

· 药咖论坛 ·

3D 打印技术在药物研发和生产中的 创新应用与前景展望

路景驭, 于雅鑫, 沈中天, 成森平*

(南京三迭纪医药科技有限公司, 江苏 南京 211112)

【摘要】药物的开发和生产是一个漫长且严格的过程, 技术进步与迭代相对缓慢。然而, 作为一种新型增材制造技术, 3D 打印相比于传统制剂技术具有制造精度高、灵活性强、产品可设计和按需制造等独特优势, 近年来在药物研发和生产中得到广泛关注。3D 打印技术能够通过构建药物复杂的外部几何形状与内部三维结构, 从而实现不同的药代动力学曲线, 以满足临床需求。同时, 作为智能制药的一种新手段, 3D 打印不仅有利于制药工艺放大, 还能够与过程分析技术相结合, 实时监测药物质量并同步记录相关质控数据, 实现药物数字化连续生产, 加速药物从研发到临床的整体开发过程。综述了近年来 3D 打印技术在药物剂型和药物递送系统设计中的创新应用以及 3D 打印药物规模化生产的主要成果, 重点分析 3D 打印相比于传统制剂开发和生产的主要优势及其面临的挑战, 并介绍相关机构的最新动态与 3D 打印药物的监管要求, 旨在为推动 3D 打印技术在药物研发与生产中的应用提供思路与参考。

【关键词】3D 打印技术; 口服固体制剂; 热熔挤出沉积; 改良型释放; 药物递送系统; 连续化生产

【中图分类号】R94

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2024) 07-0506-17

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.07.004

Innovative Applications and Prospects of 3D Printing Technology in Drug Development and Manufacture

LU Jingyu, YU Yaxin, SHEN Zhongtian, CHENG Senping

(Triastek, Inc., Nanjing 211112, China)

【Abstract】 Drug development and manufacture is a lengthy and rigorous process, and technological advancements and iterations are relatively slow. However, as an innovative additive manufacturing technology, 3D printing has unique advantages over traditional formulation technologies, including high manufacturing precision, strong flexibility, devisable products, and on-demand manufacturing. In recent years, it has gained widespread attention in drug development and manufacture. 3D printing technology can achieve different pharmacokinetic profiles by constructing complex external geometries and internal three-dimensional structures of drugs, thereby meeting clinical needs. Additionally, as a new approach to intelligent pharmaceutical manufacturing, 3D printing not only facilitates the scaling up of pharmaceutical process but also integrates with process analytical technologies to monitor drug quality in real time and simultaneously record relevant quality control data. This enables digital continuous manufacture of drugs, accelerating the overall development process from research to clinical application. This article summarizes the innovative applications of 3D printing technology in the design of drug dosage forms and drug delivery systems in recent years, as well as the main achievements in the large-scale manufacture of 3D-printed pharmaceutical products. It focuses on analyzing the key advantages of 3D printing over traditional formulation development and manufacture, and the challenges 3D printing faces. The article also introduces the latest developments of relevant institutions and the regulatory requirements of 3D-printed pharmaceutical products. The aim is to provide insights and references for promoting the application of 3D printing technology in pharmaceutical development and manufacture.

【Key words】 3D printing technology; oral solid dosage form; melt extrusion deposition; modified release; drug delivery system; continuous manufacturing

1 引言

纵观制药行业发展史, 新药开发经历了植物药

(提取)、化学药(合成)、生物药(靶向设计)这 3 个不同阶段。从 1828 年有机化合物尿素合成开始, 药物开发的方式从“传统提取”转变为“化学合成”, 这标志着现代制药产业的开端。而从 21 世纪人类基因组计划开始, 科学家对于疾病有了分子层面的研究工具, 药物的开发也正式进入到转化医

接受日期: 2024-04-04

* 通信作者: 成森平, 博士;

研究方向: 3D 打印药物, 数字化智能制药工艺;

E-mail: scheng@triastek.com

学和精准医疗的时代^[1], 随之而来的一系列新兴技术被用于药物开发的各个环节。例如, 大规模的基因测序可以加速新靶点的发现^[2]; 人工智能(artificial intelligence, AI)技术以及高通量筛选可以缩短小分子药物的筛选过程^[3]; 蛋白降解靶向嵌合体(proteolytic targeting chimera, PROTAC)技术可以提高“难成药靶点”药物开发的可行性^[4-5]; 3D 打印技术可以加速药物的制剂开发和制造等等^[6-8], 其中 3D 打印技术是新兴技术中的一个重要代表。

3D 打印技术又被称为增材制造(additive manufacturing), 是利用计算机程序设计三维实体的数字模型, 并用金属、高分子等材料通过“分层打印, 逐层叠加”的方式直接制造出三维实体^[9]。1996 年, 麻省理工学院(MIT)的 Michael J. Cima 教授及其团队首次报道了粉末黏结(powder binding, PB) 3D 打印技术可应用于制药^[10], 同年, 全球第一家药物 3D 打印公司 Therics 在美国成立, 药物 3D 打印行业由此起步。经过近 30 年的发展, 3D 打印技术在制药领域已获得了长足的发展, 受到广泛的关注。

与传统制药技术相比, 在研发阶段 3D 打印技术能够减少复杂的工艺流程, 以定制化的方式高效地制造出具有特殊外部或内部结构的制剂, 从而更精准地调控药物释放曲线以满足临床需求。同时 3D 打印技术具有高度灵活性, 可以针对不同病人实现个性化给药以满足精准给药的目的^[8, 11-12]。与传统的制药工艺相比, 药物 3D 打印在生产阶段的工艺原理与研发阶段一致, 工艺放大时各关键参数变动较小, 具有快速生产的能力^[13]。3D 打印生产流程简洁可控, 只涉及混合、打印、检测包装等环节, 可以实现柔性生产。这些鲜明的特点使得 3D 打印技术在药物制剂领域的应用取得了显著的进步。

按照美国材料与试验协会(American Society for Testing and Materials, ASTM) F42 增材制造技术委员会的分类标准^[14], 3D 打印技术可分为 7 类: 材料挤出(material extrusion)成型技术、黏合剂喷射(binder jetting)成型技术、粉末床熔融(powder bed fusion)成型技术、光聚合(vat

photopolymerization)技术、材料喷射(material jetting)成型技术、直接能量沉积(directed energy deposition)技术和薄膜层积(sheet lamination)技术。其中, 材料挤出成型技术、黏合剂喷射成型技术、粉末床熔融成型技术和光聚合技术这 4 类 3D 打印技术由于其技术匹配度高被广泛地应用于制药领域。表 1 总结了这 4 类药物 3D 打印技术中的 6 种代表性技术[热熔挤出沉积(melt extrusion deposition, MED)、熔融沉积成型(fused deposition modeling, FDM)、半固体挤出(semi-solid extrusion, SSE)、PB、选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)和立体光刻(stereolithography, SLA, 也称为立体光固化成型)]的主要技术原理和相关技术特点, 研究人员也在积极探索这些不同技术原理在药物实际开发中的应用场景。

有关药物 3D 打印的论文最早发表于 1996 年^[10], 其报道的主要技术为 PB 技术。之后的近 20 年, 只有少量其他药物 3D 打印技术的论文发表。直至 2014 年, 有关 3D 打印的论文数量开始显著增加, 近几年论文发表量保持在每年 100 多篇。而材料挤出成型技术发展最为成熟并占据了绝对主力, 其主要原因是基于挤出原理的 3D 打印技术通用性更好, 可以设计出更为复杂的药物递送系统。而有关黏合剂喷射成型、粉末床熔融成型以及光聚合的研究论文发表数量相对较少。材料挤出成型技术, 如 FDM、SSE 和 MED, 已成为药物 3D 打印领域研究和应用中最主流的技术^[19]。图 1 展示了 1996 年 1 月至 2022 年 3 月期间关于药物 3D 打印技术的论文发表趋势。特别需要指出的是, 该数据仅包含研究论文, 综述论文并未纳入统计范围。

