



三维打印模型技术在制药领域中的研究进展

贾丹阳, 李琦君, 孙忠逸, 蔡笑寒, 项荣武*

(沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳 110016)

摘要: 三维打印模型技术作为一项新型技术, 在医疗、建筑、航空航天等领域应用广泛, 并逐步应用于制药领域。本研究系统地查阅了利用三维打印模型技术研发新型药物的相关文献资料, 整理并归纳了自 2007 年至 2017 年该领域的研究文献 30 篇, 回顾分析三维打印模型技术在制药领域中的应用与研究。对不同的三维打印模型的特点及其在新药研发中的优势进行了总结与讨论, 为该技术在未来制药领域中的应用提供参考。

关键词: 三维打印模型; 制药领域; 新药研发; 综述

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)02-0135-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.02.001

三维打印模型技术是通过计算机辅助控制模型设计, 或通过模型断层扫描后打印生成实体的技术。现已在建筑、航空航天、机械加工等各个领域广泛应用^[1]。近几年, 该技术在生物医学工程领域已趋于成熟, 如: 细胞、组织器官打印, 骨骼修复, 生物材料打印等^[2-5]。在制药领域, 由于该技术具有精准释放、药物剂量可控、多药分布等特点, 弥补了传统制药技术的不足, 在个体化给药、制备复方制剂等领域中发展迅速, 这将是制药领域的第二次技术革命。

1 三维打印模型技术在制药领域的应用

1.1 圆形片

圆形片药物制剂已广泛应用于制药领域。利用三维打印模型技术制备圆形片药物的优势主要包含以下几个方面: ① 使药物快速润湿, 提高崩解速率, 实现快速释药; ② 可设计模型内部空间分布, 实现多药物科学组合, 降低联合用药发生不良反应的风险, 优化合理用药。

2009 年 Yu 等运用粉末黏结技术制备出具有良好硬度的对乙酰氨基酚口腔崩解片, 其崩解时间控制在 30 s 以内, 与传统速释制剂在 20 min 释药 98.7% 的结果相当, 缩短了药物溶解时间, 为制备新型口腔崩解片提供依据^[6]。2015 年末, 美国 Aprecia 公司上市了全球首款三维打印圆形片药物——斯普瑞坦 (Spritam) 口腔崩解片, 其在 5 s 内实现迅速崩解, 适用于老人、儿童等吞咽困难的癫痫患者。2016 年林启凤等通过粉末黏结技术, 无需加热过程, 直接制备出新型速效救心口崩片 (片径约 1.8 cm), 提高了冰片的稳定性, 解决了传统中药配方速效救心丸在制备过程中因经历熔融再冷却过程而导致的药效降低、单次给药剂量过大、吞咽困难等问题^[7]。该制剂已经申请国家发明专利^[8], 见表 1。

表 1 三维打印速效救心片与普通速效救心丸的比较
Tab.1 A Comparison between *Suxiao Jiuxin* Orally Disintegrating Tablets by 3D Printing and Normal Orally Disintegrating Pills

参数	3D打印速效救心片	普通速效救心丸
规格/mg	220	4
结构特征	多孔	无孔
崩解时间	43.3 s	10 min以内
阿魏酸含量	不少于75 mg	不少于15 mg
常规服药/次	1片	4~6丸
急性发作/次	2~3片	10~15丸

收稿日期: 2017-04-20

作者简介: 贾丹阳(1993—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药学信息学。

通信联系人: 项荣武(1977—), 男, 副教授, 从事循证医学、生物医学信息、3D虚拟技术应用的研究。

Tel: 024-23986255

E-mail: xrwlove@163.com

在优化合理用药方面，2015 年 Khaled 等利用挤出式打印机制备出含有 3 种主药（格列吡嗪、硝苯地平 and 卡托普利）的复方药物制剂，使得伴有高血压的糖尿病患者可以得到便捷的治疗^[9]，结构如图 1A 所示。体外释放研究表明这 3 种药物可分别达到零级释放与一级释放。2015 年该研究人员进一步改进模型^[10]，将 5 种主药置于同一模型中，制备出包含速释成分（阿司匹林和氢氯噻嗪）以及 3 种控释成分（普伐他汀、阿替洛尔、雷米普利）的复方制剂，通过三维打印模型技术建立新的模型实现药物释放的独立控制，结构如图 1B 所示。药物释放度测定结果表明，2 种速释药物在 30 min 内溶出率达到 90% 左右，同时 3 种控释成分可持续释放 12 h。这样，同一片剂中的 5 种药物可以分别达到所需要的效果，患者服用 1 片药即可达到疗效。

