SLA型3D打印技术制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片Δ

徐　雷[1,2*]，潘偲莹[2]，陈红梅[1]，杨庆良[2]，杨根生[2#]（1.浙江中医药大学附属杭州市中医院临床药学室，杭州 310007；2.浙江工业大学药学院，杭州　310014）

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）13-1600-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.10

摘　要　目的　采用立体光刻成型（SLA）3D打印技术制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，并进行质量评价和体外释放考察。**方法**　以盐酸文拉法辛/盐酸氟西汀、光聚合单体PEGDA 400、致孔剂PEG 300、光引发剂TPO和光吸收剂柠檬黄等组成处方，采用SLA型3D打印技术制备外径10 mm、内径5 mm、厚度6 mm的盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，然后对其外观、三维尺寸、重量均匀度、药物含量、内部结构特征以及体外释放特性进行考察。**结果**　该多层片的打印成型性良好，边缘平滑圆整，大小、厚度均匀，外径、内径、厚度分别为（10.06±0.26）、（4.94±0.06）、（5.80±0.12）mm（RSD分别为2.58%、1.21%、2.07%，n=20）；重量差异符合药典要求；两药含量分别为（7.96±0.09）、（11.26±0.46）mg/片。X射线衍射表征和扫描电镜表征结果显示，该多层片中两种药物分子以无定形结构存在，盐酸文拉法辛层溶出后产生明显的孔道结构，而盐酸氟西汀层未出现孔道结构。盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层在24 h时的累积释放率分别为（91.88±0.94）%、（106.25±1.28）%，符合Rigter-Peppas释放模型。**结论**　本研究采用SLA型3D打印技术成功制备了盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，该多层片成型性良好，且符合Rigter-Peppas释放模型。

关键词　立体光刻成型；3D打印技术；多层片；盐酸文拉法辛；盐酸氟西汀；个性化制剂

Preparation of venlafaxine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride multilayer tablets by stereolithography 3D printing technology

XU Lei[1,2], PAN Siying[2], CHEN Hongmei[1], YANG Qingliang[2], YANG Gensheng[2] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310007, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To prepare venlafaxine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride multiplayer tablets by stereolithography (SLA) 3D printing technology, and to conduct its quality evaluation and *in vitro* release investigation. **METHODS** Using venlafaxine hydrochloride/fluoxetine hydrochloride, photopolymerization monomer PEGDA 400, porogen PEG 300, photoinitiator TPO and light absorber citrine as formulation, SLA 3D printer technology was employed to prepare venlafaxine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride multiplayer tablets, with outer diameter of 10 mm, inner diameter of 5 mm, and thickness of 6 mm. Moreover, the tablets' appearance, three-dimensional dimensions, weight uniformity, drug content, internal structural characteristics and *in vitro* release characteristics were all investigated. **RESULTS** The multilayer tablets had good printing formability, smooth and round edges, and uniform size and thickness; the outer diameter, inner diameter and thickness were (10.06±0.26), (4.94±0.06), (5.80±0.12) mm (RSD=2.58%, 1.21%, 2.07%, n=20), and the weight difference all met the requirements. The contents of venlafaxine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride were (7.96±0.09) and (11.26±0.46) mg/tablet, respectively. The results of X-ray diffraction and scanning electron microscopy characterization showed that the two drug molecules in the multilayer film existed in an amorphous structure; after the dissolution of the venlafaxine hydrochloride layer, a clear pore structure was formed, while the fluoxetine hydrochloride layer did not show any pore structure. According to the release curve, 24 h accumulative release rates of venlafaxine hydrochloride layer and fluoxetine hydrochloride layer were (91.88±0.94)% and (106.25±1.28)%, which were in line with Rigter-Peppas release model. **CONCLUSIONS** This study successfully prepared venlafaxine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride multilayer tablets using SLA 3D printing technology; the multilayer tablets have the advantages of excellent printing formability, which are in line with Rigter-Peppas release model.

