3D 打印技术在膜剂制备中的研究进展

张隽齐，杨柳榴，陈　芳 *

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海　201203）

摘要：膜剂具有患者依从性好、携带及服药方便、剂量准确等特点。3D 打印技术是基于计算机辅助设计模型的增材制造技术，一般通过分层打印、逐层叠加的方式构建物体，具有可提供复杂结构、制备复方制剂及个性化药物等优势。文章介绍了在膜剂制备中应用较广泛的喷墨打印、熔融沉积成型和半固体挤出技术，简要概述了 3D 打印膜剂的处方组成及关键工艺参数，以期为 3D 打印技术在膜剂领域的进一步应用和研究提供参考。

关键词：3D 打印；膜剂；复方制剂；个性化药物；计算机辅助设计

中图分类号：R944.9；TP391　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)03-0326-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.003

Research Progress of 3D Printing Technology in Manufacture of Pharmaceutical Films

ZHANG Junqi, YANG Liuliu, CHEN Fang*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The pharmaceutical films have the characteristics of good patient compliance, convenience for carrying and taking, and accurate dosage. 3D printing technology is an additive manufacturing technology based on computer-aided design models, which generally builds objects by layer-by-layer printing and stacking. It has the advantages of providing complex structures, developing compound preparations and personalized medicines. This review gives an overview of the widely used 3D printing technologies in the preparation of pharmaceutical films, including inkjet printing, fused deposition molding, and semi-solid extrusion. Then, the formulation composition and key process parameters of 3D printing technologies are briefly outlined. It is hoped that this review can provide some references for further researches on the application of 3D printing technology in the field of pharmaceutical films.

Key Words: 3D printing; pharmaceutical film; compounded preparation; personalized medicine; computer-aided design

膜剂是一种将药物活性成分与成膜材料混合加工制成的薄膜状制剂[1]，具有患者依从性好、携带及服用方便、剂量准确等优势，能够替代部分传统制剂，受到众多制药企业的关注。目前常用的膜剂制备方法为流延法和热熔挤出法[2—3]。3D 打印技术 (3D printing technology)[4—5] 是一种基于计算机辅助设计 (computer-aided design，CAD) 模型，以“分层打印、逐层叠加”方式构建物体的快速成型技术，又称增材制造技术。在 20 世纪 80 年代，美国人 HULL 开发了第一台 3D 打印设备并实现商业化[6]；1996 年 6 月，麻省理工学院的 CIMA 教授首次报道了 3D 打印技术可应用于制药；同年，全球首家药物 3D 打印公司在美国成立，药物 3D 打印行业由此起步[7]。2015 年，首款 3D 打印片剂 Spritam® 经 FDA 批准上市，这是 3D 打印技术首次应用于药品的商业化大规模生产[8]。BUANZ 在 2011 年首次将 3D 打印技术运用到膜剂的制备中[9]，为膜剂研发提供了一种新的思路。3D 打印技术制备膜剂具

收稿日期：2023-07-17

作者简介：张隽齐 (1999—)，男，研究实习员，从事口腔膜剂的研究。

通信作者：陈　芳 (1979—)，女，研究员，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究。

E-mail：chenfang2001@hotmail.com

有剂量准确、灵活便利等优势，还可用于制备复方制剂以及个性化药物[2]，尤其是对于生长发育阶段的儿童、同时服用多种药物的老年患者以及其他有特殊需求的患者，有望实现更理想的治疗效果[10]。本综述简要概述了 3D 打印技术、3D 打印膜剂的处方组成、关键工艺参数及该技术在膜剂中的应用，以期为 3D 打印技术在膜剂领域的进一步应用和研究提供参考。

1 3D 打印技术概述

在诸多 3D 打印技术中，喷墨打印（inkjet printing，IJP）和挤出成型在膜剂制备中较常用到[9]。挤出成型技术中又以熔融沉积成型（fused deposition modeling，FDM）和半固体挤出（semi-solid extrusion，SSE）在制药领域的应用较为广泛[11]。

