

3D 打印技术在固体片剂制备领域中的研究进展

马艳, 潘昊, 陈立江* (辽宁大学药学院, 沈阳 110036)

摘要: 近年来, 3D 打印技术在航天材料配件、生物医疗器械、环境艺术模型等众多领域中被广泛应用, 该技术可一步成型, 且工艺简单, 产品参数灵活可调, 目前已经被用于多药复方制剂、缓控释制剂、高载药量片剂以及异形片剂等个性化药物制剂的研究。本文综述了几种常用的 3D 打印技术的分类、原理及其在固体片剂制备领域中的应用, 并对其发展前景进行了分析和总结, 希望可以为其在药物制剂领域的研究提供参考。

关键词: 3D 打印技术; 原理; 应用; 发展前景

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)19-2754-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221724

引用本文: 马艳, 潘昊, 陈立江. 3D 打印技术在固体片剂制备领域中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(19): 2754-2760.

Research Progress of 3D Printing Technology in the Field of Solid Tablet Preparation

MA Yan, PAN Hao, CHEN Lijiang* (College of Pharmacy of Liaoning University, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT: In recent years, 3D printing technology has been widely used in many fields, such as aerospace materials and accessories, biomedical medical devices, environmental art models and so on. This technology can be formed in one step, with simple process as well as flexible and adjustable product parameters. At present, it has been used for the research of personalized drug preparations such as multi-drug compound preparations, sustained controlled-release preparations, high-load tablets and special-shaped tablets. This paper summarized the classification, principle and application of several commonly used 3D printing technology in the field of solid tablet preparations, and its development prospect was analyzed and summarized to provide references for its research in the field of pharmaceutical preparations.

KEYWORDS: 3D printing technology; principle; application; development prospect

3D 打印技术是利用 AutoCAD、Solidworks 等计算机软件建立 3D 打印模型, 将其保存为 .STL 文件格式, 利用切片软件将其切成几何切片, 经处理后转化成 G 代码而被 3D 打印机识别, 以逐层打印、层层叠加的方式印刷出实体模型的一种快速成型技术^[1]。3D 打印的概念起源于 20 世纪 80 年代, 由 Charles Hull 提出, 后由麻省理工学院开发并申请专利^[2-3], 经几十年的深入研究, 已取得众多成果, 在航空航天^[4]、生物医疗^[5]、建筑^[6]和环境艺术^[7]等众多领域中发挥重要作用。目前, 3D 打印在药物制剂领域的研究仍处于初期实验阶段, 2015 年全球首款 3D 打印药物左乙拉西坦速溶片在 FDA 的批准下上市, 掀起了 3D 打印在药物制剂领域的研究热潮^[8]。本文总结了近些年在固体片剂制备领域中应用较多的 3D 打印技术, 对其类别、工作原理、应用以及发展前景等多方面进行综合阐述。

1 技术分类及其应用

3D 打印技术的发展为个性化药物产品的生产提供了可能性。药物可通过计算机改变 3D 模型的印刷参数来调控和改良其理化性能, 例如可通过控制填充模式来控制孔隙率, 进而控制片剂的释药行为^[9]等, 可以为患者提供个性化治疗。用于药物 3D 打印的技术按制备方式不同可大致分为 3 类, 即喷墨打印(ink jet printer, IJP)技术、挤压成型技术及激光打印成型技术^[10], 见表 1。

1.1 IJP 技术

IJP 技术根据液滴的喷射模式差异可分为连续喷墨(continue inkjet printer, CIJ)和按需喷墨(drop on demand, DOD)打印, 其中 DOD 又包含液滴-液滴沉积和液滴-粉末黏合 2 种成型技术^[11], 因前者操作难度较大, 所以在药物制剂研究中应用较多的是液滴-粉末黏合技术。将黏度适中且含有黏合剂或黏合剂与药物活性成分(active pharmaceutical

基金项目: 辽宁省民生科技计划项目(2021JH2/10300067); 辽宁省教育厅 2021 年度科学研究经费项目(LJKZ0099)