KEYWORDS　stereolithography; 3D printing technology; multilayer; venlafaxine hydrochloride; fluoxetine hydrochloride; personalized formulations

Δ**基金项目**　浙江省自然科学基金项目（No.LY20B060007）

＊**第一作者**　药师，博士。研究方向：药物新剂型、临床药学。电话：0571-85827867。E-mail：leixuhztcm@163.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：药物新剂型与新技术。电话：0571-88871077。E-mail：yanggs@zjut.edu.cn

随着生活节奏的加快、社会压力的增加，抑郁症患者的数量骤增，据统计，目前全球抑郁症患者已超出3.5亿[1]。药物治疗仍是中度以上抑郁症患者治疗的主要手段[2]。盐酸文拉法辛是临床治疗抑郁症的主要药物，但该药对5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）再摄取的抑制作用弱于5-HT再摄取抑制剂（5-HT reuptake inhibitor，SSRI），因此考虑可将SSRI类药物盐酸氟西汀与盐酸文拉法辛联合应用以提高疗效。已有临床研究表明，文拉法辛缓释片联合氟西汀片治疗抑郁症的效果较单用氟西汀更好[3]，但多药联用时，患者给药次数增加，易增加患者错误用药的风险[4]。因此，将两药制备在同一片剂中，可避免这种风险。

研究发现，3D打印技术可以轻易达到多药联合的目的，使两种及以上药物存在于同一片剂中，从而大大减少给药次数，降低患者错误用药风险[5]。基于立体光刻成型（stereolithography，SLA）3D打印技术具有一体化成型的优势且打印程序可调节性强，可根据患者需求改变药片的处方或形态结构，具有个性化程度高的特点[6－7]，其被认为是替代热熔挤出型3D打印技术的较好选择。笔者前期查阅文献发现，盐酸文拉法辛适合缓释释药，而盐酸氟西汀适合速释释药[8－9]。多层片可以根据药物的作用特点分别在不同层设计出具有不同性质的载体材料以满足药物特定的释放需要[10]，因此笔者拟将盐酸文拉法辛和盐酸氟西汀制成多层片。基于此，本研究拟先建立多层片3D打印数字模型，优化打印参数，然后利用SLA型3D打印技术制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，并进行质量评价，以期为该技术在个性化制剂中的应用及抗抑郁药物的开发提供参考。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有Photon Mono-X型3D打印机（深圳市纵维立方科技有限公司）、AR1140型电子天平（美国Ohaus公司）、TU-1900型紫外分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）、ZRS-8GD型智能溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）、S-4700型扫描电镜（日本Hitachi公司）、X'Pert PRO型X射线衍射（XRD）仪（荷兰Panalytical公司）等。

1.2　主要药品与试剂

PEGDA 400（批号20210322）购于广州市利厚贸易有限公司，PEG 300（批号30150728）购于国药集团化学试剂有限公司；二苯基（2，4，6-三甲基苯甲酰基）氧化膦（TPO，批号T107643）、柠檬黄对照品（批号T102059，纯度≥85%）、盐酸文拉法辛对照品（批号V341703，纯度≥98%）、盐酸氟西汀对照品（批号F131623，纯度≥98%）均购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司；其余试剂均为实验室常用规格，水为纯净水。

2　方法与结果

2.1　药物标准曲线的制备

分别配制质量浓度均为1.0 mg/mL的盐酸文拉法辛和盐酸氟西汀贮备液。精密量取0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL盐酸文拉法辛贮备液，置于不同10 mL容量瓶中，加水定容，分别配制成质量浓度分别为50、100、150、200、250 μg/mL的盐酸文拉法辛稀释液。精密量取0.25、0.50、0.75、1.00、1.25 mL盐酸氟西汀贮备液，置于不同10 mL容量瓶中，加入水定容至刻度，分别配制成质量浓度分别为25、50、75、100、125 μg/mL的盐酸氟西汀稀释液。将上述不同浓度的盐酸文拉法辛稀释液和盐酸氟西汀稀释液分别于274、237 nm波长处测定吸光度，以吸光度（A）为纵坐标、质量浓度（c）为横坐标，进行线性拟合，分别绘制盐酸文拉法辛和盐酸氟西汀的标准曲线。结果显示，盐酸文拉法辛和盐酸氟西汀的线性回归方程分别为$A=0.001\ 9c-0.002\ 4$（$R^2=0.999\ 2$）、$A=0.001\ 7c+0.001\ 0$（$R^2=0.999\ 8$），线性范围分别为50～250、25～125 μg/mL。两种药物方法学考察符合2020年版《中国药典》（四部）9101分析方法验证指导原则的相关要求。