1.2 椭圆形片

利用三维打印模型技术制备椭圆形药物的优势如下：① 因其与咽喉形状相似，易于吞咽，能增加患者的依从性；② 可配置不同剂量药物，精确给药，实现个体化药物定制；③ 可建立多层堆叠、核-壳结构等，为未来新型药物结构设计提供了新思路。

2014 年 Khaled 以愈创甘油醚为模型药物，利用挤出式三维打印模型技术制备椭圆形缓释片剂^[11]，通过与市售制剂美清痰 (Mucinex) 进行比较，证明了该技术在慢性病治疗中可以根据不同患者需求调节给药剂量，使其未来在个体化治疗方面发挥重要作用。2015 年 Skowrya 等通过熔融沉积式打印机制备了椭圆形的氢化尼泼松缓释片，通过调节模型的长短半径以及高度等参数（见表 2），得到不同体积、载药量分别为 2、3、4、5、7.5 和 10 mg 的氢化尼泼松制剂，载药量的精度可控制在 88.7%~107%^[12]。并且体外释放研究表明，该氢化尼泼松缓释片释药时间均超过 24 h。

2015 年 Goyanes 等利用双喷头熔融挤出式打印机制备出含有对乙酰氨基酚和咖啡因 2 种成分的复方椭圆形药物制剂（见图 2）^[13]。一种为多层堆叠型，对乙酰氨基酚和咖啡因分别堆叠、间隔分布；第二种为核-壳型，2 种药物分别在核或壳中。结果表明：① 多层堆叠型药物中 2 种药物同步溶解且互不影响；② 具有核-壳结构的模型设计中，外壳释放模式与所选活性药物成分相关；当外层为对乙酰氨基酚时，其释放 50% 后内部开始释放，而当咖

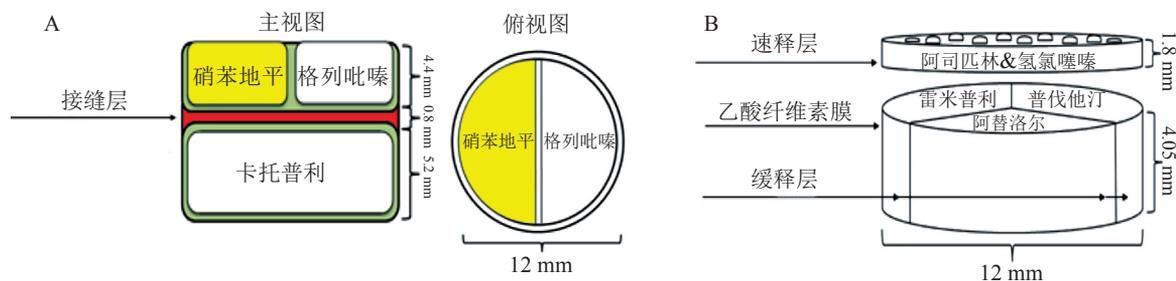


图 1 三维打印复方药物圆形片模型图

Fig.1 Schematic Structural Diagrams of Different 3D Compound Tablets' Cylinder Models

表 2 氢化尼泼松椭圆形片的各项参数

Tab.2 Parameters of Oval-shaped Prednisolone Tablets

载药量/mg	尺寸(长×宽×高)/mm	理论体积/mm ³	理论片重/mg	实际片重/mg
2	8.39×3.36×3.36	74.23	101.52	102.00±1.73
3	10.11×4.04×4.04	129.66	158.73	168.30±1.43
4	11.29×4.52×4.52	180.92	211.64	216.18±1.01
5	12.34×4.94×4.94	236.31	268.82	283.44±5.03
7.5	14.00×5.60×5.60	344.71	380.71	396.67±4.93
10	15.50×6.20×6.20	467.66	507.61	498.67±5.69

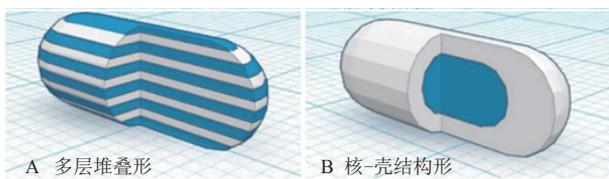


图 2 3D 打印复方药物椭圆形片模型图

Fig.2 Schematic Structural Diagrams of Different 3D Compound Tablets' Ellipse Models

