

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.001

3D 打印技术在心血管药物制剂中的应用研究进展

杨梦汝^{1,2}, 宋 丽², 龙 璇², 崔 蔚², 曾庆源^{1,2△}

(1. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉大学附属同仁医院·武汉市第三医院, 湖北 武汉 430074)

摘要:目的 综述 3D 打印技术在心血管药物制剂制备中的应用研究。方法 汇总应用广泛的 3 种 3D 打印方式, 并对该技术在心血管药物制剂制备领域中的应用进行分析。结果与结论 3D 打印作为制药领域应用的新兴制造技术, 可有效促进心血管药物制剂的发展。通过多学科交叉融合, 加速 3D 打印技术在制药行业的普及应用, 对于临床个体化给药治疗具有重大意义。

关键词: 3D 打印技术; 心血管药物制剂; 研究进展; 应用现状

中图分类号: R943; R972

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)05-0001-04

Research Progress of Application of 3D Printing Technology in Cardiovascular Pharmaceutical Preparations

YANG Mengru^{1,2}, SONG Li², LONG Xuan², CUI Wei², ZENG Qingyuan^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China 430065; 2. Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei, China 430074)

Abstract: Objective To review the application of 3D printing technology in cardiovascular pharmaceutical preparations. **Methods** Three widely used 3D printing methods were summarized and the application of this technology in cardiovascular pharmaceutical preparations was analyzed. **Results and Conclusion** As a new manufacturing technology in the pharmaceutical field, 3D printing can effectively promote the development of cardiovascular pharmaceutical preparations. Accelerating the popularization and application of 3D printing technology in the pharmaceutical industry through multi-disciplinary interdisciplinary integration is of great significance for clinical individualized drug administration.

Key words: 3D printing technology; cardiovascular pharmaceutical preparations; research progress; application status

3D 打印技术(3DP)又称三维打印,即快速成型技术、增材制造技术或固体自由成型技术^[1-2],为一种基于三维数字模型,根据离散、堆积成型的原理,采用“逐层打印,层层叠加”的形式将材料结合起来的工艺。该技术融合了计算机辅助设计、数控技术、新材料技术等当代高新技术,具有成型速度快、高度柔性、绿色省材和重复性好等特点^[3]。在制药领域中,3D 打印可实现药物精准释放、药物剂量可控及多药分布等目的^[4],突破了传统制药工艺的局限,在个性化用药、制备复方制剂等方面的应用发展迅速。美国食品药品监督管理局(FDA)于 2015 年批准世界首例 3D 打印技术制备的左乙拉西坦(levetiracetam)上市,此速溶片可在 5 s 内迅速崩解,临床用于治疗老人或儿童的癫痫发作^[5],这为临床创新和制备高端制剂提供了依据。近年来,3D 打印技术被越来越多地应用于心血管药物的制备,在此总结了 3 种 3D 药物打印技术的原理、特点及其在心血管药物制剂中应用的研究进展,为 3D 打印技术在制药领域的发展提供新的方向和思路。

1 常用的 3 种 3D 打印技术

1.1 粉末层喷头打印(PP)

PP 为一种非撞击、点阵式打印技术^[6],由打印喷头、铺粉辊、步进电机和操作台等构成,工作原理见图 1^[7]。铺粉辊将粉末平铺于操作台或上一层已固化的粉末层中,打印喷头程序控制喷出粘结剂与粉末进行粘结,操作台下移,并如此循环,直至制备出三维产品。PP 在室温条件下即可完成,且可供选择的材料多,与传统制药工艺相比,较易生成多孔结构,在药物可控释放方面具有一定优势^[8],缺点是大量浪费粉末,药物分辨率降低。2005 年至 2007 年,余灯广等^[9-10]分别以不同模型药物,研究出了基于胃漂浮缓释给药系统、材料梯度控释给药系统及零级控释给药系统的 3D 打印产品。其中,2007 年该团队以豆腐果苷为模型药物^[11],应用 LTY-200 型打印机制备出了具有局部差异的口腔速崩片,利用中间含粉末区的结构加快崩解速率和崩解时限,增加药物溶出速率,较好地解决了药物难溶于水、起效慢等问题,更好地发挥止痛、镇静催眠作用,改善和调