2.2　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的3D打印数字模型建立

将盐酸文拉法辛层设计为直径10 mm、层高3 mm的圆饼状模型，盐酸氟西汀层设计为外径10 mm、内径5 mm、层高3 mm的圆环状模型，然后应用Autodesk Fusion 360软件按照上述两个含药层的尺寸，设计出总高6 mm、外径10 mm，且位于顶部正中心有一向下贯穿3 mm、直径5 mm的中空圆柱状数字模型，将该模型的文件保存为STL格式并导入至Photon Workshop软件中，设置打印层厚度0.05 mm、底部层数6层，并调试筛选合适的层间曝光时间和底部曝光时间，随后生成PWMX格式的切片文件导入至3D打印机系统中。盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的3D打印数字模型见图1。

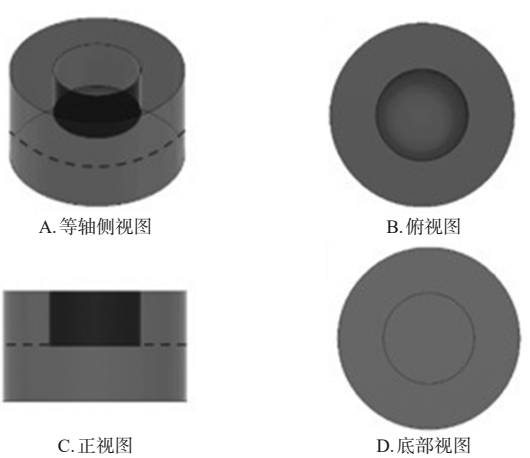


图1　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D打印数字模型视图

2.3 盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的处方设计

本文在前期研究基础上，确定盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片处方由盐酸文拉法辛/盐酸氟西汀、光聚合单体PEGDA 400、致孔剂PEG 300、光引发剂TPO、光吸收剂柠檬黄、水组成（见表1）。按处方量精密称取PEGDA 400和TPO置于同一烧杯中，水浴加热并超声至TPO完全溶解，冷却备用（样品溶液1）；另按处方量精密称取PEG 300和盐酸文拉法辛置于同一烧杯中，同法超声至盐酸文拉法辛完全溶解（样品溶液2）；将样品溶液1缓慢倒入样品溶液2中，混匀，加入适量柠檬黄，水浴加热并超声至柠檬黄完全溶解，即得盐酸文拉法辛层液态光敏树脂。同上述方法，制备盐酸氟西汀层液态光敏树脂。

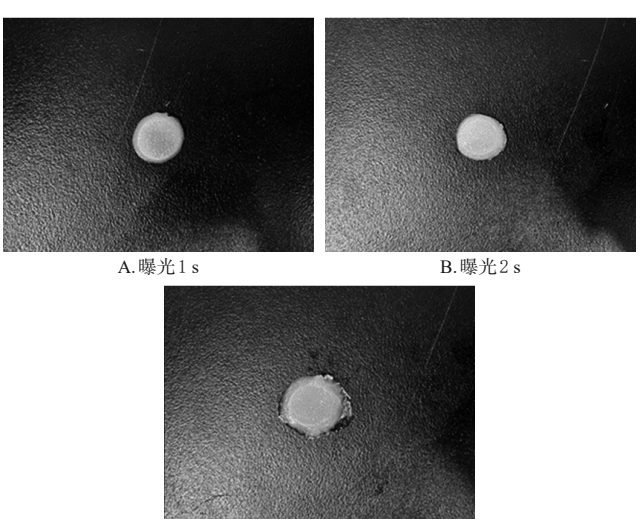
表1 盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片处方设计

