

中图分类号: R95; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0128-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.025



基于3D打印技术的吸入制剂仿生学研究进展*

郑一平¹, 晏菊姣², 李 苗^{2△}

(1. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北省武汉药品医疗器械检验所·国家药品监督管理局
药物制剂质量研究与控制重点实验室, 湖北 武汉 430075)

摘要:目的 分析基于3D打印技术的吸入制剂仿生学研究现状,并评价吸入制剂在体内的空气动力学行为,提高其药物疗效和临床前药学研究的效率。方法 以中国知网、万方、Web of Science数据库中的数据为基础,梳理已有研究中吸入制剂对3D打印技术的应用情况,并深入分析其在提升药物疗效和加速临床前药学研究的潜力。结果 3D打印技术仿生学在吸入制剂中的应用目前主要用于药物递送系统和药物靶点设计的研究,可提高给药效率和药物沉积率,并可通过构建呼吸道仿生模型模拟真实的呼吸道结构和生理环境,系统评估吸入制剂在肺部的沉积率和空气动力学行为,探索药物粒子的沉积规律。结论 3D打印技术在吸入制剂的实践运用、仿生真实性等方面还存在不足,但为吸入制剂的研发提供了更真实的研究方法,这一研究成果有望显著提高吸入制剂的一致性评价和创新研发效率。

关键词:吸入制剂;仿生学研究;3D打印技术;药物递送系统;药物靶点设计;给药效率;药物沉积率;一致性评价

Research Progress on Biomimetics of Inhalation Formulations Based on 3D Printing Technology

ZHENG Yiping¹, YAN Jujiao², LI Miao²

(1. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China 430065; 2. Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control · NMPA Key Laboratory Technology Research and Evaluation of Drug Products, Wuhan, Hubei, China 430075)

Abstract: Objective To analyze the current status of biomimetic research on inhalation formulations based on 3D printing technology, to evaluate the aerodynamic behavior of inhalation formulations *in vivo*, and to improve their drug treatment efficacy and the efficiency of preclinical pharmaceutical research. **Methods** Based on the data from CNKI, WanFang, and Web of Science, the application of 3D printing technology in inhalation formulations was reviewed and its potential in improving drug treatment efficacy and accelerating preclinical pharmaceutical research was analyzed. **Results** The application of 3D printing technology biomimetics in inhalation formulations is currently mainly used for research on drug delivery systems and drug target design, which can improve drug delivery efficiency and drug deposition rate. By constructing a respiratory biomimetic model to simulate the real respiratory structure and physiological environment, the deposition rate and aerodynamic behavior of inhalation formulations in the lungs can be systematically evaluated to explore the deposition patterns of drug particles. **Conclusion** There are still shortcomings in the practical application and bionic authenticity of 3D printing technology in inhalation formulations, but it provides a more realistic research method for the development of inhalation formulations. This research achievement is expected to significantly improve the consistency evaluation and innovative research and development efficiency of inhalation formulations.

Key words: inhalation formulations; biomimetic research; 3D printing technology; drug delivery system; drug target design; drug administration efficiency; drug deposition rate; consistency evaluation

由于空气质量、吸烟、人口老龄化等原因,呼吸系统疾病已严重危害了我国人民的身体健康和生活质量,对老龄化社会的危害日益加剧。吸入制剂通过呼吸道吸入而产生全身或局部作用,采用特殊吸入装置给药,是由药物学、空气动力学、颗粒学等多种工艺结合的高端复杂制剂。一般采用药械合一设计,研发的技术壁垒高,仿制难度极高,全球市场主要由跨国制药公司主导,我国吸入制剂的国产化率偏低,吸入制剂的创新和技术难度较高的领域存在短板,其市场发展前景广

阔^[1]。吸入制剂作为经口鼻递送释放的药物,其在肺部的沉积率是影响药物疗效的关键因素,肺部沉积率受药物粒子的粒径、载体、呼吸道构造、生理环境等的影响,药物颗粒在体内的空气动力学行为是吸入制剂临床前研究的关键问题^[2]。目前,经典的撞击器法无法反映药物的体内行为,对吸入制剂一致性评价和创新研发的作用有限。随着3D打印技术的发展,3D打印模型逐步应用于各研究领域。基于此,运用3D打印技术构建呼吸道仿生模型,为吸入制剂的研发提供更接近临床