啡因作为外层时则需要释放到 80% 内部药物才开始释放；③ 核内药物释放的滞后时间依赖于外壳的模型特点，如载药量、载体材料、外壳厚度等；④ 不同结构的制剂均可在 360 min 内完全释放。

1.3 甜甜圈形

通过三维打印模型技术制备的甜甜圈形药物的最主要特点是：通过维持药物制剂的比表面积恒定（表面积 / 体积值），控制药物的释放和溶出行为，使其能呈现零级释放动力学特征，弥补现阶段药物普遍符合一级释放动力学的空白。

2007 年余灯广等利用粉末黏结技术以豆腐果苷为模型药物制备出接近零级释放行为的甜甜圈形片剂^[14]。利用该模型可减缓释药速率，使单位时间内释放的豆腐果苷量相同，并且延长了释药时间，从原来 30 min 释放 92.14% 的药物，延长至 7 h 内以零级方式释放 95.29% 的药物，改善了药物的缓控释效果。2009 年 Yu 等利用粉末黏结技术以对乙酰氨基酚为模型药物制备出具有近零级释放行为的甜甜圈形药物制剂；同时，控制环形的厚度和高度可改变药物溶出时间，使复杂药物传递系统的制备变得更简单^[15]。2016 年 Wang 等利用熔融沉积打印技术分别制备出 4-氨基水杨酸和对乙酰氨基酚片，延长了药物释放时间，为未来制造精准化口服

制剂提供了可能^[16]。

另外甜甜圈形在植入剂的制备中也有所应用。2017 年初，Kempin 等以中药奎宁作为活性药物成分，采用丙烯酸树脂、聚己内酯、聚乳酸、乙基纤维素 4 种高分子聚合物为载体，利用熔融沉积打印制备了药物均匀分散的植入剂^[17]，在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中得到的 4 组溶解曲线有显著差异，证明了利用该模型制备出的植入剂可以根据所需要的释放行为进行不同改变（见表 3）。这为未来利用该模型制备植入剂的研究者提供了新思路。

1.4 其他模型

除了以上提到的 3 类模型以外，三维打印模型技术可根据所需的药效学与药动学特点调节参数，建立任意模型。不同的模型具有不同的特征，如：可以使有效成分在模型中高度分散，实现定点释放；结构内部构造精准，分层结构多样化；不同材料融合灵活可控等。

2015 年 Goyanes 等利用熔融沉积打印技术以囊片模型制备出布地奈德口服肠溶片（图 3），通过与市售布地奈德缓释片、肠溶缓释胶囊比较显示，新型口服肠溶片可以在肠道定点释放，且控释效果良好^[18]。2015 年 Melocchi 等利用熔融沉积打印技术建立了不同的胶囊外壳模型，以对乙酰氨基酚为模型药物利用熔融沉积打印技术制备脉冲制剂，使药物在体内定时起效，最终可实现 100% 释放。这为将来研究市售商品无法制备的新型药物制剂提供了依据^[19]。

此外，Zhang 等利用三维打印技术制备了含有四氧化三铁、微乳凝胶、聚己内酯的磁性复合支架用于骨骼组织的修复^[20]。Lee 等利用三维打印技术制备新型口服给药系统，用于组织和器官的再生与

表 3 甜甜圈形的奎宁植入剂的各项参数
Tab.3 Parameters of Donut-shaped Implants of Quinine

项目	丙烯酸树脂+5%奎宁	聚己内酯+5%奎宁	聚乳酸+5%奎宁	乙基纤维素+35%甘油乙酸酯+5%奎宁
外径/mm	4	5	5	5
内径/mm	2	3	3	3
层高/mm	3	3	3	3
质量/mg	33.3±0.4	47.9±0.4	56.8±1.2	53.2±0.4
释药量/%	3.70	76.40	53.20	4.50



图3 3D 打印囊片模型图

Fig.3 A Schematic Structural Diagram of 3D Caplet Model

修复^[21]。Cornelsen 等利用三维打印技术制备出具有持续释药功能的磷酸钙支架^[22]。

2 三维打印模型对药物释放的影响

2.1 不同形状模型对药物释放的影响

虽然现阶段已经有大量研究人员利用三维打印技术制造出不同种类、不同颜色的新型药物制剂，但在制剂形状对药物释放特性影响方面的研究却不多。20 世纪初期有研究者指出比表面积较大的药物制剂具有较快的溶解速率。2013 年 Kimber 等通过离散元法研究了形状变化以及同一形状、不同宽高比对药物释放的影响^[23-24]。图4是文献中不同形状、不同宽高比的药物制剂在水中释放 1 h 时的浓度变化情况。其中，形状因素 2 代表圆形，8 代表方形。宽高比中的 1、2、3 分别表示圆形长半径和短半径的比以及方形的长宽比。从图4可见，载药量恒定时，当模型形状发生改变后相同时间内药物浓度并没有