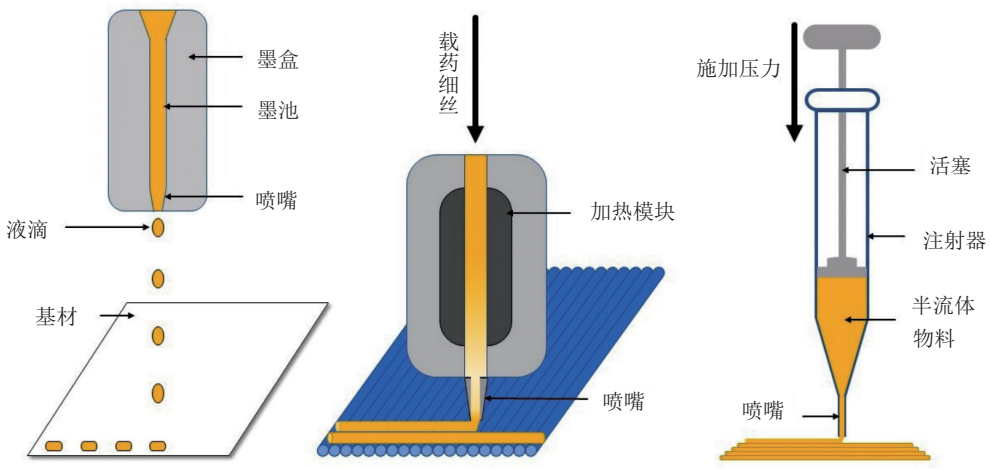
1.1 IJP 技术

IJP 技术利用各种电致动器，将预定体积的含药液滴从微小孔径的喷嘴喷射到基材上固化（图 1A）[12]，从而形成具有良好精度和光滑表面的均匀薄层[13—14]。IJP 技术包括连续喷墨（continuous inkjet，CIJ）打印和按需喷墨（drop on demand，DOD）打印[15]。CIJ 打印的优点是能高速、连续地产生液滴，因此喷嘴不易被堵塞，但打印分辨率低且维护价格昂贵[16]。DOD 打印是在需要的时候通过触发信号喷射液滴，打印精度比 CIJ 高，能减少材料的浪费，成本相对较低。DOD 打印根据喷射液滴的工作机制，又可分为压电式、压阀式以及热发泡式，常见的为压电式及热发泡式。热发泡式喷墨打印也称作热喷墨打印，是利用高温下挥发性流体中气泡发生膨胀的现象，将少量液体喷射出喷嘴形成液滴。而压电式喷墨打印是凭借压电元件或驱动器根据电压而改变形状，从而将液体挤出喷嘴形成液滴[13,16]。

1.2 挤出成型技术

1.2.1 FDM 技术

FDM 技术是目前应用较广泛的 3D 打印技术。FDM 技术通过将预先准备好的载药细丝状热熔性材料加热至半流体状态，控制喷嘴沿软件设计好的运动轨迹移动，同时将半流体状态的材料挤出，使材料在基材上凝固，经过逐层打印，最终形成所需要的产品[16—17]，如图 1B 所示。该技术的优势在于设备简单、成本低，所得产品具有较高的机械强度。ZHENG 等[18] 将热熔挤出和 FDM 相结合开发了热熔挤出沉积（melt extrusion deposition，MED）技术，



A—IJP；B—FDM；C—SSE。

图 1 3D 打印技术示意图

Fig.1 Schematic Diagrams of 3D Printing Technologies

省去了制备载药细丝的过程，只需将药物与热熔性材料加入装置中即可。

1.2.2 SSE 技术

SSE 技术，也称为压力辅助微注射器（pressure-assisted microsyringe，PAM）打印技术，使用半流体状态的物质作为打印材料[19]。制备时将混合好的半流体材料加至打印装置中，从上方施加压力并按规定路径将材料挤出[20]，如图 1C 所示。SSE 技术的工作温度较低，打印装置可使用注射器等不耐高温的耗材，便于维护、更换，成本较低[21]。SSE 技术通常使用具有一定黏度的高分子材料溶液作为打印材料，打印成型后，与流延法一样需要将溶剂去除，但采用 SSE 技术能直接得到所需剂量的制剂，避免切割工序，降低了薄膜开裂的风险和损耗，同时减少了生产过程中的损耗，能提高产率，并且无需大型涂膜烘干设备，更灵活、便利[21—22]。

2　处方组成及关键工艺参数

2.1　药物选择

根据 3D 打印工艺的不同，适用的药物类型也不同。IJP 技术的优势在于能够快速制备需即时服用的膜剂；但单位面积薄膜的载药量有限，适用于药效较强、剂量较小的药物；并且，由于喷嘴孔径狭小，适用于溶解度良好或能制成稳定纳米混悬液的药物，如盐酸普萘洛尔、甲磺酸雷沙吉兰、胰岛素等[9]。在热喷墨打印过程中，电阻元件的温度虽然高达 300 ℃，但高温作用仅持续几毫秒，并且暴露的样品体积不到 0.5%，理论上不会对药物稳定性产生较大的影响[23]。FDM 技术在制备过程中需要长时间维持高温加热状态，适用的药物需要有较好的热稳定性，如雷米普利、阿立哌唑、双氯芬酸钠等[9]。而 SSE 技术凭借能够在常温下打印的优势，可用于打印热稳定性差的药物，如达格列净、双嘧达莫、托莫西汀等[20]。