*基金项目:湖北省科技计划项目[2023AFB849]。

第一作者:郑一平,男,硕士研究生在读,研究方向为药物分析,(电子信箱)1397623130@qq.com。

△通信作者:李苗,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为化学药品的质量控制,(电子信箱)18696154788@163.com。

使用场景的研究手段,对关键参数进行探索^[3],并运用此技术对吸入制剂原研药与仿制药进行科学评判,以建立起3D打印技术的吸入制剂空气动力学特性研究方法。在此,以中国知网、万方、Web of Science数据库中的数据为基础,梳理已有研究中吸入制剂对3D打印技术的运用情况,为后续吸入制剂的改良和创新提供科学依据和研究思路。现报道如下。

1 吸入制剂简介

吸入制剂是采用吸入给药的方式,将药物通过呼吸系统准确递送至肺部而发挥作用,或通过肺部吸收转运至全身而发挥作用。巧妙结合了呼吸系统的特点及气溶胶技术,利用小于5 μm 的气溶胶颗粒会直接到达肺部^[4],在肺部迅速发挥疗效,并避免首过效应的特点^[5]进行治疗。药物颗粒经气流吸入,由咽喉、气管、支气管、细支气管到达肺部,局部药物浓度高,对肺部及呼吸道疾病的治疗效果更佳,且肺部吸入给药相较于注射给药等是非侵入性的,患者更易接受,依从性更高。另外,由于肺部具有丰富的毛细血管,且肺泡的上皮细胞层薄、物质的交换距离短,药物到达肺部后能快速被吸收并转运至全身,能有效避免肝脏首过效应,提高药物的生物利用度,也适合许多慢性疾病的全身治疗。相较于注射、口服等给药方式,吸入制剂对肺部疾病和一些慢性疾病的治疗有独特优势^[6],在呼吸道疾病的治疗中应用前景广阔。

吸入制剂主要分为吸入粉雾剂、吸入气雾剂、吸入喷雾剂及吸入液体制剂。吸入粉雾剂是将药物微粉化,并与辅料混合后灌入胶囊或囊泡中,再利用干粉吸入装置由患者自主吸入,此类无压力容器,简单易携带,无抛射剂的使用,避免了对环境的破坏,且自主吸入解决了协同困难的问题。吸入气雾剂是药物借助抛射剂的压力将内容物呈雾状喷出的制剂,使用较方便,但抛射剂对环境有一定破坏^[7]。吸入喷雾剂是由手动泵的压力或其他方式将药液释放,能通过阀门控制药物释放的剂量,有较高的稳定性。吸入液体制剂是将含药液体通过雾化器释放,供患者连续吸入,用药剂量大于上述3种制剂,且适用范围广,不受呼吸行为的影响,儿童、老人均可使用。

2 吸入制剂现状

2.1 市场背景

我国吸入制剂市场分为原研药与仿制药两大类。原研药是一种原创性的新药,在上市初期享有专利保护,制药公司可在一定期间内独占市场。仿制药则通常是在专利药品保护期到期后进行研发,其质量和疗效能与原研药一致,在临床上可与原研药相互替代,能以更低的价格提供与原研药类似疗效的药物,具有成

本-效益优势。吸入制剂原研药如布地奈德、福莫特罗、噻托溴铵、沙丁胺醇、丙酸氟替卡松等,此类常见品牌多由英国GSK Plc公司、英国Astra Zeneca公司、瑞士Novartis公司、德国Boehringer Ingelheim公司等境外药企研发。国内的仿制药如布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可都保)、沙美特罗替卡松气雾剂(舒利迭)、硫酸沙丁胺醇气雾剂(万托林)、噻托溴铵粉吸入剂(思力华)、吸入用布地奈德混悬液(普米克令舒)等也在逐步发展壮大,在治疗呼吸道疾病中同样发挥着关键作用,是吸入制剂市场不可缺少的重要组成部分。近年来,我国吸入制剂的研究取得了显著进展,大量仿制药处于临床试验阶段,在国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)及美国食品和药物管理局(FDA)申请注册的制剂在明显增加,涌现出了一批初创企业,产生了良好的效益。详见表1。

