3D打印口服固体制剂: 打印材料的研究应用

唐志强[1,2], 吴 杰[3], 洪晓轩[2], 韩晓璐[2], 段姝伟[3], 张 慧[2], 刘 楠[2], 王增明[2*], 郑爱萍[2*]

(1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 军事医学研究院国家安全特需药品全国重点实验室, 北京 100850; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心, 北京 100853)

摘要: 随着精准医学医疗理念的提出, 医药治疗正在从“一刀切”转向个性化。3D打印作为一种新兴制剂技术, 可极大提升制剂的复杂度与灵活性, 解决传统工艺的诸多问题, 实现个性化的药物治疗。近年来, 随着3D打印技术的快速发展, 已有多种3D打印技术用于口服固体制剂的开发。鉴于3D打印技术种类及特性的区别, 需要根据打印技术的应用特点选择合适的打印材料, 材料的选择对于口服固体制剂的个性化成型与精准释放均可产生重要影响。本文综述了适用于口服固体制剂3D打印的熔融沉积成型技术、半固体挤出技术、热熔挤出沉积技术, 以及黏结剂喷射技术的原理与特点, 并详细探讨了常用3D打印制剂技术对打印材料的选择与应用, 旨在为制备不同原理3D打印口服固体制剂的材料选择提供指导。

关键词: 口服固体制剂; 3D打印技术; 个性化定制; 打印材料; 制剂成型性; 药物精准释放

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)09-2776-12

3D printing of oral solid dosage forms: research and applications of printing materials

TANG Zhi-qiang[1,2], WU Jie[3], HONG Xiao-xuan[2], HAN Xiao-lu[2], DUAN Shu-wei[3], ZHANG Hui[2], LIU Nan[2], WANG Zeng-ming[2*], ZHENG Ai-ping[2*]

(*1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China; 2. State Key Laboratory of National Security Specially Needed Medicines, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3. First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China*)

Abstract: With the introduction of the concept of precision medicine, pharmaceutical treatment is shifting from 'one-size-fits-all' to personalization, and 3D printing, as an emerging formulation technology, can significantly enhance the complexity and flexibility of formulations, solve the many problems of the traditional process, and achieve personalized drug therapy. In recent years, with the rapid development of 3D printing technology, various 3D printing technologies have been used to develop oral solid dosage forms. Given the differences in the types and characteristics of 3D printing technologies, it is necessary to select appropriate printing materials according to the application characteristics of printing technology, and the choice of materials can significantly impact the personalized shaping and precise release of oral solid dosage forms. This paper lists the principles and characteristics of fused deposition molding technology, semi-solid extrusion technology, melt extrusion deposition technology, and binder jetting technology, which is suitable for the 3D printing of oral solid preparations. It explores the selection and application of printing materials for commonly used 3D printing technologies in detail to guide the

收稿日期: 2024-02-20; 修回日期: 2024-12-12.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073793).

*通讯作者 Tel: 86-10-66874665, E-mail: wangzm.1986@163.com;

Tel: 86-10-66931694, E-mail: apzheng@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0145

choice of materials to prepare different principles of 3D printing of oral solid preparations.

Key words: oral solid dosage form; 3D printing technology; personalization customization; printing material; formulation moldability; precise drug release

口服固体制剂因其具有准确的剂量控制、便于患者携带、无痛给药及可无需医务人员协助等优点, 是目前最常用的药物制剂形式[1]。但传统口服固体制剂的制备存在生产工艺繁琐耗时、制剂剂量和成分相对固定且常适用于大规模批量生产以至于无法满足个性化需求等诸多问题[2]。3D打印作为一种基于计算机构建数字模型的快速成型技术, 可通过“分层打印, 逐层叠加”的方式实现三维实体的制造, 其在提升产品复杂度和灵活性等方面具有独特的优势[3]。目前, 3D打印技术的发展为机械制造、航空航天、建筑和医疗领域提供了新的设计思路和制造手段[4]。

1 3D打印口服固体制剂概况

在制药领域中, 药物制剂3D打印技术的发展正引领医学治疗从“一刀切”到个性化医疗的转变[5]。应用3D打印技术可以缩短制剂的生产周期, 实现个性化的剂量控制及不同的药物成分组合和释放方式, 有效解决传统口服固体制剂生产存在的诸多问题[6]。但是, 3D打印口服固体制剂的成功制备与打印材料的选择密不可分。3D打印基于“分层制造, 逐层叠加”的成型工艺原理, 其对辅料的要求与传统制剂有明显差异, 根据3D打印技术的原理与特点选择辅料, 可以制备出符合个性化需求的制剂。

1.1 3D打印口服固体制剂技术

根据国际化组织和美国标准协会共同制定的标准, 3D打印技术可以分为以下7种主要类型: 材料挤出成型技术、黏结剂喷射成型技术、粉末床熔融成型技术、光聚合固化技术、材料喷射成型技术、直接能量沉积技术和薄膜层积技术[7]。其中, 用于药物制剂3D打印的技术有: 材料挤出成型技术中的熔融沉积成型(fused deposition modeling, FDM) 技术、半固体挤出(semi-solid extrusion, SSE) 技术和热熔挤出沉积 (melt extrusion deposition, MED) 技术、黏结剂喷射 (binder jetting, BJ) 技术、粉末床熔融成型技术中的选择性激光烧结 (selective laser sintering, SLS) 技术及光聚合固化技术中的光固化成型 (stereo lithography appearance, SLA) 技术。以上药物制剂3D打印技术的发展关键节点如图1所示。自1980年由Kodama提出快速成型专利申请以来, 逐步开发出适用于药物制剂3D打印的设备与技术, 成立专注于药物制剂3D打印的公司, 从而推动了3D打印技术在制药领域得到不断发展。2015年7月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准通过了全球第一个应用3D打印技术开发上市的药品——左乙拉西坦分散片(Spritam), 这标志着药物制剂3D打印取得了突破性进展, 是3D打印在制药领域的里程碑[8,9]。

在药物制剂3D打印领域中, FDM、SSE和BJ较多应用于口服固体制剂的3D打印[10,11], 近年来, 将热熔挤出和熔融沉积成型结合的MED技术也在迅速发展[7,12]。

1.1.1 FDM技术 FDM技术是一种将热熔性丝状材料加热熔化成形的方法, 其3D打印药物制剂的原理如图2所示。根据在计算机上设计的模型控制打印程

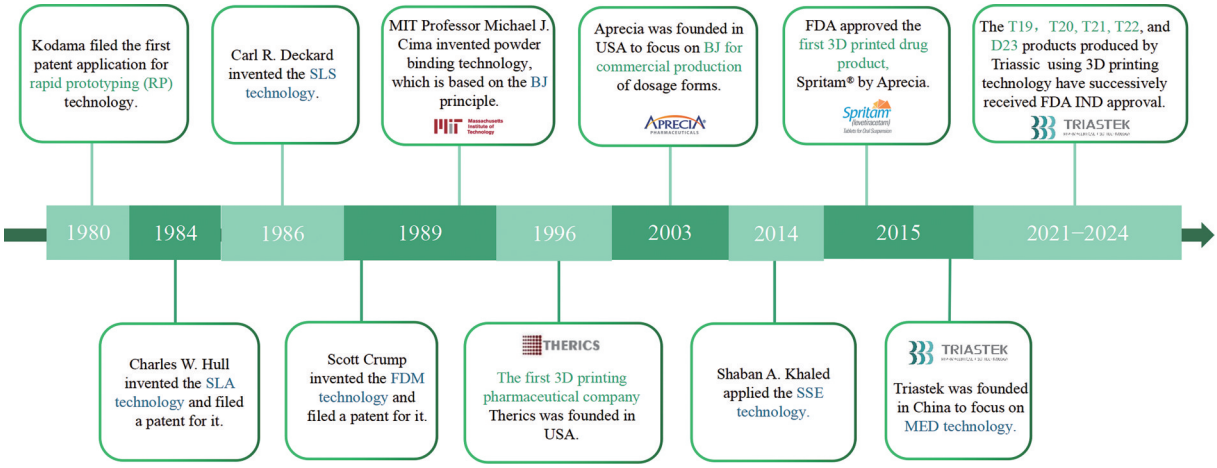


Figure 1 Technology and development of 3D printed pharmaceutical preparations. SLA: Stereo lithography appearance; SLS: Selective laser sintering; FDM: Fused deposition modeling; BJ: Binder jetting; SSE: Semi-solid extrusion; MED: Melt extrusion deposition

