 3D 打印技术及应用领域见表 1。目前在该领域活跃的公司和机构中, 只有 Aprecia 公司 and 三迭纪公司先后进入了产品注册申报阶段。作为 3D 打印药物领域的开创者之一, Aprecia 公司在 2007 年根据麻省理工学院的粉末

Table 1 Representative companies in the global 3D printing industry

Company	Start time	Country	3D printing technology	Fields of application
Aprecia Pharmaceuticals	2003	United States	Zipdose	Development of new immediate-release drugs
FabRx	2014	United Kingdom	FDM, SLS, SLA	3D printed drug device
Triastek	2015	China	MED	Programmed release drugs
Multiply Labs	2016	United States	FDM	Personalized capsule robots
Laxxon Medical	2017	United States	Screen printing innovational drug technology (SPID)	Oral pills
Merck KGaA	2017	Germany	SLS	New drug and equipment development
TNO	2017	Netherlands	FDM, SLS, PB	Oral preparations
DiHeSys	2018	Germany	FDM	3D printed pharmaceutical equipment
Craft Health	2019	Singapore	SSE	Healthcare products, 3D printing equipment

黏结3D打印技术开发出了ZipDose 3D打印制药技术的雏形,开发出规模化满足GMP要求的药物生产系统,在2015年实现了Spritam®的获批上市。2020年底,Aprecia公司和美国橡树岭国家实验室达成了长期战略合作,期望通过合作实现对ZipDose 3D打印生产设备的升级,进一步拓展ZipDose技术在药物3D打印领域的应用。南京三迭纪医药科技有限公司于2015年7月成立,首创了MED 3D打印药物技术,开发了从药物设计到制剂制备的专有3D打印技术生产链。2021年1月,三迭纪公司用3D打印技术开发药物T₁₀获得美国FDA IND批准。2022年3月,T₂₀也获得美国FDA IND批准,这也是全球第3款进入临床申报阶段的3D打印药物产品。2022年,该产品在中国药品审评中心进行注册申报(2.2类),也是中国首个进入注册申报阶段的3D打印药物产品。

除了Aprecia公司和三迭纪公司之外,德国默克公司和美国默沙东公司也开始布局和尝试使用3D打印技术开发可商业化的药物产品,目前两家公司都处于使用3D打印技术加速药物产品早期开发的阶段。默克公司于2020年2月宣布,计划使用粉末床熔融3D打印技术开发和生产药物用于临床试验,并与全球最大的SLS 3D打印设备制造商——德国EOS旗下的AMCM公司签订了合作协议,开发规模化药用3D打印设备用于商业化生产。默沙东公司选择使用FDM技术作为一种工具来加速具有药物释放需求的新药产品早期开发。他们通过FDM和灌注打印结合的方式,快速制备小批量的不同释药特征的药物剂型,由早期临床试验筛选出具有理想药时曲线的药物剂型原型,但到临床中后期和商业化生产阶段时,默沙东仍然沿用传统制药技术进行生产。

5 总结及展望

3D打印技术在药物制剂方面的应用前景良好,但目前很大一部分处于实验阶段,目前全球仅有1种药物通过了FDA的注册申请,国内外均未形成3D打印药物研究的政策法规,无法明确指导3D打印药物制剂的研发。3D打印技术在药物制剂方面的应用还有很长的路要走,要将这一技术实际应用起来,仍面临很多挑战。

3D打印用材料、打印速度和质量控制是阻碍

其发展的主要因素,能用于药物3D打印的材料的发展程度远远不够,且必须深入而全面地研究3D打印加工过程对原料药的稳定性和相容性的影响。此外,设计3D模型的相关软件仍停留在CAD等传统软件,打印机喷头、打印材料核心辅料、打印工艺流程、打印精度控制等核心技术或专利仍被国外公司垄断,制约国内研发部门在该领域的发展。

药物3D打印技术在未来通过3D打印机的发展、专业软件的开发、基础材料的多样性、模型库的建立等,使制备的制剂能够精准地控制药物释放、科学地进行复方联合用药;也为人们实现个性化医疗提供了一种技术支持,更好地解决复杂的给药方案及特殊患者群体的用药需求。虽然该技术仍面临制备技术、材料选择、知识产权及药品监管等方面的诸多挑战,但Spritam®的上市给该技术的商业化提供了可能性。相信在科研人员的不懈努力下,这些问题将迎刃而解,3D打印技术将为药学发展带来新机遇,加速智能化、个性化制剂时代的到来。