作者简介: 马艳, 女, 硕士生 E-mail: mayan98@qq.com

*通信作者: 陈立江, 女, 博士, 教授 E-mail: chljl6@163.com

表 1 3D 打印技术分类汇总

Tab. 1 Summary of 3D printing technology classification

类别	名称	工作原理	应用	特点
3D 喷墨打印	DOD CIJ	将黏度适中、含有黏合剂和药物活性成分的墨水喷到固体粉料上,使其固化成型,DOD 和 CIJ 的区别在于墨水喷射是否连续	SPRITAM®-口崩片 ^[13] 非诺贝特-蜂窝片 ^[16] LEV-PN-分散片 ^[17]	载药量大,对物料要求较低,但粉料利用率低,是最早应用于药物 3D 印刷的技术
3D 挤压打印	SSE FDM	将药物与辅料均匀混合后添加溶剂制成半固体软材,挤压堆积成型 将热塑性高分子材料浸入药液中或将其与药物活性成分用 HME 技术制备成载药线材,挤压堆积成型	双嘧达莫-胃漂浮片 ^[27] 格列吡嗪-双室片 ^[25] 巴氯芬-迷你片 ^[26] 茶碱-胃漂浮片 ^[28]	操作简便,条件温和,应用范围广 产品精度高,但以 HME 技术载药时温度较高,材料受限
3D 激光打印	SLA SLS	紫外光照射混有药物活性成分的液态光交联型树脂,使其固化成型 红外激光烧照射混有药物活性成分的固体粉料,使其熔融黏结,固化成型	对乙酰氨基酚-缓释片 对乙酰氨基酚-异形片 扑热息痛-口服片 对乙酰氨基酚-口崩片 昂丹司琼-口崩片	速度快,精度高,但可药用的液态光敏树脂类型较少 对粉料要求较高,需对红外光有吸收

ingredient, API)混合物的墨水装入墨盒,当打印工作开始时,粉末饲料杆上升,饲料滚筒将粉料均匀铺平在工作台上,按照预先设定的程序,打印喷头沿 X-Y 轴方向移动,以一定的速率喷涂在粉末表面,待液滴与粉末黏合固化后,打印杆沿 Z 轴方向下降,粉末饲料器再次上升重复上述操作直至打印出完整的药物模型,见图 1。IJP 打印机的喷头有 2 种,根据其喷射原理的差异可分为压电式喷头以及热气泡式喷头^[12],压电式喷头利用电压敏感材料在电流通过时产生形变,继而产生压力迫使墨水喷出^[13],热气泡式喷头则利用加热元件加热,形成小气泡产生压力脉冲,继而使墨水被压出^[14],二者相比,热气泡式喷头只适用于具有挥发性的液体,因此压电式喷头的应用更为广泛^[15]。与其他技术相比,DOD 技术对物料的要求较低,应用范围更广,技术较为成熟。

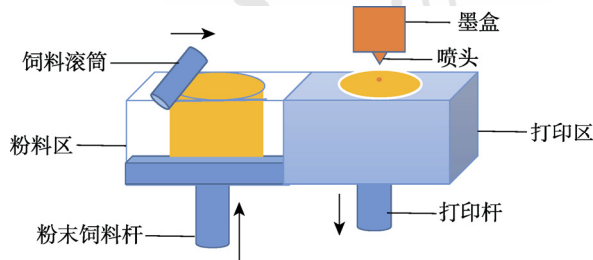


图 1 DOD 技术的工作原理

Fig. 1 Working principle of DOD technology

IJP 可用于制备高载药量的口腔崩解片。SPRITAM®就是基于该技术制备的全球首款 3D 打印药物,分别以 250, 500, 750 和 1 000 mg 为载药量,制备 4 种规格的左乙拉西坦片,每种片剂都能在口腔内快速崩解,解决了传统方法制备口腔崩解片时面临的载药量较低和崩解较慢的问题^[13]。此