2.2　辅料选择

2.2.1 成膜材料

成膜材料是膜剂的重要组成部分，一般为水溶性高分子材料[24]。常用的合成高分子材料包括 PVA、聚环氧乙烷（PEO）、PVP 等；半合成高分子材料包括 HPMC、羟丙纤维素（HPC）、羟乙纤维素（HEC）、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）等；天然高分子材料包括黄原胶、明胶、海藻酸钠、普鲁兰多糖等。对于 3D 打印技术来说，不同的制备方法对成膜材料有不同的要求：IJP 对成膜材料无特殊要求；FDM 一般要采用 PVA、PEO 等材料，以保证载药细丝具有较高的机械强度；SSE 则需要使用较高黏度的水溶性高分子材料。

2.2.2 增塑剂

增塑剂可降低薄膜的玻璃化转变温度（glass transition temperature，T_g），从而改善膜剂的机械性能。常用的增塑剂有甘油、PEG、丙二醇、枸橼酸三乙酯（TEC）等[11, 24]。在 IJP 工艺中，除了能用于改善薄膜的机械性能外，丙二醇、PEG 和甘油等增塑剂还被用于调节溶液黏度和表面张力。在 FDM 制备过程中添加甘油、PEG 等，可改善载药细丝的塑性并降低打印物料的 T_g 值，从而降低挤出和打印操作所需的加热温度[11]。SSE 中使用的增塑剂主要用来调节半固体物料的流动性能以及改善薄膜的机械性能。OLADEJI 等[25] 比较了不同比例的 PEG 对 FDM 打印物料的影响，观察到 PEG 质量分数为 10%、15%、20%时，其与 HPMCAS［T_g 值为（122.2±0.6）℃］混合物的 T_g 值分别降至（53.8±0.4）、（40.9±0.5）、（33.7±1.6）℃，表明 PEG 能显著降低 HPMCAS 的 T_g 值。同时也观察到，在同一辊轮转速（100 r/min）下，添加 15% PEG 能使熔融共混物被均匀挤出；较低比例（10%）的 PEG 可能会使共混物存在过度塑化和欠塑化的区域，从而导致共混物不均匀流动、挤出物出现不规则形状和结构的现象；过高比例（20%）的 PEG 则会使共混物过度塑化及刚度不足，导致其在辊轮内不停盘绕，不能持续、均匀地进入喷嘴。除上述增塑剂外，甘露醇及 Tween-80 也可作为增塑剂使用。甘露醇能增加 FDM 装置中熔融物料的流动性和塑性；而 Tween-80 能降低 FDM 技术所需的加工温度，同时也能提高载药细丝的韧性[26—27]。

2.2.3 其他辅料

膜剂中还应根据不同药物的性质选择性地添加矫味剂、抗氧剂及着色剂等辅料，以改善药物的口

味、稳定性及外观等。常用的矫味剂包括三氯蔗糖、阿司帕坦、甜菊苷和食用香精等，抗氧剂包括 2,6-二叔丁基对甲基苯酚、乙二胺四乙酸等；着色剂包括二氧化钛、三氧化二铁及其他食用色素等。

2.3 关键工艺参数

IJP 的工艺过程可分为 3 个部分：液滴形成、液滴撞击、扩散和固化。其中，液滴形成是一个复杂的过程，主要影响因素为液体黏度和表面张力 [13]。通常，液体黏度宜为 1.0 ～ 6.0 mPa·s，表面张力宜为 25 ～ 50 mN/m [28]。黏度若过高，液体难以喷射；过低又会导致产生卫星墨滴（satellite drop），可能影响药物在基材上沉积的位置，无法保证剂量均匀性。液体的表面张力应足够高，以便形成球形液滴，并防止喷嘴漏液。其他应考虑的工艺参数包括喷嘴直径、液滴间距、打印头速度以及液滴频率和速度等，这些参数可以通过调节压电驱动脉冲的幅度来控制。当使用混悬液作为打印液体时，还必须考虑固体颗粒的大小、混悬液的稳定性等因素。颗粒大小超过喷嘴直径会导致喷嘴堵塞，不稳定的混悬液也会导致剂量不均匀等问题 [13]。当液滴撞击到光滑、无孔的基材上时，液滴的铺展主要受液滴体积和接触角的影响；撞击在多孔基材上时，液滴铺展还受到流体在基材中渗透性的影响。同时，为了减少环境气流对液滴轨迹的影响，通常要使喷嘴到基材的距离在足以形成液滴的情况下最小化（一般为 2 ～ 3 mm）[13]。

