

# 3D 打印克拉霉素胃漂浮缓释片的质量评价

陈培鸿<sup>1a</sup>, 刘志挺<sup>1a</sup>, 黄思玉<sup>1a,1b</sup>, **陈燕忠**<sup>1a,1b,2,3</sup>, 吕竹芬<sup>1a,1b,2,3</sup>, 谢清春<sup>1a,1b\*</sup> (1.广东药科大学, a.广东省药物新剂型重点实验室, b.新药研发中心, 广州 510006; 2.广东省局精准药物递药制剂工程技术研究中心, 广州 510006; 3.广州医药研究总院有限公司, 广州 510006)

**摘要:**目的 使用基于半固态挤出的 3D 打印技术制备一种缓释 12 h 的克拉霉素(clarithromycin, CAM)胃漂浮片。方法 考察 pH 敏感型、温敏型、水不溶蚀型高分子凝胶骨架材料与 HPMC K15MCR 复合使用对 CAM 释放的影响, 评价了 CAM 胃漂浮缓释片的片重差异、硬度、脆碎度、溶出曲线和溶出机理。结果 通过基于半固态挤出的 3D 打印技术, 仅需使用 HPMC K15MCR 作为释放阻滞剂, 即可制备载药量高达 81.7% 的 CAM 胃漂浮缓释片, 相关指标符合中国药典 2020 年版的要求。结论 基于半固态挤出的 3D 打印技术在制备胃漂浮缓释递药系统领域具有较大的应用潜力。

**关键词:** 3D 打印; 克拉霉素; 胃漂浮; 高载药量; 缓释

中图分类号: R941 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)18-2322-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.004

引用本文: 陈培鸿, 刘志挺, 黄思玉, 等. 3D 打印克拉霉素胃漂浮缓释片的质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2322-2327.

## Quality Evaluation of 3D Printing Clarithromycin Gastric-floating Sustained-release Tablets

CHEN Peihong<sup>1a</sup>, LIU Zhiting<sup>1a</sup>, HUANG Siyu<sup>1a,1b</sup>, **CHEN Yanzhong**<sup>1a,1b,2,3</sup>, LYU Zhufen<sup>1a,1b,2,3</sup>, XIE Qingchun<sup>1a,1b\*</sup> (1.Guangdong Pharmaceutical University, a.Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery Systems, b.New Drug R&D Center, Guangzhou 510006, China; 2.Guangdong Provincial Engineering Center of Topical Precise Drug Delivery System, Guangzhou 510006, China; 3.Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To prepare a 12 h sustained-release clarithromycin(CAM) gastric-floating tablet using semi-solid extrusion based 3D printing technology. **METHODS** To explore the effect of compound use of pH-sensitive, temperature-sensitive, water-insoluble polymer gel matrix and HPMC K15MCR on the release of CAM, and evaluate the weight variation, hardness, fragility, dissolution curve and dissolution mechanism of CAM gastric-floating sustained-release tablets. **RESULTS** With the semi-solid extrusion based 3D printing technology, only using HPMC K15MCR as a release blocker could prepare CAM gastric-floating sustained-release tablets with drug loading rate up to 81.7%, and the relevant indicators accessed to the requirement of Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition. **CONCLUSION** The semi-solid extrusion based 3D printing technology has great application potential in preparing gastric-floating sustained-release drug delivery systems.

**KEYWORDS:** 3D printing; clarithromycin; gastric-floating; high-drug-loading; sustained-release

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)是一种革兰氏阴性螺旋形细菌, 感染世界一半以上的人口, 是诱导胃肠道疾病的主要原因之一(消化性溃疡和胃癌等), 每年约有五百万例胃癌病例与 *H.pylori* 感染有关<sup>[1-3]</sup>。自 1994 年, *H.pylori* 被国际癌症研究机构归类为 I 型致癌物<sup>[4]</sup>, *H.pylori* 的根除在预防胃癌<sup>[5]</sup>, 治疗消化性溃疡和胃炎等胃肠道上端疾病中的意义重大<sup>[6]</sup>。

目前, 根治 *H.pylori* 感染的一线疗法主要有三联法<sup>[7]</sup>和四联法<sup>[8]</sup>, 其中包含了质子泵抑制剂、2 种抗菌药物[克拉霉素(clarithromycin, CAM)、阿