外,该技术也可用于制备异形片。2017 年, Kyobula 等^[16]以蜂蜡和非诺贝特的熔融混合液为印刷墨水,利用压电喷墨打印机将其喷射在对苯二甲酸乙二醇酯上,制备了具有蜂窝煤结构的片剂,并通过设计模型和控制打印参数来调控蜂窝结构中孔隙的大小,进而控制药物的释药行为,见图 2。IJP 还可用于复方片剂的制备。2021 年, Hong 等^[17]利用黏合剂喷射技术制备了具有多室结构的左乙拉西坦-盐酸吡哆醇分散片,设计了 3 层嵌套结构,以空白油墨外壳包裹盐酸吡哆醇的油墨层,最后再包裹中空的粉末层,既避免了光不稳定性的盐酸吡哆醇在光线下发生降解,同时又有利于左乙拉西坦的快速分散,最大限度地发挥了左乙拉西坦与盐酸吡哆醇联用的效果,见图 3。

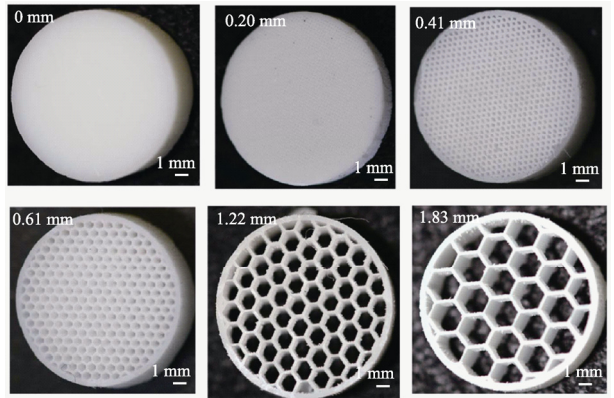


图 2 实心片剂和蜂窝状片剂照片及蜂窝尺寸 0.20~1.83 mm 的变化

Fig. 2 Photos of solid and honeycomb tablets with varying cell size between 0.20 and 1.83 mm

1.2 挤压成型技术

3D 挤压成型可分为半固体挤压(semi-solid extrusion, SSE)成型与熔融沉积(fused deposition

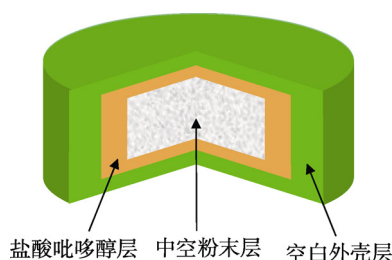


图3 3层嵌套结构模型图

Fig. 3 3-Layer nested structure model diagram

modelling, FDM)成型两类。前者是直接将 API 与辅料均匀混合,添加溶剂制成半固体软材,通过打印喷头挤压堆积成型^[18],见图4。后者则拥有2种载药方式,其一是将热塑性高分子材料的线材浸入含有 API 的溶液中被动载药^[19],另一种则是将 API、辅料与药用热塑性高分子材料均匀混合,用热熔挤出(hot melt extrusion, HME)技术制成粗细合适的载药线材,再放入成型设备中挤压堆积成型^[20],见图5。一般来说,第2种载药方式的载药量会高于第1种载药方式,因此 HME 与 FDM 联合制药的研究较为常见。SSE 与 FDM 技术相比,前者操作更为简便,整个制备过程都是在较温和的条件下进行的,而 FDM 因其制备过程中需要载药和加热,过程相对较为繁琐,且对药物、辅料以及载药线材等要求较高,需选用热力学稳定的非挥发性高分子聚合物,在制剂配方中常以聚乳酸^[21]、聚乙烯醇^[22]、乙基纤维素^[23]以及羟丙基纤维素^[24]等为载药线材。

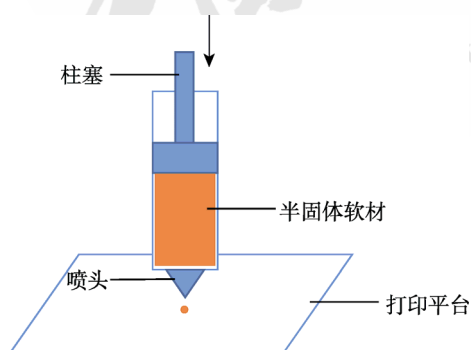


图4 SSE 技术的工作原理

Fig. 4 Working principle of SSE technology

FDM 和 SSE 在固体片剂的制备领域中均被广泛应用。2017 年, Li 等^[25]以 FDM 制备了内部高载药、外部低载药的格列吡嗪双室模型片,见图6,又通过制备内部高载药、外部空白外壳以及外部低载药和内部空白内芯的对照片剂,证明了以 FDM 制备的双室模型片可通过控制不同层中的药物含量比例来控制释药行为。2019 年, Palekar 等^[26]利