处方组成	盐酸文拉法辛层	盐酸氟西汀层
主药	盐酸文拉法辛3%	盐酸氟西汀5%
PEGDA 400	60%	40%
PEG 300	36.5%	无
TPO	0.5%	0.5%
水	无	54.5%
柠檬黄	适量	适量

2.4 盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D参数优化

2.4.1 曝光时间考察

分别设置每层打印曝光时间为1、2、3 s，按“2.3”项下处方进行3D打印，考察不同曝光时间对盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D打印成型性的影响。结果显示，当曝光时间为3 s时，所得多层片出现过度固化的现象；当曝光时间为1 s时，该多层片底部固化不完全，易从平台上脱落。因此，确定曝光时间为2 s，此时多层片不易从平台上脱落且底部未出现过度固化现象。结果见图2。

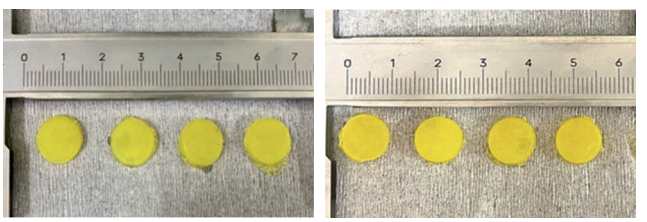


A. 曝光1 s　B. 曝光2 s　C. 曝光3 s

图2 不同曝光时间对盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D打印成型性的影响

2.4.2 柠檬黄用量考察

分别在各处方中加入0.02%、0.04%的柠檬黄作为光吸收剂，然后按“2.3”项下方法进行3D打印，考察不同柠檬黄用量对盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D打印成型性的影响。结果显示，柠檬黄含量为0.02%时，多层片底部仍出现过度固化现象；当柠檬黄含量为0.04%时，多层片底部边缘规整，不易脱落。因此，确定光吸收剂柠檬黄的用量为0.04%。结果见图3。



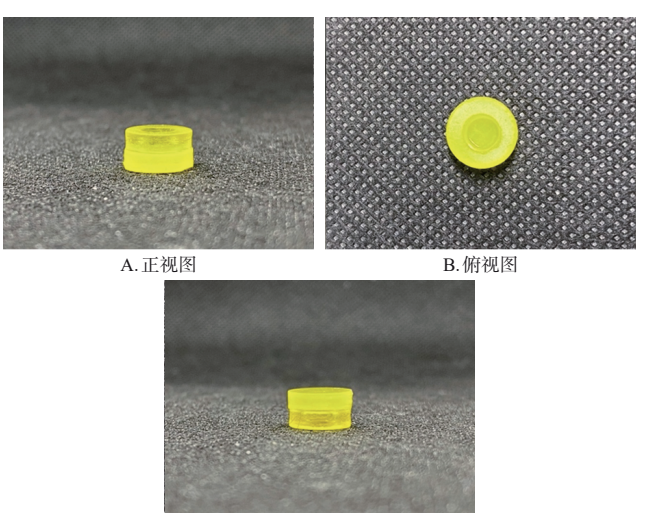
A. 0.02%柠檬黄　B. 0.04%柠檬黄

图3 不同柠檬黄用量对盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片3D打印成型性的影响

2.5 盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的质量评价

2.5.1 外观、三维尺寸评价

按“2.3”项下处方和“2.4”项下优选的打印参数，制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，然后随机选取20片，观察其外观是否规整、大小是否均匀，并拍照记录。采用游标卡尺精密测量该多层片的直径和厚度，以考察其与3D打印数字模型间的差异。结果显示，盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片边缘平滑圆整，大小、厚度均匀；该多层片的外径、内径、厚度分别为（10.06±0.26）、（4.94±0.06）、（5.80±0.12）mm，RSD分别为2.58%、1.21%、2.07%（n=20），接近模型理论值，表明其成型性较好。盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片外观图见图4。