References

- [1] Zhou JG, Herscovici D, Chen CC. Parametric process optimization to improve the accuracy of rapid prototyped stereolithography parts[J]. *Int J Mach Tools Manuf*, 2000, **40**(3):363-379.
- [2] Pavan Kalyan BG, Kumar L. 3D printing: applications in tissue engineering, medical devices, and drug delivery [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(4):92.
- [3] Sood AK, Ohdar RK, Mahapatra SS. Parametric appraisal of mechanical property of fused deposition modelling processed parts[J]. *Mater Des*, 2010, **31**(1):287-295.
- [4] Park BJ, Choi HJ, Moon SJ, et al. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives[J]. *J Pharm Investig*, 2019, **49**(6):575-585.
- [5] Wang X, Zhang C, Ping QN. Advances of 3D printing technology in advanced pharmaceutical preparations [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47**(2):140-147.
- [6] Heller C, Schwentenwein M, Varga F, et al. Additive manufacturing technologies for the 3D fabrication of biocompatible and biodegradable photopolymers[J]. *MRS Online Proc Libr*, 2009, **1239**(1):805.
- [7] Sen K, Mehta T, Sansare S, et al. Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process—A review[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **177**:113943.
- [8] Wang SS, Chen XJ, Han XL, et al. A review of 3D printing technology in pharmaceuticals: technology and applications, now and

- future[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2):416.
- [9] Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, *et al.* Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges[J]. *J Control Release*, 2021, **332**:367-389.
- [10] Quodbach J, Bogdahn M, Breitreutz J, *et al.* Quality of FDM 3D printed medicines for pediatrics: considerations for formulation development, filament extrusion, printing process and printer design[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2022, **56**(6):910-928.
- [11] Melocchi A, Uboldi M, Cerea M, *et al.* A graphical review on the escalation of fused deposition modeling (FDM) 3D printing in the pharmaceutical field[J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(10):2943-2957.
- [12] Deshmane S, Kendre P, Mahajan H, *et al.* Stereolithography 3D printing technology in pharmaceuticals: a review[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(9):1362-1372.
- [13] Xu X, Awad A, Robles-Martine P, *et al.* Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications[J]. *J Control Release*, 2021, **329**:743-757.
- [14] Guerra AJ, Lara-Padilla H, Becker ML, *et al.* Photopolymerizable resins for 3D-printing solid-cured tissue engineered implants[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, **20**(8):823-838.
- [15] Goyanes A, Madla CM, Umerji A, *et al.* Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: first single-centre, prospective, crossover study in patients[J]. *Int J Pharm*, 2019, **567**:118497.
- [16] Zheng Y, Deng FH, Wang B, *et al.* Melt extrusion deposition (MED™) 3D printing technology—A paradigm shift in design and development of modified release drug products[J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**:120639.
- [17] Smith DM, Kapoor Y, Klinzing GR, *et al.* Pharmaceutical 3D printing: design and qualification of a single step print and fill capsule[J]. *Int J Pharm*, 2018, **544**(1):21-30.
- [18] Jacob S, Nair AB, Patel V, *et al.* 3D printing technologies: recent development and emerging applications in various drug delivery systems[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(6):220.
- [19] Wang ZM, Han XL, Chen RX, *et al.* Innovative color jet 3D printing of levetiracetam personalized paediatric preparations[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(3):374-386.
- [20] Kozakiewicz-Latała M, Nartowski KP, Dominik A, *et al.* Binder jetting 3D printing of challenging medicines: from low dose tablets to hydrophobic molecules[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, **170**:144-159.
- [21] Chang SY, Jin J, Yan J, *et al.* Development of a pilot-scale HuskyJet binder jet 3D printer for additive manufacturing of pharmaceutical tablets[J]. *Int J Pharm*, 2021, **605**:120791.
- [22] Herrada-Manchón H, Rodríguez-González D, Alejandro Fernández M, *et al.* 3D printed gummies: personalized drug dosage in a safe and appealing way[J]. *Int J Pharm*, 2020, **587**:119687.
- [23] Tagami T, Ito E, Kida R, *et al.* 3D printing of gummy drug formulations composed of gelatin and an HPMC-based hydrogel for pediatric use[J]. *Int J Pharm*, 2021, **594**:120118.
- [24] Han XL, Kang DZ, Liu BS, *et al.* Feasibility of developing hospital preparation by semisolid extrusion 3D printing: personalized amlodipine besylate chewable tablets[J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, **27**(2):164-174.
- [25] Zhu CX, Tian Y, Zhang EH, *et al.* Semisolid extrusion 3D printing of propranolol hydrochloride gummy chewable tablets: an innovative approach to prepare personalized medicine for pediatrics[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(5):166.
- [26] Yu DG, Yang XL, Huang WD, *et al.* Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing[J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(9):2446-2456.
- [27] Yu DG, Liu J, Yang Y, *et al.* Studies on preparation of controlled-release delivery systems with drug gradients using three dimensional printing technique[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2006, **41**(14):1080-1083.
- [28] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, *et al.* 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles[J]. *J Control Release*, 2015, **217**:308-314.
- [29] Hong XX, Han XL, Li XF, *et al.* Binder jet 3D printing of compound LEV-PN dispersible tablets: an innovative approach for fabricating drug systems with multicompartmental structures[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(11):1780.
- [30] Yadav V, Sharma PK, Murty US, *et al.* 3D printed hollow microneedles array using stereolithography for efficient transdermal delivery of rifampicin[J]. *Int J Pharm*, 2021, **605**:120815.
- [31] Economidou SN, Pere CPP, Reid A, *et al.* 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **102**:743-755.