莫西林或甲硝唑]以及四联法所用的铋剂, 其中 CAM 为一线用药。与治疗体内其他更深层次的感染相比, 将 CAM 递送至胃中根治 *H.pylori* 相对简单。但由于胃排空的存在, 药物往往仅在胃中停留一个胃滞留时间便被输送至小肠<sup>[9]</sup>, CAM 需通过全身性的血液循环再分布到胃黏膜中达到治疗 *H.pylori* 的效果。这容易导致血液浓度波动较大而增加不良反应的发生<sup>[10]</sup>, 且有学者研究表明, 通过黏液层递送抗菌药物比血液再分布能更有效地根治 *H.pylori*<sup>[11-13]</sup>。这需要延长 CAM 的胃滞留时间, 胃漂浮剂因其低密度漂浮于胃液上端抵御

基金项目: 广州市科创委项目一产学研协同创新重大专项资助项目(201704020199); 广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)项目(pdjh2020a0298)

作者简介: 陈培鸿, 男, 硕士 E-mail: 15992585225@163.com

\*通信作者: 谢清春, 男, 硕士, 副研究员, 硕导 E-mail: xieqchun@163.com

胃排空的特性,可显著延长药物的胃滞留时间,近些年受到学者的广泛关注<sup>[14-15]</sup>。

3D 打印作为一种新兴的制剂制备技术,由于其灵活的形状和精准的剂量控制能力在药剂学领域受到广泛的研究<sup>[16-18]</sup>。同时,其与传统压片工艺的压缩式生产不同,非压缩式的生产有利于制备低密度制剂,但也容易存在制剂机械强度低的缺陷<sup>[19]</sup>。本研究拟采用基于半固态挤出的 3D 打印技术制备一种高载药量的 CAM 胃漂浮缓释制剂,实现制剂稳定漂浮与长效缓释,为治疗 *H. pylori* 感染的联合用药提供更高效率的制剂,揭示 3D 打印在胃漂浮递药系统领域的应用潜力。

## 1 仪器与试剂

Bioscaffold 3.2 生物 3D 打印机(德国 GESIM 公司);CD225D 十万分之一电子天平(德国 Satorius 公司);MNF-150 数显游标卡尺(上海美耐特实业有限公司);DKN612C 恒温箱(日本雅马拓公司);e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);RCZ-8B 智能溶出测定仪、YPD-200C 硬度测定仪、CJY-300D 脆碎度测定仪均购自上海黄海药检仪器有限公司。

CAM(武汉远城共创科技有限公司,批号:20190209;纯度:97.7%);羟丙基甲基纤维素[HPMC K4MC(批号:PDR477227)、HPMC K15MCR(批号:PDR474677)和 HPMC K100MCR(批号:PD438115)]、乙基纤维素[EC 20(批号:PDR477817)和 EC 100(批号:PDR471888)]均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;泊洛沙姆[P188(批号:GNC10821B)和 P407(批号:GNC21922B)]、交联聚维酮(PVP k30,批号:G82786PT0)均购自巴斯夫(中国)有限公司;尤特奇[Eudragit® E PO(批号:G170831612)和 Eudragit® E 100(批号:B170701603)]购自上海昌为医药辅料技术有限公司。

表 1 克拉霉素胃漂浮缓释片处方

Tab. 1 Formulations of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets

| 处方编号 | 克拉霉素 | HPMC K15MCR | P407 | EC 20 | EC 100 | Eudragit® E PO | Eudragit® E 100 | PVP k30 | P188 |
|------|------|-------------|------|-------|--------|----------------|-----------------|---------|------|
| F1   | 8.4  | 0.82        | —    | —     | —      | —              | —               | 0.58    | 0.20 |
| F2   | 7.8  | 0.82        | 0.60 | —     | —      | —              | —               | 0.58    | 0.20 |
| F3   | 8.0  | 0.82        | —    | 0.40  | —      | —              | —               | 0.58    | 0.20 |
| F4   | 8.0  | 0.82        | —    | —     | 0.40   | —              | —               | 0.58    | 0.20 |
| F5   | 7.8  | 0.82        | —    | —     | —      | 0.60           | —               | 0.58    | 0.20 |
| F6   | 7.8  | 0.82        | —    | —     | —      | —              | 0.60            | 0.58    | 0.20 |

注:“—”表示处方中不添加该组分。

Note:“—” indicated that the excipients was not included in the formulation.

