

3D 打印技术在中药创新研制与应用方面的研究进展

刘长青^{1,2}, 王海霞^{1*}, 李正^{1,2}, 宋新波^{1,2}, 王苹²

(1. 天津中医药大学 中药制药工程学院, 天津 301617;

2. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300392)

[摘要] 3D 打印技术是一种有效的增材制造技术,在航天、建筑、机械制造等领域应用较为成熟,但是在制药领域,尤其是中药制药领域应用还很少。2015 年,首例 3D 打印药物左乙拉西坦(Spritam)速溶片的上市极大地推动了 3D 打印技术在制药行业的研究应用。该文就与制药行业应用匹配度较高的三类 3D 打印机(粘结剂喷射式、材料挤压式和喷墨打印式)进行介绍,包括这三类打印机的工作原理、打印材料及产品特性等方面。并就 3D 打印技术在中药创新制剂生产、创新医疗器械开发及创新功能食品研制方面的应用前景及存在问题展开分析,以期对创新中药的研制提供有益借鉴。

[关键词] 3D 打印; 创新中药; 制药行业; 个性化治疗; 中医药现代化; 缓控释制剂; 功能食品

[中图分类号] R22;R28;R94;TQ460;TP334.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0236-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191947

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190618.0915.002.html>

[网络出版时间] 2019-06-19 09:01

Review of 3D Printing Technology in Development and Application of Innovative Chinese Medicines

LIU Chang-qing^{1,2}, WANG Hai-xia^{1*}, LI Zheng^{1,2}, SONG Xin-bo^{1,2}, WANG Ping²

(1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Modern Innovation TCM Technology Co. Ltd., Tianjin 300392, China)

[Abstract] As an effective additive manufacturing technology, 3D printing technology has been widely used in aerospace, construction, machinery manufacturing and other fields, but it is rarely used in the pharmaceutical field, especially in the field of traditional Chinese medicine (TCM). In 2015, Spritam instant tablets produced by 3D printing technology greatly promoted the development and research of 3D printing technology in the pharmaceutical industry. In this paper, we reviewed three types of 3D printers (binder jet, material extrusion and inkjet printing) with high compatibility in the pharmaceutical industry, including the working principles, printing materials, product characteristics and others. In addition, the application prospects and existing problems of 3D printing technology in the production of innovative preparations of TCM, the development of innovative medical devices and the development of innovative functional foods were analyzed. The paper aimed to provide a reference for the development and preparation of innovative TCM by 3D printing technology.

[Key words] 3D printing; innovative Chinese medicines; pharmaceutical industry; personalized treatment; modernization of traditional Chinese medicine; sustained and controlled release preparation; functional food

[收稿日期] 20190601(006)

[基金项目] 天津市教委科研计划项目(2017KJ133);国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201011);天津中医药大学第九届大学生科技创新基金项目(CXJJ2019YA04)

[第一作者] 刘长青,助理工程师,从事中药制药装备新技术研发及车间设计工作,E-mail:lqc95@163.com

[通信作者] *王海霞,博士,助理研究员,从事中药生产过程智能检测及创新药物载体合成工作,E-mail:whxtcm@tjutcm.edu.cn

3D 打印技术最早起源于 19 世纪末^[1],在 1980 年代初期得以发展和推广。我国是从 1990 年代以后才开始研究 3D 打印技术的,但是发展极为迅速,在近 20 年的历程中,已从实验室研究逐步走向工程化、产品化,目前已被应用于航天、建筑、机械制造、医疗器械、食品加工等领域。3D 打印机与普通打印机的工作原理类似,也是将电脑软件中的虚拟物体通过材料打印成型。最主要的区别在于普通打印机打印的是平面图形,打印材料是纸张和墨水,而与 3D 打印机相连的电脑软件中的虚拟体是三维立体图形,且打印所需材料为尼龙、橡胶、塑料、玻璃、金属、陶瓷、石膏等。根据工作原理不同,3D 打印技术可以分为黏结剂喷射式^[2]、材料挤压式^[3]、激光烧结式^[4]、数字光固化式^[5]、喷墨打印式^[6]等。由于制药行业对材料的安全性和稳定性有很高的要求,因此与制药领域较为相关的 3D 打印技术为黏结剂喷射式、材料挤压式和喷墨打印式。