序, 通过送样系统的齿轮转动, 推动丝材向下移动, 使其在加热区受热软化, 随后通过打印机喷嘴挤出成熔融细丝并沉积在堆积板上[13]。喷嘴在堆积板X-Y维上移动, 连续沉积产生一层二维的打印物。接着, 堆积板沿Z轴方向下降, 喷嘴继续在此X-Y维上移动、挤出及沉积。挤出物可通过热熔黏合、冷却固化, 使上下层之间黏合。通过这种逐层打印黏合方式, 最终形成三维产品。打印过程完成后, 打印头停止工作, 堆积板在Z轴方向向下运动, 以便取出3D打印制剂[14]。

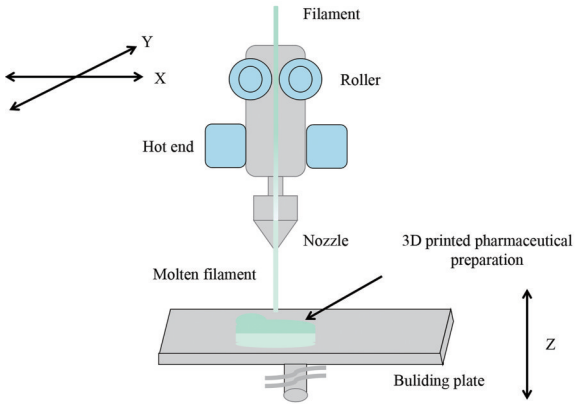


Figure 2 Diagram of the principle of FDM technology

FDM技术在药物制剂3D打印领域呈现出以下特点: 首先, 该技术要求较高的打印温度, 打印温度通常在100 ℃以上, 极大地限制了热敏性药物的应用[15,16]; 其次, 使用FDM技术打印口服固体制剂的质量偏差相对较大[17,18], 这对于需要高度精准剂量控制的制剂制备存在一定的影响; 此外, 为了满足丝材的机械强度和弹性需求, 可供打印的材料较为受限, 并对载药量具有一定限制[13,19]。但FDM技术操作简单且设备成本较低, 已在速释与缓控释制剂的制备等方面开展了较为广泛的研究[20]。

1.1.2 SSE技术 SSE技术又名压力辅助微型注射器(pressure assisted microsyringe, PAM)打印或直接墨水书写(direct ink writing, DW)等, 是一种材料挤压型技术[11]。该技术基于在连续层中沉积成凝胶或糊剂的原理, 如图3所示, 预先将半固体材料填充于注射器中, 再通过气动、活塞或螺杆的方式挤出材料[21,22]。在此过程中, 打印程序控制移动X与Y轴挤出半固体材料, 材料可变硬为后续的打印层提供支撑, 再通过控制Z轴的方向使半固体材料在堆积板上层层堆叠打印成型[23]。

使用SSE技术3D打印的药物制剂, 相较FDM技术, 具有以下特点: 首先, SSE技术适用于在室温下进行打印, 无需高温熔融控制丝材的挤出, 这一特性有助于维持药物的稳定性和活性; 其次, SSE技术的打印精度偏差可保持在5%以内, 实现较为精准的药物剂量控制[24,25]; 此外, SSE技术通常具有较大的载药能力, 可用于大规格药物制剂的制备, 控制药物释放速率[26]。但是, SSE技术也具有一定的局限性, 主要表现在使用SSE技术预制半固体材料较为耗时, 制剂的整体打印周期较长, 以及有机溶剂残留等问题[27]。

1.1.3 MED技术 MED技术同样作为一种材料挤压成型技术, 技术原理如图4所示。在药物制剂3D打印的过程中, 首先, 将主药与辅料按照预设比例加入到进料装置中, 通过对混合物材料进行加热混匀熔融, 使其形成具有流动性的熔融体; 然后将熔融体传送到精密的挤出装置中挤出; 最后, 熔融物料按照预先设计好的三维结构在堆积版上层层堆积, 药物制剂打印成型[12]。

与SSE和FDM技术相比, 由三迭纪公司首创的MED技术可将热熔、挤出和沉积等步骤集成为一体, 实现药物制剂连续化的生产制造。也可通过使用精密的挤出装置, 提高制剂打印的精度。在打印温度方面, MED技术设置合适温度使物料具有半流动性即可进行打印, 因而可供打印的药物应用范围较广[12]。目前, 已推出世界第一条基于MED技术的3D打印药物制剂自动化、连续化生产线, 其所研发的T19、T20、T21、

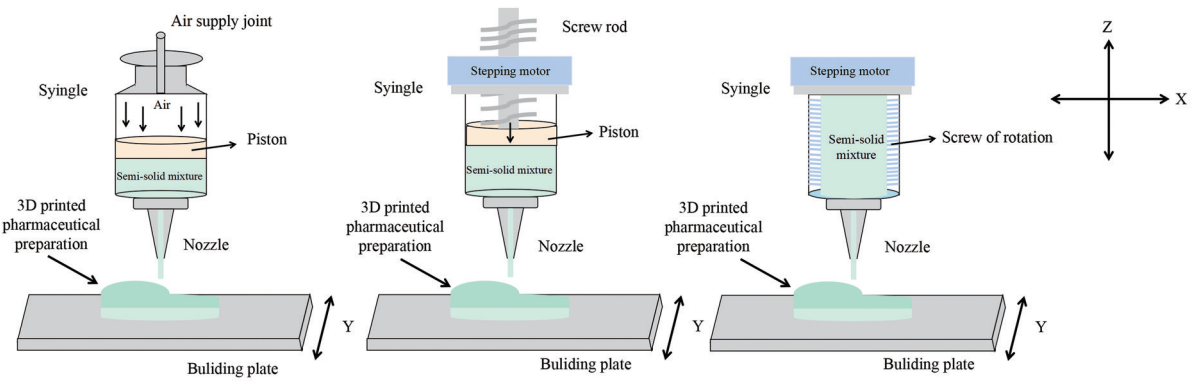


Figure 3 Diagram of the principle of SSE technology (from left to right, the schematic diagram of the SSE by pneumatic, piston and screw modes is shown)

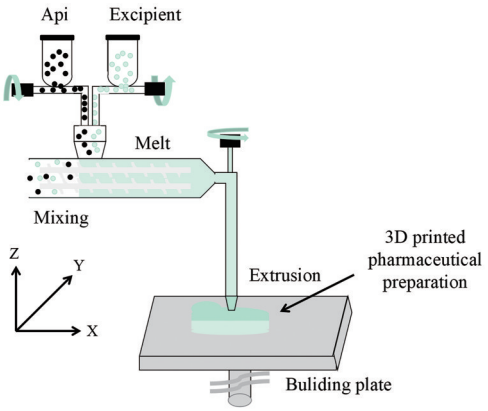


Figure 4 Diagram of the principle of MED technology

T22、D23 等 5 款产品均已获得 FDA 药物临床试验 (investigational new drug, IND) 批准, T19、T20G、D23 获得中国国家药品监督管理局的 IND 批准。

