

3D 打印技术能够将药品生产提高到一个全新的水平，具有极强的量身定制潜力。但是，打印机真的能够打印出高质量的药品么？

打印出来的药片

图片来源：©phoniamaiphot; Fototocam - stock.adobe.com [M] Frank

3D 打印机是如何改变药品生产的——3D 打印机打印出的高载药量药品具有快速崩解的特性，特别适合吞咽困难的患者服用。但这并不是 3D 打印药品的全部价值，药品 3D 打印技术将会进一步推动个性化医疗的发展。在不久的将来，药店和医院中的 3D 打印机或许会按照个性化的处方打印药品。

文 / Jamie Clayton

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：210914

2015 年 8 月，第一种由 3D 打印技术生产的药物获得了美国食品药品监督管理局（FDA）的批准，它是一种由很多孔洞构成，遇水即溶的高载药量药品。对于有吞咽困难的患者来说，这能大大缓解他们的病痛。医药界人士认为，这一新技术有着巨大的应用潜力。从长远来看，开发人员希望 3D 打印制药技术能够进一步推动个性化医疗

的水平以及“孤儿药”的本地化生产。

无论是药片大小和形状，还是药物有效成分释放的灵活性，抑或是服药方式，相比传统的药品生产，药品 3D 打印技术都更具优势。此外，这项技术还能明显降低药品生产的成本。在安装好 3D 打印机后，只需供给药物原材料和设置打印操作指令便可进行药品生产。

潜力及前景

在药品生产领域中，利用 3D 打印技术还可以将过去的许多愿

景变成现实：药店的工作模式将发生实质性转变，从销售“预制好的成品药”转变为向患者提供“现场打印药品”，以便更好地考量每个患者的遗传、年龄、性别、生化指标以及疾病情况等因素来对症下药。这种变化将会给药品监管带来巨大变化，但同时也会带来巨大的机遇。

供患者量身定制的药品打印技术可满足患者个性化医疗的需求，特别是对于儿童、老年人以及罕见病患者。虽然只使用现有的常规药物也能明显改进临床治

本文作者系英国 Freeman 公司运营总监。

疗效果，但接受个性化医疗的患者依从性更好，更有利于病症的治疗。

药品 3D 打印技术减少了药品和处方压力，并提供了改善患者对药品依赖性的可能性。研发人员希望通过这种药品生产方式减少患者一次服用的药片或药丸数量——利用 3D 打印技术可根据患者的个人情况为其量身定制符合其治疗需求的药品。

对于工业化程度高的国家来讲，3D 打印技术提供了高效、灵活的药品生产可能性。以 3D 打印的方式生产药品将有助于实现地缘政治与药品生产的动态平衡，并最大程度地降低供应链中断的风险。

在监管与法规方面，美国 FDA 的药品审评和研究中心（CDER）已初步解决了涉及到药品 3D 打印的所有问题——CDER 认识到，药品 3D 打印技术的发展壮大是必然趋势。

相似，但不相同

	最小值	理想值	最大值	粉末 A	粉末 B
稳定性指数	0.65	1	1.20	1.03	1.52
流速指数	0.96	1	2.50	1.35	1.27
内聚力 (kPa)	0.11	低	1.76	0.62	0.62
壁摩擦角 (°)	10.40	低	32.10	27.80	24.01

粉末 B 的稳定性指数只有 1.52，不适合进行 3D 打印

聚焦流动性

3D 打印药品所用辅助材料的性能是 3D 打印技术研究的一个重点方向。保证药品性能和质量的关键在于药物有效成分和辅助成分的均衡配比。3D 打印药品的生产不同于常规的生产过程，从业人员不仅要具备常规药品制片技术方面的经验，而且还要具备其他工业领域使用 3D 打印技术的经验。由于在常规制药过程和 3D 打印制药过程中都要使用粉质原材料，因此需要将目光放在粉质原材料检测方法的选择上。在这之中，需要检验测定的一个重要指

标是粉质药物原材料及辅料的流动性：这对于常规制药过程和 3D 打印制药技术，都有着重要意义。

在常规的片剂、丸剂生产过程中，当药物原材料均匀地通过精确的定量控制装置后，会被输送至混合搅拌工序，然后进行造粒或者直接压制成药片。它们都是在自重作用下在药模中成型的，这使得药模出口处的负载适中。片剂混合物经造粒后可以避免药物有效成分的离析，并能改善粉质药物原材料的流动性。制药过程中常常要添加一些流动剂，以改善整个制片、造粒过程中粉质药物原材料的流动性。

药品 3D 打印技术展望 前景和可行性

2015 年 8 月，首个利用 3D 打印技术生产的抗癫痫药物“Spritam”（适用于成人和儿童）获得了 FDA 批准。这一事件无疑是里程碑式的，基于 Zipdose 技术（能够快速释放大活性药物成分或多种药物成分）的药品剂型开始被越来越多的企业所推崇，实现了飞速发展。Zipdose 技术生产出的药片剂量是传统 ODT（Oral Disintegrating Tablet，口腔崩解片）剂量的 2 ~ 3 倍，其药物有效成分的释放时间更短，并且在掩味等方面有着明显的优势。

