

# 三维药物打印技术的研究进展

信建豪, 邢建华, 庞榕, 张翠利

(黄河科技学院医学院, 河南 郑州 450063)

摘要: 对近几年来3D药物打印技术在打印设备的研发、药物合成和药物制剂制备方面的研究情况进行了综述。

关键词: 3d药物打印; 打印设备; 研究进展

中图分类号: TQ460.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2015)02-0049-03

## A review of three-dimensional drug printing

XIN Jian-hao, XING Jian-hua, PANG Rong, ZHANG Cui-li

(School of Medicine, Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China)

**Abstract:** The 3D drug printing technology is introduced. The development of 3D drug printing equipments, 3D drug synthesis and 3D pharmaceutical formulations in recent years is described. The prospects of 3D drug printing technology in the future are also proposed.

**Key words:** 3D drug printing; 3D drug printing equipments; research development

三维打印技术(three dimension printing, 3DP)是一种快速成形技术,它以数字化模型为基础,运用粉末状金属或塑料等可黏合材料通过逐层打印的方式构造物体。最早由美国麻省理工学院 Sachs 等<sup>[1]</sup>提出,依据“逐层打印,层层叠加”的概念,在计算机的控制下,根据物体的 CAD 模型或 CT 等数据,通过材料的堆积,快速而精确地制造具有特殊外型或复杂内部结构的物体。三维打印技术一经提出就得到科学家们的极大关注,在珠宝、鞋类、工业设计、建筑、工程施工、汽车、航空航天等领域进行了大量的研究工作<sup>[2]</sup>。但 3D 打印技术在药物方面的研究应用起步较晚, Polyakov<sup>[3]</sup>在 1931 年首先提出了 3D 分子打印技术,之后一些科学家对该项技术在药物方面的应用前景进行了一些畅想,其中最有力影响的当属 Leroy Cronin 在 TED 上的演讲。Leroy Cronin 设想在未来医药学发展到一定程度的时候,患者可以在家通过分析自己的 DNA 来诊断所患的疾病,根据在线医生的建议下载药物处方,通过药物打印机来打印针对自己的治疗药物,可以足不出户地进行有针对性的治疗。这一设想一经提出,就引起了许多化学、药学、医学专家的极大关注。因为这种药物打印技术,不需要高温高压催化剂等化学反应所需的苛刻条件,所得的产物理论上不存在杂质,没有原料浪费,收率能达到百分之百,使用起来极其方便,治疗具有很强的针对性。近几年来,许多科学家在这一梦想的召唤下,在该领域内进行了一系列的研究,主要集中在打印设备的开发、药物合成和药物制剂

打印方面,并且取得了一定的成果。

## 1 3D 药物打印设备的研发

要进行药物的 3D 打印,首先是药物的化学结构设计,然后是药物主药的合成,最后是药物制剂的制备。药物的化学结构设计,现阶段已经进行了大量的研究工作,取得的成果已经具有一定的指导意义。要进行药物中主药合成,制备药物合成的 3D 打印设备是必由之路。一些科学家设计了 3D 药物打印设备,但这些药物打印设备现阶段较为简单,只能进行较简单的化学反应,距离结构复杂的药物的全合成还有一段距离。

Mark 等<sup>[4]</sup>制备出图 1 所示的 3D 分子打印机,溶液在溶液保持室中通过单头聚乙酸基硅注射器作为打印头,将反应液注射进混合室,通过玻璃粉后到达反应室进行反应,反应生成的晶体由摄相设备进行检测。Mark 课题组利用这一设备打印出  $[W_9Co_2O_{61}Cl(SeO_3)_2(H_2O)_2]^{9-}$  和  $(C_2H_8N)_8Na_3[W_{10}Mn_2O_{61}Cl(SeO_3)_2(H_2O)_2]Cl \cdot 6H_2O$  离子簇,并