## 2 方法

### 2.1 数字 3D 模型的建立

采用 SolidWorks 软件建立 CAM 胃漂浮缓释片的椭圆形模型,模型效果见图 1A,其中长轴 14.40 mm,短轴 11.00 mm,片高 4.80 mm,并将模型导出为 .3mf 文件格式。导入生物 3D 打印机自带软件进行切丝处理,切丝参数:层高 0.40 mm,丝宽 0.40 mm,首层高度 0.50 mm,填充丝间距 0.44 mm,层间角度转化 90°,打印速度 15 mm·s<sup>-1</sup>,打印原理见图 1B。

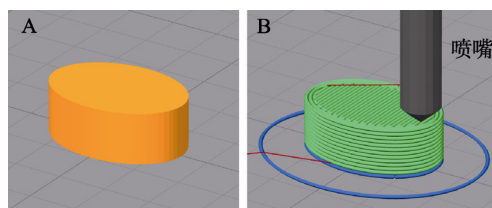


图 1 克拉霉素胃漂浮缓释片模型(A)和 3D 打印原理(B)

Fig. 1 Digital model of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablet(A) and the mechanism of 3D printing process(B)

### 2.2 3D 打印膏状物的制备

取处方量辅料粉末混合均匀,加入 10.5 mL 95%乙醇中,高速搅拌 30 min,加入处方量 CAM,搅拌至均匀,缓慢加入纯化水 2.5 mL 搅拌至形成均一的膏状物,装入 3D 打印料筒中备用。所有原辅料粉末使用前均过 80 目筛网。

### 2.3 凝胶骨架材料的选择

缓控释制剂的辅料多采用高分子凝胶骨架材料,包含水不溶蚀型骨架材料和水溶蚀型骨架材料。本实验设计的制剂为高载药量制剂,为防止药物出现突释,同时增强片剂的机械强度,拟采用双重凝胶骨架材料的处方设计。不同处方均以 HPMC K15MCR 为主要骨架材料,辅以 pH 敏感型骨架材料(Eudragit® E PO 与 Eudragit® E 100)、温敏型骨架材料(P407)以及水不溶蚀型骨架材料(EC 20 与 EC 100),处方见表 1。

## 2.4 含量测定

随机取 3D 打印 CAM 胃漂浮缓释片 10 片,精密称定,研磨成细粉,精密称取适量(约含 CAM 35 mg),置于 100 mL 量瓶中,加入适量流动相,超声 2 h,加入流动相至刻度,摇匀,静置,0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,参照中国药典 2020 年版 CAM 含量测定方法测定其含量。色谱条件:YMC C<sub>18</sub> 色谱柱(416 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ );柱温 45  $^{\circ}\text{C}$ ;流动相:磷酸缓冲液(磷酸二氢钾 9.11 g,加水至 1 000 mL,加三乙胺 2 mL,用磷酸调节 pH 至 5.5):乙腈=600:400。

## 2.5 硬度

随机取 3D 打印 CAM 胃漂浮片 6 片于硬度测定仪中分别测定硬度,计算平均值。

## 2.6 片重差异

随机取 3D 打印 CAM 胃漂浮缓释片 20 片,并称定总质量,求平均片重,再分别精密称定每片质量,将每片质量与平均质量比较,片重差异不应>5%。

## 2.7 片剂三维尺寸

随机取 3D 打印 CAM 胃漂浮缓释片 20 片,使用千分尺精密测量其长轴、短轴和片高,并与数字模型参数比较。

## 2.8 脆碎度

随机取 3D 打印 CAM 胃漂浮缓释片若干片,使其总重约为 6.5 g,清除片剂脱落的粉末,精密称定,置于脆碎度测定仪中,转速 25  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,转动 100 次,取出,清除片剂脱落的粉末,精密称定总重,质量损失不应>1%。

## 2.9 溶出度试验与体外漂浮

参照中国药典 2020 年版 CAM 片的溶出度测定条件,采用改良的转篮法(在转篮 2/3 高度处加装 20 目筛网),以 0.1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  醋酸盐缓冲溶液(pH 5.0)为溶出介质,转速为 100  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,温度(37.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。依法操作,于 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 h 处取样 10 mL,同时补充同温度同浓度的溶出介质 10 mL。样品经 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤,取续滤液按“2.4”项下色谱条件精密测定 CAM 含量,并计算累积释放度,绘制释放度曲线。分别于 0 h 和药物释放末期将片剂从溶出仪中取出,置于装有溶出介质的烧杯中评价其漂浮能力。