A. 正视图　B. 俯视图　C. 侧视图

图4 盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的外观图

2.5.2 重量均匀度评价

按“2.3”项下处方和“2.4”项下优选的打印参数，制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，然后分为3组，每

组20片。精密称定每组多层片的总质量，求平均值；再分别精密称定每组多层片的单个片重，然后按2020年版《中国药典》0101片剂项下方法，测定多层片的重量差异。结果显示，3组多层片的平均片重分别为（465.0±7.8）、（471.6±11.0）、（474.6±7.3）mg，RSD分别为1.43%、2.11%、1.51%（n=20），符合药典相关规定。

2.5.3　药物含量测定

按“2.3”项下处方和“2.4”项下优选的打印参数，制备盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，然后分为3组，每组10片，充分研磨至粉末状，以水溶解，并于100 mL容量瓶中定容；经微孔滤膜过滤后，精密量取滤液1.0 mL，定容至10 mL容量瓶中。以水作为空白对照，分别测定各组样品吸光度，然后将测定结果分别代入到两种药品的标准曲线中，计算药物含量。结果显示，盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片中盐酸文拉法辛、盐酸氟西汀的含量分别为（7.96±0.09）、（11.26±0.46）mg/片（n=10）。

2.5.4　XRD表征

分别取盐酸文拉法辛、盐酸氟西汀的对照品和多层片中盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层适量，利用XRD仪，设置工作电压为40 kV，工作电流为40 mA，2θ范围为10°～80°，步长为0.016 7°，然后在Cu Kα（λ=0.154 1 nm）辐射下记录各样品的XRD图谱。结果显示，盐酸文拉法辛和盐酸氟西汀对照品均存在衍射峰，且均以晶体状态存在。而多层片中盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层的XRD图谱中均无衍射峰存在，并分别在20°和21°左右出现宽衍射包，表明该多层片中这两种药物分子以无定形结构存在。结果见图5。

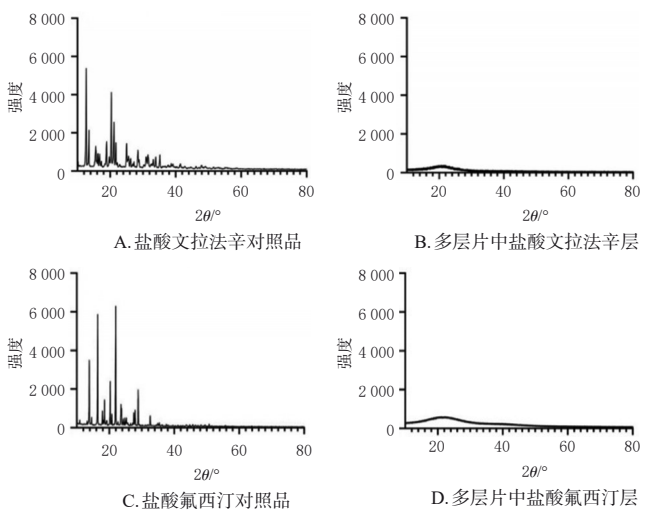


图5　各样品的XRD图谱

2.5.5　扫描电镜表征

取多层片中盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层适量，分别按“2.6”项下方法进行处理，然后取体外释放24 h后的样品采用扫描电镜进行观察。结果显示，盐酸文拉法辛层溶出后产生明显的孔道结构，而盐酸氟西汀层由于是水凝胶体系故在释放后没有出现孔道结构。结果见图6。