1.1.4 BJ 技术 BJ 技术是一种基于粉末床的 3D 增材制造技术, 其工作原理如图 5 所示。在该示意图中, 铺粉辊以适当的速度向前铺粉, 然后使用压电式或热泡式打印头在 X-Y 方向按照计算机设计好的路径, 以精确的速度将打印墨水喷射到粉床上, 完成这一过程后打印平台 (即打印成型粉床) 沿 Z 轴下降一定高度, 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[28,29]。

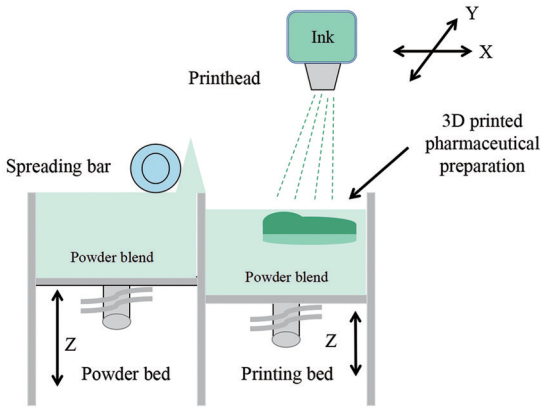


Figure 5 Diagram of the principle of BJ technology

与材料挤出技术相比, BJ 技术在药物制剂 3D 打印中具有以下特点: 首先, BJ 技术一般不需要加热处理材料, 这有助于维持药物的稳定性和活性; 其次, BJ 技术更有利于制备大规格的药物制剂。但相较材料挤出成型技术, 使用 BJ 技术打印的成品表面较为粗糙易掉粉, 使得制剂的脆碎度较大[30]。此外, BJ 技术多应用于单一速释药物制剂的打印且其粉体的回收利用较为繁琐。对于以上存在的问题, 基于 BJ 原理研发的吸塑包装内打印 (in-cavity printing) 技术, 可直接在药品铝塑泡罩孔内定量铺设粉体进行打印。该技术不仅能够节约粉体的用量, 还可以扩展可打印的 API 种类, 极大地提升产品设计和生产的灵活性。此外, 通过打印前对含药粉末颗粒的包衣“预加工”, 为开发和生产缓控释药物创造了可能。虽然 BJ 技术存在一定的局限性, 但其所具备的连续化生产能力使其在制药领域仍具有广阔的应用前景。

1.2 3D 打印口服固体制剂的材料

不同 3D 打印技术对于打印材料的选择具有一定的差异, 由于 MED 技术的打印原理和材料的使用与 FDM 技术相似, 因而本文主要讨论 FDM、SSE 和 BJ 这 3 种 3D 打印技术的材料选择与应用。使用 FDM 技术打印的口服固体制剂, 打印材料的选择需考察其与主药之间的生物相容性、热性能、流变性和机械性能等是否影响制剂的打印效果, 通常选择具有热塑性的材料进行打印[13,31]。与 FDM 技术相比, SSE 技术对热稳定性的要求较低, 可在室温条件下打印成型制剂。然而, 它对于打印材料的流变性和黏度要求较高, 通常选择水溶性材料, 使药物与其形成溶胀的水性凝胶材料进行打印[31]。对于使用 BJ 技术打印的口服固体制剂, 需要考虑打印液和粉末材料对于打印的影响, 合适的打印液需具备适当的黏度和表面张力, 而粉末材料也需添加一定量具有黏性的药物辅料, 促使粉末材料与打印液黏合[28,32]。目前, 满足以上药物制剂 3D 打印技术要求的多为聚合物材料, 聚合物材料通常可表现出良好的生物相容性、水溶性、黏性与热塑性。

2 3D 打印口服固体制剂的聚合物材料

在 3D 打印口服固体制剂的领域中, 聚合物材料的使用对于制剂的成型可发挥关键作用。如在 FDM 技术中, 可通过将药物与热塑性聚合物加热至玻璃化转变温度 (T_g) 或熔点 (T_m) 以上挤出成丝, 从而实现口服固体制剂的固化成型[11,33]; SSE 技术中, 聚合物材料的添加可使药物和辅料形成溶胀的水性凝胶或糊剂, 然后通过喷嘴挤出并逐层堆积, 待半固体材料干燥固化后实现制剂的打印成型[34]; 在 BJ 技术中, 可将聚合物材料添加于打印液或粉末材料中, 促使粉末材料在层层堆积中黏结, 实现制剂的 3D 打印成型。

聚合物材料的加入不仅促进了制剂的成型过程, 还能调控药物的释放速率, 实现对药物释放的精准控制。在口服固体制剂的 3D 打印中, 选择一些水溶性聚合物材料如羟丙基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇、Eudragit E PO 等, 可增加药物在水中的溶解度, 制备速释制剂。选择一些疏水性聚合物可有效延缓药物的释放, 常见的疏水性聚合物包括聚乳酸、聚己内酯及 Eudragit RL 等, 此类疏水性聚合物稳定性好且水溶性

差, 可在体内维持较长时间[35]。同时, 许多水溶性聚合物材料具有溶胀性, 可在接触到含水液体时膨胀形成水凝胶屏障, 减少药物通过扩散或侵蚀作用引起的释放[35]。图6为常用的3D打印材料、打印技术与口服固体制剂应用间的关系图。

2.1 羟丙基纤维素

羟丙基纤维素 (hydroxypropyl cellulose, HPC) 作为一种纤维素类聚合物材料, 具有良好的生物相容性、水溶性和热塑性[36]。HPC的T_g在130 ℃左右, 黏度随HPC分子质量的增大而增大[36]。在3D打印口服固体制剂的应用中, HPC可作载药的基质材料及黏合剂等使用, 有助于制剂的成型和控制药物的释放。

SSE技术中, Cui等[37]使用HPC-M作为黏合剂, 打印出3种不同几何形状 (圆柱形、椭圆形和圆环形) 且载药量高达96%的左乙拉西坦速释片, 该研究中HPC-M的加入对于半固体材料的顺利挤出及片剂良好的机械性能发挥了重要的作用。此外, Li等[38]将HPC-M作为胃内漂浮制剂的基质材料使用, 该材料能够在片剂遇水后形成凝胶层, 延缓药物的释放时间, 实现葛根素胃内漂浮片在体内约6 h的胃滞留效果。

FDM技术中, HPC可作为载药的基质材料制备速释制剂。Ghanizadeh Tabriz等[39]以HPC作为异烟肼的载药材料, 在130 ℃经热熔挤出成载药丝材后, 制备异烟肼与利福平的控释双层片的异烟肼载药层, 45 min内可实现异烟肼在pH 1.2的酸性条件下释药超过80%的效果。Hussain等[40]以HPC SL作为卡托普利的载药聚合物材料, 加入一定量的崩解剂后, 在120 ℃经热熔挤出成含药丝材后打印成片。该片具有良好的成型性, 并在15 min内实现超过90%的卡托普利快速释放。Fanous等[41]以水溶性HPC SSL作为咖啡因速释片的载药基质形成剂, 同时加入聚合物Kollidon VA64和增塑剂PEG 4000后, 制备出可在30 min完全释药的咖啡因片, 其中HPC的加入有助于片剂的固化成型及药物的快速释放。

在BJ技术中, Infanger等[42]使用不同型号的HPC作为粉末黏合剂, 成功开发出载药量为70%的咖啡因速释片。研究结果显示, 咖啡因速释片的崩解和溶出速度主要取决于所用黏合剂的黏度, 当使用黏度较低的HPC SSL作为粉体黏合剂时, 药片可在21 min时实现80%的药物释放。

2.2 羟丙基甲基纤维素

羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC) 与HPC同属纤维素类聚合物材料, 均具有黏性、热塑性和可溶胀的水溶性[36]。与HPC相比较,