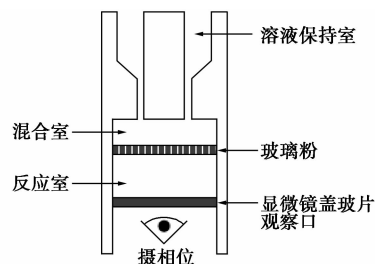


图 1 Mark 课题组研制的 3D 药物打印设备

使用该设备用 4-氨基酚、三乙胺和溴化 5-(2-溴乙基)菲啉为原料打印了菲啉,转化率超过 90%。

Vincenza 等<sup>[5]</sup>、Philip 等<sup>[6]</sup>采用 PP(聚丙烯)为打印材料,采用 3D 打印机打印出图 2 所示的反应容器。A、B 为 2 个溶液的进口,C 为溶液的出口。出口 C 接入到红外光谱仪的液体池中,用来检测生成的产品,也可以收集反应液进行 HPLC 和 NMR 检测。Vincenza Dragone 首先用该设备进行了苯甲醛和苯胺类衍生物合成 *N*-苄叉苯胺类化合物的研究,转化率能达到 94%。

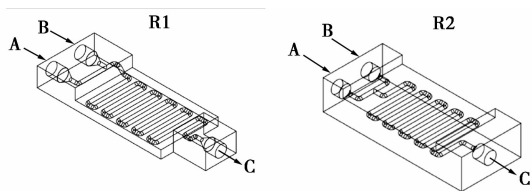


图 2 Vincenza Dragone 课题组研制的 3D 药物打印设备

Philip 等<sup>[7]</sup>用 3D Touch TM 打印机,聚丙烯(PP)作为打印材料,打印出一个合成反应装置,如图 3 所示。Philip 将丙烯醛和 *n*-甲基环-1,3-二烯的氯仿溶液从入口中注射到反应器中,在路易斯酸的催化下室温搅拌 5 h,使二烯和丙烯醛发生狄尔斯-阿尔德成环反应,之后,第一个反应池旋转 90°,使混合溶液进入第二个反应池。在第二个反应池中搅拌 2 h 使反应完全后,反应池再转动 90°使混合液接触 Pd/C 催化介质。然后在 Pd/C 的催化下使三乙基硅烷发生加氢反应,生成最终的仲胺产物。由 NMR 光谱显示,在玻璃仪器中的反应产物与该打印设备中的反应产物光谱和收率无显著性差异。

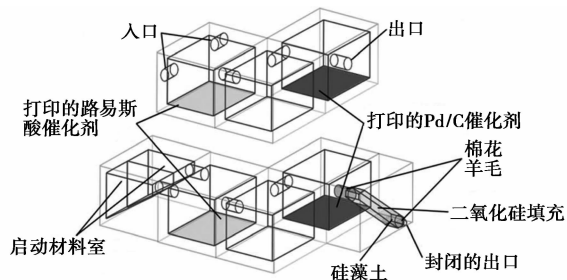


图 3 Philip J. Kitson 课题组研制的 3D 药物打印设备

## 2 3D 药物合成技术的研究

从现阶段所研发的打印设备来看,这些设备只能够从事简单的化学反应,而药物的合成往往是通过较多步骤完成的,而且上述研究的回收率与理想

的百分之百回收率还具有一定的差别。而一些更具有创造性的科学家则从构思和试验方面进行研究,希望能够找到更加直接的药物打印技术。

Aleksandr 等<sup>[8]</sup>将特定的分子置于三维水凝胶的孔隙中,用高强度的激光照射,分子中不稳定的化学键在激光的激发下发生断裂,分子碎片从水凝胶中渗出后,遇到水凝胶旁边的待反应分子发生化学反应生成新的化合物,这种从三维结构中“打印”新化合物的形式类似于颜料的调配,被称为“三维摄像术”。