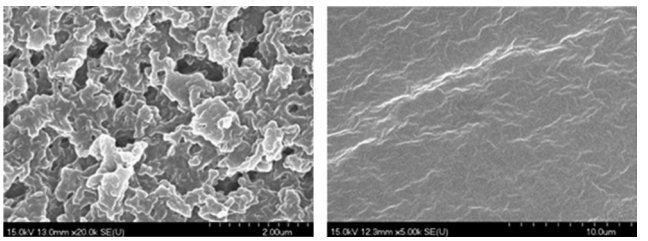


图6　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片不同层溶出后的扫描电镜图

2.6　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的体外释放度测定

根据2020年版《中国药典》溶出度与释放度测定法第二法（桨法）进行测定：以500 mL水作为溶出介质，转速设定为50 r/min，温度设定为37.5 ℃，依法操作，分别于0.5、1、2、4、6、8、10、12、20、24 h时取出溶液10 mL，滤过，并即时补充相同温度、相同体积的溶出介质；取续滤液，采用紫外分光光度法在274、237 nm波长处分别测定各个时间点续滤液的吸光度，然后代入相应标准曲线中，计算各个时间点两种药物的累积释放量（W_i）和累积释放率（Q）（具体公式如下所示），然后以Q为纵坐标、时间（t）为横坐标，绘制体外释放曲线（见图7）。

$$W_i=C_in_iV_{介质}+\sum C_{i-1}n_{i-1}V_{i-1取样} \cdots\cdots （式1）$$

$$Q=\frac{C_in_iV_{介质}+\sum C_{i-1}n_{i-1}V_{i-1取样}}{片重\times 百分含量}\times 100\% \cdots\cdots （式2）$$

式中，C_i：第i次的药物浓度；n_i：第i次的稀释倍数；$V_{介质}$：释放介质的体积；$V_{取样}$：抽取的释放介质体积。

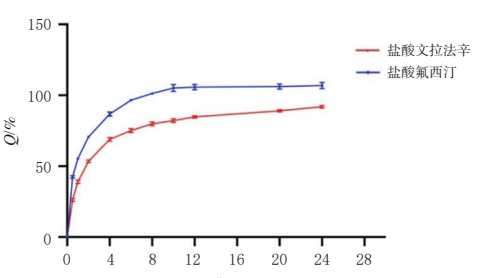


图7　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的体外释放曲线图

由图7可知，盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层在24 h时的Q分别为（91.88±0.94）%和（106.25±1.28）%，且盐酸氟西汀层在2 h时的Q达（70.63±0.58）%，整体来看，盐酸文拉法辛层相较于盐酸氟西汀层的释放速度更慢。

2.7　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的释药曲线拟合

根据“2.6”项下盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的体外释放结果，分别按照Higuchi释放、Rigter-Peppas释放、零级释放、一级释放的模型对两药的释放机制进行

拟合[11]，得到拟合方程并计算R^2（R^2越接近1，表明拟合度越高），从而确定符合药物体外释放曲线的最佳释药方程。结果见表2。

表2　盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片的释药曲线拟合结果

模型	释药方程	盐酸文拉法辛R^2	盐酸氟西汀R^2
Higuchi释放	$Q=kt^{1/2}$	0.847 7	0.784 3
Rigter-Peppas释放	$Q=kt^n$	0.930 4	0.921 7
零级释放	$Q=kt$	0.662 8	0.579 4
一级释放	$\ln(1-Q)=-kt$	0.890 3	

k：释放速率常数。

由表2可知，Rigter-Peppas释放模型拟合的R^2最接近1，因此盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片符合Rigter-Peppas释放模型（包括Fick扩散和非Fick扩散两种释药机制）。笔者进一步拟合了该多层片各层药物的释放机制，发现盐酸文拉法辛层的Rigter-Peppas释放模型方程为$y=0.389\ 5x^{0.312\ 9}$，其中模型指数$n=0.312\ 9$；盐酸氟西汀层的Rigter-Peppas释放模型方程为$y=0.567\ 0x^{0.243\ 4}$，其中模型指数$n=0.243\ 4$。研究发现，当$n\leqslant0.45$时，药物为Fick扩散释放；当$n\geqslant0.89$时，药物为骨架溶蚀释放；当$0.45<n<0.89$时，药物为Fick扩散和骨架溶蚀相结合的释放方式[11]。由于盐酸文拉法辛层和盐酸氟西汀层的n值均小于0.45，因此该多层片的释药机制可能为Fick扩散。