第一作者:杨梦汝,女,在读硕士研究生,研究方向为药物新剂型与新制剂、新技术,(电话)027-82243432(电子信箱)675337174@qq.com。

△通信作者:曾庆源,男,副主任药师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为临床药学、药物新制剂,(电话)027-87801006(电子信箱)zqy_dl@aliyun.com。

节记忆力与思维力。2014年, WU等^[12]利用PP制备了异烟肼植入片, 以无毒性聚乳酸(PLLA)为缓释材料, 可在结核病灶部位有序、稳定释药, 从而降低抗结核药物的不良反应, 对于改善骨结核的治疗具有积极作用, 同时也改善了因患者不规律服药而导致的耐药性。

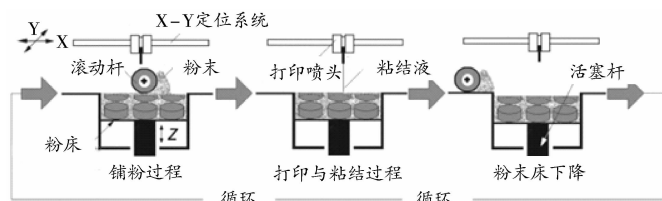


图1 粉末层喷头打印工作原理

1.2 熔融沉积成型打印(FDM)

FDM技术是一种新颖的多功能制造技术, 原理是将载药高分子材料熔化并由微细热熔喷嘴喷出, 在计算机软件控制下按设计参数沉积在操作台或已固化材料上, 逐渐形成有特定轮廓的3D药物, 操作过程见图2^[13]。FDM技术具有低成本、药物均匀度高、操作简单和机械性能优良等优势, 但其局限于热塑性聚合物, 对于所有热处理或需要热处理的药物, 其稳定性不佳, 精度较低。2015年, JUSTYNA等^[14]以泼尼松龙为模型药物制备缓释片, 将高分子材料聚乙烯醇(PVA)浸泡在泼尼松龙的甲醇溶液中充分载药, 再通过打印参数(包括工艺参数和剂型参数)制备得6种规格的片剂, 采用流通池法测定药物体外溶出含量; 研究证明, 规格为2, 3, 4, 5, 7.5, 10 mg的片剂, 药物累积释放达80%以上的时间需12~18 h, 大部分以溶蚀机制进行释放, 载药量越高, 片剂填充百分比越大, 药物构造紧密, 片剂的溶蚀及扩散变慢, 故药物的溶出逐渐降低。2015年, GOYANES等^[15]以PVA为熔融载体, 以对乙酰氨基酚为活性成分制备5种3D打印模型: 金字塔形、环形、圆柱形、球形和立方体形, 测定不同外形药物体外溶出量, 结果药物溶出速率与制剂形状、表面积与体积比等因素有关, 故可通过外部形状的差异调节和控制药物的释放和溶出度, 同时也能影响药物在人体内的转运情况。2017年, KEMPIN等^[16]通过荧光标记奎宁作为模型药物, 通过FDM技术制成空心圆柱体植入剂, 评价了不同聚合物(丙烯酸树脂、聚己内酯、聚乳酸、乙基纤维素)载药释放行为, 在pH 7.4的磷酸盐缓冲溶液(PBS)中测定药物释放情况, 结果差异显著, 说明可通过调节不同熔融材料改变药物释放特征, 也为今后应用该模型打印植入剂的研究提供了新方向。

1.3 压力挤出成型打印(EXT)