虽然我国的药品仿制技术在过去几十年有显著进步,但与发达国家相比仍有差距,特别是在复杂药物如生物类似药物和高端化学药物方面的研发能力较薄弱,在质量控制、生产标准、药物稳定性等方面与原研药的差异较大,一些较新的吸入制剂仿制药面临的技术挑战在复杂的制剂和设备要求方面尤为突出,药物评价的考量要点仍是研发的核心^[8]。吸入制剂市场仍由原研药主导,仿制药仍无法代替原研药及满足临床需求。

2.2 研究现状

吸入制剂的研究围绕着产品研发、剂型改良和新药研发展开,主要从气溶胶颗粒的粒径和沉积分布、吸入装置的性能和设计、载体技术、仿制药质量一致性评价等方面进行。

吸入装置是近年来研究的热点,特别是吸入制剂仿制药的研发是重点和难点,需突破原研药的专利壁垒,并满足质量一致性评价的要求。其中,吸入粉雾剂的装置较复杂,是由特制的干粉吸入装置与微粉化或与载体以胶囊贮库形式组成,其传统的干粉吸入装置是通过患者自主吸入将微粉化药物吸入,较少需要呼吸协调配合,但受吸气的流速、时间等主观因素的影响,故需患者具有较高的吸气流速,且不能用于机械通气患者,难以输送较大的药物剂量。吸入气雾剂的吸入装置由金属容器、定量阀门、驱动器等组成,药物借助抛射剂以气溶胶形式定量喷出,操作简便,价格低廉,是目前使用较广泛的吸入制剂,但需协调呼吸,且含氟抛射剂对环境有一定污染;吸入喷雾剂虽不含污染环境的抛射剂,但受喷雾装置的影响,若喷雾剂的雾滴粒径较大,则不适合肺部给药;吸入液体制剂与雾化器联用,可连续给予较大剂量的药物,且在正常呼吸状态下即可吸入,操作简便,但存在雾化器易污染、费用较高、

表 1 我国处于临床试验阶段的吸入制剂
Tab. 1 Inhalation formulations ongoing clinical trials in China

吸入制剂	研发企业	临床试验
沙美特罗替卡松吸入粉雾剂	润生药业有限公司	沙美特罗替卡松吸入粉雾剂人体生物等效性试验
沙美特罗替卡松吸入气雾剂	长风药业股份有限公司	沙美特罗替卡松吸入气雾剂人体生物等效性试验
沙美特罗替卡松粉吸入剂(泡囊型、Ⅱ)	正大天晴药业集团股份有限公司	沙美特罗替卡松粉吸入剂的生物等效性试验
沙美特罗替卡松粉吸入剂	亿腾医药(苏州)有限公司	评价沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的有效性和安全性的临床试验
塞托溴铵吸入粉雾剂	山东京卫制药有限公司	塞托溴铵吸入粉雾剂药效动力学研究
塞托溴铵吸入粉雾剂	四川普锐特药业有限公司	塞托溴铵吸入粉雾剂Ⅲ期临床试验
塞托溴铵吸入喷雾剂	艾特申博(苏州)医药科技有限公司	塞托溴铵吸入喷雾剂人体生物等效性试验
塞托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂	上海谷森医药有限公司	评估受试制剂塞托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂与参比制剂在健康成年参与者空腹状态下的单中心、开放、随机、单剂量、四周期、两序列、完全重复交叉生物等效性试验
塞托溴铵粉吸入剂	苏州欧米尼医药有限公司	慢性阻塞性肺疾病患者激素撤退试验
塞托溴铵吸入粉剂	上海华氏制药有限公司天平制药厂	塞托溴铵吸入粉剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究
布地奈德硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(PT027)	阿斯利康全球研发(中国)有限公司	一项评价PT027按需给药与PT007相比治疗有症状的中国人哮喘患者的有效性和安全性研究
吸入用布地奈德混悬液	南京力成药业有限公司	吸入用布地奈德混悬液人体生物等效性试验
布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(Ⅱ)	上海新黄河制药有限公司	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(Ⅱ)治疗成人哮喘有效性和安全性的多中心、随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照临床研究
布地奈德鼻喷雾剂	上海百安制药有限公司	布地奈德鼻喷雾剂生物等效性试验(预试验)
硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂	黑龙江省福康药业有限公司	硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂生物等效性试验
丙托溴铵沙丁胺醇吸入喷雾剂	上海谷森医药有限公司	异丙托溴铵-沙丁胺醇吸入喷雾剂生物等效性试验
丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液	湖南光施制药有限公司	丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液在健康受试者中的生物等效性试验
丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	昆明源瑞制药有限公司	丙酸氟替卡松鼻喷雾剂临床终点生物等效性试验
盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂	江苏长风药业有限公司	盐酸氮卓斯汀丙酸氟替卡松鼻喷雾剂人体生物等效性试验
异丙托溴铵吸入气雾剂	四川普锐特医药科技有限责任公司	异丙托溴铵吸入气雾剂的临床研究
吸入用复方异丙托溴铵溶液	北京信东联创生物技术有限公司/信东生技股份有限公司	吸入用复方异丙托溴铵溶液的验证性临床研究