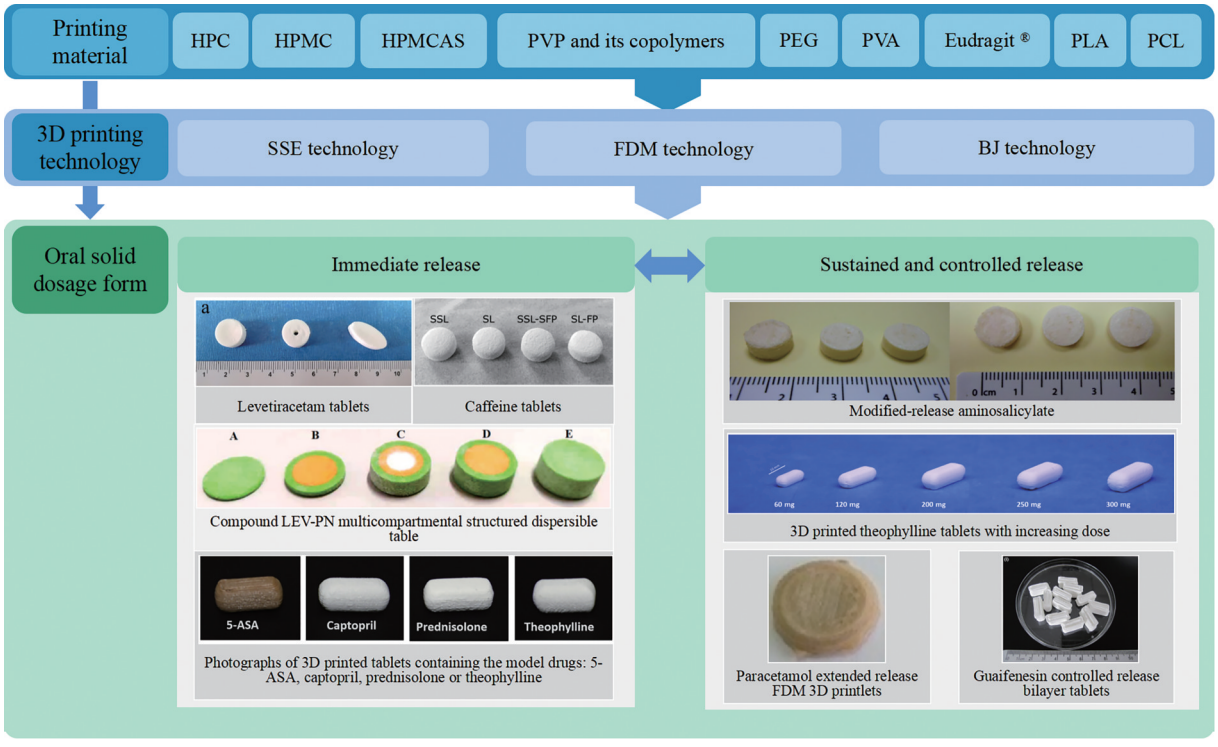


Figure 6 Diagram of the relationship between printing material, 3D printing technology and oral solid dosage form. HPC: Hydroxypropyl cellulose; HPMC: Hydroxypropyl methyl cellulose; HPMCAS: Hydroxy propylmethyl cellulose acetate succinate; PVA: Polyvinyl alcohol; PEG: Polyethylene glycol; PLA: Poly lactic acid; PCL: Polycaprolactone; LEV-PN: Levetiracetam-pyridoxine hydrochloride; 5-ASA: 5-Amino salicylic acid

HPMC的T_g较高, 在164 ℃左右[36]。同HPC可做载药的基质材料和黏合剂外, HPMC具备的成膜性[43], 也可使其成为3D打印口服薄膜制剂的成膜材料。

HPMC作为黏合剂和载药基质应用于SSE技术打印口服固体制剂研究, Conceição等[44]使用HPMC F4M作为黏合剂打印卡马西平速释片, HPMC加入的比例会影响片剂的可打印性、崩解时间和释药速度。Khaled等[45]以HPMC 2208作为缓释层的亲水性载药基质, 开发具备缓释和速释效果的愈创甘油醚双层片制剂, 药物可通过形成水合凝胶层的形式扩散释放, 从而实现长达8 h的持续释放效果。此外, HPMC良好的成膜性能也使其成为成膜材料的理想选择。Germini等[46]使用HPMC E5作为成膜材料, 吲哚美辛作为模型药物, 制备出柔软均匀的口服薄膜制剂, 且该制剂可在1～2.5 min内崩解, 在2～3 min内释放药物。

将HPMC作为BJ技术打印口服固体制剂的缓释材料, 打印效果也较出色。Tan等[47]进行中试规模的BJ 3D打印对乙酰氨基酚缓释片研究, 将HPMC K15作为缓释聚合物加入粉末材料中, 制备出可持续释药3.5 h的对乙酰氨基酚缓释片, 片剂机械性能较好, 可与传统压片工艺制备的片剂相媲美。

2.3 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (hydroxy propylmethyl cellulose acetate succinate, HPMCAS) 是HPMC的乙酸酯和琥珀酸酯的混合物, 系pH依赖型的纤维素类衍生物, T_g在120 ℃左右, 是一种常用的肠溶性聚合物材料[36,48]。HPMCAS可通过热熔挤出等方式制备固体分散体, 提高难溶性药物的溶解度。同时, HPMCAS在FDM打印控释制剂中也有相关的应用, Goyanes等[49]使用HPMCAS搭载对乙酰氨基酚, 可经热熔挤出方式挤出成丝后打印迟释制剂, 药物随着聚合物的缓慢溶解, 沿小肠和结肠持续释放。

2.4 聚乙烯吡咯烷酮及其共聚物

聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone, PVP) 是一种生物相容性较好且具有热塑性、水溶性和黏性的聚合物材料, 其黏度和T_g随相对分子质量的增大而增大, 如PVP K12的T_g为120 ℃、PVP K25的T_g为160 ℃, 及PVP K90的T_g为174 ℃[50,51]。此外, PVP共聚物Kollidon VA64, T_g较低, 在101 ℃左右, 可结合热熔挤出技术作载体材料[52]。在口服固体制剂的3D打印中, PVP及其共聚物可作载药的基质材料和黏合剂等应用。

PVP的共聚物VA64在FDM技术中作为载药基质材料使用时, 有助于制剂的成型并调节药物的释放速率。Patel等[53]使用Kollidon VA64作为制剂的载药基质, 在115 ℃经热熔挤出成丝后打印氟哌啶醇速释片, 片剂成型性好, 且可实现药物在30 min内的完全释放。Gottschalk等[54]以Kollidon VA64作为基质材料载酮康唑, 通过调整3D打印机的进料机构以改善高载药量丝材的脆性, 所挤出的丝材力学性能较好并成功制备出具有速释效果的酮康唑片。

SSE技术中, PVP可作黏合剂制备口服固体制剂, 使制剂获得良好的成型效果。Khaled等[55]以PVP K25作为黏合剂, 并加入适量的崩解剂, 成功打印出在15 min内释药超过70%的扑热息痛速释片, 这些片剂的物理与机械性能均在美国药典规定的可接受范围内。Cui等[56]在处方中加入一定量的PVP K30作为黏合剂, 并使用适量的崩解剂, 成功制备了不同尺寸的左乙拉西坦速释片, 这些速释片能够在15 min内实现左乙拉西坦内的完全释放。研究结果表明, PVP K30的加入对于打印出外观较好, 机械强度充足, 并且体积和质量之间呈现出良好线性关系的速释片发挥了重要作用。