## 2.10 药物释放模型拟合

采用 Zero-order、First-order、Korsmeyer-

Peppas 3 种药物释放模型<sup>[20]</sup>拟合 3D 打印 CAM 胃漂浮缓释溶出度曲线,以  $R^2$  评价曲线拟合程度,探究 CAM 释放机理。

## 3 结果与讨论

### 3.1 凝胶骨架材料的选择

本次研究拟采用 3D 打印制备一种高载药量低密度的胃漂浮缓释制剂。CAM 属于 BCS II 类药物<sup>[21]</sup>,难以通过药物的扩散完成释放,往往伴随着制剂基质的溶蚀。因此,采用调控片剂基质的溶蚀速率控制 CAM 释放的设计思路,以 HPMC 为主要溶蚀型凝胶骨架材料,考察 pH 敏感型的 Eudragit<sup>®</sup>(E 100 与 E PO)、温敏型的 P407 和水不溶蚀型的乙基纤维素(EC 20 和 EC 100)对 CAM 缓释行为的影响,探究凝胶骨架材料应用于 3D 打印制备高载药量胃漂浮缓释制剂的可行性。

实验结果显示,F6 处方出现膏状物相不稳定,12 h 后出现老化现象(固液分层),推测是原辅料在膏状物中相容性差或制备工艺不适用;F4 处方打印压力过大,无法顺利挤出,推测与 EC 100 黏度较大有关。其余处方可顺利采用 3D 打印制备片剂,溶出度结果见图 2A。从结果中可知,F3 处方中 CAM 释放最慢,在 12 h 处仅能释放约 62.1%,这主要是因为 CAM 属于难溶性药物,药物的释放需要片剂的溶蚀参与,EC 20 在片剂中形成水不溶蚀的网络结构,延缓了 HPMC 的溶蚀,导致 CAM 的释放不完全。Eudragit<sup>®</sup> E PO 和 P407 作为可溶蚀的高分子凝胶骨架材料,同样延缓了 CAM 的释放,导致药物在 12 h 释放不完全,这是多重凝胶骨架材料对 CAM 释放起协同阻滞作用。单一采用 HPMC K15MCR 的处方(F1)在更高的载药量下并未出现预期的药物释放过快的现象,实现了 12 h 的 CAM 缓释效果。

### 3.2 最佳 HPMC 型号的选择

在处方 F1 的基础上,研究了不同 HPMC 型号对 CAM 溶出度、硬度、脆碎度的影响,以期优选药物缓释、硬度和脆碎度表现更佳的处方。不同型号的 HPMC 对片剂的硬度无显著性影响,脆碎度也符合中国药典 2020 年版的要求(<1%),见图 2B。凝胶骨架材料对药物释放的阻滞效果 HPMC K100MCR>HPMC K15MCR>HPMC K4MCR,其中 HPMC K100MCR 会进一步阻滞 CAM 的释放,导致药物在 12 h 内释放度<90%,使用 HPMC K4MCR 的处方 CAM 则在 10 h 处释放完全,见图 2C。