治疗时间较长、不方便携带的缺点。

气溶胶颗粒的粒径和沉积分布预测同样是关键，含药气溶胶颗粒的粒径大小对吸入制剂的递送有重要影响。目前的研究结果显示，粒径在 5 μm 以上的气溶胶颗粒难以到达肺部，大部分以惯性撞击的方式沉积于口咽部和上呼吸道；1 ~ 5 μm 的气溶胶颗粒可沉积在气管、支气管和肺泡表面；1 μm 以下的颗粒 80% 会随呼吸排出，基本不能在呼吸道沉积^[9]。为使药物在肺部的沉积率满足临床要求，吸入粒子的空气动力学直径需在 1 ~ 5 μm。目前，对于气溶胶粒径的主要研究手段仍以体外撞击器法、激光散射法和飞行时间光谱法为主，其中级联撞击器法最常见，但该方法不能真实地反映药物在体内的实际沉积情况，体内外行为的相关性不强，联动性较差^[10]。NEWMAN 等^[11]的研究表明，安德森级联撞击器法得到的空气动力学粒径分布数据高于体内肺部的真实值。HATAZOE 等^[12]已有用于监测沉积的实时粒子研究。顾逸飞等^[13]也指出，当下吸入制剂存在未满足临床需求的现状，应结合药代动力学思路进行药效动力学评价，并结合体内研究方法进行综合评估。

3 基于 3D 打印技术的仿生学研究

3.1 运用优势

仿生技术在药物研发中的运用主要围绕药物传递系统和药物靶点的设计 2 个方面展开，其在制剂技术、吸入装置及评估装置（撞击器）三方面的运用优势明显。详见表 2。

3.2 具体运用

3.2.1 药物传递系统

3D 打印技术可帮助设计更高效的药物传递系

表 2 吸入制剂仿生技术的运用与优势

Tab. 2 Application and advantages of biomimetic technology for inhalation formulations			
类别	运用	优势	
制剂技术	脂质体、微囊、纳米晶体、多孔微球	增强药物的生物利用度和稳定性；改善药物在呼吸道内的分布和吸收，提高疗效，减少副作用；降低药物的代谢和排泄速率，延长药物在体内的作用时间，提高药效	
吸入装置	附加网格、3D 打印电扇、药粉吸入器	增强药物在呼吸道的分布；吸入装置改善设计可提高患者的用药便利性和依从性，优化吸入流量和吸入速度，提高药物输送效率	
评估装置(撞击器)	仿生呼吸道模型	更真实地模拟呼吸道的解剖和生理特征，提高药物吸入性能预测精度，促进吸入制剂开发和评价的快速、精准进行	

统^[14]。如可通过3D打印模仿生物体内的运输机制,设计出能更有效地将药物传递到疾病部位的系统,可增加药物的疗效,减少副作用。目前已广泛运用于医药领域^[15],主要有吸入装置及仿生模型代替撞击器两方面的研究。

吸入装置:吸入时气流的流速和体积对药物沉积有密切影响^[16]。YE等^[17]对干粉吸入装置(DPI)进行了改进,将被动吸入改为主动递送,首先通过空气动力学等数据分析得出,孔径小的密集网格能减少涡流,增加网格处的湍流动能,从而提高药物的递送效率,再通过附加动力装置主动将药物微粉化,降低吸气能力对递送效率的影响。SUWANPITAK等^[18]从吸入装置的吸入动力着手,通过附加3D打印的电风扇装置调节DPI药物递送速度,以提高不同患者的吸入效率。于明玖^[19]将吸入器仿生化,以提高给药效率。3D打印技术在医疗领域的应用前景广阔^[20],可用于构建人体组织和器官的仿生模型及生物活性高的产品,能使研究者摆脱常规药物的研发方法,为药物的研发提供全新的思路及机遇。LIM等^[21]利用3D打印支架研究卡马西平的药物释放曲线,不仅避开了传统支架存在的缺陷,还提高了患者的用药依从性。另外,还用在装置上的创新,如新型生物雾化装置的研制与应用^[22]。可见,3D打印技术为吸入制剂的研究提供了独特的优势和难得的机遇^[23]。