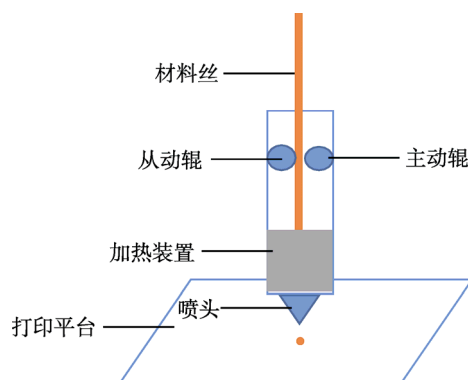


图5 FDM 技术的工作原理

Fig. 5 Working principle of FDM technology

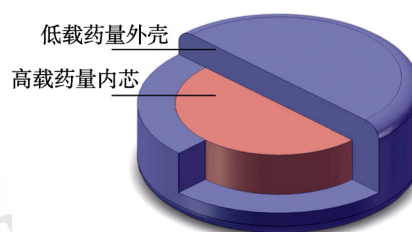


图6 格列吡嗪双室模型片剂

Fig. 6 Glipizide two compartment model tablets

用 HME 将巴氯芬负载到添加了山梨醇的 PVA 线材中,以 FDM 制备出了更适合儿童用药的迷你片剂,并证明了片剂的形状、尺寸和填充率等都可能对药物的溶出和体外释药行为产生影响。此外, FDM 和 SSE 均可用于制备胃漂浮片, 2018 年, Li 等^[27]在没有采用发泡剂和低密度材料的情况下以 SSE 制备出了双嘧达莫的胃漂浮缓释片,仅依靠片剂的孔隙结构及其内部填充的空气来获取漂浮能力,延长胃保留时间,提高生物利用度。2020 年, Giri 等^[28]又将茶碱、羟丙基纤维素与硬脂酸混合制成线材,用 FDM 制备了具有不同填充率以及具有不同厚度外壳的中空胃漂浮片,所有片剂均能延长胃漂浮时间且表现出零级释放动力学,以 FDM 制备的胃漂浮片,能有效增强弱碱性药物在酸性环境中的溶解度,降低给药频率,从而提高患者依从性。一般的 FDM 制备过程需要加热至较高的温度,对于热敏性或具有低熔点的药物可选用乙基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物为载药线材,在相对较低的温度下挤出和打印,可以避免药物因温度过高而发生降解^[29]。而 SSE 的整个制备过程条件都比较温和,因此更适用于热敏性药物或具有低熔点药物的制剂开发^[30]。

1.3 激光打印技术

立体光固化(stereo lithography apparatus, SLA)和选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)

是应用较多的 3D 激光打印技术。SLA 以紫外光为光源, 光束移动, 照射树脂槽中混有 API 的液态光交联型树脂, 使其固化, 自上而下或自下而上成型, 见图 7。SLA 的优点在于 API 和辅料都不需要具有光聚合性, 只要能溶于液态光敏树脂就可以被包封进聚合物基团中^[31], 在印刷过程中可实现局部加热最小化, 适合封装热不稳定性的药物, 但 SLA 可使用的光交联型树脂种类有限, 一般可选用聚乙二醇二丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯等^[31-32]。SLS 则选用红外激光器, 与 DOD 的工作原理相似, 将配方中的组分充分混合后均匀地铺设在成型板上, 用高强度的红外光束照射, 使其在高温下熔融黏结, 层层固化^[33], 见图 8。SLS 在选材上有较多限制, 粉料必须对红外光有吸收, 且在制备过程中不能发生降解, 一般可选用乙基纤维素^[34]、羟丙甲基纤维素^[35]、聚乙二醇^[36]等热塑性聚合物, 另需在配方中加入着色剂来增强红外光的吸收。