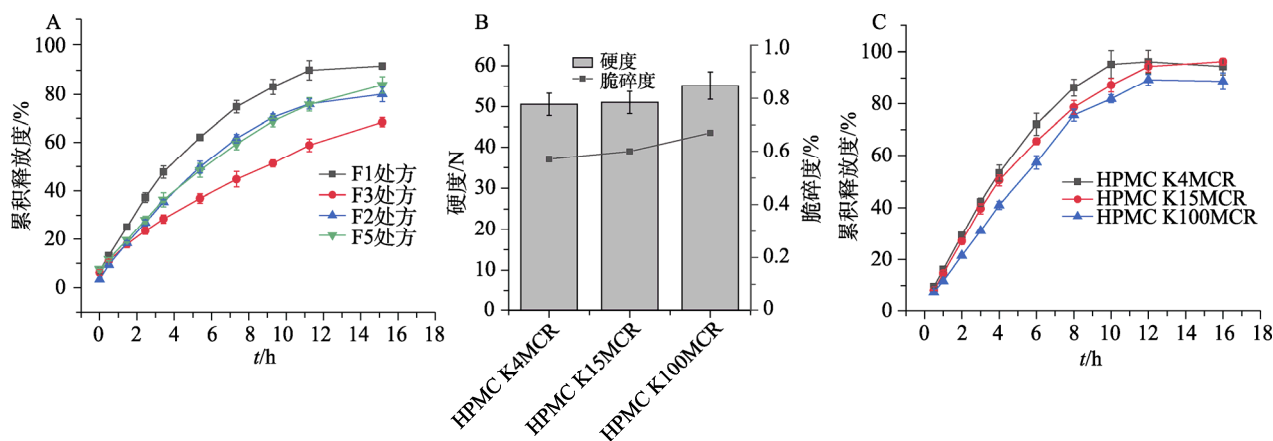


图2 不同因素对克拉霉素胃漂浮缓释片的影响

A-不同类型高分子凝胶骨架材料对克拉霉素释放的影响; B-不同型号 HPMC 对克拉霉素胃漂浮缓释片硬度和脆碎度的影响; C-不同型号 HPMC 对克拉霉素释放的影响。

Fig. 2 Effect of different factors on clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets

A-effect of different types of polymer gel matrix materials on the release of clarithromycin; B-effect of different types of HPMC on the hardness and friability of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets; C-effect of different types of HPMC on the release of clarithromycin.

综上所述,本实验中 CAM 胃漂浮片采用 HPMC K15MCR 为凝胶骨架材料最佳(F2 处方),药物释放完全,片剂机械强度高。实验中并未探讨采用 $\geq 2$ 种 HPMC 组合作为凝胶骨架材料,这主要是因为单一使用 HPMC K15MCR 即可达到预期效果,可减少处方的复杂性。

### 3.3 CAM 胃漂浮缓释片的性质

3D 打印胃漂浮缓释片的外观见图 3A,片剂外观平整,有明显的 3D 打印丝状条纹。采用椭圆片形设计,是因为在大尺寸的片剂中,椭圆形的片剂设计更有利于患者的吞服。虽然制剂有着较大的尺寸,但仍低于 FDA 建议的尺寸范围——片剂的最大尺寸不应 $>22$  mm<sup>[22]</sup>。片剂实际尺寸与数字模型尺寸比较结果显示,3D 打印 CAM 胃漂浮缓释片的三维尺寸与模型尺寸基本一致,说明了 3D 打印的高精度性,为稳定的片重和剂量提供了保障,见表 2。含量测定结果也证明了 3D 打印的精准,片剂含药量( $252.3 \pm 4.0$ )mg(RSD=1.6%),片重为( $308.8 \pm 4.7$ )mg(RSD=1.5%),片重差异符合中国药典的要求( $<5\%$ )。片剂载药量高达 81.7%,这可减少患者的单次服药数量,特别是多种药物的联合治疗,提高患者服药的顺应性。通过合理的处方配比及工艺参数,3D 打印制备的 CAM 胃漂浮缓释片的硬度达到( $52.67 \pm 3.68$ )N(RSD=6.9%),脆碎度 0.67%( $<1\%$ )。3D 打印作为一种非压缩式的生产工艺,制备的高载药量片剂依旧表现出优异的机械强度,这有利于保障片剂在生产和运输途中的稳定性。

表2 克拉霉素胃漂浮缓释片模型尺寸与实际尺寸

Tab. 2 Model size and actual size of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets

| 三维 | 模型尺寸/mm | 实际尺寸/mm          |
|----|---------|------------------|
| 长轴 | 14.40   | 14.42 $\pm$ 0.11 |
| 短轴 | 11.00   | 10.76 $\pm$ 0.07 |
| 片厚 | 4.80    | 4.49 $\pm$ 0.05  |

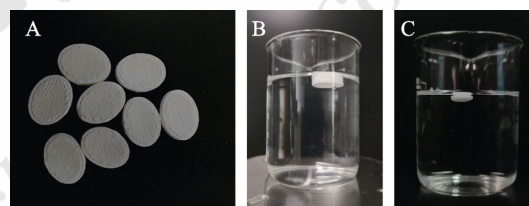


图3 克拉霉素胃漂浮缓释片外观(A)和 0 h(B)及 11 h(C)的漂浮情况

Fig. 3 Appearance of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets(A) and its floating situation at 0 h(B), 11 h(C)