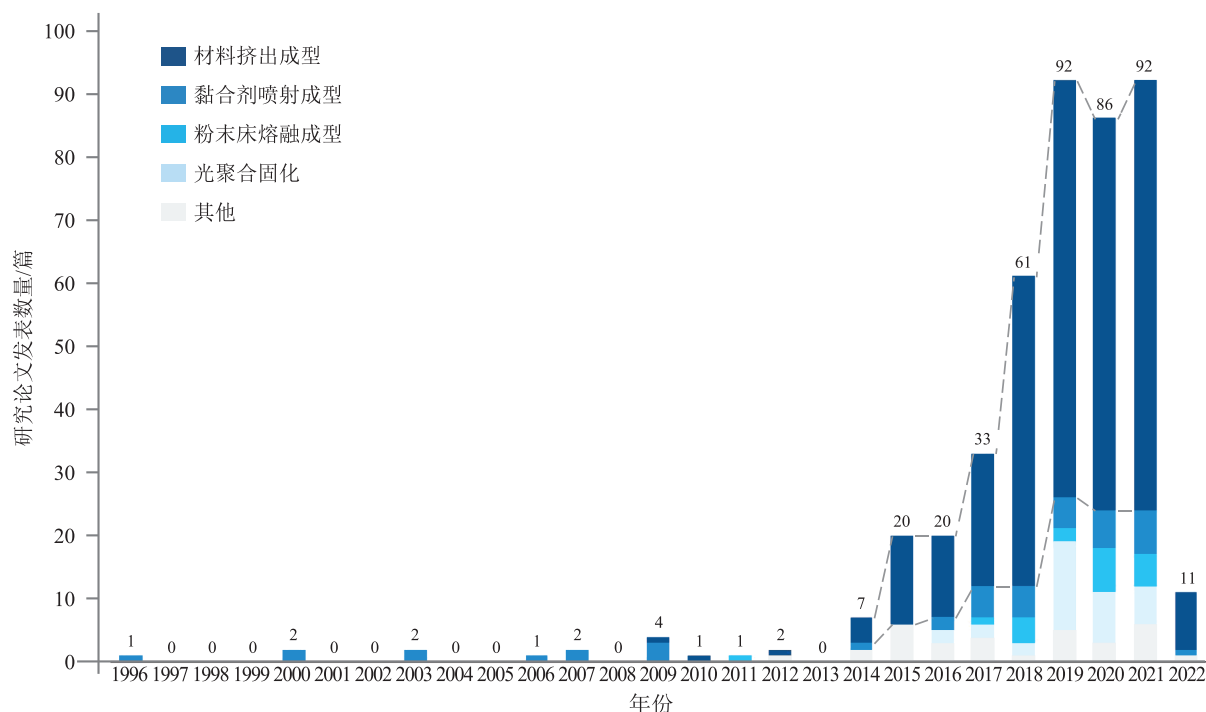
2015 年, 全球第 1 款 3D 打印药物——左乙拉西坦口崩速释片(商品名: Spritam)获得 FDA 批准上市。此外, 诸多 3D 打印的母技术原理专利陆续到期, 促使 3D 打印药物得到越来越多的关注, 科研和早期产品研发呈现出百花齐放的状态, 各类企业也开始探索 3D 打印药物在制造和注册方向上的落地, 3D 打印药物的工业化逐渐进入了发展的快车道。本文综述了近年来 3D 打印技术在药物递送系统设计和制造中的主要成果, 重点分析 3D 打

印技术的优势及其面临的挑战, 并介绍相关机构的最新动态与 3D 打印药物的监管要求, 旨在为推动 3D 打印技术在药物研发与生产中的应用提供思路与参考。

表 1 应用于制药领域的代表性 3D 打印技术^[13, 15-19]

Table 1 Representative 3D printing technologies applied in pharmaceutical industry^[13, 15-19]

ASTM 分类	代表性技术	技术原理	技术特点
材料挤出成型技术	热熔挤出沉积	将活性药物与辅料按照预设比例加入到进料装置中, 通过对混合物材料加热至熔融, 使其形成具有流动性的熔融体, 然后将它们传送到精密的挤出装置中挤出, 最后, 熔融物料在三维运动平台上按照预先设计好的三维结构层层堆积, 制备成药物制剂	高精度; 打印材料普适; 无需后处理; 数字化药物开发和生产
	熔融沉积成型	将丝状的热熔性材料通过送丝组件送进热熔喷头, 在喷头内被加热熔融, 在计算机的控制下喷头沿截面轮廓和填充路径运动, 将半流动状态的材料按照制定的位置挤出并凝固, 与周围的材料黏结、逐层构建, 形成三维实体	需使用预制含药线材; 打印材料和载药量具有局限性
	半固体挤出	将半固体材料预先填充于注射器中, 通过气动方式或活塞和螺杆配合挤出, 挤出后, 材料会变硬, 支撑后续层继续打印, 通过层层堆叠, 打印实体	剂量调整灵活, 适合个性化药物; 打印总时长较长, 需干燥固化后处理
黏合剂喷射成型技术	粉末黏结	将粉末混合物和黏结剂溶液分别装入料斗和黏结剂储备器中, 在打印过程中, 料斗将粉末混合物排出, 通过打印机内置的辊子将粉末铺成薄层, 随后黏合液从各打印头喷射出来, 根据要求沉积于粉床上。当一层打印完成后, 下一层以相同过程进行重复, 直到物品成型并取出	载药量大; 粉末回收较难; 适合速释; 难以进行缓释制剂设计
粉末床熔融成型技术	选择性激光烧结	通过铺粉装置将粉末在成型工作台表面均匀铺上一层, 计算机根据药物的切片模型控制激光的三维扫描轨迹, 有选择性烧结固体粉末材料, 从而形成零件的一个层面。随后, 工作台逐层向下移动, 不断铺设新的粉末层, 激光逐层重复烧结, 完成整个模型的制备	适合打印简单药片供临床研究; 粉末回收较难
光聚合技术	立体光刻	使装于液体槽中的液体光敏树脂在一定波长的紫外光照射下迅速发生聚合反应, 从液态变为固态。激光束在偏转镜的作用下能在液体表面进行扫描, 随着光点扫描到的地方, 液体逐渐被固化, 随后完成三维实体打印	较高精度; 适用于微针开发



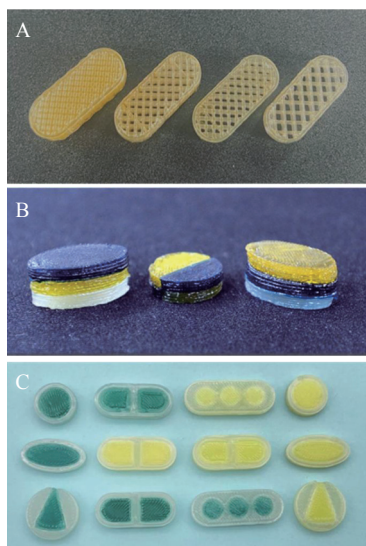
注: 图片来源于沙利文《药物 3D 打印行业报告》, 数据统计截至 2022 年 3 月

图 1 药物 3D 打印技术相关研究论文发表情况

Figure 1 Publication of research papers on 3D printing technology in pharmaceuticals

2 3D 打印技术在药物递送系统中的应用

传统口服固体制剂(例如片剂、胶囊剂等)工艺流程较为复杂,剂型开发周期长,而药物3D打印技术凭借高度的灵活性能大大缩短制剂开发所需要的时间,提高药物研发效率。传统制药技术难以实现对药物内部空间的微观设计和精准调控,在3D打印药物研发过程中,通过对打印材料的选择、打印模型的数字化设计和工艺参数的设置,可以精准地调节药物的内部结构和外部形状,从而更精确地控制药物的释放速率、释放位点和释放周期,解决多种临床需求,带来明显的临床优势。图2展示了基于3D打印技术得到的具有不同结构的片剂。



A: 具有不同密度的网格片剂; B: 不同处方组成的多层片剂; C: 含有内部结构的多腔室片剂

图2 利用3D打印技术设计的具有不同结构的片剂
Figure 2 Tablets with different structures designed using 3D printing technology

根据临床药物释放的要求和特点,通过3D打印技术,可设计出具有不同外部和内部结构的药物制剂,这些制剂可实现速释、缓控释、脉冲释放、胃肠道靶向释放以及胃滞留长效释放等多种复杂功能。按照临床药物释放行为的不同,可将这些制剂分为单相释药制剂、多相释药制剂、复方制剂以及异形制剂等^[8,20]。

2.1 单相释药制剂

2.1.1 速释制剂 2015年,美国FDA批准了全球首

款采用3D打印技术制造的药物 Spritam 上市。该款药物采用了基于PB的3D打印技术,具有疏松多孔的结构。Spritam的这种独特设计在临床上主要用于解决吞咽困难的癫痫患者快速给药以及高剂量(1g)给药的难题。基于PB的3D打印技术,虽然提供了一种创新的药物生产方法,但其打印精度相对较低,导致药片表面较为粗糙;此外,由于内部多孔结构的存在,药片在运输过程中易破碎^[17]。针对上述问题,Khaled等^[21]尝试用SSE法来打印对乙酰氨基酚速释片,他们选择与活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)无相互作用的聚乙烯吡咯烷酮K25(PVP K25)和交联羧甲基纤维素钠(NaCCS)作为辅料,成功打印出含药量高达80%的速释片。该药片在60s内可完全崩解,并在10min内释放90%的药物,展现了出色的药物释放性能。从扫描电子显微镜(SEM)图片中可观察到,经过80℃干燥处理3h的药片呈现出显著的多孔结构。这种多孔结构不仅实现了药物的快速释放,药片的强度也可得到保障。Cui等^[22]在上述工作基础上,通过设计交错中空结构,并使用SSE法打印出3种不同形状(圆柱、椭圆、圆环)的左乙拉西坦速释片,实现了96%的高载药量,同时所有药片的API含量、硬度、脆碎度均符合美国药典的相关规定。进一步研究发现,结构中有1.0mm孔洞的环形速释片可在2min内释放超过97%的API。这种片剂表面和内部的多孔设计有利于体液与药片的充分润湿,大大加速了药物的释放速度。此外,不同的打印方法也带来了片剂强度的差异。