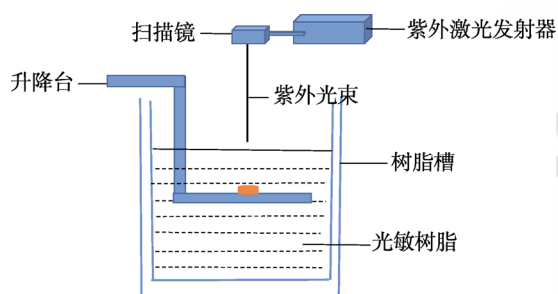


图 7 SLA 技术的工作原理
Fig. 7 Working principle of SLA technology

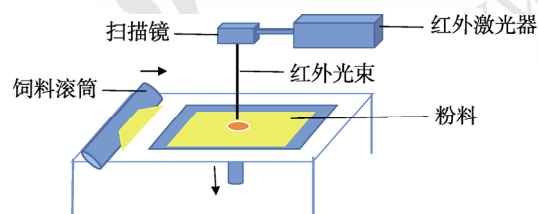


图 8 SLS 技术的工作原理
Fig. 8 Working principle of SLS technology

SLA 是最早一批被商业化使用的 3D 打印技术, 早期多用于制备模具模型, 近年来, 越来越多的光敏树脂被开发, SLA 的应用范围也随之变广, 逐渐用于药物制剂的制备。Wang 等^[37]以 SLA 技术, 向聚乙二醇二丙烯酸酯和聚乙二醇 300 中添加光引发剂, 制备 4-氨基水杨酸和对乙酰氨基酚的缓释片剂, 证明了 SLA 可用于热敏性药物片剂的制备。此外, Martinez 等^[38]也利用 SLA 制备了多种形状的对乙酰氨基酚片剂(立方体、圆盘、

金字塔、球体和圆环面), 实验结果表明, 通过控制片剂的恒定表面积和体积之比可以保持或微调片剂的溶解性能。SLA 也适用于多层片的制备, Robles-Martinez 等^[39]利用改良后的商用 SLA 打印机制备了同时含有 6 种药物的圆柱形和环形多层片, 显示了 SLA 在个性化多药治疗中的潜力, 见图 9。

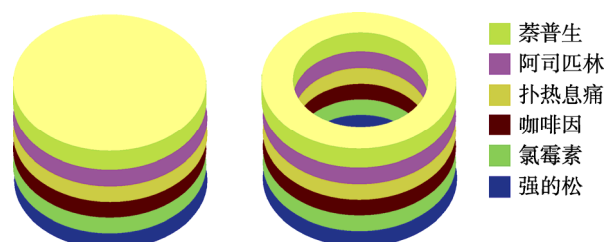


图 9 3 层嵌套结构模型图
Fig. 9 3-Layer nested structure model diagram

与上述技术相比, SLS 在药物制剂方面的研究进展则发展较慢, 其原因在于人们认为激光的作用会导致药物和赋形剂发生降解, 直到 2017 年 Fina 等^[40]以聚乙炔醇和聚乙二醇的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物为热塑性赋形剂, 成功制备了扑热息痛口服片, 发现 API 在打印过程中没有发生降解, SLS 才逐渐被用于药物制剂的制备。随后, SLS 被尝试用于制备口腔崩解片 (orally disintegrating tablets, ODT), 2018 年 Fina 等^[41]将羟丙甲基纤维素、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物分别与对乙酰氨基酚和着色剂混合后进行打印, 制备出了在少量水中 4 s 内就可以完全崩解的 ODT, 且改变激光的扫描速度就可以改变药物的释药行为。2020 年 Allahham 等^[42]将药物与环糊精制备成复合物, 以 SLS 制备了 2 种配方的昂丹司琼口服崩片, 所有片剂均能在约 15 s 内快速崩解, 且可以在 5 min 左右释放>90%的药物。