### 3.4 溶出度与释药曲线拟合

由图 2B 可知,采用 HPMC K15MCR 为凝胶骨架材料制备的 250 mg CAM 胃漂浮片实现 12 h 内药物完全释放,12 h 药物释放量 94.4%。体外漂浮结果表明,CAM 胃漂浮缓释片可实现即刻漂浮,在 11 h 时片剂体积虽有减小但仍保持漂浮的状态,片剂在 12 h 时药物释放完全,见图 3B 和 3C,基质溶蚀完全无法观察片剂的漂浮形态。采用 Zero-order、First-order、Korsmeyer-Peppas 模型拟合 CAM 胃漂浮缓释片溶出度曲线,结果见表 3。以  $R^2$  评价曲线拟合程度,CAM 胃漂浮缓释片释放行为符合 Korsmeyer-Peppas 模型。在 Korsmeyer-

Peppas 模型中,  $n \leq 0.45$  表明药物的释放以 Fick 扩散为主,  $n \geq 0.89$  表明药物的释放以基质溶蚀为主, 当  $0.45 < n < 0.89$  则表明药物的释放为 Fick 扩散和基质溶蚀共同作用的结果<sup>[23]</sup>。本实验中  $n=0.8554$ , 表明药物的释放机理是 Fick 扩散和基质溶蚀共同作用。CAM 的释放机制与图 3B 和图 3C 观察到的现象一致, 片剂在漂浮中伴随着 Fick 扩散和基质溶蚀的药物释放, 片剂体积随时间推移而减少。释药机制也佐证了 F2、F3 和 F5 处方中药物释放不完全是由于多重凝胶骨架材料延缓了药物的扩散效率和基质的溶蚀进程, 导致药物释放过缓。

表 3 克拉霉素胃漂浮缓释片释药动力学拟合结果

Tab. 3 Fitting result of drug release kinetics of clarithromycin gastric-floating sustained-release tablets

| 模型               | 拟合方程                         | $R^2$  |
|------------------|------------------------------|--------|
| Zero-order       | $Q=10.6t+5.0961$             | 0.9484 |
| First-order      | $\ln(100-Q)=-0.1797t+4.6278$ | 0.9692 |
| Korsmeyer-Peppas | $\ln Q=0.8554\ln t+2.7019$   | 0.9845 |

基于溶出度和释药模型拟合结果, 笔者认为, 在高达 81.7% 载药量的同时实现 12 h 的长效缓释, 与属于 BCS II 类 CAM 难溶特性、3D 打印工艺的特殊性和高分子凝胶骨架材料对药物释放的阻滞作用有关。更重要的是, CAM 与 CAM 之间、CAM 与水分子及醋酸分子等可通过分子间氢键形成长链凝胶化<sup>[24]</sup>。本研究中片剂载药量高达 81.7%, 在药物释放过程中, HPMC 形成了凝胶网络结构, 分布于其中的高浓度 CAM 发生凝胶化, 增加了基质凝胶网络的复杂性, 延缓 CAM 释放至溶出介质中。在物理化学性质、制备工艺和高分子凝胶骨架材料的共同作用下, 实现了制剂高载药量缓释, 为新型胃漂浮给药系统的开发提供了新思路。

#### 4 结论

本实验探究了多种高分子凝胶骨架材料在基于半固态挤出的 3D 打印中的适用性, 成功制备了 CAM 高载药量胃漂浮缓释片, 片剂的相关性质均符合中国药典 2020 年版的要求, 并进一步探究药物缓释机制, 验证了 3D 打印在制备新型胃漂浮给药系统的可行性及先进性。制剂高载药量缓释的特性可降低患者服用大剂量药物或多药物联合治疗时的服药数量和频率, 提高患者顺应性。基于半固态挤出的 3D 打印的非压缩式生产特性

可制备低密度的胃漂浮制剂, 赋予制剂胃漂浮特性抵御胃排空, 延长制剂的胃滞留时间。最后, 笔者认为, 3D 打印作为新兴的制剂开发技术在近些年来受到学者的广泛关注和研究<sup>[25]</sup>, 应该重视 3D 打印在药物递送系统领域的应用, 开发更符合实际治疗需求的药物制剂。