挤出成型技术的工艺参数包括物料流变学特性、喷嘴直径、移动速度和挤出速度等。其中，物料的流变学特性受到物料黏度、喷嘴直径、压降、进料速率以及物料的热特性（例如比热容、导热率、密度和 T_g）的影响。FDM 需要加热聚合物载体材料至 T_g 或熔点以上，如常用的 PVA 需加热至 200 ℃左右，此时的物料黏度约为 1 000 Pa·s，在施加剪切力的情况下黏度会更低 [13]，这些现象提示通过调整 FDM 的加热温度和剪切力可使打印物料获得适当的流变学特性。SSE 通常要将高分子材料制成水凝胶，通过控制水凝胶浓度就可调整打印物料的黏度，使之具有适当的流变学特性 [11]。喷嘴直径主要影响打印精度和样品表面的细腻度：喷嘴直径越小，则打印样品的精度越高、样品表面越细腻。然而，减小喷嘴直径不仅会增加打印时间，还会增加进料压力。例如，WANG 等 [29] 报道过大的进料压力会导致 3D 打印设备超负荷运转，造成机器的磨损。当喷嘴直径为 2.0 mm 时，打印得到的终产品分辨率和表面质量都较好；喷嘴直径为 0.8 和 1.5 mm 时，会出现不连续沉积现象。喷嘴移动速度和材料挤出速度也是影响打印精度的关键因素。YANG 等 [30] 观察到这 2 个影响因素之间存在一定的联系：如果喷嘴移动速度慢于材料挤出速度，会导致浆料堆积；当喷嘴移动速度快于材料挤出速度时，会导致断丝；如果能将喷嘴移动速度和材料挤出速度控制在合适的范围内，则能挤出得到平滑的直线。这些工艺参数需要根据不同物料的特性进行优化，使物料被精确地挤出、沉积，确保各层之间能有效结合，从而获得具有较优结构强度的产品 [13]。

3 3D 打印技术在膜剂中的应用

3D 打印技术在膜剂中的应用优势在于：能将单位剂量的药物制造成复杂的结构和形状；可省去裁膜等步骤，减少材料的浪费；能制造复方制剂和个性化剂量的药品，实现按需给药等 [31]。

3.1 制备口腔速溶膜

目前国内外上市的膜剂品种以口溶膜（orodispersibe films，ODF）为主，主要采用亲水性高分子材料为载体，不用水送服即可在口腔内快速溶化，能提升儿童、老人及吞咽困难患者用药的依从性 [2, 32]。BUANZ 等 [23] 通过改造商用喷墨打印机墨盒，用硫酸沙丁胺醇溶液代替墨水，以 IJP 技术将药物打印到马铃薯淀粉薄膜上。结果表明，载药薄膜与空白薄膜在含蒸馏水 2 mL 的培养皿中的溶化时间均约为 10 s。BUANZ 等 [23, 33] 进一步研究表明，以 IJP 技术制备的硫酸沙丁胺醇 ODF 与盐酸可乐定 ODF 的机械性能均与空白薄膜相似，这是药物溶液只是单纯在空白薄膜的表面凝固所致。而采用流延法制备时，药物与高分子材料混合形成了分散体，就会增加所得薄膜的脆性；盐酸可乐定的 IJP 薄膜和流延薄膜溶出曲线的差异因子（f_1）与相似因

子（f_2）分别为 1.25 和 64.7，可以认为二者溶出特性相似，但含药 IJP 薄膜的机械性能优于流延薄膜。TAM 等 [34] 以 HPMC 为成膜材料，将基于 IJP 改良的压电微点胶（piezoelectric microdispensing）系统用于对乙酰氨基酚 ODF 的制备，该过程不使用空白薄膜基材，能精确分配高黏度液滴。结果表明，改良 IJP 薄膜与流延薄膜均具有光滑的表面；溶化时间分别为（29.0±3.6）和（30.0±3.6）s；拉伸强度分别为（60.39±7.43）和（53.27±2.19）N/mm^2；但伸长率具有统计学差异（P<0.05），分别为（2.50±0.47）%和（7.00±1.51）%，这可能是 2 种方法制备的薄膜厚度均匀性有差异导致的。该系统能摆脱 IJP 技术对于溶液黏度和表面张力的严格限制，为 ODF 的制备提供了新方式。