PVP在BJ 3D打印口服固体制剂中的研究应用较多, 通常作为黏合剂加入粉体或打印液中, 有助于实现制剂良好的成型性与药物速释效果。Hong等[57]将PVP作为黏合剂加入到粉体和打印液中, 打印左西拉西坦–盐酸吡哆醇复合腔室分散片, 该片剂的成型性较好, 可于5 min内实现左乙拉西坦与盐酸吡哆醇的完全释放。Sen等[32]将药物阿米替林加入打印液中, PVP K30作为黏合剂添加到粉末材料中, 所打印出的阿米替林分散片硬度与脆碎度等均符合传统片剂标准, 且该速释片可在30 min内实现释药量超85%。此外, Chang等[58]将Kollidon VA64作为黏合剂加入粉末材料中, 进行中试规模的吲哚美欣速释片3D打印, 片剂的成型性较好, 且机械性能可与上市制剂相媲美。

2.5 聚乙烯醇

聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 作为一种生物相容性好的醇类聚合物, 具有可膨胀性、水溶性、热塑性等特性, 其T_g在85 ℃左右, T_m在180 (部分醇解)～280 (完全醇解) ℃, 可在相对较低的温度下通过热熔挤出工艺挤出成丝[27,59,60]。在口服固体制剂的3D打印中, PVA因其优良的热塑性和可打印性可被广泛应用于FDM技术中, 其中PVA的型号选择及其在处方中的用量比例, 对制剂的药物释放速率有显著影响[23]。

以PVA作为载药基质制备聚合物长丝, 在缓控释制剂的3D打印中应用较广。Goyanes等[61]以PVA作为氨基水杨酸的载药基质制备不同填充率缓释片, 填充率越高释放速率越慢, 并且PVA可通过形成水凝胶的方式实现氨基水杨酸的持续释放。Skowyra等[62]使用PVA作为载体, 通过熔融挤出制备了载药泼尼松龙的聚合物长丝, 打印成椭圆形片剂, 该片剂中大部分的泼

尼松龙以无定形形式存在于PVA基质中, 可实现药物从PVA形成的水凝胶基质中持续释放24 h。Goyanes等[63]将PVA作为对乙酰氨基酚的载药聚合物, 在180 ℃条件下通过热熔挤出含药丝材, 进而打印出具有不同形状的缓释片。研究结果表明, 不同几何形状的片剂通过侵蚀PVA基质材料, 实现了药物释放速率的差异。其中球体和圆柱体形状的制剂释放速率较慢, 大约在12 h时缓慢释放90%的药物量。此外, Li等[64]以PVA作为格列比嗪的载药聚合物, 在180 ℃条件下通过热熔挤出制备含药丝材后打印双腔室片剂。通过合理安排药物在腔室中的浓度分布, 可实现格列吡嗪的缓释或控释行为。

此外, PVA也被应用于FDM技术打印速释口服固体制剂的研究中。Wei等[65]以PVA作载药的基质材料、山梨醇为增塑剂3D打印卡维地洛片, 由于PVA和山梨醇均含有大量的羟基, 遇水后可形成氢键从而产生高混溶性, 实现了卡维地洛在45 min内的完全释放。Gioumouxouzis等[66]以PVA (Mowiol 4-88) 作为控释双层片的速释层基材载药格列美脲, 这种PVA材料具有立即释放的特性, 可在75 min内充分释放格列美脲。Digkas等[60]选用Mw 30 000～70 000的PVA作为双氯芬酸钠速释片的聚合物基质, 在添加了适量的增塑剂与崩解剂后, 可在较低温度下经热熔挤出制备具有高弹性且表面光滑的聚合物长丝, 打印出在45 min内释药量近90%速释片。Ehtezazi等[67]以Mw 89 000～98 000的PVA作载药聚合物, 在130 ℃条件下制备含扑热息痛的PVA长丝, 然后于190 ℃下打印快速溶解的口腔膜剂, 且该薄膜可表现出优良的机械性能与体外释放效果。

2.6 聚乙二醇

聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 又称为聚氧化乙烯或聚环氧乙烷 (polyethylene oxide, PEO), 具体取决于其相对分子质量。相对分子质量 < 100 000的聚合物通常被称为PEG, 相对分子质量较高的聚合物归类为PEO[11]。PEG作为一种水溶性聚合物, 具有良好的生物相容性, 黏度随相对分子质量的提高而提高。PEG的T_g与T_m均较低, 当PEG与其他材料共混后, 常可改善混合材料的T_g, 改善材料的热塑性[68,69]。在传统的口服固体制剂制备中, PEG可发挥药物溶剂、黏合剂、药物基质、增溶剂、增塑剂、致孔剂等作用[70]。在3D打印口服固体制剂的应用中, PEG不仅可作载药的基质材料, 其增溶与增塑的特性还可作为增塑剂和增溶剂使用。

Kempin等[19]使用FDM技术, 以PEG作为泮托拉唑的载药基质, 通过热熔挤出成水溶性的含药长丝后, 打印出了在29 min内完全释药的速释片。同时, PEG在FDM技术中, 也可作增塑剂使用。Fanous等[41]以HPC SSL作为咖啡因片的载药基质, 加入PEG 4000作增塑剂后, 可以降低打印加工温度, 调节载药聚合物长丝的热塑性, 与Kollidon VA64组合应用可实现药物的快速释放。PEG在SSE技术中也有一定的应用, Algahtani等[71]使用PAM技术开发达格列净纳米乳化制剂, 将PEG 400作为液相中的表面活性剂, 降低水相与油相间的界面张力, 提高达格列净的溶解度, 可进一步提高制剂载药量; 在固相中使用PEG 6000作为固体基质, 成功制备出3种不同尺寸的自纳米乳化速释片, 这些片剂在30 min内的释药量约为95%。

在口服固体制剂的3D打印中, PEO因其遇水能够形成凝胶及具备热塑性等特性, 可直接作为FDM技术的载体材料使用[11,72,73]。如Öblom等[74]使用聚合物PEO N80 (MW 200 000) 打印的异烟肼片剂, 与采用其他聚合物和混合物 (如HPMC、HPC和Eudragit E PO) 打印相同填充百分比和尺寸的片剂相比。PEO制备的片剂显示出更快的药物释放速率 (40 min内释放超80%的异烟肼)。可以归因于PEO N80作为一种亲水性聚合物, 促使片剂基质快速水化后在表面形成凝胶层, 加速药物从基质中的释放[31]。Đuranović等[75]以PEO 100K和PEO 200K作为扑热息痛的载体材料制备缓释口服片, 可实现扑热息痛4 h的缓释效果。

2.7 聚丙烯酸树脂

聚丙烯酸树脂 (Eudragit) 是德国赢创开发的一系列药用合成聚甲基丙烯酸甲酯的中间产物, 通常是通过将甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯等不同单体按一定比例共聚进行而成。根据成分和性质的不同, 聚丙烯酸树脂可分为多种型号, 包括Eudragit E、L、S、RL、RS等。Eudragit具有热塑性和较高的热稳定性, 但是不同型号的T_g区别较大, 如Eudragit E PO的T_g为48 ℃, Eudragit L 100的T_g则达到150 ℃[76,77]。在3D打印口服固体制剂中, Eudragit可作载药材料制备含药丝材, 打印出具有良好成型性和药物控制释放效果的制剂[78]。

Eudragit多应用于FDM技术中, Sadia等[79]使用Eudragit E PO可在100 ℃下通过热熔挤出制备分别载有氨基水杨酸、卡托普利、泼尼松龙和茶碱4种药物的聚合物长丝, 这些长丝经过层层堆积后, 打印出具有优良机械性能且呈现立即释放特性 (30 min内释药量超85%) 的胶囊状片剂。Pietrzak等[80]使用Eudragit E、HPC SSL、Eudragit RL等聚合物作为茶碱的载药基质, 制备具有速释和缓释效果的片剂。研究表明, 使用聚合物Eudragit E与HPC SSL打印的片剂, 大部分药物在25 min内释放; 而以Eudragit RL为载药基质的片