呼吸模型:通常对吸入制剂的药效评价都是基于撞击法,但撞击器相较于真实生理环境仍存在一定缺陷,为弥补撞击器法的不足,需构建呼吸道仿生模型来进行吸入制剂气溶胶颗粒粒径和沉积分布的研究,但传统的制造模型具有一定难度,无法达到需要的精密程度。近年来,新兴的3D打印技术是构建仿生模型的好办法^[24]。相较于常规制造模型,3D打印技术不需要大量的设备和材料,可大大降低制造成本;在制作精度方面,3D打印技术能更精确地复制实体,可做到微米级别。对于构建呼吸道仿生模型,目前应用最广泛的是构建基于CT扫描数据的人体呼吸系统3D打印仿生模型,进行吸入制剂的空气动力学粒径分布研究^[25],模拟呼吸系统的生理环境,以寻求更高效、稳定的药物递送系统。进一步可模拟吸入制剂在肺部的吸收和分布的全过程,使药物粒子沉积过程可视化^[26],在较短时间内获得模拟数据,利用获得的呼吸脉线、壁面压力分布、涡结构分布等参数,进一步分析呼吸道气流形态和生理功能,得出影响药物递送的重要因素,减少药物在呼吸道递送过程中被吸收、损耗的可能,为吸入制剂的研发提供了有效的参考数据。LIM等^[27]利用频分多路复用(FDM)打印机和热塑性(ABS)构建了形态精确的气道沉积组件。ZHAN等^[28]将标准模型与3D仿生模型结合试验用于鼻气道研究。黄凯等^[29]研究认为,受到布朗

扩散、惯性撞击、重力沉降等的作用,药物的肺部沉积与呼吸频率、吸气流速、潮气量等因素有关。SINGH等^[30]研究了不同潮气量对呼吸道模型通气量的影响,预测了真实的呼吸道通气情况。KLEINSTREUERAND等^[31]研究发现,层流-湍流的形成对药物的吸入也会产生一定干扰,可通过模拟生物的呼吸过程研究药物在生物体内的传送过程。崔英俊等^[32]运用流固耦合力学的方法模拟人体口喉模型内气流的运动,研究了吸入制剂在肺部的传输动力学,如扩散、渗透、剪切力等行为。NILOOFAR等^[33]提出了一种新型3D打印颗粒制造技术,旨在实现蛋白质治疗药物的高效封装与可控释放。HAN等^[34]利用3D打印技术模拟呼吸道,在无吸入流速下使用硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂,并分析仿生模型中药物粒子的沉积与分布,证明了3D打印模型在吸入制剂研究中的可行性,提示可进一步运用3D打印技术模拟呼吸道系统研究吸入制剂体内沉积分布的影响因素。此外,3D打印支气管模型在临床已运用于手术训练^[35]。喜扬洋等^[36]通过3D打印技术建立物理模型与数值模拟相结合的方法研究呼吸道气流,得到了具有价值的临床个性化治疗数据。