目前,3D 打印在制药领域的研究应用较少,且大多集中于化学药领域,在中药领域的应用研究很少。2015 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了全球首款由黏结剂喷射式 3D 打印技术制备的左乙拉西坦(Spritam)速溶片上市,这极大地推动了国内外科学家对 3D 打印药物的研究热情。2016 年,广东药科大学陈燕忠教授课题组率先运用 3D 打印技术进行速效救心口崩片的制备、工艺优化和质量评价研究,最终得到制备工艺简单、质量稳定可控的新型速效口崩制剂,为 3D 打印技术在创新中药的研制方面提供了很好的思路^[7]。

近年来,3D 打印技术在创新中药剂型开发、创新中药医疗器械开发及创新中药功能食品开发等方面均有一些研究工作报道,本文就与制药相关的 3D 打印技术方法、材料、创新 3D 中药的研制、应用方面进行介绍,并对 3D 打印技术在中药制药产业发展中的前景及存在问题进行预测及分析,以期对创新中药的研发和制备提供借鉴,见图 1。

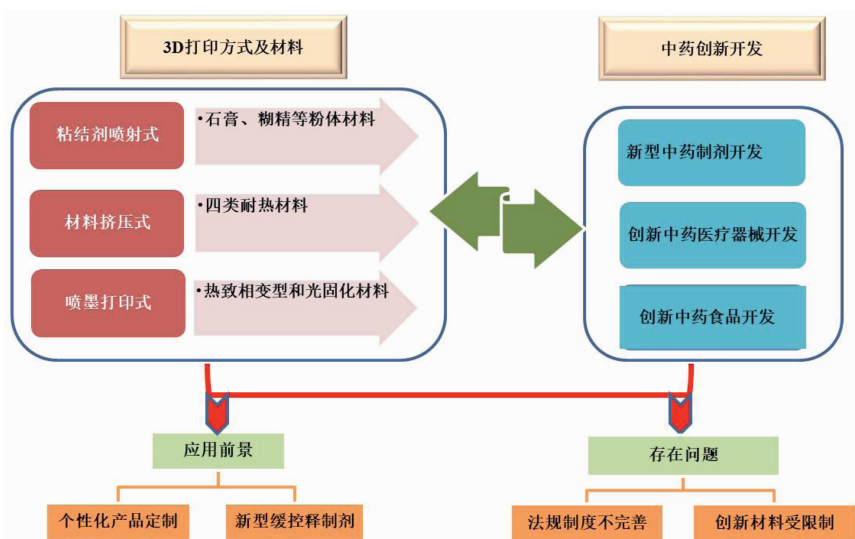


图 1 3D 打印技术与中药创新应用的分析

Fig. 1 Analysis of 3D printing technology and innovative application of TCM

1 与制药相关的 3D 打印方法及所需材料

1.1 黏结剂喷射式

该类打印机是由美国麻省理工学院(MIT)于 1993 年发明制造的,其工作原理是将黏结剂通过喷头以特定的路径喷射到粉末中,待凝结后形成特定形状的固体成型件,示意图见图 2。其工作过程包括以下步骤:①铺粉辊将供粉缸体上方的粉末在成型缸上方铺设一层;②喷头按照计算机模拟设计好的路径,在粉末上方选择性位点喷射黏结剂并使粉末黏结成型;③一层粉末成型后,成型缸活塞下降一个分层,供粉缸活塞上升对应的一个

分层,再进行下一层铺粉;④喷头继续按照设定的路径进行下一个截面的喷射,如此往复循环,直至完成所有截面的铺粉、喷射及黏结工序,最终形成 3D 成型件。

美国 FDA 批准的首例 3D 打印药物 Spritam 速溶片就是通过这种方式制备的。这种片剂疏松多孔,内表面积高,易溶于水且渗水性强,能在短时间内被少量的水融化,更便于癫痫患者吞咽药物,从而达到快速治疗的目的。目前,这种药物已经在美国市场销售,并取得了很好的市场效果。但是这