JAMRÓZ 等 [35] 首次将 FDM 技术应用于 ODF 的制备，所得阿立哌唑 ODF 的机械性能与流延法制备的薄膜相近，溶化时间为（43.00±1.00）s；流延薄膜的厚度约是 FDM 薄膜的 1/2，但溶化时间仅缩短 5 s。此外，药物在 ODF 中以无定型的形式存在，溶出速度加快，15 min 时 FDM 薄膜的溶出率超过 95%，而流延薄膜仅 75%。该研究表明，FDM 适用于制备 ODF。EHTEZAZI 等 [36] 报道 FDM 技术在制备具有一定机械强度的载药细丝时要使用大量高分子聚合物，会相对延长溶化时间，所得薄膜的平均溶化时间为 42.2 ～ 150.0 s；但制备的网状膜溶化时间短（单层膜为 42 s，双层膜为 48 s），原因是网状膜中存在大量孔隙，如图 2 所示。FDM 需要使用预先以热熔挤出技术制备的载药细丝，这些细丝的机械性能等质量属性需要被重点考量，增加了工艺复杂性，故 MED 技术在膜剂制备中可能更具应用前景。MED 能相对减少高分子材料的占比，使制备的 ODF 既具有良好的机械性能，又有较好的溶化及溶出性能。

研究人员又尝试将 SSE 技术用于打印 ODF，以解决热不稳定药物在 FDM 打印过程中发生降解的问题。GERMINI 等 [22] 比较了 SSE 打印与流延法制备的吲哚美辛 ODF。结果显示，SSE 打印薄膜与流延薄膜的外观相似，但 SSE 打印所得薄膜的各项性能变异性更小、载药量更高，仅溶出速率（3 ～ 5 min 可完全溶出）略慢于流延薄膜（2 ～ 3 min 可完全溶出）。由此可见，SSE 技术可以为 ODF 的制备提供更便捷、灵活的方式，为处方研究、临床定制剂量等提供便利，是一种具有使用前景的膜剂制备方法。

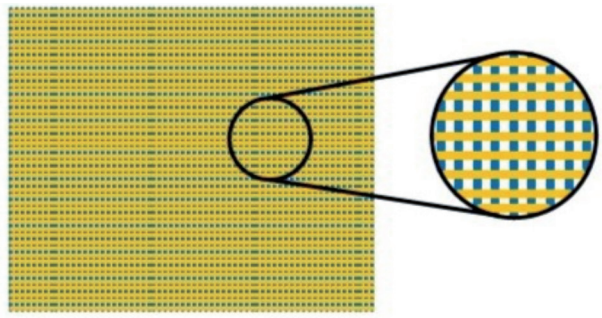


图 2　采用 FDM 技术制备的网状 ODF 示意图

Fig.2　Schematic Diagram of ODF with Reticular Structure Prepared by FDM Technology

3.2　口腔黏膜给药

3D 打印也可用于经口腔黏膜给药的口颊膜和舌下膜的制备。ABDELLA 等 [37] 通过 PAM 打印技术制备了雌二醇双层口颊膜，并使用 Franz 扩散池法评估该膜的离体渗透效果。结果表明，3D 打印的口颊膜中药物的透黏膜速率比普通薄膜快，60 min 内可透过（90±2）%的药物，而普通膜仅透过约 35%，这可能与 PAM 打印产品具有多孔结构有关。3D 打印所得的薄膜还可促进生物大分子的透口腔黏膜吸收。ERZENGIN 等 [38] 将赖脯胰岛素、PEG 和海藻酸钠混合后通过 SSE 技术制备了复合支架，将其舌下给予 1 型糖尿病大鼠。结果显示，该支架能在 6 s 内完全崩解，并在 30 s 内完全释放赖脯胰岛素，产生的降血糖作用可维持 12 h。舌下给予市售胰岛素产品和该支架的 c_{max} 为 14.0 和 20.4 μIU/mL，t_{max} 均为 2 h，AUC 为（6.83±2.2）和（37.41±5.9）μIU·h·mL^{-1}，生物利用度为（15.11±1.7）%和（82.77±7.3）%。该结果表明，3D 打印能大幅提高胰岛素经口腔黏膜给药的生物利用度，为开发黏膜渗透性差药物的口腔黏膜给药制剂提供了研究新方向。