3.2.2 药物靶点设计

仿生技术还运用于寻找和设计药物靶点,通过研究生物体内的信号传导路径,可找到关键节点(即靶点),再针对这些靶点设计药物。这样可提高药物的针对性,从而提高疗效。

吸入制剂的给药靶点是决定呼吸道给药效率的关键因素,其研究涉及药物输送、药物释放、药效等多个方面。脂质体和微囊作为药物的载体,可提高药物在呼吸道内的稳定性和持续性。此类研究通常包括载药脂质体或微囊的制备方法、药物的包封率、释放动力学等方面。近年来,研究重点逐渐向提高药物的生物利用度、降低副作用等方向发展^[37]。从药物的溶解度、稳定性、吸入性能等入手,并通过体外、体内试验评估其药效,有助于优化制剂配方,提高药物的有效性和安全性,降低毒性^[38]。制剂设计方面的研究旨在优化脂质体和微囊的结构^[39]、大小、表面性质等,以提高其在呼吸道的分布和吸收效率。吸入制剂脂质体和微囊在呼吸道内的输送机制(包括吸附、扩散、沉积等)的研究有助于深入了解药物在呼吸道的行为,指导制剂设计和用药方案的优化。如肺表面活性物质在小干扰核糖核酸(siRNA)吸入治疗中的作用^[40],这种仿生表面活性物质的出现能沉默关键的分子靶点参与治疗,直接递送至肺部,减少全身暴露,改善了传统小分子药物的不足。

4 吸入制剂仿生学局限性

4.1 给药方式

3D打印技术的仿生学运用是基于研究生物系统及

其组成部分,而吸入制剂则涉及药物递送系统的设计和优化在口鼻的吸入给药,吸入器的使用角度、方式等会影响药物的递送效果。付廷明等^[41]的研究表明,从干粉吸入剂的吸入原理进行分析,可测试并确定最佳的吸入角度,从而提高药物在有效部位的沉积。但目前吸入制剂的仿生学研究主要集中在提高给药效率和改变药物沉积模式上,这些研究通常基于仿生模型来设计和改良吸入装置、药物粒子载体,或开发新型仿生撞击器。这些仿生模型的应用有助于提升药物的递送性能,但并不能直接解决因吸入角度不当而导致的药物递送问题。为有效解决吸入角度对药物递送的影响,仿生学领域需进一步发展,特别是在模拟人体呼吸系统的复杂性方面。未来可能会设计更精确的仿生吸入装置,这些装置能自动调整,以适应个体差异和最佳吸入角度,确保药物能更有效地到达肺部。此外,还需对药物粒子的物理化学特性进行深入研究,以更好地控制其在吸入过程中的行为。通过这些方法,期望在未来实现更个性化和更高效的口鼻吸入给药治疗。

4.2 仿生真实性

仿生学作为新兴技术,涉及多个学科领域,其技术研发和应用过程相对复杂。在利用3D打印模拟呼吸道模型代替传统的撞击器进行药物粒子沉积研究时,新一代撞击器和呼吸道模型通常会使用硅油、甘油等涂层来模拟人体内的黏液。但这类涂层与真实的生理环境仍存在差距,实际呼吸道的黏液在不同部位的厚度、渗透压等存在差异,故仅使用简单涂层来评估药物沉积的空气动力学特性是不够真实的^[42]。目前针对颗粒物在呼吸道内运动和沉积的研究方法主要有实验法和数值模拟法。实验法虽能提供丰富的研究依据,但成本高,且实验条件受限,并不适合广泛应用。数值模拟法虽能提供模拟结果,但缺乏实验数据的支撑,导致其真实性和可靠性不足。仿生技术在呼吸道模拟方面的研究仍面临诸多挑战,需综合运用实验法和数值模拟法,并不断改进仿生模型的设计和涂层材料,以更好地模拟真实的生理环境,提高研究的准确性和可靠性^[43]。

4.3 仿生技术复杂且成本较高

虽然仿生技术具有巨大的潜力,但其高昂的成本和复杂的实施难题仍使其运用有局限性。仿生技术的研究和开发需使用高度专业化的设备和材料,而这些资源通常价格昂贵。为模拟生物体的复杂功能,需进行多次迭代和测试,这进一步增加了研究成本。生产仿生产品的制造工艺也相当复杂,实现大规模、低成本的生产十分困难。此外,仿生技术的复杂性不仅体现在技术本身,还包括对生物结构和功能的深入理解。要成功地复制生物的某些特性,这种跨学科的合作也需要时间

和资源,使仿生技术的实施变得尤为复杂。

5 结语

呼吸系统疾病是我国仅次于心血管疾病、糖尿病的第三大慢性疾病,故吸入制剂在我国有巨大的临床需求,这对吸入制剂的创新研究打下了基础。随着科技的进步,各种领域技术的融合和优化,吸入制剂作为药物递释系统的1种,将向功能化、调试化、智能化发展,吸入制剂的研究方向也不再局限于药物本身,可从多维度出发,将空气动力学、药物制剂学、流体学、模具设计制造学、仿生学等多学科进行交叉融合,以达到更高的研究层次。仿生学作为一门新兴学科已逐步运用到各个研究领域,3D打印技术也日趋成熟,尽管在吸入制剂的仿生学研究中仍存在诸多困难,但一旦被克服就能打破吸入制剂研发的瓶颈,且能在医学领域带来更加个性化、精确及高效的解决方案^[44]。故基于3D打印技术的吸入制剂仿生学研究具有重要价值,有助于研发出高效、安全、稳定的吸入制剂,满足临床治疗的需求。