2.1.2 缓控释剂型 3D打印药片表面和内部结构与药物的释放速率息息相关,通过精细地调控药片的表面结构,可以精准地控制药物的释放速率。Sadia等^[23]研制了一系列带有贯穿孔道的口服制剂,并系统地研究了孔道宽度、长度以及内部孔道规整程度对药物释放行为的影响。结果表明,随着孔道宽度的增大,药物释放速率呈逐步加快趋势。此外,考虑到体液在通道内的流动阻力,具有较短且密集孔道的片剂能够更快地释放药物。Kyobula等^[24]制备了一系列具有蜂窝状结构的非诺贝特片剂。该团队通过调整蜂窝结构中孔的大小以及片剂的表面积,来研究这

些因素对药物释放行为的影响。结果显示, 当孔径大于 0.41 mm 时, 药物的释放速率与片剂表面积呈正相关; 而当孔径小于 0.41 mm 时, 药物的释放速率随着表面积的增加而减缓, 这是因为过小的孔径不利于液体的润湿, 对流体的流动形成了阻碍作用, 不利于药物的释放。Zuo 等^[25]利用 MED 法制备了一类表面具有网格状结构的片剂, 其 API 为难溶性药物。该团队通过控制表面网格的密度来调节难溶性 API 的溶出和结晶速率, 以达到维持药物在溶液中较高浓度和较长过饱和时间的目的, 从而提高药物的生物利用度。

2.1.3 胃滞留给药系统 胃滞留给药系统可通过延长药物在胃内的滞留时间, 增加药物在胃或十二指肠的吸收程度, 进而实现降低副作用、减少服药次数、稳定血药浓度等目的。常见的胃滞留技术主要基于胃漂浮、胃黏附和体积膨胀这 3 种机制, 实现该技术通常涉及到复杂的制剂结构和制备工艺^[26]。基于 3D 打印技术能够精确设计和制造复杂结构制剂的原理, 许多研究者开始探索利用 3D 打印方法制备胃滞留制剂, 如 Li 等^[27]采用 SSE 法成功制备了一种具有疏松多孔结构的胃漂浮缓释片剂。通过调节片剂填充率, 该制剂可实现长达 8 h 的药物缓释效果, 并展现出稳定的漂浮性能。Fu 等^[28]利用 FDM 法设计并打印了一系列结构复杂的胃滞留药物递送装置。该装置具有独立的空气仓和载药仓, 通过将直接压片法制备的片剂装载于载药仓中, 可实现长达 72 h 的药物缓释效果, 并在释药期间保持稳定的漂浮性能。目前, 研究人员利用 3D 打印技术制备胃滞留给药系统时, 主要通过调节药片整体密度来实现药片在胃内的漂浮, 从而延长药物的吸收时间。然而, 这种方法受到患者体位变化的影响较大, 具有一定的不稳定性。鉴于 3D 打印技术的灵活性和高度可设计性, 研究人员正在积极探索设计更为有效和稳定的胃滞留平台, 以克服这些挑战。

2.2 多相释药制剂

除了上述单相释药模式制剂外, 3D 打印技术还具备将具有不同释药机制的多种药物整合到同一个制剂中的能力, 这为药物的临床应用带来了更多的可能性。其中, 将同一种药物的速释和缓释相结合

是一种常见策略。例如, Fina 等^[29]利用 SLA 技术打印了一种对乙酰氨基酚的速释缓释双层制剂片。该制剂片的上层为大孔螺旋结构, 可实现药物快速释放; 下层为圆柱体药芯, 能在 4 h 内缓慢释放药物。这种设计旨在实现临床上快速起效, 然后维持稳定血药浓度的目的。在此基础上, Zhang 等^[30]使用挤出技术设计和打印了具有多孔道核壳结构的对乙酰氨基酚双相释放片, 他们通过精确控制核层和壳层的孔隙率(分别为 20% 和 50%), 来调控同一种药物的体内释放行为, 实现了速释和缓释的结合。Zheng 等^[31]使用 MED 技术设计并打印了一种含有 2 种药物的三腔室双相释放片, 其缓释层的活性成分为美托洛尔, 速释层的活性成分为托法替布。值得一提的是, 该团队将托法替布分别放置于两个腔室中。底部的腔室中打印了延迟释放层, 当顶部的托法替布快速释放后, 延迟层溶解并再次触发托法替布的快速释放。这种设计巧妙地结合了不同药物的速释和缓释行为, 以及同一种药物的脉冲释放机制。在犬中进行的体内实验也明确地展示了该团队所设计的制剂的复合释药曲线, 为临床上需要复合释药治疗的场景提供了可行的解决思路。

2.3 复方制剂

利用 3D 打印技术, 可以设计出多种具有不同结构类型的复杂复方制剂, 包括隔离型复方制剂、多层复方制剂、核壳结构复方制剂、混合型复方制剂等。Khaled 等^[32]采用 SSE 技术打印出了包含 3 种 API 的隔离型复方缓释制剂, 药片含有卡托普利、硝苯地平 and 格列吡嗪共 3 种活性成分, 分别位于不同的腔室, 互不接触, 在体内保持每种药物的独立释放行为, 其中硝苯地平 and 格列吡嗪呈现出一级释放, 而卡托普利以渗透泵的机制呈现零级释放, 该结构解决了传统复方制剂不同药物之间相互作用的问题。Robles-Martinez 等^[33]采用 SLA 技术打印出含有 6 种 API 的多层复方制剂, 也设计了圆柱形和环形片剂, 这种制备方式相对简单灵活, 可用于患者的个性化给药。Goyanes 等^[34]通过 FDM 技术设计并打印了一种具有核壳结构的复方药片。在该药片中, 对乙酰氨基酚和咖啡因这 2 种 API 分别分布于药片的内核与外壳部分。作者进一步研究了这种

核壳结构药物的释放行为,发现内核药物的释放时间通常比外壳药物晚 50~135 min。Khaled 等^[35]采用挤出打印技术制备了包含 5 种活性药物成分、同时具有 2 种释放机制的混合型复方制剂。X 射线衍射实验和傅里叶红外光谱实验结果表明,5 种药物之间无明显相互作用。体外释放实验表明,所有药物均能达到至少 65% 的体外释放率。

上述研究表明,通过 3D 打印技术可以制备出含有多种 API 的具有复杂结构的复方制剂,制剂中不同 API 可以保持独特的药代动力学特征,在临床中可减轻多种慢性病患者的用药负担,也有利于不同体征患者的个性化给药。

2.4 异形制剂

临床上除了传统的固体口服制剂外,也需要一些特殊的异形制剂来满足特殊的临床需求。3D 打印凭借其在制剂结构和形状设计上的可定制性和灵活性,能够很好地满足这些需求。例如,通过设定特定口味和形状的剂型,可提高儿童用药的依从性;利用 3D 打印技术打印符合人体工学的贴片,可优化外用给药的效果和体验。Yang 等^[36]以明胶、甘油、微晶纤维素为辅料打印了 9 种不同形状的布洛芬速释制剂,上述异形制剂均能满足临床上速释给药的目标。研究者也进一步研究了这些不同口感和形状的异形制剂对于儿童用药的影响,发现其可有效减少服药的恐惧感,提高用药的依从性。

相比于口服固体制剂的给药方式,局部外用给药具有起效快、减少全身性药物副作用,以及避免药物间相互作用等优点。利用 3D 打印技术制备的外用制剂更能符合患者的实际用药需求。Goyanes 等^[37]针对不同的患者,采用 3D 扫描技术构建数字模型,并采用 FDM 法和 SLA 法打印了个性化水杨酸鼻贴,用于治疗鼻部痤疮。研究表明,SLA 法具有更高的分辨率和载药量(质量分数为 1.9%),生产过程中也未发生药物降解,是更适合该临床应用场景的 3D 打印技术,为个性化的体外局部给药提供了有益的思路。

微针给药是一种新型的透皮给药方式,以其安全有效、无痛等优点得到广泛的应用。该技术是由数枚实心或空心微针组成的透皮贴片贴在皮肤上,

刺穿皮肤最外层,使得药物进入体内,集皮下注射给药和透皮给药方式的优点于一体。目前微针的设计和大规模生产的难度是制约其发展的重要因素^[38]。近年来,许多研究者尝试用 3D 打印技术来研制微针^[39],其主要原因是相比于传统的微针制备工艺,3D 打印工艺便捷可控,具备快速放大生产的潜力。Wu 等^[40]采用 SSE 法打印了含有修饰了葡萄糖酸的胰岛素和氨基苯硼酸(PBA)衍生物的微针贴片,其主要过程为:首先打印出圆柱阵列,再将圆柱阵列拉伸后形成针尖,随后在微针贴片表面均匀喷洒氯化钙溶液,使微针贴片整体结构交联,最后脱水干燥得到微针贴片。动物实验结果表明,该微针贴片利用 PBA 衍生物与葡萄糖结合的浓度依赖性,根据小鼠体内血糖浓度变化来调节胰岛素的释放,可将其体内血糖维持在正常范围内长达 40 h。