3.3 复方膜剂

心血管疾病、恶性肿瘤等患者常需要同时服用多种药物，而每种药物通常都以单独剂型给药，若能制成复方制剂，可有效提高患者依从性，减少发生用药错误的风险[39]。

ALOMARI 等[40]通过热喷墨打印技术将碘塞罗宁钠和左旋甲状腺钠打印在同一 HPMC 薄膜上，制备了治疗甲状腺功能衰退的复方 ODF。制备过程中，2 种药物溶液被分装在单独的墨盒中，可分别修改剂量，以保证能打印得到多种剂量组合的复方 ODF。也有报道将多种打印方式相结合来制备复方膜剂。例如 ELEFTHERIADIS 等[41]将 FDM 与 IJP 结合，通过 FDM 打印了含酮洛芬的 HPMC 薄膜，再通过 IJP 将盐酸利多卡因打印在同一薄膜上。盐酸利多卡因在高温下会发生降解[42]，不适宜采用 FDM 技术。而上述方法能解决热稳定性相差较大的药物无法一起打印的问题，使打印物料的选择更灵活。

同时，已有研究[37,43]通过 3D 打印制备多层薄膜。ZHENG 等[18]基于 CAD 模型，采用 MED 技术进行精确逐层沉积，生产出具有所需内部几何结构的组件，从而制造出具有精确设计结构的多组分片剂。这为制备多层复方膜剂提供了思路，即可以通过每层打印不同的活性成分来实现药物的物理隔离，避免发生药物相容性的问题。在设计多层膜时还可以让不同的药物具有不同的溶出速率，降低药物相互作用及重复用药引起不良反应的风险，为患者提供了更便利、安全的服药方式。

3.4 个性化给药

采用 3D 打印技术制备膜剂在个性化给药方面具有一定的应用前景。例如可通过设定薄膜尺寸来控制含药量，个性化定制剂量[44—45]。针对不同类型的患者，例如儿科患者，可通过 3D 打印技术制备具有不同形状和图案的薄膜，并根据体质量等因素调整剂量，将儿科患者因用药剂量不准确而产生不良反应的风险降到最低，从而提高儿科患者服药的依从性和安全性[46—48]；也可根据患者病情随时调整用药剂量，按照患者需求制备药物，使给药方案更精细化。对于治疗指数较窄的药物，剂量稍有改变，药理作用即有明显改变，例如华法林，服用过量易引起出血等不良反应，需要定制准确剂量的个性化药物。SJÖHOLM 等[49]通过 SSE 技术制备了体积分别为 25、50、100 和 200 mm^3，目标剂量分别为 1、2、4 和 8 mg 的华法林 ODF，含药量分别为(0.9±0.0)、(1.8±0.1)、(3.8±0.1) 和 (7.4±0.1)mg。该系列产品的设计尺寸和药物含量之间有良好的线性关系 (R^2=0.999 6)，显示出能通过调整打印体积来精准控制剂量的特性，实现按需生产。

3.5 其他应用

3D 打印还能避免使用多种成膜材料时物料难以混溶的问题，例如普鲁兰多糖与 HPMC 等成膜材料无法实现共混。ELBADAWI 等[50]采用双挤出式 PAM 技术，以咖啡因为模型药物制备薄膜。通过将 HPMC 作为辅助成膜材料，与普鲁兰多糖以并排或分层的形式设计复合薄膜的结构，以改善普鲁兰多糖薄膜的机械性能。所得复合膜的溶化时间介于 HPMC 膜与普鲁兰多糖膜之间，纵向打印所得复合膜的平均极限拉伸强度由 8.90 MPa 增加到 14.50 MPa，平均弹性模量从 1.17 GPa 增加到 1.56 GPa，平均断裂伸长率也从 1.48%增加到 1.77%。

4 总结与展望

3D 打印技术发展迅速，在制药领域具有较高的发展潜力，但目前仍处于起步阶段，较低的打印效率是限制其在药品生产中广泛应用的重要原因。打印药品安全性和有效性的验证以及不同品牌软件、设备和耗材的兼容性等依然是亟待解决的问题，相关的指导原则、政策法规和监管体系尚待建立和完善。FDA 于 2017 年 12 月发布了《增材制造医疗器械技术考量指南》，强调了由于增材制造方法的可变性，不同技术之间的工艺参数不尽相同，不可能为所有的 3D 打印方法提供通用的指南[51]。NMPA 也于 2019 年 10 月发布了《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》，其中提出了从软件、设备、原材料及产品质量控制到工艺验证等多方面的要求[52]。3D 打印技术应用于膜剂的探索更是任重道