剂, 其药物体外释放时间可超过16 h。此外, Sadia等[81]使用Eudragit E等材料, 通过热熔挤出制备含氢氯噻嗪的聚合物长丝, 成功打印出具有内部通道的胶囊状速释片。该片剂可通过内部的穿孔通道加速药物的释放, 实现氢氯噻嗪在30 min释放量超过90%。

2.8 聚乳酸

聚乳酸 (poly lactic acid, PLA) 是一种可生物降解的脂肪族聚酯材料, 具备良好的抗拉强度、生物相容性、热塑性及生物可吸收性[82]。PLA作为一种疏水性材料, 具有较好的热塑性, T_g通常在50～80 ℃[83], 可作为FDM技术打印口服固体制剂的载药材料及控释层材料。如Ahmed等[84]使用PLA载药巴瑞替尼以制备治疗斑秃的口服丸剂, 可实现药物的长效释放; Gioumouxouzis等[85]设计并打印出具有三室空心圆柱体结构的氢氯噻嗪控释片, 该片的上下两层由惰性的PLA构成, 中间层由氢氯噻嗪和PVA/甘露醇混合物组成, 这种材料使用及结构设计使得片剂在体外释放中符合零级释放动力学。

2.9 聚己内酯

聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 是一种可生物降解与吸收的聚酯材料, 具有较强的疏水性, 作为一种热塑性聚合物, PCL具有较低的T_m和T_g, T_m在60 ℃, T_g在−60 ℃[86,87]。PCL在3D打印口服固体制剂的应用中可表现出良好的缓释效果, Đuranović等[75]使用FDM技术, 以PCL作为载药材料, 经热熔挤出成含药丝材后打印扑热息痛缓释片, 药物8 h的释放量在50%内。

3 其他3D打印口服固体制剂材料的开发利用

目前, 在口服固体制剂的3D打印领域中, 对于打印材料的研究和开发利用仍显不足, 诸如海藻酸盐、纤维蛋白、明胶、聚丙烯酰胺等水凝胶聚合物材料, 在药物制剂3D打印领域的研究开发相对较少。此类材料可在药物递送方面展现出更低的全身细胞低毒性、更少的不良反应等优点[88]。但当将它们应用于材料挤出型技术时, 会面临挤出不易成型和遇热容易分解等问题, 从而制约了其在3D打印口服固体制剂中的应用。

生物陶瓷材料作为一种无机非金属材料, 具有轻质、耐氧化、耐腐蚀性、耐高温及出色的生物相容性等优越特性, 诸如羟基磷灰石、磷酸三钙和生物活性玻璃等生物陶瓷材料, 在药物递送领域中可展现出一定的可开发潜力[88]。利用生物陶瓷材料进行药物制剂3D打印, 有望制造出具有可调控孔隙率的口服固体制剂, 实现药物的精准控制释放。

4 挑战与机遇

3D打印技术用于口服固体制剂的制造, 在带来个性化成型与精准释放优势的同时, 在制造工艺及材料选择等方面也面临着各种各样的挑战。作为一种新兴的制剂技术, 由于其成型原理的不同, 可供选择的打印材料种类较少, 制约了3D打印药物制剂的发展。3D打印制剂材料的选择需要综合考虑材料安全性、有效性及稳定性等因素。使用BJ技术打印口服固体制剂时, 打印液需要通过压电式或热泡式打印喷头, 喷射至药物粉末, 喷射打印液的材料选用是为能否成型的关键因素, 严格的喷射工艺限制了打印液材料的选择, 也导致可作为打印液溶剂及黏合剂的选择较少。SLA技术作为打印精度最佳的3D打印技术, 具有良好的打印分辨率, 但光敏树脂类材料往往生物相容性差, 未固化的单体存在毒性。虽然近些年一些生物相容性II、III类的树脂不断研发和推广, 但在载药及释放方面难以调控, 也制约了SLA技术在3D打印口服固体制剂的发展[89]。目前有部分研究将SLS技术用于口服固体制剂的3D打印, 并且默克也在推进该技术的产业化进程, 但仍处于研究阶段。SLS技术是利用激光束选择性的烧结含药粉末以实现制剂的堆叠成型, 这对于打印材料的热稳定性提出了更为严苛的要求[90]。此外, 由于大部分药物和药用辅料在激光波长下无吸收, 为保证粉末可以顺利烧结成型, 粉体中常需加入光吸收剂, 这对于制剂的安全性也具有一定的挑战[90]。

尽管3D打印药物制剂在材料的选择及新兴辅料开发等方面存在一定挑战, 但由于其在个性化制药、减少毒副作用及药物精准释放等方面的优势, 已经掀起全球药物制剂3D打印的研发浪潮, 药企及研究机构也投入了大量的研究精力, 3D打印药物制剂的全球产业化分布如图7所示。目前, 中国南京三迭纪公司已开发了诸如3D微结构缓控释、3D微结构增溶、3D微结构结肠靶向、3D微结构胃滞留、3D微结构口服多肽等微结构技术平台, 可精准控制药物的释放时间、位置和剂量, 有效提升药物的安全性与疗效, 为口服固体制剂的开发提供诸多可能性。荷兰应用科学研究组织近年来也开始进军3D打印药物领域, 并将3D打印技术和可在体外模拟人类消化系统不同部分功能的InTESTine测试平台相结合, 探索使用3D打印具有生物相容性的口服剂型。此外, FabRx、AstraZeneca、默沙东、拜尔等全球大型药企与研究机构均参与到3D打印药物制剂的研发中, 研究技术包含FDM、SSE、直接粉末挤出 (direct powder extrusion, DPE)、熔融滴注成型 (melt drop deposition, MDD)、按需喷墨打印 (drop-on-demand, DOD)、丝网印刷创新药物 (screen printing innovational drug, SPID) 等[91]。此类企业与科研机构的参与必将为口服固体制剂3D打印材料的研发注入新的活力, 将不断推动传统药用辅料、新兴材料和辅料

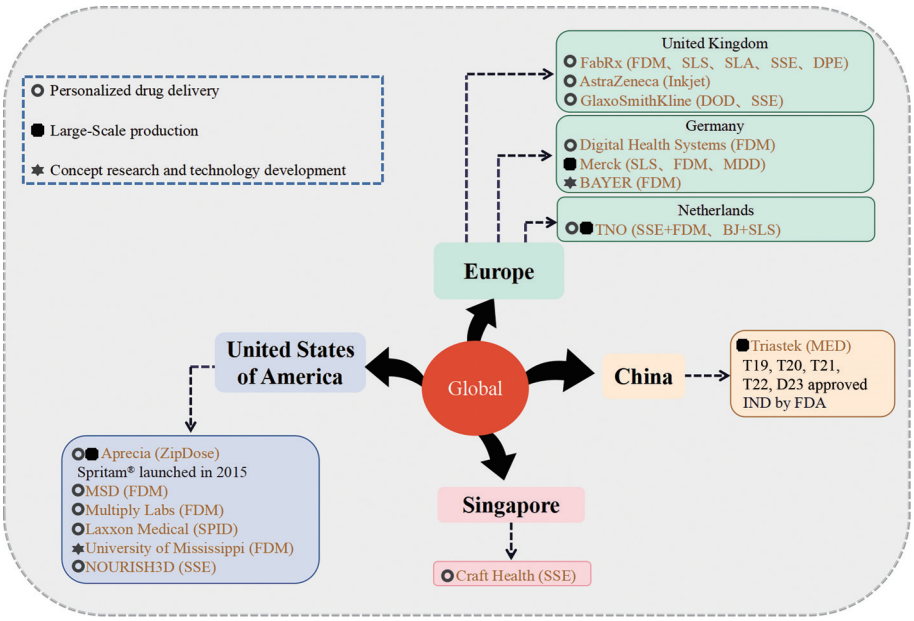


Figure 7 Global industry developments in 3D printed pharmaceutical preparations. DPE: Direct powder extrusion; MDD: Melt drop deposition; DOD: Drop-on-demand; SPID:Screen printing innovational drug

在3D打印药物制剂领域的尝试, 推动3D打印药物制剂技术的不断发展和革新。

作者贡献: 唐志强负责综述撰写工作; 洪晓轩、韩晓璐、段姝伟完成文献检索和筛选; 吴杰、张慧、刘楠完成了文章的修改; 王增明对文章撰写的内容进行了审校与把关; 郑爱萍确定文章方向及内容组成。

利益冲突: 文章内容不涉及相关利益冲突, 未涉及任何厂家及相关经济组织, 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, et al. 3D printing of solid oral dosage forms: numerous challenges with unique opportunities [J]. Pharmaceutics, 2020, 109: 3535-3550.