Fab Rx 公司是伦敦大学医学院的一家衍生公司。为研发出一种安全实用且能够在医院药房打印药片的设备，Fab Rx 公司一度将精力注入在了 3D 打印机的研发上。2019 年年初，全球第一台药品 3D 打印机诞生了，这家公司也由此获得个性化医学奖。目前，英国利物浦的 Alder Hey 医院正在尝试为患者打印药品。研发小组计划在两年时间内从安慰剂测试过渡到含有药物有效成分的产品。研究重点将放在目前很难控制药量的氢化可的松上：通过分裂现有药片，测试出满足儿童体重的剂量。

测试是生产的一部分

粉质药物或者颗粒以相对较松散的状态从供料装置中流出，分装到各个压片药模、胶囊



图片来源：Freeman

FT4 粉体流变仪提供了一种多变量方法，以此来确定同一系统中的多个参数

创新性的药品生产技术

药品的 3D 打印：Merck 与 AMCM 的通力合作

图片来源：Merck

现在
传统的人工
制药过程未来
新一代药品生产
技术：3D 打印

Merck 公司未来计划利用 3D 打印技术生产药品

Merck 公司正在大力推行药品 3D 打印技术。早在 2020 年 2 月，Merck 公司就与 AMCM/EOS 公司签署了合作协议。AMCM

公司是 EOS 公司的姊妹公司，该公司将自己视为药品 3D 打印技术的全球市场领导者，能够为客户提供所需的增材制造解决方案。双方合作的第一步就是生产出符合 GMP（生产质量管理规范）要求的片剂，以及生产出用于临床试验的研究药物，以在未来提供工业化规模的 3D 打印技术服务。

最新研发的药品 3D 打印技术是基于粉末床熔化工艺技术（激光将粉末材料熔化后再逐层地“焊接”在一起）的新型药品生产技术。这一技术的合理运用将会明显降低 Merck 公司的药品生产成本。同时，研发人员也在期待药品 3D 打印技术的表现——特别是在重新设计药品配方以及改变药物活性成分配比方面。

中，确保正确的充填量。无论是进行造粒还是直接压片，粉质药物成分的高质量流动必须得以保证——可通过粉质流动性测试进行检测。

为确定粉质药物原材料在不同漏斗中的流动性，需对其进行剪力测试。最终的检测结果用于显示常规制片过程中不同阶段的动态流动性能。其中，基本流动性能 (BFE) 反映了供料装置的性能，通风换气能 (AE) 则为最佳流动性所允许的气流比例。而诸如渗透性和可压缩性等反映剪切和堆积性能的参数，描述的是粉末能否以及以何种速度通过气流输送，可以压实到何种程度。

重要的是什么？

由大型料斗输送的药物原材料进入药品 3D 打印机之后的工作流程与传统的制药生产过程非常相似，因此仍然可以使用粉质药物原材料的剪切性能数据。与之不同的是，药物粉末进

入的是具有高度流动性的低压环境。而这样的低压环境对粉末状药物的逐层打印是至关重要的，3D 打印时的逐层打印效果和打印质量都与粉状药物成分的性能有关。药品打印的最终效果将取决于药物粉末的动态流动性，这也就是动态流动性特别重要的原因。因此固体松密度的测定有助于确定合理的打印工艺流程。

药品颗粒的粒度和颗粒分布以及形状影响着药物粉末的流动性和打印效果。均匀的粉末颗粒有助于改善 3D 打印药品原材料的流动性和充填效率。但实践经验告诉我们仅凭这项还不能识别出药物粉末打印效果的好坏。其他的重要参数还有堆积性能、流体动力学性能（稳定性指数和流速指数）、剪切学性能（内聚力和壁摩擦角）以及质量特性（渗透性和可压缩性）等。药物粉末的这些特性参数都可以用 FT4 粉体流变仪进行测量，以此得到可靠的检测信息。

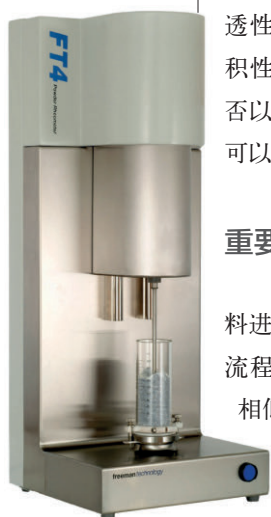
拒绝浪费

药品 3D 打印中非常值得注意的一点是：打印出来的药品中只有规定的某层含有药物有效成分。因此药品 3D 打印技术要想实现可持续发展，应对药物粉末予以回收再利用。而回收后的药物粉末对 3D 打印药品的质量稳定性具体有何影响，也是其生产过程中的重点考量因素。这就需要确定回收的药物粉末中有哪些参数和性能指标在 3D 打印过程中发生了变化。这时，动态的检验测试标准对保证再生药物粉末的质量就有着非常大的帮助作用了。

下一步工作

粉末原材料的动态流动性检测已被证明是区分打印粉末质量好坏的关键指标。确定 3D 打印粉质原材料和药用打印粉末性质的高效测试方案和充分挖掘这一技术的全部应用潜力将有助于为更多患者缓解病痛。

借助于流变学的检测方法，用户可以测定出一系列重要的药品 3D 打印工作参数



图片来源：Freeman