2 3D 打印药物的临床研究现状

据不完全统计, 截至 2021 年 9 月, 全球范围内与 3D 打印药物制剂领域相关的专利申请数量已达 1 880 项, 但其应用大多数仍止步于实验室阶段^[43]。继 2015 年的 SPRITAM[®]之后, 目前已有 2 款产品——南京三迭纪公司生产的 T19 和 T20 分别于 2021 年和 2022 年获得了 FDA 的批准, 正式进入了临床研究的新阶段^[44]。此外, T19 也于今年 7 月获得了中国国家药品监督管理局的临床试验批准, 成为中国首款进入注册申报阶段的 3D 打印药物产品^[45], 意味着 3D 打印在药物制剂领域的

研究得到了国家的支持和认可,其发展开始了新的征程。

3 发展前景和挑战

与传统制药方法相比,3D 打印技术在患者个性化药物的制备中具有独特的优势,可用于制备多药复方片剂、缓控释片剂、速释片剂以及各种各样的异形片剂^[46]。近年来,许多中药在新冠病毒的预防和治疗中发挥了重要作用,让人们看到了中药制剂的新发展,逐渐开始将 3D 打印技术引入到了中药制剂的研究中。2021 年,李永圆等^[47]成功以 FDM 制备出了具有不同释放速率的银杏酮酯片,显示了 3D 打印技术在制备个性化中药制剂方面的潜力,以该技术制备的中药制剂,不仅可以简化复杂的提取制备工艺,还能获得更精准的剂量控制,这在未来可能会成为新的研究热点。此外,3D 打印技术目前已经被成功用于制备有序介孔二氧化硅^[48],该材料是常见的纳米药物递送系统载体,常规制剂中一般用物理方法载药,未来或许可以将研究的重点转移到在用 3D 打印技术制备介孔材料的同时直接将药物负载到其中,简化操作,一步成型。随着 3D 打印技术的发展,研究人员开始对打印设备进行升级和改装,意在提高产品的质量和精度,并努力提高批量生产的可能性,默沙东、默克等大型跨国企业均参与其中,未来这也可能是 3D 打印药物制剂的一个热门研究方向。截至目前,许多 3D 打印技术的专利已经到期公示,更多的人可以无偿使用并仿制,这无疑是推动该技术在药物制剂领域发展的一大动力^[49]。

3D 打印药物至今仍是一个比较新的研究领域,受到众多研究者的关注,自 2015 年以来,已相继发布了《3D 打印医疗产品技术指导意见》《药品连续制造的质量考量》以及《原料药与制剂的连续制造》等指南草案^[50],与该领域相关的质量控制和监管条例在不断完善,但具体的法律法规等尚未明确出台,目前仍存在产品质量良莠不齐、生产过程不规范、安全性和稳定性等问题^[51]。在打印过程中,粉料的粒度、墨水的黏度和打印喷头的孔径大小等参数均会影响 3D 打印产品的外观,与传统方法制备的药物制剂相比,其表面略显粗糙或有较明显的衔接痕迹^[52]。除此之外,3D 打印技术仅适用于小规模的药物生产,打印机构造多层结构所需要的时间相对较长,药物大规模生产效率较低且成本较高,这些都是未来研究人员需

要着力解决的问题^[53-54]。

4 结语与展望

作为一种新兴的快速成型技术,3D 打印技术在制备患者个性化药物方面具有很大的潜力,但同时也面临着多种挑战。随着人们生活水平的提高,在未来生活中大众对个性化用药的需求会越来越高,因此能够实现患者特异性定制给药的 3D 打印技术会不断创新和发展,目前存在的质量监管、法规条例以及规模化生产等问题都会得到解决,3D 打印技术在药物制剂领域的应用会越来越广泛,技术也会越来越成熟。