参考文献

- [1] 管鑫妍. 中国吸入制剂的研究现状及工业化前景[J]. 今日药学, 2009, 19(10): 4-5.
- [2] 袁利佳, 王健. 我国吸入制剂的研发应用现状与监管思考[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(12): 1810-1813.
- [3] 丁楠. 慢性气道疾病患者吸入药物关键吸气参数的探索研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [4] 贾茵茵, 张财树, 周颖, 等. 吸入制剂微细粒子空气动力学粒径分布评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(2): 141-146.
- [5] 董爱琴, 徐泳. 肺部吸入给药系统研究进展[J]. 江西医药, 2007, 42(1): 82-85.
- [6] 方孟香, 张华, 曹铭晨. 肺部给药系统研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(3): 302-305.
- [7] 万妮, 陈斌, 李合, 等. 肺部吸入给药系统的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1386-1395.
- [8] 于冰, 陈一飞, 付淑军, 等. 吸入制剂非临床评价的考量要点[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2731-2736.
- [9] 段晓颖, 苏畅, 耿阳丽, 等. 中药肺部吸入给药研究概况与展望[J]. 中医研究, 2024, 37(3): 93-96.
- [10] 韩飞, 赵志冬, 王跃生, 等. 肺部吸入制剂评价方法的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 303-306.
- [11] NEWMAN SP, CHAN HK. *In vitro / in vivo* comparisons in pulmonary drug delivery[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2008, 21(1): 77-84.
- [12] HATAZOE S, HIRA D, KONDO T, et al. Real-Time Particle Emission Monitoring for the Non-Invasive Prediction of Lung Deposition via a Dry Powder Inhaler[J]. AAPS PharmSciTech, 2024, 25(5): 109.
- [13] 顾逸飞, 储楠楠, 黄凯, 等. 药效动力学研究在经口吸入制剂生物等效性评价中的应用进展[J]. 中国临床药理学