EXT起初多用于软组织支架的制备, 因其打印环境温和、打印速度较快, 逐渐应用到药物制剂领域。其原理是原辅料粉末和黏合剂混合均匀后制成半固体(凝胶或

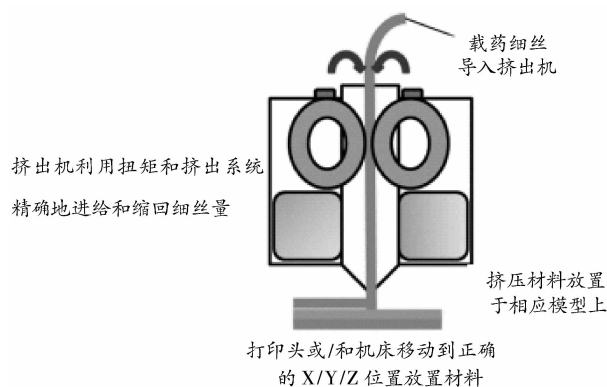


图2 熔融沉积成型打印操作过程

糊剂), 通过程序控制挤出于操作台上, 最终获得3D打印药片, 详见图3^[17]。EXT在常温下即可完成, 载药量较高(达90%), 在单个片剂中可实现多种释放模式, 但制备出的药物硬度低、脆碎度高, 打印分辨率受喷嘴尺寸限制, 半固体通过喷嘴的流动状态亦难以控制^[7]。2014年, KHALED等^[18]以愈创甘油醚为模型药物, 利用双喷头挤出成型技术制备速释缓释双层片, 速释层为愈创甘油醚、羟丙甲基纤维素2910、羟乙基淀粉钠和微晶纤维素, 缓释层为愈创甘油醚、羟丙甲基纤维素2208和卡波姆, 通过研究不同含量的缓释材料观察片剂脆碎度和硬度的变化, 且在pH 6.8 PBS中呈现不同溶出情况, 而速释层体外溶出无显著差异。2018年, LI等^[19]以羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M)和羟丙基甲基纤维素(HPMC E15)为亲水基质, 微晶纤维素(MCC PH101)为挤出成型剂, 通过测定机械性能, 含量均匀性和质量变化进行3D打印胃漂浮片剂的体外评估。

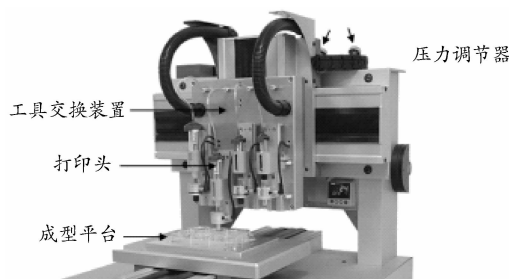


图3 压力挤出成型打印仪器

2 3D打印技术在心血管药物制剂中的应用

2.1 我国心血管疾病(CVD)及其危险因素流行病学现状

据《中国心血管病报告2017》^[20]显示, 中国CVD患病率和死亡率仍处在上升期; 估算CVD现患人数2.9亿, 其中患病人数位居前3位的为高血压(约2.7亿), 脑卒中(约1300万)和冠心病(约1100万), CVD死亡比例居居民疾病死亡首位; 作为导致心血管疾病的一些危险因素, 如高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病、大气污染等也呈增长趋势, 其中高血压是心血管疾病最关键和重要的危

险因素。《中国高血压防治指南 2010》中指出^[21],我国每 10 名成年人中就有 2 名患有高血压,且其知晓率、治疗率及控制率总体水平均较低。此外,我国成人血脂异常总体患病率达 40.40%,较 2002 年大幅升高^[22]。同时,《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中提到^[23],2007 年至 2008 年我国一些地区展开的糖尿病流行病学调查研究显示,20 岁以上的人群中糖尿病患病率为 9.7%,且我国糖尿病的患病率呈增长趋势。《中国心血管病报告 2015》^[24]中首次关注了大气污染问题,研究表明,PM_{2.5} 与 CVD 密切相关。

可见,我国 CVD 情况日渐严重,随着患病率和死亡率的增加,人口老龄化趋势的逐渐增长,CVD 在一定程度上已成为严峻的社会问题,防治工作刻不容缓。考虑我国 CVD 流行病学特点和现状,将 3D 打印技术应用于心血管药物制剂领域,不仅能解决传统心血管药物制剂存在的问题,而且制作工艺简单、操作灵活,可实现个体化精准用药,达到最佳防治效果。

2.2 3D 打印技术在心血管药物制剂应用的实现

2.2.1 心血管单方制剂

2017 年,LI 等^[25]利用 FDM 技术以 PVA 为载药熔丝,选择用于治疗糖尿病的格列吡嗪作为模型药物。该片剂采用双室设计,每个隔室包含不同含量的格列吡嗪,通过合理安排药物在隔室中的浓度分布,设计控制药物释放或延迟药物释放的行为,发现释放曲线符合 Korsmeyer-Peppas 释放动力学。同年,GIOUMOUXOUZIS 等^[26]以水溶性聚合物 PVA、甘露醇和氢氯噻嗪(HCTZ)为模型药物,通过 FDM 技术打印出三室空心圆柱剂型的内部部分,外部部分由不溶于水的聚乳酸(PLA)组成,通过差示扫描量热法(DSC)、X 射线衍射(XRD)和热重分析(TGA)方法研究所产生的制剂,溶出度研究结果表明,HCTZ 呈现出零级动力学。