3 3D 打印药物工业化生产所面临的挑战

经过 30 多年的研究和探索,3D 打印技术已从实验室研究正式进入制药工业界,3D 打印在制药工业化中主要有 2 个应用场景,即规模化制药和个性化给药。规模化生产的药物沿用了当前注册申报的模式,美国制药公司 Aprecia 成功推出了全球首款 3D 打印药物 Spritam,标志着药物 3D 打印技术已实现了规模化生产。目前 3D 打印技术应用于个性化给药的方向上暂时无药物获得批准,仅有少数临床试验正在开展^[8,11-12]。3D 打印药物专用技术的开发和工业化过程涉及了多个环节,包括 3D 打印药物设备的研发和工艺放大、符合制药标准的 3D 打印制药工艺研究、三维结构剂型设计的探索与标准制定、制剂结构与体内外释放的相关性研究等等,整体开发技术壁垒高、难度大,需要工程学、药学、材料学、信息学、设备学等多学科的人才通力合作,逐步攻克。

3.1 打印温度对于药品稳定性的影响

在进行药品规模化生产的过程中,药品的稳定性是首先需要考虑的因素。在使用 3D 打印技术时,这一问题就显得更为重要,因为通常的打印过程都伴随着温度变化,而温度的变化会带来药品稳定性的问题,尤其在应用最广泛的挤出技术路线中,生产过程基本都涉及温度的变化。FDM 打印过程中,

打印头的温度通常在 150 °C 以上, 这一工作温度对于热敏性的 API 和辅料的使用有一定限制^[41]。SSE 的技术路线允许打印过程在室温下进行, 但由于在前处理的过程中半固体材料含有部分溶剂, 需要在打印后通过升温的方式去除溶剂, 这一过程也有可能影响药物的稳定性^[16]。而 MED 的打印过程中, 熔融和挤出过程均会涉及温度的变化, 因此在药物开发中需要深入地研究物料的流变学性能以获得合适的打印温度^[15]。其他工艺路线中, 只有 SLA 技术路线可以全程在室温下进行, 有效地避免热敏药物和辅料的降解^[17-18, 20]。PB 在打印过程中, 粉床也不需要加热, 但由于使用了液体黏合剂, 通常在打印结束后也需要加热去除残留溶剂, 这一过程同样需要考虑 API 和辅料的耐受性。因此在药品进入工业化生产前, 需要重点考虑不同的打印工艺参数尤其是温度对药品稳定性的影响。

3.2 规模化打印设备和打印精度

药物规模化生产过程中, 药品的片重和 API 含量是评价药物质量的主要手段, 也是药物质量标准的重要组成部分^[42]。在 3D 打印药品生产过程中, 药品含量一致性主要取决于打印的精度, 除打印原理的影响外, 打印精度也和规模化生产设备的设计有关。根据文献报道, SLA 的打印精度最高, 可以达到微米级^[11], 层与层之间的分辨率最高可达 25 μm, 但上述精度仅能在实验室设备上达到, 暂无规模化生产设备。而基于挤出原理的 3D 打印技术, 实验室的打印精度在 0.2~0.8 mm^[18], 基于该方法打印出药片的质量偏差约在 1%~15% 之间。为了满足挤出法大规模生产药片的需求, 需要开发出稳定性良好的生产设备及配套产线。PB 的技术路线分辨率较低^[10], 其主要原因是受到药物粉末颗粒大小的限制, 打印精度受制于打印粉末的填充质量。为了实现基于该原理的规模化生产, 需要对打印设备和打印工艺进行持续的改进和优化。

3.3 药用打印材料的选择

在药物的开发和生产过程中, 药用辅料的安全性是一个基本要求。对于 3D 打印材料辅料而言, 除了必须满足安全性要求外, 还需要针对这些高分子材料的特性进行 3D 打印工艺的研究, 以保持材

料的稳定性并确保药物的安全性。不同技术路线对材料的要求各不相同, 例如, SLA 技术所需的打印材料需要经历光聚合反应才能进行打印, 在这一过程中, 药物与光引发剂、光聚合物混合, 可能存在一系列安全隐患。SLS 技术的打印材料为热塑性聚合物, 其通过吸收激光能量烧结合型。如果药用辅料聚合物不能有效吸收激光能量, 就需要在粉末中加入例如 Candurin[®]、二氧化硅、金属氧化物或色素等激光吸收剂来促进烧结过程。这种方法给材料的选择带来了一定局限性。PB 技术的打印材料分为液体黏合剂和粉床材料, 这 2 类材料的选择都具有一定挑战性, 为了保证 3D 打印药品生产过程精确、稳定、可重复, 一方面要选择黏度适宜的液体黏合剂, 同时需要考虑液体表面张力, 使得液体黏合剂不能过早地从喷嘴喷出, 另一方面需选择易挥发液体黏合剂, 以便打印过程中再次铺设粉末层。而基于 FDM 的打印需要预先制备线材, 线材需具备合适的机械强度和弹性, 避免打印过程中破碎或断裂而影响打印质量和精度, 对原料药和可打印辅料的选择有较大限制^[43]。在规模化工业生产的过程中, 需要综合考虑材料的安全性、可打印性以及工艺的匹配度, 对现有药用辅料的打印性能研究以及新型药用辅料的开发是 3D 打印药物工业化生产的一项重要研究内容。

3.4 工业生产线的普适性

3D 打印技术在药物研发和生产中最重要的优势在于, 它不仅可以灵活设计药物的处方组成, 还能赋予药片精准的三维结构。这一技术使得我们能够利用同一台设备打印出各种具有复杂结构的药片, 以满足临床上多样化的药物释放需求, 例如缓控释、胃肠道靶向释放、胃滞留长效控释等^[20]。从技术角度来看, 基于 PB、SLS 及 SLA 这 3 种技术原理的路线, 其在药物内部复杂结构的研发和制造方面面临一定的挑战, 例如, PB 技术适用于生产高载药量的速释剂型, 但由于其方法缺乏灵活性, 较难实现结构较为复杂的药片的打印, 从而限制了其他剂型的进一步开发。SLA 技术同样有其局限性, 基于该技术的药片其结构设计相对简单, 只能打印多层片、多层环状等较为简单的结构, 无法在同一层面上实

现含有不同材料的复杂结构的打印。这些技术的特点在一定程度上限制了药品规模化生产的灵活性, 未来扩大生产规模的可行性受到限制。相对而言, 基于挤出原理的技术路线因其在复杂制剂设计中的普适性而受到越来越多研究人员的关注。通过该技术, 挤出的丝材根据计算机设计的路线可构成多种具有复杂结构的药片, 从而实现不同制剂的释放性能, 更好地满足临床应用需求。

3.5 3D 打印个性化药物的相关政策与监管

3D 打印技术在调节药物剂量、组合和生产方式上展现出极高的灵活性, 其可根据患者的个体需要、疾病状态、性别和年龄等因素实现药物的定制化生产, 这种潜力使得研发人员对 3D 打印个性化给药的前景充满期待^[20,30]。然而, 随着研究的深入, 要实现个性化给药, 还需突破一系列挑战。其中, 法规部门的审评政策是首要问题, 需要明确个性化药物的监管框架和标准; 此外, 个性化药物使用的规范性、医院环境下的生产设备和生产场地的要求, 以及大量人体用药数据的指导都是当前需要解决的问题^[44]。对于个性化药物的应用场景, 通常药物的生产过程会在医院的非药品生产质量管理规范(GMP) 环境下进行, 药品生产的质量控制变成了首先要解决的问题。为了解决这一问题, 需要对小型 3D 打印设备进行优化, 确保其在打印环境、打印材料选择、打印模型及精度等方面均能满足药品生产的要求, 从而确保能够打印出符合患者需求的药片。在给药之前, 药片的检测放行是确保药物安全性的关键步骤, 为了实现这一目标, 可在打印设备中集成在线实时分析的模块, 或通过简单的分析手段对药片质量进行控制。此外, 实际的生产人员通常是药剂师, 因此他们的培训以及开发简单易操作的打印软件也是一个重要的关注点, 而最终是否能够应用于临床还需要与监管部门进行深入沟通。有关个性化给药的监管进展将在后续的章节详细讨论。

4 3D 打印在药物规模化生产与个性化定制中的优势与相关机构最新动态

4.1 3D 打印在药物规模化生产中的优势

4.1.1 连续化生产 基于 3D 打印的基本原理, 输入

的物料可以被持续转化为药品, 因而 3D 打印自带连续制造工艺的属性, 这使得其在药物连续化生产(continuous manufacturing, CM) 上极具优势。2002 年, FDA 发布了一份名为 *Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report* 的文件^[45], 该文件的目标是在确保监管审查合规的基础上通过政策支持制药工业的持续创新, 为广大患者提供质量更高的药物。其中, 连续化生产因生产步骤少、加工时间短、质量可实时监控的特点, 受到了 FDA 的持续关注。经过近 20 年的发展, 2019 年 2 月, FDA 颁布了 *Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry*^[46], 药物生产过程中的连续制造定义为输入材料(例如 API、辅料等) 被连续地输入、转化, 且加工后的产物(例如片剂) 可被连续地从系统中移除的方法。

经过多年的发展, 各国的药监部门越来越重视连续化生产的应用, 其主要原因是连续化生产具备灵活性、敏捷性和稳健性的特点: 1) 连续化生产过程中, 生产设备与高精度的监测技术[如过程分析技术(process analytical technology, PAT) 等]结合, 能够在生产阶段及早发现产品质量缺陷, 从而提高产品质量, 减少不合格产品上市带来的临床隐患; 2) 连续化生产的批次具备极强的灵活性, 如果在药物工艺研究时引入连续化工艺, 可以有效地避免放大问题, 降低工艺开发、放大及转化的风险, 缩短产品开发周期, 尤其适用于小批量药品(如罕见病药物) 的生产; 3) 连续化生产通常具有可移动、模块化的设备, 对于 GMP 厂房的要求较低, 在发生重大灾难时, 可以通过快速更换生产场地来保证药品生产^[47]。