显著变化，而当宽高比变化时药物浓度却发生明显变化，说明药物释放主要取决于药物与溶剂之间的接触面积。

2015 年 Goyanes 等通过熔融沉积技术更详细地研究了三维打印模型的形状对于药物释放的影响^[25]。研究人员通过软件的设计，利用尺度函数建立了表面积恒定和比表面积恒定的 2 组三维打印模型（金字塔、圆环、立方体、球体和圆柱体）。当药物的表面积保持恒定时，体外溶出试验表明药物溶出速率由快到慢依序为：金字塔 > 圆环 > 立方体 > 球体 > 圆柱体。因为 5 种模型中，圆柱体的比表面积最低而金字塔形最高，这个顺序与之前比表面积较大的药物制剂具有较快的溶解速率结论相同。其次，利用三维打印模型技术建立不同形状模型（比表面积恒定、高度不同）时，得到的结论是：药物具有恒定比表面积时，其溶出速率由快到慢依序为：球体和立方体 > 圆环 > 圆柱体 > 金字塔。因为在比表面积相同的情况下球和立方体最矮而金字塔形最高。这也证明了药物溶出速率与表面积与体积之比，即比表面积相关；当比表面积恒定时，药物溶出速率与高度相关，与其他因素如：制剂形状、外观、表面积等不存在直接关系。这也说明通过有限差分法研究简易三维打印模型对药物溶解的影响

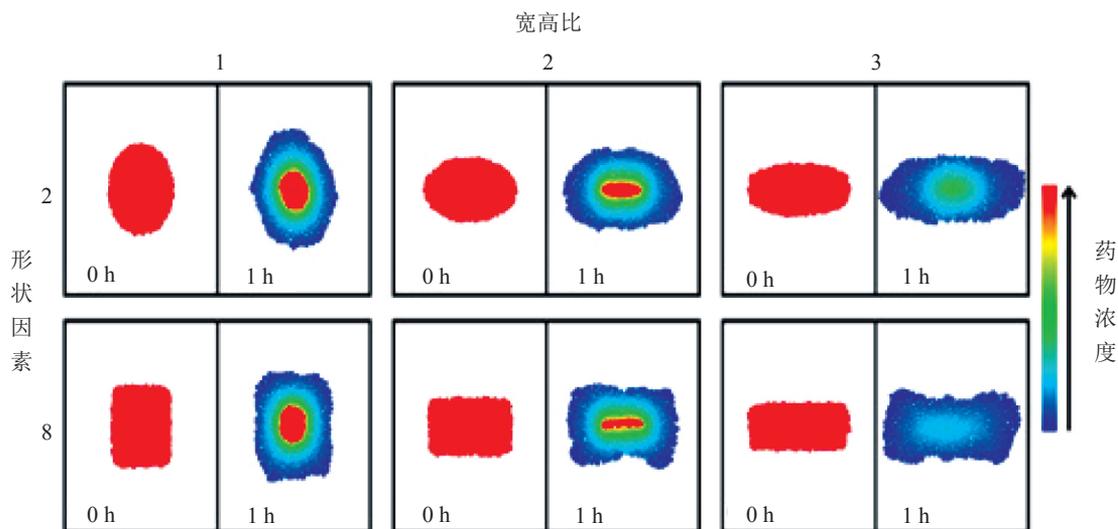


图4 形状和宽高比对释放 1 h 的片剂中药物浓度的影响

Fig.4 Effects of Shape and Aspect Ratio on Drug Concentration within the Tablets after Release for 1 h

是可行的。但是当模型脱离圆柱、球、立方体这些简单的几何图形变得较为复杂时,药物的溶解和溶出速率以及其他特性的研究则需要通过有限元方法以及其他更先进的方法和实验来得出结论^[26-27]。