[2] Pitzanti G, Mathew E, Andrews GP, et al. 3D printing: an appealing technology for the manufacturing of solid oral dosage forms [J]. J Pharm Pharmacol, 2022, 74: 1427-1449.

[3] Wang SY, Li SJ, Tu YY, 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: 881-889.

[4] Li CX, Kang HJ, Wu JZ, et al. 3D printing and its application in the field of medicine [J]. J Mater Eng (材料工程), 2021, 49: 66-76.

[5] Vaz VM, Kumar L. 3D printing as a promising tool in personalized medicine [J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22: 49.

[6] Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, et al. 3D printing in pharmaceutical and medical applications-recent achievements and challenges [J]. Pharm Res, 2018, 35: 176.

[7] Wang SS, Liang E, Wang XL, et al. Current situation and prospect of 3D printing technology in pharmaceutical preparations [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2023, 54: 15-22.

[8] Osouli-Bostanabad K, Adibkia K. Made-on-demand, complex and personalized 3D-printed drug products [J]. Bioimpacts, 2018, 8: 77-79.

[9] Norman J, Madurawe RD, Moore CM, et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 108: 39-50.

[10] Shi J, Wang ZM, Zheng AP. Applications and challenges of 3D printing technique in manufacturing pharmaceutical preparations [J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2019, 43: 164-173.

[11] Zhang K, Zheng DY, Li AY, et al. Recent advances of pharmaceutical 3D printing extrusion molding technology [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58: 2640-2655.

[12] 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.

[13] Parulski C, Jennotte O, Lechanteur A, et al. Challenges of fused deposition modeling 3D printing in pharmaceutical applications: where are we now? [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 175: 113810.

[14] Chai XY, Chai HY, Yang JJ, et al. Application of fused deposition molding to pharmaceutics [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2016, 47: 1587-1591.

[15] Roulon S, Soulairol I, Lavastre V, et al. Production of reproducible filament batches for the fabrication of 3D printed oral forms [J]. Pharmaceutics, 2021, 13: 472.

[16] Goyanes A, Allahham N, Trenfield SJ, et al. Direct powder extru-

sion 3D printing: fabrication of drug products using a novel single-step process [J]. Int J Pharm, 2019, 567: 118471.

[17] Fanous M, Gold S, Hirsch S, et al. Development of immediate release (IR) 3D-printed oral dosage forms with focus on industrial relevance [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 155: 105558.

[18] Chen D, Xu XY, Li R, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of FDM 3D-printed ellipsoid-shaped gastric floating tablets with low infill percentages [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 21: 6.

[19] Kempin W, Domsta V, Grathoff G, et al. Immediate release 3D-printed tablets produced *via* fused deposition modeling of a thermo-sensitive drug [J]. Pharm Res, 2018, 35: 124.

[20] Tan DK, 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: 203.

[21] Díaz-Torres E, Rodríguez-Pombo L, Ong JJ, et al. Integrating pressure sensor control into semi-solid extrusion 3D printing to optimize medicine manufacturing [J]. Int J Pharm X, 2022, 4: 100133.

[22] 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.

[23] Wang N, Shi HX, Yang SD. 3D printed oral solid dosage form: modified release and improved solubility [J]. J Control Release, 2022, 351: 407-431.

[24] Lafeber I, Tichem JM, Ouwerkerk N, et al. 3D printed furosemide and sildenafil tablets: innovative production and quality control [J]. Int J Pharm, 2021, 603: 120694.

[25] Cotabarren IM, Cruces S, Palla CA. Extrusion 3D printing of nutraceutical oral dosage forms formulated with monoglycerides oleogels and phytosterols mixtures [J]. Food Res Int, 2019, 126: 108676.

[26] Fang DY, Yang YN, Cui MS, et al. Three-dimensional (3D)-printed zero-order released platform: a novel method of personalized dosage form design and manufacturing [J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22: 37.

[27] Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, et al. Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: a holistic materials-process perspective [J]. Pharmaceutics, 2020, 12: 124.

[28] Chen RX, Wang ZM, Han XL, et al. The principle of drop-on-powder 3D printing and its application and challenge in solid preparation [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2020, 55: 2862-2868.

[29] Wang ZM, Li JR, Hong XX, et al. Taste masking study based on an electronic tongue: the formulation design of 3D printed levetiracetam instant-dissolving tablets [J]. Pharm Res, 2021, 38: 831-842.

[30] 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.

[31] Funk NL, Fantaus S, Beck RCR. Immediate release 3D printed oral dosage forms: how different polymers have been explored to reach suitable drug release behaviour [J]. Int J Pharm, 2022, 625: 122066.

[32] Sen K, Manchanda A, Mehta T, et al. Formulation design for inkjet-based 3D printed tablets [J]. Int J Pharm, 2020, 584: 119430.

[33] Xu WH, Jambhulkar S, Ravichandran D, et al. 3D printing-enabled nanoparticle alignment: a review of mechanisms and applications [J]. Small, 2021, 17: e2100817.

[34] 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: 164-174.

[35] Kim JH, Kim K, Jin HE. Three-dimensional printing for oral pharmaceutical dosage forms [J]. J Pharm Investig, 2022, 52: 293-317.

[36] Arca HC, Mosquera-Giraldo LI, Bi V, et al. Pharmaceutical applications of cellulose ethers and cellulose ether esters [J]. Biomacromolecules, 2018, 19: 2351-2376.

[37] Cui MS, Pan H, Fang DY, et al. Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2020, 57: 1773-2247.

[38] Li PF, Zhang SM, Sun WL, et al. Flexibility of 3D extruded printing for a novel controlled-release puerarin gastric floating tablet: design of internal structure [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20: 236.

[39] Ghanizadeh Tabriz A, Nandi U, Hurt AP, et al. 3D printed bilayer tablet with dual controlled drug release for tuberculosis treatment [J]. Int J Pharm, 2021, 593: 120147.

[40] Hussain A, Mahmood F, Arshad MS, et al. Personalised 3D printed fast-dissolving tablets for managing hypertensive crisis: in-vitro/in-vivo studies [J]. Polymers (Basel), 2020, 12: 3057.

[41] Fanous M, Gold S, Muller S, et al. Simplification of fused deposition modeling 3D-printing paradigm: feasibility of 1-step direct powder printing for immediate release dosage form production [J]. Int J Pharm, 2020, 578: 119124.

[42] Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, et al. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder [J]. Int J Pharm, 2019, 555: 198-206.

[43] Wu HC, Du SY, Lu Y, et al. Application of pharmaceutical excipients hydroxy propyl methyl cellulose in preparation [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2013, 19: 360-365.

[44] Conceição J, Farto-Vaamonde X, Goyanes A, et al. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing [J]. Carbohydr Polym, 2019, 221: 55-62.

[45] Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, et al. Desktop 3D printing

of controlled release pharmaceutical bilayer tablets [J]. Int J Pharm, 2014, 461: 105-111.

[46] Germini G, Peltonen L. 3D printing of drug nanocrystals for film formulations [J]. Molecules, 2021, 26: 3941.