远，在原辅料的选择、工艺和打印参数的设置及质量控制项目等方面还需继续研究。

目前 3D 打印技术的应用仍局限在实验室规模膜剂的制备中，不过随着软硬件功能的进步及新辅料的开发，3D 打印制备的膜剂将具有更良好的外观及性能，未来可能会在医院和药房为患者提供定制化产品，实现按需制药，提高儿科、老年、精神疾病等特殊患者用药的依从性和安全性，从而提高疗效。逐步完善、不断成熟的 3D 打印技术有望为膜剂的生产提供更智能化、连续化的方式，为实现按需制造及智能化转型提供技术支撑。

参考文献：

[1] 陈　芳，夏怡然，张惠平，等. 流延法制备口溶膜剂及其质量评价 [J]. 中国医药工业杂志，2013, **44**(9): 938-942.

[2] 陈　立，陈　芳. 膜剂的研究和应用进展 [J]. 中国医药工业杂志，2018, **49**(5): 557-564.

[3] CILURZO F, MUSAZZI U M, FRANZÉ S, *et al*. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(2): 251-259.

[4] JACOB S, NAIR A B, PATEL V, *et al*. 3D printing technologies: recent development and emerging applications in various drug delivery systems [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(6): 220.

[5] 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.

[6] 中国知识产权报. 3D 打印：从专利角度探寻技术发展概 况 [EB/OL]. (2018-08-10) [2023-07-13]. http://ip. people. com. cn/n1/2018/0810/c179663-30221092. html.

[7] 博药 / 红辣椒. 连续制造工艺新技术——3D 打印技术颠覆制药行业发展（二）[EB/OL]. (2022-06-27) [2023-07-13]. https://news. yaozh. com/archive/37026.

[8] 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.

[9] BÁCSKAY I, UJHELYI Z, FEHÉR P, *et al*. The evolution of the 3D-printed drug delivery systems: a review [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(7): 1312.

[10] EHTEZAZI T, ALGELLAY M, HARDY A. Next steps in 3D printing of fast dissolving oral films for commercial production [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2020, **14**(1): 5-20.

[11] 张　珂，郑道一，李安然，等. 3D 打印挤出成型技术的药学研究进展 [J]. 药学学报，2023, **58**(9): 2640-2655.

[12] GUPTA M S, KUMAR T P, DAVIDSON R, *et al*. Printing methods in the production of orodispersible films [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(3): 129.

[13] PRASAD L K, SMYTH H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(7): 1019-1031.

[14] URSAN I D, CHIU L, PIERCE A. Three-dimensional drug printing: a structured review [J]. *J Am Pharm Assoc* (*2003*), 2013, **53**(2): 136-144.

[15] BALDINI G, ALBINI A, MAIOLINO P, *et al*. An atlas for the inkjet printing of large-area tactile sensors [J]. *Sensors* (Basel), 2022, **22**(6): 2332.

[16] VAZ V M, KUMAR L. 3D printing as a promising tool in personalized medicine [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(1): 49.

[17] WANG S, CHEN X, HAN X, *et al*. A review of 3D printing technology in pharmaceutics: technology and applications, now and future [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 416.

[18] ZHENG Y, DENG F, 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.

[19] EL AITA I, RAHMAN J, BREITKREUTZ J, *et al*. 3D-Printing with precise layer-wise dose adjustments for paediatric use via pressure-assisted microsyringe printing [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **157**: 59-65.

[20] ABDELLA S, YOUSSEF S H, AFINJUOMO F, *et al*. 3D printing of thermo-sensitive drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1524.

[21] YAN T T, LV Z F, TIAN P, *et al*. Semi-solid extrusion 3D printing ODFs: an individual drug delivery system for small scale pharmacy [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, **46**(4): 531-538.

[22] GERMINI G, PELTONEN L. 3D printing of drug nanocrystals for film formulations [J]. *Molecules*, 2021, **26**(13): 3941.

[23] BUANZ A B, SAUNDERS M H, BASIT A W, *et al*.

Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing [J]. *Pharm Res*, 2011, **28**(10): 2386-2392.

[24] 任连杰, 刘 涓, 马骏威, 等. 口腔膜剂的研发与评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(19): 3696-3702.

[25] OLADEJI S, MOHYLYUK V, JONES D S, *et al*. 3D printing of pharmaceutical oral solid dosage forms by fused deposition: the enhancement of printability using plasticised HPMCAS [J]. *Int J Pharm*, 2022, **616**: 121553.

[26] ALHIJJAJ M, BELTON P, QI S. An investigation into the use of polymer blends to improve the printability of and regulate drug release from pharmaceutical solid dispersions prepared via fused deposition modeling (FDM) 3D printing [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, **108**: 111-125.