2.2.2 心血管复方制剂

2015 年,KHALED 等^[18]采用压力挤出成型打印技术制备出具有 3 种活性成分(硝苯地平、卡托普利和格列吡嗪)的复方制剂,可治疗伴有高血压和糖尿病的患者,其中格列吡嗪和硝苯地平分别以溶蚀和扩散的方式释药,呈现为一级释放动力学,而卡托普利则以渗透泵的原理呈现零级释放动力学。同年,该课题组在原有基础上进行相应改进,制备出含有 5 种主药的心血管复方制剂(Polypill)^[17],且具有缓释、控释 2 种释药方式,经 X 射线衍射和傅立叶红外光谱试验证明,药物与所选用辅料之间无显著相互作用。速释层阿司匹林与氢氯噻嗪 30 min 内溶出率约为 90%,同时缓释层阿替洛尔、普伐他汀和雷米普利可于 12 h 持续释放,使同一制剂多种药物分别实现预期疗效,很大程度上提高了患者的顺应

性,通过个性化用药以适应特定患者的需求。

3 展望

3D 打印技术在心血管药物制剂领域中的应用,是对传统制剂的发展和创新,可与传统制药方式相辅相成、互为补充。有研究表明,通过 3D 打印技术设定不同制剂外形和内部构造,可制备出拥有多种释放方式的药物;3D 打印技术灵活性好,生产工艺过程简单,对操作环境要求较低,临床药师可通过患者的性别、年龄、种族等基本资料制订最适合患者的给药剂量与形式,然后利用 3D 打印技术制备个体化制剂(见图 4)^[18],与传统制剂相比,其配伍比例和给药剂量的精准性更高。

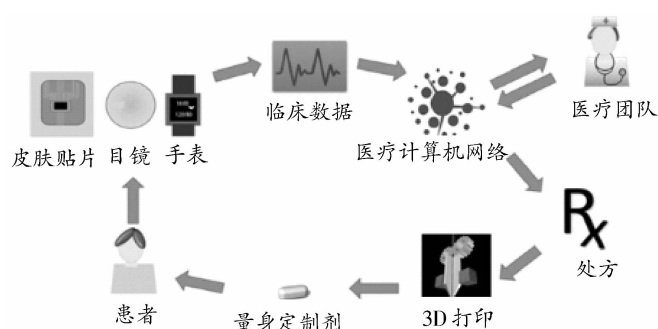


图 4 以患者为中心的个体化治疗 3D 打印技术

现阶段,关于 3D 打印技术用于心血管药物制剂的研究较少,尚处于起步阶段。而 CVD 作为一种复杂疾病,大多为多种因素共同造成,致病机制较复杂,传统的单一药物难以做到有效预防、控制及治疗。因此,多靶点治疗 CVD 逐渐成为关键因素,心血管复方制剂(polypill)应运而生。Polypill 首次由 WALD 等^[27]提出,系指在 1 粒药丸中混合多种药物(多类药物合一的制剂),认为通过服用这种“多效药丸”将大大降低人群心血管事件发生率和病死率^[27-28];由于传统给药方案复杂,药物疗效达不到预期效果,浪费时间和精力,Polypill 携带方便,可大大提高患者的依从性;较传统单一的给药模式,患者服用 Polypill 后,疗效提高。目前,市售剂型及在研 Polypill 均采用传统制剂技术^[29],因其工艺复杂烦琐,故制作复杂剂型难以实现规模化工业生产,且外形单一,需要设备仪器种类多,成本较高且耗时。利用 3D 打印技术制备 Polypill,操作、制备工艺简单,重复性高,能与不同类型和性质的辅料结合,可得到由简单到复杂、特定外形或复杂内部构造的指定释药高端制剂,且运行费用低,适合偏远地区或医疗水平尚不发达的国家研究医疗制剂;成型速度快,可突破传统制剂技术的局限,真正实现个体化精准用药,为临床个体化治疗提供更好的选择。