Calvin 等<sup>[9]</sup>设想用“光学镊子”、“自动原子机械手臂”、“电子磁力装置”,将用来合成药物的原子进行捕捉后,按照设计的分子结构中原子的顺序放置在一起,使其生成药物分子。该设想非常具有前瞻性,可能是药物打印技术最终做法。

## 3 3D 药物制剂打印技术的研究

相比于药物分子的 3D 打印技术,3D 药物制剂的打印技术更贴近于长期研究的 3D 打印技术,所以直接可以用商品化的 3D 打印机和已有的软件,更加实用。尤其是控释制剂的制备,采用 3D 药物打印技术与传统制备方法相比,具有显著的优点:①能够实现多种材料精确成形和局部微细控制;②成形速度快;③操作简单、方便;④原料无浪费。

余灯广等<sup>[10]</sup>以双氯芬酸钠为模型药物,利用三维打印机制备浓度梯度控释给药系统。通过常规分析、结构分析、体外释药试验检验所制备给药系统的基本性能、结构特征和释药特征,结果发现,所制备给药系统的各项指标符合相关片剂标准,轴向能够阻止药物释放,径向药物呈梯度分布,14%的药物能按零级释放。应用三维打印成形技术可以制备具有特殊的结构组成和表面特性的给药系统,从而获得所需释药特征。

Rowe 等<sup>[11]</sup>用 3D 打印机打印了快速释放片、分离片、肠溶片和双脉冲片。快速释放片由 2 种高分子辅料分为 2 段,一种辅料能够在 pH < 5 时溶解,能够溶解于胃液中;另一种辅料虽然所有 pH 下不溶,但是可以溶胀。将马来酸氯苯那敏的甲醇溶液置于 2 个辅料中心,打印出马来酸氯苯那敏快速释放片。分离片是由 3 部分打印而成的。首先是外部 2 层的快速侵蚀段,由 2 个药物释放的亚单位构成(在 30 ~ 45 min 内被模拟胃液侵蚀,里面是药物和黏合剂组成的药物夹层),中心是快速溶解层。肠溶片用肠溶聚合物为黏合剂进行打印,该聚合物

仅能溶于 pH > 6 的环境,可使药品在胃中无降解,到肠中才释放。双脉冲片的打印,首先打印出一层在低 pH 下能够溶解的辅料和药物,然后再打印一层能够在肠内溶解的辅料和药物,最外层再打印一层能够在胃中溶解释放的药物。

Katstra 等<sup>[12]</sup>同样采用逐层打印的办法打印出药物。首先是打印 6 层安慰剂作为药物的底部,再打印 8 层药物层,之后再打印 6 层安慰剂形成药物。Katstra 打印了多种活性成分和辅料的药物,并测试了药物的密度和扩散系数。并且在聚合物质量分数为 8.9% ~ 17.0% 考察了缓释片的侵蚀机理。滞后时间 25 ~ 50 min 时,相应的释放率随着聚合物质量分数增加而降低。聚合物的质量分数在 9.0% ~ 16.7% 研究了片的扩散机制,聚合物质量分数增加时,峰值释放率降低,完全衰减时间延长,但滞后时间无显著变化。采用荧光诱导研究活性传递系统发现,三维打印适用于构造活性浓度低至 10 ~ 12 mol/片的剂量制备。硬度和脆性测试表明,用这种技术制备的样品与其他标准的医药产品无显著性差异。

Benjamin 等<sup>[13]</sup>用亚甲基蓝和茜素黄 2 种染料为药物模型,氧化聚乙烯和聚己内酯作为基质材料打印了模型药物。并用 3D 打印机打印了一重吸收的设备用来构建药物复杂的浓度分布,用紫外分光光度计对染料的释放速率和时间进行分析。测试结果表明,染料释放率和释放时间可以通过药物打印过程中所得的组成和微结构控制。