[47] Tan MY, Dharani D, Dong X, et al. Pilot-scale binder jet 3D printing of sustained release solid dosage forms [J]. Int J Pharm, 2023, 631: 122540.

[48] Wang RY, Liu Y. Application of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate to preparation of solid dispersions [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2016, 47: 111-116.

[49] Goyanes A, Fina F, Martorana A, et al. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing [J]. Int J Pharm, 2017, 527: 21-30.

[50] Xu H, Hu QH. Pharmaceutical Polymer Material Science: 5th Edition (药用高分子材料: 第五版) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2019: 149.

[51] Lei L, Gamboa AR, Kuznetsova C, et al. Self-limiting electrospray deposition on polymer templates [J]. Sci Rep, 2020, 10: 17290.

[52] Zhu L, Yang M, Zhang Q, et al. Preparation of posaconazole solid dispersion *via* hot-melt extrusion and preliminary evaluation *in vitro* [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2015, 46: 309-315.

[53] Patel NG, Serajuddin ATM. Development of FDM 3D-printed tablets with rapid drug release, high drug-polymer miscibility and reduced printing temperature by applying the acid-base supersolubilization (ABS) principle [J]. Int J Pharm, 2021, 600: 120524.

[54] Gottschalk N, Bogdahn M, Harms M, et al. Brittle polymers in fused deposition modeling: an improved feeding approach to enable the printing of highly drug loaded filament [J]. Int J Pharm, 2021, 597: 120216.

[55] Khaled SA, Alexander MR, Irvine DJ, et al. Extrusion 3D printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control of tablet geometry [J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19: 3403-3413.

[56] Cui MS, Li YN, Wang S, et al. Exploration and preparation of a dose-flexible regulation system for levetiracetam tablets *via* novel semi-solid extrusion three-dimensional printing [J]. J Pharm Sci, 2019, 108: 977-986.

[57] 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: 1780.

[58] 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.

[59] Ikeda S, Kobayashi M, Aoki S, et al. 3D-printed fast-dissolving oral dosage forms *via* fused deposition modeling based on sugar alcohol and poly (vinyl alcohol)-preparation, drug release studies and *in vivo* oral absorption [J]. Pharmaceutics, 2023, 15: 395.

[60] Digkas T, Porfire A, Van Renterghem J, et al. Development of diclofenac sodium 3D printed cylindrical and tubular-shaped tablets through hot melt extrusion and fused deposition modelling techniques [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16: 1062.

[61] 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, 2015, 89: 157-162.

[62] Skowyra 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, 2015, 68: 11-17.

[63] 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: 657-663.

[64] Li QJ, Wen HY, Jia DY, et al. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing [J]. Int J Pharm, 2017, 525: 5-11.

[65] Wei C, Solanki NG, Vasoya JM, et al. Development of 3D printed tablets by fused deposition modeling using polyvinyl alcohol as polymeric matrix for rapid drug release [J]. J Pharm Sci, 2020, 109: 1558-1572.

[66] Gioumouxouzis CI, Baklavaridis A, Katsamenis OL, et al. A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 120: 40-52.

[67] Ehtezazi T, Algellay M, Islam Y, et al. The application of 3D printing in the formulation of multilayered fast dissolving oral films [J]. J Pharm Sci, 2018, 107: 1076-1085.

[68] Li PF, Jia HY, Zhang SM, et al. Thermal extrusion 3D printing for the fabrication of puerarin immediate-release tablets [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 21: 20.

[69] Li R, Pan Y, Chen D, et al. Design, preparation and *in vitro* evaluation of core-shell fused deposition modelling 3D-printed verapamil hydrochloride pulsatile tablets [J]. Pharmaceutics, 2022, 14: 437.

[70] Jiang LH, Yan CS, Sun DD, et al. Research progress of polyethylene glycol in traditional Chinese medicine preparation [J]. China Pharm (中国药业), 2018, 27: 1-5.

[71] Algahtani MS, Mohammed AA, Ahmad J, et al. 3D printing of dapagliflozin containing self-nanoemulsifying tablets: formulation design and *in vitro* characterization [J]. Pharmaceutics, 2021, 13: 993.

[72] Miguel Á, González F, Gregorio V, et al. Solvent-free procedure for the preparation under controlled atmosphere conditions of phase-segregated thermoplastic polymer electrolytes [J]. Polymers (Basel), 2019, 11: 406.

[73] Hou ZY, Cheng XX, Zhao XC, et al. Design and evaluation of gastro-swelling/gastro-floating sustained-release tablets of brivaracetam for epilepsy therapy [J]. Int J Pharm, 2023, 644:

123301.

[74] Öblom H, Zhang JX, Pimparade M, et al. 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis-personalized dosing and drug release [J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20: 52.

[75] Đuranović M, Obeid S, Madžarević M, et al. Paracetamol extended release FDM 3D printlets: evaluation of formulation variables on printability and drug release [J]. Int J Pharm, 2021, 592: 120053.

[76] Dos Santos J, Da Silva GS, Velho MC, et al. Eudragit: a versatile family of polymers for hot melt extrusion and 3D printing processes in pharmaceutics [J]. Pharmaceutics, 2021, 13: 1424.

[77] Chen Y, Wang BH, Wu D. Pharmaceutical application of polyacrylic resin [J]. China Pharm (中国药业), 2008, 16: 25-27.

[78] Solanki NG, Tahsin M, Shah AV, et al. Formulation of 3D printed tablet for rapid drug release by fused deposition modeling: screening polymers for drug release, drug-polymer miscibility and printability [J]. J Pharm Sci, 2018, 107: 390-401.

[79] Sadia M, Sośnicka A, Arafat B, et al. Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets [J]. Int J Pharm, 2016, 513: 659-668.

[80] Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 96: 380-387.

[81] Sadia M, Arafat B, Ahmed W, et al. Channelled tablets: an innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets [J]. J Control Release, 2018, 269: 355-363.

[82] Charasseangpaisarn T, Wiwatwarrapan C, Srimaneepong V. Thermal change affects flexural and thermal properties of fused deposition modeling poly (lactic acid) and compression molding poly (methyl methacrylate) [J]. Eur J Dent, 2023, 17: 136-142.

[83] Bauer L, Rogina A, Ivanković M, et al. Medical-grade poly (lactic acid)/hydroxyapatite composite films: thermal and *in vitro* degradation properties. [J]. Polymers (Basel), 2023, 15: 1512.

[84] Ahmed MM, Fatima F, Alnami A, et al. Design and characterization of baricitinib incorporated PLA 3D printed pills by fused deposition modeling: an oral pill for treating alopecia areata [J]. Polymers (Basel), 2023, 15: 1825.

[85] Gioumouxouzis CI, Katsamenis OL, Bouropoulos N, et al. 3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled drug delivery [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 40: 164-171.

[86] Ming Y, Chen T, Zhao LM, et al. Preparation and properties of PCL/PBL electrospun fibers [J]. J Funct Polym (功能高分子学报), 2023, 36: 160-169.

[87] Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, et al. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems [J]. J Control Release, 2016, 234: 41-48.

[88] Mancilla-De-La-Cruz J, Rodriguez-Salvador M, An J, et al. Three-dimensional printing technologies for drug delivery applications: processes, materialsand effects [J]. Int J Bioprint, 2022, 8: 622.

[89] Li HJ, Xu L, Zhong WZ, et al. Recent advances of photocurable 3D printed pharmaceutical preparations [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2021, 56: 1189-1195.

[90] Xu YY. Application of Selective Laser Sintering Technology in Oral Solid Preparations (选择性激光烧结技术在口服固体制剂中的应用) [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2021.

[91] Wang SS, Chen XJ, Han XL, et al. A review of 3D printing technology in pharmaceutics: technology and applications, now and future [J]. Pharmaceutics, 2023, 15: 416.