REFERENCES

- [1] LAMICHHANE S, BASHYAL S, KEUM T, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry?[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(5): 465-479.
- [2] ZHU X, LI H J, HUANG L F, et al. 3D printing promotes the development of drugs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020(131): 110644.
- [3] KHATRI P, SHAH M K, VORA N. Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018(46): 148-155.
- [4] ADVINCULA R C, DIZON J R C, CALDONA E B, et al. On the progress of 3D-printed hydrogels for tissue engineering[J]. *MRS Commun*, 2021, 11(5): 539-553.
- [5] JAMRÓZ W, SZAFRANIEC J, KUREK M, et al. 3D printing in pharmaceutical and medical applications - recent achievements and challenges[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(9): 176.
- [6] SHI J, WANG Z M, ZHENG A P. Applications and challenges of 3D printing technique in manufacturing pharmaceutical preparations[J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2019, 43(3): 164-173.
- [7] GONG Z H. Research on 3D printing materials used in environmental art design[J]. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*, 2021, 680(1): 12125-.
- [8] QIAO S, PAN H, CUI M S, et al. Research and application of 3D printing technology in the field of pharmaceutical preparations[J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2020, 44(5): 332-341.
- [9] CUI M S, PAN H, LI L, et al. Exploration and preparation of patient-specific ciprofloxacin implants drug delivery system via 3D printing technologies[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(11): 3678-3689.
- [10] XIAO Y F, WANG B, LIN R. Progress in personalized drugs manufactured by 3D printing[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2017, 52(2): 89-95.
- [11] WANG X C, WU Z F, ZANG Z Z, et al. 3D printing technology and application prospect in solid preparation of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业*

杂志), 2017, 48(8): 1093-1098.

- [12] CLARK E A, ALEXANDER M R, IRVINE D J, et al. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1/2): 523-530.
- [13] 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.
- [14] GAO G, AHN M, CHO W W, et al. 3D printing of pharmaceutical application: Drug screening and drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1373.
- [15] GOOLE J, AMIGHI K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2016, 499(1/2): 376-394.
- [16] KYOBULA M, ADEDEJI A, ALEXANDER M R, et al. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release[J]. *J Control Release*, 2017(261): 207-215.
- [17] HONG X X, HAN X L, LI X F, 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.
- [18] CUI M S, PAN H, FANG D Y, et al. Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020(57): 101683.
- [19] HE D L, HAN F G, WANG Z, et al. A review of 3D printing via fused deposition modeling in pharmaceutics[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2016, 51(11): 1659-1665.
- [20] 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[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 203.
- [21] NORMAN J, MADURAWA R D, MOORE C M V, et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017(108): 39-50.
- [22] MATIJAŠIĆ G, GRETIĆ M, KEZERIĆ K, et al. Preparation of filaments and the 3D printing of dronedarone HCl tablets for treating cardiac arrhythmias[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(8): 310.
- [23] SHI K J, SALVAGE J P, MANIRUZZAMAN M, et al. Role of release modifiers to modulate drug release from fused deposition modelling (FDM) 3D printed tablets[J]. *Int J Pharm*, 2021(597): 120315.
- [24] BORUJENI S H, MIRDAMADIAN S Z, VARSHOSAZ J, et al. Three-dimensional (3D) printed tablets using ethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose to achieve zero order sustained release profile[J]. *Cellulose*, 2020, 27(3): 1573-1589.
- [25] LI Q J, WEN H Y, JIA D Y, et al. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing[J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(1): 5-11.
- [26] PALEKAR S, NUKALA P K, MISHRA S M, et al. Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen[J]. *Int J Pharm*, 2019(556): 106-116.
- [27] LI Q J, GUAN X Y, CUI M S, et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing[J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1/2): 325-332.
- [28] GIRI B R, SONG E S, KWON J, et al. Fabrication of intragastric floating, controlled release 3D printed theophylline tablets using hot-melt extrusion and fused deposition modeling[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1): 77.
- [29] KOLLAMARAM G, CROKER D M, WALKER G M, et al. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 144-152.
- [30] SEOANE-VIAÑO I, ONG J J, LUZARDO-ÁLVAREZ A, et al. 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(1): 110-119.
- [31] MARTINEZ P R, GOYANES A, BASIT A W, et al. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing[J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 313-317.
- [32] XU X Y, ROBLES-MARTINEZ P, MADLA C M, et al. Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction[J]. *Addit Manuf*, 2020(33): 101071.
- [33] GUECHE Y A, SANCHEZ-BALLESTER N M, CAILLEAUX S, et al. Selective laser sintering (SLS), a new chapter in the production of solid oral forms (SOFs) by 3D printing[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1212.
- [34] AWAD A, FINA F, TRENFIELD S J, et al. 3D printed pellets (miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(4): 148.
- [35] MARIJANA M, ĐORĐE M, STEFAN P, et al. Understanding the effect of energy density and formulation factors on the printability and characteristics of SLS irbesartan tablets-application of the decision tree model[J]. *Pharmaceut*, 2021, 13(11): 1969. Doi: 10.3390/pharmaceutics13111969.
- [36] YANG Y, XU Y Y, WEI S N, et al. Oral preparations with tunable dissolution behavior based on selective laser sintering technique[J]. *Int J Pharm*, 2021(593): 120127.
- [37] WANG J, GOYANES A, GAISFORD S, et al. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms[J]. *Int J Pharm*, 2016, 503(1/2): 207-212.
- [38] MARTINEZ P R, GOYANES A, BASIT A W, et al. Influence of geometry on the drug release profiles of stereolithographic (SLA) 3D-printed tablets[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(8): 3355-3361.
- [39] ROBLES-MARTINEZ P, XU X Y, TRENFIELD S J, et al. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6): 274.
- [40] FINA F, GOYANES A, GAISFORD S, et al. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines[J]. *Int J Pharm*, 2017,