受到新型冠状病毒感染(COVID-19) 的影响, 美国和欧洲药监部门为了保障药物生产的供应稳定, 缩短供应链, 加速推动连续化生产的发展。2021 年 7 月, 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH) 发布《Q13: 原料药和制剂的连续制造》指南^[48], 公开征求意见。该指南扩大了连续化生产的应用范围, 将 FDA 指南定义的口服固体小分子产品进一步拓展到大分子和小分子领域。欧洲药品管理局(EMA) 支持药物的连续化生产, 同时鼓励在连续制造生产

模式实施过程中进行早期对话, 以确保各方之间理解与协作。此外, 欧洲药典中也增添了与连续制造相关的 PAT 内容, 如近红外光谱(章节编号: 2.2.40)、拉曼光谱(章节编号: 2.2.48)、化学成像(章节编号: 5.24)等章节。

2019 年, 中国国家药品监督管理局(NMPA)启动了“中国药品监管科学行动计划”, 其核心在于研发、预测和评价药品安全性与有效性的新标准、新工具和新方法, 通过系列创新实践活动加快实现药品治理体系和治理能力现代化。2021 年 10 月, NMPA 药品审评中心(CDE)发布了《关于公开征求 ICH 指导原则〈Q13: 原料药和制剂的连续制造〉意见的通知》, 此举彰显了从监管层面对制药工业现代化和连续化生产的高度重视^[49]。2022 年 9 月, CDE 发布了《化药口服固体制剂连续制造技术指导原则(征求意见稿)》, 以进一步指导企业研发并落地 ICH Q13 指导原则。

4.1.2 药物生产的高灵活性 规模化 3D 打印药物生产线具有高度的灵活性。如前所述, 通过精确设计制剂的外部与内部结构, 可使 API 按照预先设计分布在药品内部, 从而得到速释、缓释、脉冲释放、胃肠道靶向释放等多种释放模式的药物^[8,20], 以满足不同临床需求。使用传统工艺制备上述复杂口服固体制剂时, 需要不同的设备组合来实现不同的生产工艺线路; 与传统的制剂工艺相比, 3D 打印的生产方式灵活性更高, 多种复杂制剂均可通过同一套生产线进行生产。以肠溶制剂为例, 为了实现药物在小肠部位的释放, 通常需在制剂外部包覆一层控释薄膜衣, 而包衣一致性直接决定了产品的质量, 工艺过程需要考虑片芯的大小和硬度, 防止包衣过程出现崩片, 包衣过程中温度、喷量、转速之间的关系等等。采用 3D 打印技术制备含有类似肠包衣外层的口服固体制剂时, 可通过设计延迟层的厚度来达到延迟释放的目的, 生产过程中只需要控制延迟层的打印层数这一参数即可, 有效地保证了不同生产批次之间的产品一致性。同时, 即使后续所需生产的药片结构发生变化, 只需在控制器中对片剂模型和对应的打印代码进行调整并上传至 3D 打印中控系统, 使用相同的生产线也可以立刻生产出不

同释放机制的口服片剂, 以及更为复杂的多层片、多腔室结构片等, 充分体现出 3D 打印药物生产的灵活性^[21-22]。这一灵活性也同时体现在生产批量上, 可根据临床的实际需要生产不同批量的药品, 减少生产成本, 同一条生产线可以兼容不同批量的不同药物制剂的生产, 实现了真正的按需生产。

4.1.3 成本优势 与传统的生产工艺相比, 3D 打印药物生产在以下多方面具有明显的成本优势。1) 减少溶剂使用量: 在传统制剂生产过程中, 口服控释药物的膜包衣工艺需要用到丙酮、异丙醇等有机溶剂, 将包衣高分子材料溶解, 随后将它们均匀地包裹在片剂上, 最后将溶剂挥发, 这一过程带来了溶剂的浪费和巨大的环保压力^[42]。而采用热熔挤出工艺的 3D 打印则不需要借助溶剂, 可直接在熔融状态下通过打印头挤出, 沉积于打印平台后得到所需要的药片, 并实现预期的控释曲线。2) 上市时间缩短: 采用 3D 打印工艺, 早期开发和生产过程中设备的原理一致, 研发阶段的工艺参数均可为生产阶段提供参考, 加速了产品上市, 减少了研发成本。3) GMP 空间和人员的减少: 3D 打印的工艺简化了传统口服固体制剂的生产流程, 车间中所需要的功能单位减少, 生产线中复杂设备减少, 建设成本大幅降低, 同时参与生产的人员也明显减少。

4.1.4 智能化和可追溯性 3D 打印生产过程是建模生产, 用模型数据指导生产。在生产过程中, 可通过增加数据采集与监视控制系统(supervisory control and data acquisition, SCADA)对整个生产线进行智能化管理^[50]。药物生产过程中, 所有的参数都可以在线收集, 包含原辅料的称重、药片片重、API 含量、制剂结构等等, 基于收集的数据, 药片的质量可以被动态监测, 生产线上不合格的产品可以迅速被发现, 及时避免损失。正是这种智能化的生产方式, 使得 3D 打印生产的每片药片都可被溯源。将每片药片的相关信息以二维码的形式打印并记录于药片上, 监管部门可以有效地监管每个药片的生产和流通信息, 这种方式不仅保障了药品的生产质量, 还能有效防止药品的滥用, 提高了临床用药的安全性。而传统工艺生产出的药片, 如果出现不合格品, 同一批次产品须全部撤回, 不仅存在用药隐患, 且复查成本较高。

4.2 从事 3D 打印药物规模化生产的机构及其动态

基于 3D 打印在药物规模化生产中的显著优势, 众多企业都在积极探索这一方向, 覆盖从创新制剂

研制、3D 打印生产设备开发、规模化生产工艺的优化到注册申报的完整流程。目前有 4 家公司和 1 家科研机构的进展相对较快(见表 2)。

表 2 从事 3D 打印药物规模化生产的机构

Table 2 Institutions engaged in the large-scale manufacture of 3D-printed drugs

公司/机构	起始时间	国家	技术路线	设备产能	
				桌面机	产线产能
Aprecia	2003	美国	ZipDose [®]	开发型桌面机	传送带式, 非连续的 GMP 生产系统, 每天 10 万片
Triastek	2015	中国	MED	自研的自动化多打印头 3D 打印研发设备	自动化、连续化的 GMP 3D 打印产线, 年产能达 7 500 万片
Laxxon Medical GmbH	2017	美国	SPID	未披露	最大产能为每天 150 万片
Merck KGaA	2017	德国	SLS	未披露	与 EOS 合作开发规模化生产设备, 目前可以满足临床试验每日数千片的供应量
TNO	2017	荷兰	SSE、FDM、PB、SLS	开发基于粉末的小型研发型 3D 打印设备, 整合了 PB 和 SLS 技术	与 BigRep 合作开发工业量产的 3D 打印药物系统 PrintValley, 产能未披露

注: 相关数据来源于沙利文《药物 3D 打印行业报告》; SPID: Screen Printed Innovative Drug; TNO: 荷兰应用科学研究组织(The Netherlands Organization for Applied Scientific Research)

4.2.1 Aprecia Aprecia 成立于 2003 年, 其作为 3D 打印药物领域的开创者之一, 于 2007 年利用基于 PB 的 3D 打印技术开发了 ZipDose[®] 制药技术的雏形, 并在此后完善了这项技术, 开发出可满足 GMP 要求的规模化药物生产系统, 实现了每天 10 万片的产能^[51]。Aprecia 的抗癫痫产品 Spritam 于 2015 年获批上市, 该产品也是首款 3D 打印口服固体制剂, 其获批标志着 3D 打印药物注册申报流程的成功实现, 为未来的 3D 打印药物上市提供了清晰的路径。

ZipDose[®] 技术在工艺上比较复杂, 需要预制均匀分布且流动性较好的药物和辅料混合粉末。为了控制生产过程中的粉尘污染, 打印完成后需进行除粉和粉末回收, 并对药片进行干燥处理。此外, 因为药片由黏合剂黏接成型, 内部多孔, 药片外观较粗糙且容易破碎, 对于包装要求较高^[10]。为了解决上述问题, Aprecia 进一步开发了下一代 ZipCup[™] 技术平台, 其中包括关键的“in-cavity”打印的工艺步骤, 该技术提高了整个生产工艺的速度, 减少了原料的损耗, 扩展了可打印的 API 种类。

基于 PB 原理的 3D 打印技术较难实现复杂的药物释放行为或设计药物复方制剂结构。为了进一步拓展该技术在复杂制剂中的应用范围, 2021 年 2 月, Aprecia 与粉末仪器生产商 Glatt 合作, 通过 Aprecia

的 ZipDose[®] 和 ZipCup[™] 技术平台来加速和扩展 Glatt 的多颗粒技术的使用, 这在一定程度上弥补了 PB 技术不适用于开发控释制剂的短板, 可以实现剂型的多样性。2021 年 4 月, Aprecia 与创新纳米晶体技术公司 Nanoform Finland 合作, 将 ZipDose[®] 技术平台与 Nanoform Finland 的快速溶解纳米配方相结合, 推进可使难溶药物快速崩解吸收的口服制剂的开发^[52]。