#### REFERENCES

- [1] INOUE I, KATO J, TAMAI H, et al. *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(6): 1485-1492.
- [2] FALLONE C A, MOSS S F, MALFERTHEINER P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 44-53.
- [3] KUSTERS J G, VAN VLIET A H M, KUIPERS E J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 449-490.
- [4] LYON F. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans[J]. Some Indust Chem, 1994, 60: 389-433.
- [5] LEE Y C, CHIANG T H, CHOU C K, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1113-1124.e5.
- [6] FORD A C, DELANEY B C, FORMAN D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: Systematic review and economic analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(9): 1833-1855.
- [7] JAHANI MOGHADAM F, NAVIDIFAR T, AMIN M. Antibacterial activity of garlic (*Allium sativum* L.) on multi-drug resistant *Helicobacter pylori* isolated from gastric biopsies[J]. Int J Enteric Pathog, 2014, 2(2): e16749.
- [8] MOLINA-INFANTE J, SHIOTANI A. Practical aspects in choosing a *Helicobacter pylori* therapy[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2015, 44(3): 519-535.
- [9] PRAJAPATI V D, JANI G K, KHUTLIWALA T A, et al. Raft forming system-an upcoming approach of gastroretentive drug delivery system[J]. J Control Release, 2013, 168(2): 151-165.
- [10] XU D Y, TU X D, JIANG S G. Development of clarithromycin sustained-release tablets[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2003, 34(2): 132-136.
- [11] PRASANTHI C, PRASANTHI N L, MANIKIRAN S S, et al. Focus on current trends in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: An update review article[J]. Int J Pharm Sci Rev Res, 2011, 9(1): 42-51.
- [12] ADEBISI A O, LAITY P R, CONWAY B R. Formulation and evaluation of floating mucoadhesive alginate beads for targeting *Helicobacter pylori*[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(4): 511-524.
- [13] KIM J Y, BAE H J, CHOI J, et al. Efficacy of gastro-retentive forms of ecabet sodium in the treatment of gastric ulcer in rats[J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(8): 1053-1062.
- [14] STREUBEL A, SIEPMANN J, BODMEIER R.

- Gastroretentive drug delivery systems[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2006, 3(2): 217-233.
- [15] WU T Y, HU N, SUN S P. Research progress of gastric retention-type sustained and controlled re-lease drug delivery system[J]. China Mod Med(中国当代医药), 2020, 27(2): 15-17.
- [16] 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.
- [17] MA W. Overview of 3D printing technology in pharmaceutical preparations research[J]. Pharm Today(今日药学), 2018, 28(3): 204-206.
- [18] WANG S Y, LI S J, TU Y Y, et al. Applications and challenges of 3D printing technology in oral solid dosage forms[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(8): 881-889.
- [19] TAGAMI T, ANDO M, NAGATA N, et al. Fabrication of naftopidil-loaded tablets using a semisolid extrusion-type 3D printer and the characteristics of the printed hydrogel and resulting tablets[J]. J Pharm Sci, 2019, 108(2): 907-913.
- [20] DASH S, MURTHY P N, NATH L, et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems[J]. Acta Pol Pharm, 2010, 67(3): 217-223.
- [21] XIE S G, QIAN J Q, RUAN H, et al. Quality assessment of domestic clarithromycin sustained-release tablets[J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2017, 42(6): 503-507.
- [22] SIYAWAMWAYA M, DU TOIT L C, KUMAR P, et al. 3D printed, controlled release, tritherapeutic tablet matrix for advanced anti-HIV-1 drug delivery[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019(138): 99-110.
- [23] SINGHVI G, SINGH M. Review: *in vitro* drug release characterization models[J]. Int J Pharm Stud Res, 2011, 2(1): 77-84.
- [24] INUKAI K, TAKIYAMA K, NOGUCHI S, et al. Effect of gel formation on the dissolution behavior of clarithromycin tablets[J]. Int J Pharm, 2017, 521(1/2): 33-39.
- [25] YAN T T, LYU Z F, LIN W, et al. Preparation of customized orodispersible films by semi-solid micro-extrusion 3D printing technique[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(8): 946-952.
- 收稿日期: 2020-12-11  
(本文责编: 曹粤锋)