## 4 展望

通过近几年药物打印技术的发展来看,在药物制剂的打印方面取得了一些成就,尤其是 Therics 公司已经将制造药物的成本降低到接近 1 美分/片。与传统的高速挤压制作药片相比,已经使该公司具备了一定的竞争能力。并为尽早实现 3D 成形技术制备可控释放药片的商品化奠定了基础。但在打印设备的研发和药物全合成的研究方面还远远不能达

到药物打印的远景,因此还需要在 3D 药物打印设备开发上进行大量的研究,以便制备出完善的 3D 药物打印机,能够真正进入日常生活,造福人类。

## 参考文献

- [1] Sachs E M, Haggerty J S, Cima M J, *et al.* Three-dimensional printing technique: US, 204055 [P]. 1993-04-20.
- [2] 闫琳琳, 唐波. 三维打印技术应用现状及前景展望 [J]. 当代经济, 2013, (9): 40-41.
- [3] Polyakov M V. Adsorption properties and structure of silica gel [J]. Zhur Fiz Khim, 1931, 11 (2): 799-805.
- [4] Mark D Symes, Philip J Kitson, Jun Yan, *et al.* Integrated 3D-printed reactionware for chemical synthesis and analysis [J]. Nature Chemistry, 2012, (4): 349-353.
- [5] Vincenza Dragone, Victor Sans, Mali H Rosnes, *et al.* 3D-printed devices for continuous-flow organic chemistry [J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2013, 9: 951-959.
- [6] Philip J Kitson, Mali H Rosnes, Victor Sans, *et al.* Configurable 3D-Printed millifluidic and microfluidic 'lab on a chip' reactionware devices [J]. Lab on a Chip, 2012, (12): 3267-3271.
- [7] Philip J Kitson, Mark D Symes, Vincenza Dragone, *et al.* Combining 3D printing and liquid handling to produce user-friendly reaction ware for chemical synthesis and purification [J]. Chemical Science, 2013, (4): 3099-3103.
- [8] Aleksandr Ovsianikov, Zhiqian Li, Jan Torgersen, *et al.* 3D photografting: Selective functionalization of 3D matrices via multiphoton grafting and subsequent click chemistry [J]. Advanced Functional Materials, 2012, 22 (16): 3527-3529.
- [9] Calvin Yu-Chian Chen. DrugPrinter: Print any drug instantly [J]. DrugDiscovery Today, 2014, 19 (3): 27-31.
- [10] 余灯广, 刘洁, 杨勇, 等. 三维打印成形技术制备药物梯度控释给药系统研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41 (14): 1080-1083.
- [11] Rowea C W, Katstrab W E, Palazzolob R D, *et al.* Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing [J]. Journal of Controlled Release, 2000, 66: 11-17.
- [12] Katstra W E, Palazzoloa R D, Roweb C W, *et al.* Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing [J]. Journal of Controlled Release, 2000, 66: 1-9.
- [13] Wu B, Borland S, Giordano R, *et al.* Solid free-form fabrication of drug delivery devices [J]. Journal of Controlled Release, 1996, (40): 77-87. ■

## 国家能源页岩油研发中心落户中国石化

作为国家能源局批复建设的重要创新平台之一,国家能源页岩油研发中心落户中国石化。2015年1月30日,该中心工作启动会暨第一届学术委员会会议在石油勘探开发研究院举行。

近年来,随着以页岩油(气)为代表的非常规能源的迅猛发展,已在全世界范围掀起新一轮的能源革命。页岩油是继页岩气之后全球非常规油气勘探开发的又一新热点。

我国非常规油气资源丰富。在常规油气勘探开发过程中,一批井在页岩层系发现工业性油气流。多家单位初步评价结果显示,全国页岩油资源量在 100 亿 ~ 200 亿 t,表明我国具有大规模页岩油经济开发的资源基础和潜力,有望成为我国油气资源战略接替重要领域。国家能源页岩油研发中心的设立,对推动我国页岩油的勘探开发具有重大的现实和历史意义。(张力)