2.2 不同填充率模型对药物释放的影响

除了形状的变化之外,三维打印模型技术可以通过前期设计以及后期参数调节,制备出内部任意填充率的药物制剂。因此新型药物制剂填充率的变化对于药物释放的影响也逐步被研究人员重视。2014年 Goyanes 等利用熔融沉积技术以荧光黄为模型药物制备出3种填充率(10%、50%和90%)的圆形药物制剂^[28],在pH 6.8的条件下观察填充率对溶出过程的影响。结果显示,填充率为10%的药物完全溶解只需要6 h,而另2种完全溶解则需要15和20 h。2015年该研究小组继续探究^[29],以氨基水杨酸的2个位置异构体(5-氨基水杨酸和4-氨基水杨酸)为模型药物,打印出3种填充率(10%、50%和90%)均符合美国药典(USP37-NF)规定的片剂。通过比较不同模型药物以及不同填充率的药物释放速率,证明填充率较低者释放速度更快。

2017年 Tagami 等将姜黄素作为荧光标记物加至打印材料中,以熔融沉积技术制备出6种填充率(0%、20%、40%、60%、80%和100%)的圆形药物制剂^[30],通过比较不同填充率片剂的溶出曲线显示,总体上填充率较低的姜黄素溶解速度较快;由于制剂悬浮在水溶液中,溶出介质与药物性质可能对试验结果造成影响,使不同填充率的溶出曲线之间存在偏差(见图5)。2个试验都证明溶出度的变化依赖于填充率,这也为未来实现个性化给药提供了新的发展契机。

3 结语

综上所述,三维打印模型技术在制药领域中具有显著优点:①药物浓度梯度连续、药物分布精准;②个性化剂量、多样化外形、复杂化结构;③多成分组合、多模式释放、多维度控制。这些特性增加了药物制剂的科学性、精准性、复杂性,为联合用药、个性化医疗提供基础技术支持。

尽管应用三维打印模型技术生产的药物已经上市,为该技术在制备药物领域的发展奠定了基础,

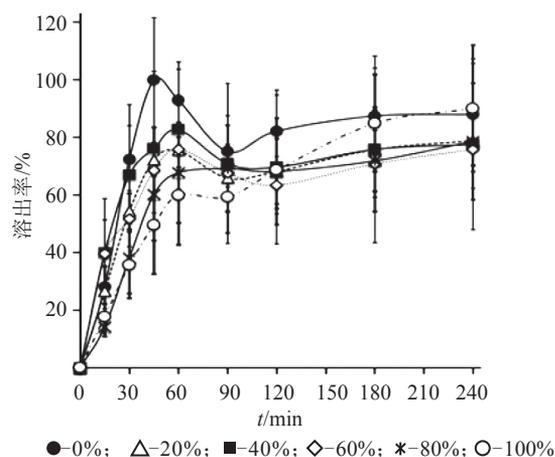


图5 填充率0~100%的姜黄素片剂中药物的溶出曲线^[30]

Fig.5 Dissolution Profiles of Curcumin from the Tablets with Fill Densities Ranging from 0 to 100%^[30]

但在医药领域的应用仍处于发展创新阶段。在国内发展比较缓慢,现正处于技术研究突破阶段,用于设计模型的相关软件仍停留在CAD、Solidworks等传统软件。在打印机机械制造中,相关打印机喷墨机头、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是国外公司占多数,严重制约了国内研发部门在该领域的发展。

随着研究进展的深入,越来越多的研究者意识到三维打印模型技术在新药研发中发挥的作用。未来应通过开发专业的软件、多样的材料、丰富的模型库、高精度的药用三维打印机,使新型药物制剂能够精准地控制药物释放的速率、释药周期、释药量,科学制备复方联合用药,提高药物的疗效,真正意义上实现精准给药、个性化用药。

参考文献:

- [1] Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials [J]. *J Biol Eng*, 2015, 9: 4.
- [2] Derby B. Printing and prototyping of tissues and scaffolds [J]. *Science*, 2012, 338(6109): 921—926.
- [3] Liu X. 3D print liver slices that the function is similar to the human body will help develop new drugs [N]. *Sci Technol Daily*, 2013-11-12.
- [4] Green DW. Tissue bionics: examples in biomimetic tissue engineering [J]. *Biomed Mater*, 2008, 3(3): 034010.