4.2.2 三迭纪 2015 年, 成森平博士和李霄凌教授共同在南京创立了三迭纪。由李霄凌教授发明的 MED 技术, 在 3D 打印领域开创了一种全新的工艺^[53]。基于 MED 的生产系统使用混匀挤出装置, 有效实现了原料药和辅料粉末的混合、熔融和输送, 为连续化进料和打印提供了可能, 独特的精密挤出装置可实现高精度打印。通过多个打印站的协同打印和打印头阵列等工程学技术手段, 三迭纪实现了以多种材料构建药物复杂的内部三维结构, 以及高效率、高通量的规模化生产。目前已建成的规模化产线, 产能可达到每天 15 万~30 万片, 年产能约 7 500 万片, 解决了 FDM、SSE 等基于材料挤出原理的 3D 打印技术在药物制备方面的不足。自 2021 年至今, 三迭纪共有 5 款 3D 打印产品——T19、T20、T21、T22 与 D23 获得临床试验批准, 位居全球 3D 打印药物领域首位。目前, MED 是固体制剂领域相对普适的药物 3D 打

印技术^[54]。三迭纪的 MED 3D 打印连续化生产线(见图 3)可实现全自动化生产,从称重、混料、打印、

质控、内包到外包均不需要人工参与,在制药的生产环节上实现了“黑灯工厂”模式。



图 3 三迭纪基于热熔挤出沉积技术的 3D 打印连续化生产线

Figure 3 Triastek's continuous 3D printing manufacture line based on melt extrusion deposition technology

4.2.3 Laxxon Medical GmbH Laxxon Medical GmbH 于 2017 年成立,该公司开发了一种名为 SPID 的快速 3D 打印生产技术^[55],其主要原理是出料打印头正向在筛网上出料,以填满开口的网孔,然后再用刮板反向进行加压涂布,使打印液及筛网与基材接触,刮板离开后,打印液会通过黏附力保留在基材上,筛网迅速回到初始位置,再进行干燥固化,然后重复印刷成型。该打印技术最大的特点在于打印速度快,可同时打印上千片药片,便于规模化生产。目前该公司披露的规模化生产线,预计最高日产量为 150 万片,该生产线也同时支持植入剂、薄膜、皮肤贴片的打印。

4.2.4 德国默克 跨国制药公司德国默克(Merck KGaA)也在积极探索 3D 打印技术在药品商业化开发中的应用。2020 年 2 月,默克宣布计划使用一种能够生产复杂制剂的技术——粉末床熔融 3D 打印技术来开发与生产药物,并将这些药物用于临床试验。默克与全球最大的 SLS 3D 打印设备制造商

德国 EOS 旗下的 AMCM 签订了合作协议,AMCM 为临床试验提供每批次上千片的供试品打印服务,用来节约临床研究的 API 使用量和加速临床研究。默克设计的商业化产线的产能约为每天 10 万片,通过柔性生产的方式优先满足每年只需要几百万片药物的罕见病患者或发病率较低的肿瘤适应证患者群体的用药需求。

4.2.5 荷兰应用科学研究组织 TNO 在 3D 打印领域拥有深厚的研究基础,并专注于将这一技术应用到药物的研发和生产。通过融合多种 3D 打印原理,TNO 已成功开发出结合 PB 和 SLS 技术的小型研发打印机。此外,TNO 进一步与 BigRep 合作,开发了可用于规模化生产的全自动 3D 打印生产线 PrintValley。同时,TNO 也在探索低温挤出打印技术的放大生产,但具体产能目前尚未公开。

4.3 3D 打印在个性化药物定制中的优势

3D 打印在个性化给药方面具有显著优势,为有特殊用药需求的患者提供了定制化的药物制剂。在

医院和药房中设立 3D 打印中心, 能够根据患者的具体需求进行个性化药物的制造。特别是在使用治疗窗狭窄、需要精准控制剂量和释放行为的药物时, 3D 打印技术能够精确设计药物内部结构, 实现特定的药物释放曲线, 从而满足患者个性化用药需求。分布式的 3D 打印设备成本较低, 生产效益高, 更适合欠发达地区来进行药品研究与供应。3D 打印技术工艺重复性好, 小型设备和大型设备原理一致, 技术参数均由计算机软件控制, 对操作环境和药剂师的要求相对较低, 药品的打印质量更容易被控制。与此同时, 相较于传统集中式生产, 按需生产的分布式 3D 打印中心可减少药品内外包材的使用、药物运输和洁净区维护等造成的能源浪费^[56]。在医院的药品配制场景中, 3D 打印的灵活性以及剂型设计的便捷性优势得以体现。特别是在儿童和老人这些特殊用药群体中, 患者对药物的药量以及释放速率的需求存在明显的差异, 在这种情况下, 3D 打印技术能够实现按需给药^[57]。而对于需要长期给药的慢性病患者, 随着病程的发展和用药情况的变化, 以及基于个体间的差异性, 需要对药物进行精细化调整。利用 3D 打印技术制造个性化给药系统, 可根据个体的特定需求实现精准给药, 从而降低不良反应, 提高药物疗效。

4.4 从事个性化 3D 打印药物研究的机构及其动态

由英国伦敦大学学院 (University College London, UCL) 的 Abdul Basit 教授和 Simon Gaisford 教授于 2014 年创建的 FabRx 公司是个性化 3D 打印药物研究方向的积极探索者。为了满足个性化给药的要求, FabRx 开发了符合 GMP 要求的桌面 3D 打印机 M3DIMAKER™ 和相关的算法软件 M3DISEEN, M3DIMAKER™ 通过更换打印头支持多种打印原理 (包含 FDM、SSE 以及 SLS), 其打印出的药物被命名为 “printlets”。药剂师经过培训可以使用相关的设备, 基于 SSE 原理打印 1 片 printlets 只需要 17 s。FabRx 发起了首个个性化 3D 打印药物的临床研究, 用于治疗患有罕见代谢性疾病枫糖尿症 (MSUD) 的 3~16 岁未成年人^[58]。在该研究中, 只需要 8 min 即可打印出患者 1 个月所需要的 28 片异亮氨酸咀嚼片, 通过 3D 打印可以添

加不同的颜色和口味, 患者对药物的接受度良好, 同时入组患者的血清异亮氨酸水平都得到了很好的控制。近期 FabRx 升级了他们的桌面打印设备, 命名为 Mark II M3DIMAKER™, 新款设备具有多个打印头, 更加自动化, 也具有更高的产量。

2022 年, FabRx 首次将容积式 3D 打印技术用于个性化 printlets 打印中, 该技术可在 7~17 s 内完成对乙酰氨基酚 printlets 的打印。展望未来, 该技术有望通过小型家庭 3D 打印机实现药物的快速制造, 致力于解决个性化药物的快速 3D 打印问题^[59]。近期, FabRx 将 3D 打印技术应用于早期乳腺癌患者的个性化治疗方案中, 并与欧洲知名的癌症治疗中心——法国 Gustave Roussy 医院启动了一项联合项目。该项目包括抗癌治疗和抗副作用治疗, 涉及法国 7 家医院的 300 名患者。

2020 年, 个性化 3D 打印药物公司 DiHeSys 与 Harro Höfliger 合作, 共同研发了一款符合 GMP 标准的药物 3D 打印设备——FlexDosePrinter, 用于个性化药物的研制。这款打印系统允许医院和药房通过数字化的方式, 为患者个性化定制所需药物。

个性化给药方向在国内也取得了一些进展。为了解决临床低剂量给药的问题, Zheng 等^[60]将市售的大规格药物粉末 (螺内酯和氢氯噻嗪) 与具有黏结性的辅料 (乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素) 组合, 并在超净台环境下使用 3D 打印机进行制剂打印。通过调节打印参数, 他们成功制备了低规格 (2 mg/4 mg) 的螺内酯片及 5 mg 的氢氯噻嗪片, 并让住院患者进行了服用评价。

5 3D 打印药物的监管要求及法规制定

5.1 规模化制药的监管要求

与传统的口服固体制剂制备方法相比, 3D 打印在规模化生产方面的监管要求并无明显差异, 需要符合传统 GMP 药物生产的相关要求和标准。监管的核心目标是最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险, 并重点考察生产过程中的质量风险管理、生产管理、常用设备管理与维护、生产过程控制以及物料管理等方面^[61]。已获批的 3D 打印制剂 Spritam 即是遵循现有 ICH 准则

通过审批的范例。对于 3D 打印这一新型的生产工艺, 监管的重点和独特之处在于对工艺过程中常用设备以及生产过程控制的监管。例如, 对于非药物生产的 3D 打印设备, 其运动模块通常暴露在外, 这会带来交叉污染的隐患。而在药品生产的 GMP 法规中, 明确要求在药物生产的设备中与药品直接接触的表面都必须接受清洁验证。因此, 现有的桌面研发用 3D 打印设备, 所有的子系统如物料运输系统、物料预加工系统、打印系统、运动系统都应在同一个密闭的腔体中。为了达到 GMP 的要求, 需要重新设计打印设备, 确保不同的功能模块单独设计, 从而防止交叉污染, 且能够对功能模块进行单独的验证和检修。