529(1/2): 285-293.

- [41] FINA F, MADLA C M, GOYANES A, et al. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering[J]. *Int J Pharm*, 2018, 541(1/2): 101-107.
- [42] ALLAHHAM N, FINA F, MARCUTA C, et al. Selective laser sintering 3D printing of orally disintegrating printlets containing ondansetron[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 110.
- [43] ZHANG Y, FENG P, LYU R Y. Analysis on 3D printing technology in pharmaceutical preparation[J]. *China Invent Pat*(中国发明与专利), 2021, 18(S1): 86-91, 100.
- [44] 药时代.沙利文发布《药物 3D 打印行业报告》, 3D 打印技术驱动制药产业范式跃迁 [EB/OL]. (2022-05-13) [2022-07-13]. <https://www.drugtimes.cn/2022/05/13/shaliwenfabuyaowu3ddayinhangyebaogao3ddayinjishuqu/>.
- [45] 腾讯网. 三迭纪: 国内首款 3D 打印药物产品 T19 获 NMPA 临床试验批准 [Z/OL]. (2022-07-10) [2022-07-13]. <https://new.qq.com/omn/20220701/20220701A037R100.html>.
- [46] ARAÚJO M R P, SA-BARRETO L L, GRATIERI T, et al. The digital pharmacies era: How 3D printing technology using fused deposition modeling can become a reality[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(3): 128.
- [47] LI Y Y, CHEN C, WANG H X, et al. Preparation of ginkgolide tablets with different release rates by fused deposition 3D printing technology[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2022, 47(17): 4643-4649.
- [48] SHUKRUN FARRELL E, SCHILT Y, MOSHKOVITZ M Y, et al. 3D printing of ordered mesoporous silica complex structures[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(9): 6598-6605.
- [49] CHEN G, XU Y H, KWOK P C L, et al. Pharmaceutical applications of 3D printing[J]. *Addit Manuf*, 2020, 34(176): 101209.
- [50] 郑金旺.连续制造开启制药新时代[EB/OL]. (2022-07-11) [2022-07-13]. <http://www.phmacn.com/detail/73941.html>.
- [51] ALHNAN M A, OKWUOSA T C, SADIA M, et al. Emergence of 3D printed dosage forms: Opportunities and challenges[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(8): 1817-1832.
- [52] PANDEY M, CHOUDHURY H, FERN J L C, et al. 3D printing for oral drug delivery: A new tool to customize drug delivery[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(4): 986-1001.
- [53] ELKASABGY N A, MAHMOUD A A, MAGED A. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2020(588): 119732.
- [54] XU G H, HE D T, YUAN Y Y, et al. Study on preparation of compound Salvia miltiorrhiza sustained and controlled release preparation based on 3D printing technology[J]. *Pharm Today*(今日药学), 2022, 32(2): 117-119.

收稿日期: 2022-07-14

(本文责编: 曹粤锋)