4 结语

自 20 世纪 90 年代中期,美国麻省理工学院成功发

明了基于粉末黏合原理快速成型技术后,3D 打印技术历经 30 年的发展,在建筑、医学、物理学、化学、材料科学和生命科学等领域受到了广泛关注和青睐。3D 打印技术在药学领域的广泛应用,逐渐改变了传统制剂的制备模式,真正体现了从概念设计向个性化药物打印的过渡。虽然现阶段 3D 打印技术在药学领域有了较多的研究进展,但其在治疗 CVD 的领域,相关制剂研究少且尚未完备,采用 3D 打印技术制备的上市药物到目前为止仅有美国的左乙拉西坦速溶片,制剂的剂型也较单一,大多为片剂,故要将 3D 打印技术在 CVD 药物制剂领域中达到广泛应用,仍需面对诸多挑战。

参考文献:

- [1] 王学成,伍振峰,臧振中,等. 3D 打印技术及其在中药固体制剂中的应用展望[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(8): 1093 – 1098.
- [2] 王 雪,张 灿,平其能. 3D 打印技术在药物高端制剂中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(2): 140 – 147.
- [3] 范凯燕,杨 帆,林启凤,等. 3D 打印在中药制剂研究中的应用[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(5): 688 – 691.
- [4] 贾丹阳,李琦君,孙忠逸,等. 三维打印模型技术在制药领域中的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(2): 135 – 141.
- [5] RAZELLE K, DAVID J. Spritam – a new formulation of levetiracetam for epilepsy[J]. Med Lett Drugs Ther, 2016, 58(1497): 78 – 79.
- [6] 肖云芳,王 博,林 蓉. 3D 打印的个性化药物研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(2): 89 – 95.
- [7] YU D, SHEN X, BRANFORD – WHITE C, et al. Novel oral fast – disintegrating drug delivery devices with predefined inner structure fabricated by Three – Dimensional Printing[J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2009, 61(3): 323 – 329.
- [8] ALHNAN MA, OKWUOSA TC, SADIA M, et al. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges[J]. Pharmaceutical Research, 2016, 33(8): 1817 – 1832.
- [9] 余灯广,刘 洁,杨 勇,等. 三维打印成型技术制备药物梯度控释给药系统研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(14): 1080 – 1083.
- [10] 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.
- [11] 余灯广,杨祥良,王运赣,等. 三维打印技术制备控释药片工艺研究[J]. 中成药, 2007, 29(5): 679 – 683.
- [12] WU G, WU W, ZHENG Q, et al. Experimental study of PLLA/INH slow release implant fabricated by three dimensional printing technique and drug release characteristics in vitro[J]. Biomed Eng Online, 2014, 13(1): 97 – 108.
- [13] PIETRZAK K, ISREB A, ALHNAN MA. A Flexible – Dose Dispenser for Immediate and Extended Release 3D Printed Tablets[J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 2015, 96: 380 – 387.
- [14] JUSTYNA S, KATARZYNA P, 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.
- [15] 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.
- [16] KEMPIN W, FRANZ C, KOSTER LC, et al. Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants[J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 2017, 115: 84 – 93.
- [17] 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(9): 308 – 314.
- [18] 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.
- [19] LI Q, GUAN X, CUI M, et al. Preparation and investigation of novel gastro – floating tablets with 3D extrusion – based printing[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 533(1 – 2): 325 – 332.
- [20] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1 – 8.
- [21] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701 – 743.
- [22] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937 – 953.
- [23] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2 – 42.
- [24] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521 – 528.
- [25] LI Q, WEN H, JIA D, et al. Preparation and investigation of controlled – release glipizide novel oral device with three – dimensional printing[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 525(1): 5 – 11.
- [26] GIOUMOUXOUZIS CI, KATSAMENIS OL, BOUROPOULOS N, et al. 3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled drug delivery[J]. Journal of Drug Delivery Science & Technology, 2017, 40: 164 – 171.
- [27] WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [J]. BMJ, 2003, 326(7404): 1419.
- [28] 龚海荣,李向平. “polypill”用于心血管疾病防治的利与弊[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2010, 31(5): 31 – 33.
- [29] 陈光亮,张 磊,陈 平,等. 复方药物研发的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(19): 2205 – 2210.

(收稿日期: 2018 – 07 – 27)