3D 打印生产过程中需要建立完整的工艺验证和过程控制方法, 结合在线质控和非在线质控技术控制整个生产过程的质量^[47]。其中, 在线质控技术主要用来控制生产工艺的一致性和稳定性, 包括控制 API 和辅料的喂料量、中间体的可打印性和均一性, 以及最终药品的含量均一性等, 而传统的非在线质控技术作为产品质控的重要补充, 用来控制关键原料辅料的质量以及对产品进行放行检测^[62]。

5.2 个性化给药的监管要求

针对个性化给药的场景, FDA 于 2018 年更新了《联邦食品、药品和化妆品法案》(*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, FD&C Act) 第 503A (药房调配制剂) 和 503B (外包场地调配制剂) 条款, 并对个性化给药场景设定了具体的监管要求, 具体的使用场景为: 在注册药师或注册医师的指导下, 或在外包场地中注册药师的监督下, 通过组合、混合或改变药物成分来进行剂型的调配。这些调配的剂型无需经过 FDA 的批准, 同时也不需要遵循 cGMP 的规定。然而, FDA 保留了对剂型调配活动进行现场监管的权力。为了防止滥用这种现场调配剂型, FDA 严格规定了其适用场景, 所调配的剂型不能是已有上市药物的简单复制, 必须是根据病人的特点和需求, 在已有上市药物无法满足其临床需求的情况下, 按需进行现场调配。此外, 调配的剂量不能过量, 且不得进行定期调配生产。需强调的是, 目前该条款并未提及 3D 打印技术。随着技术的进步,

FDA 可能会在未来考虑将 3D 打印技术纳入个性化给药的监管框架内。

2020 年, 我国广东省人民医院与广东药科大学共同制定了《医疗机构 3D 打印药品分剂量片技术规程》团体标准, 其已于同年年底开始实施。该标准进一步细化了医疗机构 3D 打印临床药品分剂量的制备过程, 包含打印前与打印后的处理, 药品、辅料与设备的要求, 质量检查以及需要记录的内容, 具有一定的操作可行性。目前, 该标准仅适用于普通片剂的分剂量制备, 不适用于缓控释制剂(胶囊、片剂) 或不适合研磨的制剂产品。

美国和欧洲的法规部门均通过与相关研究机构以及企业的密切合作, 积极探索个性化制药的监管原则, 以确保个性化给药的必要性和药物生产的安全性。随着法规的不断完善以及药物 3D 打印硬件和软件的持续迭代, 可以相信, 在不久的将来, 3D 打印技术将被广泛应用于各级医院和药房, 实现按需定制和个性化给药。

5.3 3D 打印制药的相关法规动态

为了加速新兴技术应用于制药行业, 美国 FDA 于 2014 年成立了新兴技术小组 (emerging technology team, ETT), 旨在帮助新兴技术和产品满足法规要求, 从而迅速融入制药行业^[63]。2017 年, FDA 发布了名为 *Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization-Guidance for Industry* 的行业指南^[64], 将 3D 打印药物列为重要的战略方向。2020 年 4 月, 三迭纪的 MED 3D 打印技术以其在口服固体剂型设计和集成 PAT 技术的全自动生产方式上的优势获得了 FDA 的认可, 并被 ETT 接纳进入新兴技术项目。在随后的几年中, 三迭纪通过与 FDA 的技术和监管部门的沟通, 成功获得了 T19、T20、T21 与 T22 这 4 款产品新药临床试验申请 (IND 申请) 的许可。

EMA 也积极支持创新新兴技术。通过与创新科技基金 (Innovation and Technology Fund, ITF) 合作, EMA 在 2014—2016 年期间举办了 92 次制药创新及科技基金简报会, 以了解新兴技术动态。2015 年, EMA 和欧盟国家主管部门加强了合作, 通过建立欧盟创新网络, 支持欧盟医疗创新和早期新药开

发。2020年3月,EMA和欧盟成员国的药监局局长(Heads of Medicines Agencies, HMA)共同创建了欧洲创新网络(EU-IN),旨在推动创新药企之间的信息、资源共享,促进合作,并为新兴技术和产品进入欧洲市场提供便利。在药物3D打印领域,欧洲的企业主要侧重于个性化给药方向,监管机构对于个性化3D打印药物有更多的政策支持。

2021年11月,我国ICH工作办公室邀请NMPA药品注册管理司、CDE、食品药品审核查验中心,中国食品药品检定研究院的相关专家和各家医药企业代表召开连续制造转化实施研讨会。3D打印作为连续化生产中重点关注的技术成为此次会议讨论的焦点,3D打印药物研发企业三迭纪也受邀参与了会议。2022年6月,NMPA批准了三迭纪的首款3D打印药物T19的国内IND申请,这也是我国首款进入注册申报阶段的3D打印药物。

对于3D打印这项新兴制药技术,各国药品监管机构都看到了其在制药行业的巨大潜力。为了使这一技术早日造福患者,各国药品监管机构都在与相关药企进行紧密合作,在保障用药安全的前提下,通过完善法规和指导过程来帮助相关药企的产品早日进入临床。

6 结语与展望

经过近30年的研究和发展,3D打印技术在药物递送系统的设计和生产制造中得到了长足的发展。随着越来越多的3D打印药物通过药物监管机构的

批准进入临床研究和商业化阶段,3D打印药物已成为患者可及的产品,制药行业对于药物3D打印的潜力也有了更深刻的认识。药物3D打印在规模化生产与个性化制药这2个主要的商业化方向均展现出了广阔的应用前景。随着打印技术的进步、3D打印设备的更新,以及监管法规的不断完善,药物3D打印技术日趋成熟。

在规模化药品生产方向上,3D打印工艺凭借其高度的灵活性,在药物开发中可灵活设计药物内部结构、调控药物释放行为,实现药物的精准控释。整体生产工艺流程简洁,无论是小规模生产还是大规模批量生产,均具有比传统制药工艺更简易、更高效和更易调节的优势,在可预见的时间内会深刻地改变传统口服固体制剂的生产方式。在个性化给药的方向上,3D打印技术同样具有显著的优势,是目前最有可能实现口服固体制剂个性化给药的技术路线。

药物3D打印是基于计算机模型的数字化技术,其为数字化制药奠定了基础。在研发和生产过程中,会积累大量工艺和检测数据。这些数据与制剂开发中的模型和算法相结合,使人工智能、过程分析等技术能够应用于3D打印药物的开发和生产,从而优化并加速整个制剂开发流程。3D打印技术具有简洁高效、连续化生产等诸多优势,未来还将与大数据、机器学习等先进技术进一步结合,以便于我们充分利用药物研发和生产中的大量监控数据和系统反馈参数优化制药流程,进而实现真正的智能制药,提高药品生产的效率和质量,为患者带来更多的临床获益。

【参考文献】

- [1] 弗若斯特沙利文. 药物3D打印行业报告[EB/OL]. (2022-05-11) [2024-03-26]. <https://www.frostchina.com/content/insight/detail?id=62f1ee213a1cb46c9a9fd3ec>.
- [2] Behan F M, Iorio F, Picco G, *et al.* Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens[J]. *Nature*, 2019, 568: 511-516.
- [3] Lu M K, Yin J Y, Zhu Q, *et al.* Artificial intelligence in pharmaceutical sciences[J]. *Engineering*, 2023, 27: 37-69.
- [4] Zhao H Y, Yang X Y, Lei H, *et al.* Discovery of potent small molecule PROTACs targeting mutant EGFR[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112781. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112781.
- [5] Liu Y, Zhen Y Q, Wang G, *et al.* Designing an eEF2K-targeting PROTAC small molecule that induces apoptosis in MDA-MB-231 cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112505. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112505.
- [6] 何冬林, 韩福国, 王钊, 等. 基于熔融沉积成型的3D打印在药物制剂中的研究进展[J]. *药学报*, 2016, 51(11): 1659-1665.
- [7] Unnati G, Neha J, Shreya K, *et al.* The emerging role of 3D-printing in ocular drug delivery: challenges, current status, and future prospects[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 76: 103798. DOI:10.1016/j.jddst.2022.103798.