- 与治疗学, 2022, 27(7): 822 – 833.
- [14] KOOTA S, NAIR A, ALSABEELAH N. 3D Printing Technology in Drug Delivery: Recent Progress and Application [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(42): 5039 – 5048.
- [15] 盛 苏, 陈含笑. 3D 打印技术在生物医药方面的应用研究进展[J]. *机械科学与技术*, 2022, 41(5): 764 – 770.
- [16] 卢环环, 吴 飞, 陈 岚, 等. 吸气体积对3种不同撞击器评价1种载体型粉雾剂分散沉积表现的影响[J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(1): 101 – 110.
- [17] YE YQ, MA Y, FAN ZY, et al. The effects of grid design on the performance of 3D – printed dry powder inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2022, 627: 122230.
- [18] SUWANPITAK K, LIM LY, SINGH I, et al. Development of an Add – On Device Using 3D Printing for the Enhancement of Drug Administration Efficiency of Dry Powder Inhalers (Accuhaler) [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1922.
- [19] 于明玖. 药粉吸入器设计[J]. *设计*, 2018(21): 10.
- [20] GARCIA J, YANG ZL, MONGRAIN R, et al. 3D printing materials and their use in medical education: a review of current technology and trends for the future [J]. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn*, 2018, 4(1): 27 – 40.
- [21] LIM HS, CHIA YMS, KANG LF, et al. Three – Dimensional Printing of Carbamazepine Sustained – Release Scaffold [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(7): 2155 – 2163.
- [22] 陈 洁. 探究体外因素对NGI测试pMDI粒径影响及硫酸沙丁胺醇气雾剂的空气动力学粒径的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [23] GOOLE J, AMIGHI K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2016, 499(1 / 2): 376 – 394.
- [24] LIU WY, LI Y, LIU JY, et al. Application and Performance of 3D Printing in Nanobiomaterials [J]. *Journal of Nanoscale Nanomaterials*, 2013, 2013(Pt. 5): 681050.
- [25] LIU ZJ, SUN H, JIN G, et al. Study of the Airflow Patterns and of the Characteristics of Bio – Aerosol Nanoparticle Deposition in Human Upper Respiratory Tracts Based on Computed Tomography Scanning Reconstruction [J]. *Science of Advanced Materials*, 2016, 8(5): 987 – 996.
- [26] XI JX, YANG TC, TALAAT K, et al. Visualization of local deposition of nebulized aerosols in a human upper respiratory tract model [J]. *Journal of Visualization*, 2018, 21(2): 225 – 237.
- [27] LIM SH, KATHURIA H, TAN JJY, et al. 3D printed drug delivery and testing system : A passing fad or the future? [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 132: 139 – 168.
- [28] ZHAN JM, XI Y, LIN K, et al. Analysis on nasal airway by using scale – adaptive simulation combined with standard k – ω model and 3D printing modeling physical experiment [J]. *Theoretical and Applied Mechanics Letters*, 2019, 9(4): 215 – 219.
- [29] 黄 凯, 张继胜, 阙琳玲, 等. 吸入制剂肺部沉积的机制和影响因素研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 211 – 214.
- [30] SINGH D, JAIN A, PAUL RA. Numerical assessment of a 3D human upper respiratory tract model: effect of anatomical structure on asymmetric tidal pulmonary ventilation characteristics [J]. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 2022, 38(3): 225 – 248.
- [31] KLEINSTREUERAND C, ZHANG Z. Laminar – to – turbulent fluid – particle flows in a human airway model [J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 2003, 29(2): 271 – 289.
- [32] 崔英俊, 孙 栋, 王 涛. 流固耦合下人体口喉模型气流组织数值仿真研究[J]. *医疗卫生装备*, 2012, 33(11): 31 – 33.
- [33] NILOOFAR AH, ZHANG Y, WANG JW, et al. A Novel 3D Printing Particulate Manufacturing Technology for Encapsulation of Protein Therapeutics: Sprayed Multi Adsorbed – Droplet Reposing Technology (SMART) [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(11): 653.
- [34] HAN SL, SOL P, CHUAN CL, et al. A 3D printed human upper respiratory tract model for particulate deposition profiling [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597: 120307.
- [35] ZHAO Z, XU S, WOOD JB, et al. 3D Printing Endobronchial Models for Surgical Training and Simulation [J]. *Journal of Imaging*, 2018, 4(11): 135.
- [36] 喜扬洋, 詹杰民, 史剑波, 等. 基于3D打印和CT三维重构数值模拟上呼吸道气流状态的研究方法[J]. *医用生物力学*, 2020, 35(3): 289 – 295.
- [37] 高 洁, 张 琪, 吴闻哲. 脂质体肺部吸入给药研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(7): 935 – 942.
- [38] SIAFAKA PI, BÜLBÜL EÖ, MILIOTOU AN, et al. Nano – based carriers for pulmonary drug delivery: A review on the available drug delivery applications and toxicity issues [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2024, 92: 105381.
- [39] 唐 川. 超临界溶液浸渍法制备载药多孔微球用于肺部吸入式给药[J]. *大连大学学报*, 2017, 38(6): 69 – 72.
- [40] BACKER DL, CERRADA A, PÉREZ – GIL J, et al. Bio – inspired materials in drug delivery: Exploring the role of pulmonary surfactant in siRNA inhalation therapy [J]. *J Control Release*, 2015, 220(Pt B): 642 – 650.
- [41] 付廷明, 李凤生, 朱华旭, 等. 气流进入角度对干粉吸入器药物解聚效果的影响[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(2): 104 – 107.
- [42] 姜 辉, 李 娟, 罗俊华. 呼吸道黏液的代谢动力学[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(11): 934 – 937.
- [43] 孟 璐, 王若飞, 翁莹莹, 等. 基于CT数据的人体下呼吸道模型三维重建[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(16): 2701 – 2704.
- [44] DENIS L, JØRGENSEN AK, DO B, et al. Developing an innovative 3D printing platform for production of personalised medicines in a hospital for the OPERA clinical trial [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 661: 124306.

(收稿日期: 2024 – 07 – 15; 修回日期: 2025 – 06 – 21)