3　讨论

本研究采用SLA型3D打印技术制备了盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，该多层片大小均匀、边缘平滑圆整，且重量差异符合药典相关要求，表明该3D打印技术具有打印成型性良好、打印工艺稳定的优点。从该多层片中两种药物的含量测定结果来看，盐酸文拉法辛层中药物含量为（7.96±0.09）mg/片，低于理论含药量（约8.18 mg/片），其原因可能是药物与打印材料相结合后，导致含量测定时不能完全被溶解和提取，这与之前Wang等[12]的研究结果一致。盐酸氟西汀层中药物含量为（11.26±0.46）mg/片，高于理论含药量（约9.98 mg/片），其原因可能是该层的处方中有水存在，在打印过程中部分水分受热流失，导致实际片重小于理论片重，从而使得该测定结果偏大，也使得该层在24 h时的Q超过100%。

整体而言，盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片不同含药层打印时，需要对含有不同药物的树脂液进行更换，没有体现出3D打印技术一体化成型的优势；另外，由于多层片不同层间打印材料存在一定的差异，其在工业化生产过程中是否能保证制剂的均一性、稳定性等，仍需后续深入研究，以期为该多层片的大规模生产提供参考。

综上所述，本研究采用SLA型3D打印技术成功制备了盐酸文拉法辛-盐酸氟西汀多层片，该多层片成型性良好、质量稳定，且符合Rigter-Peppas释放模型。

参考文献

[1] ANBESAW T，ZENEBE Y，NECHO M，et al. Prevalence of depression among students at Ethiopian universities and associated factors：a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One，2023，18(10)：e0288597.

[2] HARMER C J，DUMAN R S，COWEN P J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches[J]. Lancet Psychiatry，2017，4(5)：409-418.

[3] SACHS-ERICSSON N，HAMES J L，JOINER T E，et al. Differences between suicide attempters and nonattempters in depressed older patients：depression severity，white-matter lesions，and cognitive functioning[J]. Am J Geriatr Psychiatry，2014，22(1)：75-85.

[4] FIELD T S，GURWITZ J H，HARROLD L R，et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting[J]. J Am Geriatr Soc，2004，52(8)：1349-1354.

[5] 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.

[6] WEI C，SOLANKI N G，VASOYA J M，et al. Development of 3D printed tablets by fused deposition modeling using polyvinyl alcohol as polymeric matrix for rapid drug release[J]. J Pharm Sci，2020，109(4)：1558-1572.

[7] GIOUMOUXOUZIS C I，TZIMTZIMIS E，KATSAMENIS O L，et al. Fabrication of an osmotic 3D printed solid dosage form for controlled release of active pharmaceutical ingredients[J]. Eur J Pharm Sci，2020，143：105176.

[8] SENTHIL A，HARDIK R，KUMAR M. Design and optimization of mucoadhesive microspheres of venlafaxine HCl using 23 full factorial designs [J]. Der Pharmacia Lettre，2011，3：202-211.

[9] 苗国力，郭洪涛，刘文玲，等. 盐酸文拉法辛缓释胶囊的制备及释放度研究[J]. 山东化工，2023，52(17)：48-53.
MIAO G L，GUO H T，LIU W L，et al. Study on the preparation and release of venlafaxine hydrochloride sustained-release capsules[J]. Shandong Chem Ind，2023，52(17)：48-53.

[10] MARONI A，MELOCCHI A，PARIETTI F，et al. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery[J]. J Control Release，2017，268：10-18.

[11] DASH S，MURTHY P N，NATH L，et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems [J]. Acta Pol Pharm，2010，67(3)：217-223.

[12] WANG J，GOYANES A，GAISFORD S，et al. Stereolithographic（SLA）3D printing of oral modified-release dosage forms[J]. Int J Pharm，2016，503(1/2)：207-212.

（收稿日期：2024-01-30　修回日期：2024-05-17）

（编辑：唐晓莲）