- [8] Timothy T, Wu L, Liu X, *et al.* 3D printing: innovative solutions for patients and pharmaceutical industry[J]. *Int J Pharm*, 2023, 631: 122480. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.122480.
- [9] Salmi M. Additive manufacturing processes in medical applications[J]. *Materials*, 2021, 14(1): 191. DOI:10.3390/ma14010191.
- [10] Wu B M, Borland S W, Giordano R A, *et al.* Solid free-form fabrication of drug delivery devices[J]. *J Control Release*, 1996, 40(1/2): 77-87.
- [11] 韩晓璐, 王增明, 高静, 等. 3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景[J]. *中国医药工业杂志*, 2020(10): 1234-1242.
- [12] Han X, Hong X, Li X, *et al.* Optimization of personalized amlodipine dosing strategies for children based on pharmacokinetic data from Chinese male adults and PBPK modeling[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(11): 950. DOI:10.3390/children8110950.
- [13] Sylvain C, Noelia M S B, Yanis A G, *et al.* Fused Deposition Modeling (FDM), the new asset for the production of tailored medicines[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 821-841.
- [14] ASTM International. Subcommittee F42.05 on materials and processes[EB/OL]. [2024-05-10]. <https://www.astm.org/get-involved/technical-committees/committee-f42/subcommittee-f42/jurisdiction-f4205>.
- [15] Bandari S, Nyavanandi D, Dumpa N, *et al.* Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: critical properties for successful performance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 172: 52-63.
- [16] 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.
- [17] Wang Y Y, Müllertz A, Rantanen J. Additive manufacturing of solid products for oral drug delivery using binder jetting three-dimensional printing[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(6): 196. DOI:10.1208/s12249-022-02321-w.
- [18] Awad A, Fina F, Goyanes A, *et al.* 3D printing: principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering[J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119594. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119594.
- [19] 石靖, 王增明, 郑爱萍. 3D 打印技术在药物制剂中的应用和挑戰[J]. *药学进展*, 2019, 43(3): 164-173.
- [20] Patel S K, Khoder M, Peak M, *et al.* Controlling drug release with additive manufacturing-based solutions[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 174: 369-386.
- [21] Khaled S A, Alexander M R, Wildman R D, *et al.* 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets[J]. *Int J Pharm*, 2018, 538(1/2): 223-230.
- [22] Cui M S, Pan H, Fang D Y, *et al.* Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 57: 101683. DOI:10.1016/j.jddst.2020.101683.
- [23] 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.
- [24] Kyobula M, Adedeji A, Alexander M R, *et al.* 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release[J]. *J Control Release*, 2017, 261: 207-215.
- [25] Zuo X H, Yang Y F, Shen F F, *et al.* Solubility and bioavailability enhancement of poorly soluble drugs using melt extrusion deposition (MED[®]) 3D printing technology[EB/OL]. [2024-06-14]. <https://www.triastek.com/static/demo/Solubility%20and%20Bioavailability%20Enhancement.pdf>.
- [26] Caragh M S, Viness P, Yahya C E, *et al.* Gastroretentive drug delivery systems: current developments in novel system design and evaluation[J]. *Curr Drug Deliv*, 2009, 6(5): 451-460.
- [27] Li Q J, Guan X Y, Cui M S, *et al.* Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing[J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1/2): 325-332.
- [28] Fu J H, Yin H, Yu X, *et al.* Combination of 3D printing technologies and compressed tablets for preparation of riboflavin floating tablet-in-device (TiD) systems[J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 370-379.
- [29] Fina F, Goyanes A, Madla C M, *et al.* 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering[J]. *Int J Pharm*, 2018, 547(1/2): 44-52.
- [30] Zhang J X, Xu P C, Anh Q V, *et al.* Oral drug delivery systems using core-shell structure additive manufacturing technologies: a proof-of-concept study[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(2): 152-160.

- [31] Zheng Y, Deng F H, 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. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120639.
- [32] Khaled S A, Burley J C, Alexander M R, *et al.* 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles[J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 643–650.
- [33] Robles-Martinez P, Xu X Y, Trenfield S J, *et al.* 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6): 274. DOI:10.3390/pharmaceutics11060274.
- [34] 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(1/2): 21–30.
- [35] 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.
- [36] Yang Y, Wang X Y, Lin X, *et al.* A tunable extruded 3D printing platform using thermo-sensitive pastes[J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119360. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119360.
- [37] 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.
- [38] Ahmed Saeed Al-Japairai K, Mahmood S, Hamed Almurisi S, *et al.* Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587(25): 119673. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119673.
- [39] Rahmani Dabbagh S, Rezapour Sarabi M, Rahbarghazi R, *et al.* 3D-printed microneedles in biomedical applications[J]. *iScience*, 2021, 24(1): 102012. DOI:10.1016/j.isci.2020.102012.
- [40] Wu M X, Zhang Y J, Huang H, *et al.* Assisted 3D printing of microneedle patches for minimally invasive glucose control in diabetes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 117: 111299. DOI:10.1016/j.msec.2020.111299.
- [41] Li X B, Lu W P, Xu X Y, *et al.* Advanced optical methods and materials for fabricating 3D tissue scaffolds[J]. *Light Adv Manuf*, 2022, 3(3): 493–524.
- [42] Norman J, Madurawe R D, Moore Christine M V, *et al.* A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 108(1): 39–50.
- [43] Azad M A, Olawuni D, Kimbell G, *et al.* Polymers for extrusion-based 3D printing of pharmaceuticals: a holistic materials–process perspective[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 124. DOI:10.3390/pharmaceutics12020124.
- [44] Mancilla-De-la-Cruz J, Rodriguez-Salvador M. Applications of 3D printing technologies in oral drug delivery[J]. *Mater Today Proc*, 2022, 70: 477–482.
- [45] FDA. Pharmaceutical quality for the 21st century a risk-based approach progress report[EB/OL]. [2024-06-03]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/pharmaceutical-quality-21st-century-risk-based-approach-progress-report>.
- [46] FDA. Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products[EB/OL]. [2024-04-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q13-continuous-manufacturing-drug-substances-and-drug-products>.
- [47] Jørgensen A K, Ong J J, Parhizkar M, *et al.* Advancing non-destructive analysis of 3D printed medicines[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(6): 373–393.
- [48] ICH. Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products Q13 Draft version[EB/OL]. (2021-07-27)[2024-05-25]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step2_DraftGuideline_%202021_0727.pdf.
- [49] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求 ICH 指导原则《Q13: 原料药和制剂的连续制造》意见的通知[EB/OL]. (2021-10-18)[2024-05-17]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d30747763265e07fae058d565519070e>.
- [50] Alanazi M, Mahmood A, Javed Morshed Chowdhury M. SCADA vulnerabilities and attacks: a review of the state-of-the-art and open issues[J]. *Comput Secur*, 2023, 125: 103028. DOI:10.1016/j.cose.2022.103028.
- [51] Singh S, Ramakrishna S. Biomedical applications of additive manufacturing: present and future[J]. *Curr Opin Biomed Eng*, 2017, 2:

- 105–115.
- [52] PR Newswire. Nanoform and Aprecia collaborate to advance 3D printed nanomedicines[EB/OL]. (2021-04-21)[2024-03-05]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/nanoform-and-aprecia-collaborate-to-advance-3d-printed-nanomedicines-301273414.html>.
- [53] Triastek. MED™ 3D printed pharmaceutical product receives IND clearance from the US FDA[EB/OL]. (2021-02-09)[2024-03-19]. <https://www.triastek.com/detail/1.html>.
- [54] Triastek. 3D 打印制药里程碑! 三迭纪 T20 改良新药 IND 获批, 革新药物制剂底层工艺 [EB/OL]. (2022-04-22)[2024-03-19]. <https://www.triastek.com/cn/detail/28.html>.
- [55] Laxxon. SPID®-Technology: a pioneer in pharma manufacturing[EB/OL]. (2022-01-31)[2024-06-11]. <https://www.laxxonmedical.com/post/spid-technology-a-pioneer-in-pharma-manufacturing>.
- [56] 万航, 徐恒伟. 3D 打印分布式云智能制造绿色生态模式创新研究 [J]. 科技视界, 2020(19): 125–127.
- [57] Awad A, Trenfield S J, Goyanes A, *et al.* Reshaping drug development using 3D printing[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(8): 1547–1555.
- [58] Seoane-Viaño I, Trenfield S J, Basit A W, *et al.* Translating 3D printed pharmaceuticals: from hype to real-world clinical applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 174: 553–575.
- [59] Griffin M. FabRX uses 3D printing to print personalised medicines for kids with rare diseases [EB/OL]. (2022-08-23)[2024-05-15]. <https://www.fanaticalfuturist.com/2022/08/fabrx-uses-3d-printing-to-print-personalised-medicines-for-kids-with-rare-diseases/>.
- [60] Zheng Z J, Lv J Q, Yang W, *et al.* Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 149: 105293. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105293.
- [61] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) [EB/OL]. (2011-01-17)[2024-05-28]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [62] 张学军, 唐思熠, 肇恒跃, 等. 3D 打印技术研究现状和关键技术 [J]. 材料工程, 2016, 44(2): 122–128.
- [63] FDA. Emerging technology program[EB/OL]. [2024-04-22]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program-etp>.
- [64] 李香玉, 梅妮, 陈桂良. 美国食品药品监督管理局关于“新兴制药技术”的监管理念与实践 [J]. 中国药事, 2020, 34(7): 836–839.



【专家介绍】成森平：肯塔基大学（University of Kentucky）毒理学博士，太平洋大学（University of the Pacific）兼职教授，国家重点人才计划专家，江苏省双创人才，入选 2022、2023 福布斯中国商界 20 位潜力女性榜单，2022 福布斯中国科技女性 50 榜单、2023 财富中国最具影响力的商界女性（未来榜）榜单。累计发表论文 22 篇，拥有专利申请 180 项。成森平博士拥有 13 年中美两国创业与企业管理经验，2010 年在旧金山创立 Pan-Pacific Biopharma，2015 年 7 月创立南京三迭纪医药科技有限公司（以下简称“三迭纪”）。三迭纪是全球 3D 打印药物领域的引领者，也是全球新一代数字制药工艺的开创者，致力于成为全球最具影响力的智能制药企业。