[27] GIOUMOUXOUZIS C I, TZIMTZIMIS E, KATSAMENIS O L, *et al*. Fabrication of an osmotic 3D printed solid dosage form for controlled release of active pharmaceutical ingredients [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **143**: 105176.

[28] ALOMARI M, MOHAMED F H, BASIT A W, *et al*. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(2): 568-577.

[29] WANG L, ZHANG M, BHANDARI B, *et al*. Investigation on fish surimi gel as promising food material for 3D printing [J]. *J Food Eng*, 2018, **220**: 101-108.

[30] YANG F, ZHANG M, BHANDARI B, *et al*. Investigation on lemon juice gel as food material for 3D printing and optimization of printing parameters [J]. *LWT*, 2018, **87**: 67-76.

[31] ANNAJI M, RAMESH S, POUDEL I, *et al*. Application of extrusion-based 3D printed dosage forms in the treatment of chronic diseases [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(12): 3551-3568.

[32] SCARPA M, STEGEMANN S, HSIAO W K, *et al*. Orodispersible films: towards drug delivery in special populations [J]. *Int J Pharm*, 2017, **523**(1): 327-335.

[33] BUANZ A B M, BELAUNDE C C, SOUTARI N, *et al*. Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: effect on mechanical properties and physical stability [J]. *Int J Pharm*, 2015, **494**(2): 611-618.

[34] TAM C H, ALEXANDER M, BELTON P, *et al*. Drop-on-demand printing of personalised orodispersible films fabricated by precision micro-dispensing [J]. *Int J Pharm*, 2021, **610**: 121279.

[35] JAMRÓZ W, KUREK M, ŁYSZCZARZ E, *et al*. 3D printed orodispersible films with aripiprazole [J]. *Int J Pharm*, 2017, **533**(2): 413-420.

[36] 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**(4): 1076-1085.

[37] ABDELLA S, AFINJUOMO F, SONG Y, *et al*. 3D printed bilayer mucoadhesive buccal film of estradiol: impact of design on film properties, release kinetics and predicted *in vivo* performance [J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122324.

[38] ERZENGIN S, GULER E, ESER E, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of 3D printed sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds for sublingual delivery of insulin: preparation, characterization, and pharmacokinetics [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, **204**: 429-440.

[39] KHALED S A, BURLEY J C, ALEXANDER M R, *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.

[40] ALOMARI M, VUDDANDA P R, TRENFIELD S J, *et al*. Printing T_3 and T_4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism [J]. *Int J Pharm*, 2018, **549**(1/2): 363-369.

[41] ELEFTHERIADIS G K, MONOU P K, BOUROPOULOS N, *et al*. Fabrication of mucoadhesive buccal films for local administration of ketoprofen and lidocaine hydrochloride by combining fused deposition modeling and inkjet printing [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(9): 2757-2766.

[42] 苏 华, 王银娟, 贾 佳, 等. 盐酸利多卡因凝胶 - 口服液的研制及质量控制 [J]. 中国药业, 2010, **19**(13): 48-50.

[43] ELBL J, VESELÝ M, BLAHÁČKOVÁ D, *et al*. Development of 3D printed multi-layered orodispersible films with porous structure applicable as a substrate for inkjet printing [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 714.

[44] ELBL J, GAJDZIOK J, KOLARCZYK J. 3D printing of multilayered orodispersible films with in-process drying [J]. *Int J Pharm*, 2020, **575**: 118883.

[45] TIAN Y, ORLU M, WOERDENBAG H J, *et al*. Oromucosal films: from patient centricity to production by printing techniques [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, **16**(9): 981-993.

[46] DUMPA N, BUTREDDY A, WANG H, *et al*. 3D printing in personalized drug delivery: an overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling [J]. *Int J*

Pharm, 2021, **600**: 120501.

[47] LOPEZ F L, ERNEST T B, TULEU C, *et al*. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(11): 1727-1740.

[48] HANNING S M, LOPEZ F L, WONG I C, *et al*. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: similarities and differences [J]. *Int J Pharm*, 2016, **512**(2): 355-359.

[49] SJÖHOLM E, SANDLER N. Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films [J]. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 117-123.

[50] ELBADAWI M, NIKJOO D, GUSTAFSSON T, *et al*. Pressure-assisted microsyringe 3D printing of oral films based on pullulan and hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Int J Pharm*, 2021, **595**: 120197.

[51] 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.

[52] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则的通告 (2019 年第 70 号)[EB/OL]. (2019-10-15)[2023-07-13]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20191015164601944.html.