- [5] Jakus AE, Shah RN. Multi and mixed 3D-printing of graphene-hydroxyapatite hybrid materials for complex tissue engineering [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, **105**(1): 274—283.
- [6] Yu DG, Shen XX, Branford-White C, *et al.* Novel oral fast-disintegrating drug delivery devices with predefined inner structure fabricated by Three-Dimensional printing [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, **61**(3): 323—329.
- [7] 林启凤, 杨帆, 范凯燕, 等. 3D打印速效救心口崩片的制备研究[J]. 广东药学院学报, 2016, **32**(1): 1—4.
- [8] 陈燕忠, 杨帆. 一种3D打印制备速效救心口腔崩解片的方法: 中国, 105362320A [P]. 2016-03-02.
- [9] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, *et al.* 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(2): 643—650.
- [10] 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 Controlled Release*, 2015, **217**: 308—314.
- [11] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, *et al.* Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets [J]. *Int J Pharm*, 2014, **461**(1-2): 105—111.
- [12] Skowrya J, Pietrzak K, Alhnan MA. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, **68**: 11—17.
- [13] Goyanes A, Wang J, Buanz A, *et al.* 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(11): 4077—404.
- [14] 余灯广, 杨祥良, 王运赣, 等. 三维打印技术制备豆腐果苷零级控释片研究[J]. 中成药, 2007, **29**(3): 355—359.
- [15] Yu DG, Branford-White C, Ma ZH, *et al.* Novel drug delivery devices for providing linear release profiles fabricated by 3DP [J]. *Int J Pharm*, 2009, **370**(1-2): 160—166.
- [16] 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.
- [17] Kempin W, Franz C, Koster LC, *et al.* Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **115**: 84—93.
- [18] Goyanes A, Chang H, Sedough D, *et al.* Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing [J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(2): 414—420.
- [19] Melocchi A, Parietti F, Loreti G, *et al.* 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2015, **30**(Part B): 360—367.
- [20] Zhang J, Zhao S, Zhu M, *et al.* 3D-Printed magnetic Fe₃O₄/MBG/PCL composite scaffolds with multifunctionality of bone regeneration, local anticancer drug delivery and hyperthermia [J]. *J Mater Chem B*, 2014, **2**(43): 7583—7595.
- [21] Lee JW, Cho DW. 3D Printing technology over a drug delivery for tissue engineering [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, **21**(12): 1606—1617.
- [22] Cornelsen M, Petersen S, Dietsch K, *et al.* Infiltration of 3D printed tricalciumphosphate scaffolds with biodegradable polymers and biomolecules for local drug delivery [J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2013, **58**(Suppl 1): 4090—4091.
- [23] Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. Formulation design space analysis for drug release from swelling polymer tablets [J]. *Powder Technol*, 2013, **236**: 179—187.
- [24] Kimber JA, Kazarian SG, Štěpánek F. DEM simulation of drug release from structurally heterogeneous swelling tablets [J]. *Powder Technol*, 2013, **248**: 68—76.
- [25] Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, *et al.* Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(2): 657—663.
- [26] Siepmann F, Eckart K, Maschke A, *et al.* Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets [J]. *J Controlled Release*, 2010, **141**(2): 216—222.
- [27] Galdi I, Lamberti G. Drug release from matrix systems: analysis by finite element methods [J]. *Heat Mass Transfer*, 2012, **48**(3): 519—528.
- [28] Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, *et al.* Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets [J]. *Int J Pharm*, 2014, **476**(1-2): 88—92.
- [29] Goyanes A, Buanz AB, Hatton GB, *et al.* 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **89**: 157—162.
- [30] Tagami T, Fukushige K, Ogawa E, *et al.* 3D Printing factors important for the fabrication of polyvinylalcohol filament-based tablets [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, **40**(3): 357—364.

A Review of 3D Printing Models in the Pharmaceutical Field

JIA Danyang, LI Qijun, SUN Zhongyi, CAI Xiaohan, XIANG Rongwu*
 (School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

ABSTRACT: Three dimensional printing models have assessed wide applications in medicine, construction, aerospace and other fields. However, it is still in infancy in the pharmaceutical industry. This review summarizes features of different 3D models and the advantages of new drug research and development. In recent years, three dimensional printing models play important roles in fabricating novel drug delivery device. Constructing on-demand models can fabricate personalized medicine, increase drug delivery system's complexity and create freeform geometries. It is capable of producing novel drug products from digital model designs via layer-by-layer technique. Complex three dimensional models create new opportunities for drug delivery, because the product structure can affect drug release rate. Overall, it is believable that 3D printed drug products will facilitate continual innovation, with a view of manufacturing suitable models.

Key Words: three dimensional printing model; pharmaceutical field; new drug research and development; review