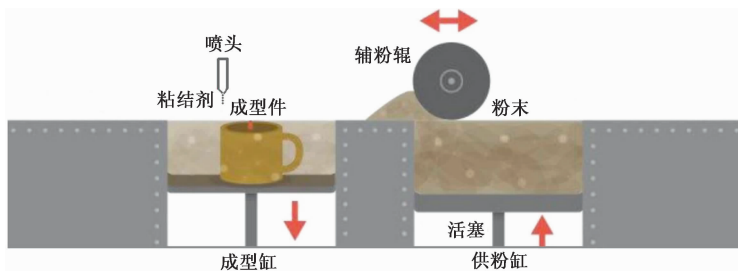


图 2 黏结剂喷射式 3D 打印机的示意

Fig. 2 Schematic diagram of binder jet 3D printer

种打印方式较适用于粉体药物,药物的组成成分也不能太多,且对黏结剂的粒度、成型性和安全性要求较高。

适用于黏结剂喷射式 3D 打印的粉体材料有石膏、淀粉、糊精、陶瓷粉、玻璃粉等。常用的黏结剂有糖类或糖醇类物质,如蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇等;有天然的水溶胶,如阿拉伯胶;还有人工合成的高分子黏合剂,如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等。这些材料中有一部分是常用的药用辅料,安全性和有效性都已经得到了广泛的验证,所以可以快速在 3D 打印药物研发中投入使用。此外,为了保证成型件的稳定性、强度、色泽度等性能,黏结剂喷射式 3D 打印机在工作中经常需要加入一些助剂,如机械填充物、增强纤维、润湿剂、增流剂及染料等。这些助剂对于保证药品的稳定性和一致性也至关重要,但是需要满足安全性等要求,另外还需要结合具体的药物特性加以考虑。

1.2 材料挤压式 材料挤压式 3D 打印机是美国 Stratasys 公司于 1990 年代初发明研制的。我国通常将这类打印机称为熔融沉积型 (fused deposition modeling, FDM) 3D 打印机。其工作原理是将打印材料先加热到熔融状态,然后喷头将流态材料按照特定的路径挤压出来并瞬间凝固成型,示意图见图 3。其工作过程包括以下步骤:①丝料通过送丝辊被送入喷头中,并在喷头内被加热至熔融态;②在电脑控制下挤压式喷头沿 X 轴运动,工作台沿 Y 轴运动,将流态丝料传送到指定位置并快速凝固;③一层截面的工件成型后,喷头上升一个分层高度,并继续进行下一个截面的成型工序,如此往复循环,直至形成 3D 成型件。

有科研团队运用桌面型 FDM 式 3D 打印机和流化床涂层工艺制备新型布地奈德胶囊制剂,在小肠中部、末端及结肠部位都显现出持续而稳定的药物释放活性,这项研究显示出 FDM 式 3D 打印技术在制备新型口服制剂方面的应用前景^[3]。另有

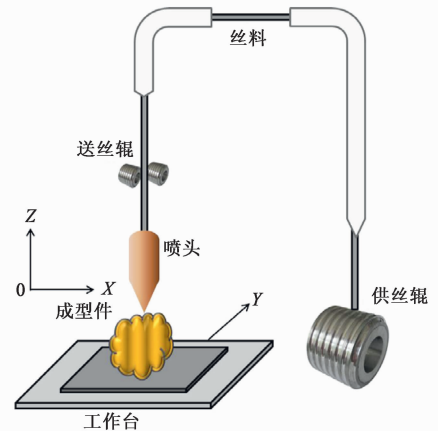


图 3 材料挤压式 3D 打印机的示意

Fig. 3 Schematic diagram of material extrusion 3D printer

课题组运用 FDM 式 3D 打印机制备了不同形状 (网状、环状和固体) 的对乙酰氨基酚片剂。溶出度实验表明药物释放速率与片剂的表面积和体积之比呈正相关^[8],这项研究显现出 3D 打印技术在制备个性化药物方面的独特应用潜力。

材料挤压式 3D 打印机常用的丝料按照耐热温度可分为四类:①包括尼龙、聚苯砜、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物 (ABS) 等高耐热性材料,最高耐热温度可达 200 °C 以上。这类材料降解难度大、生物相容性差,不适于用作常规药物辅料。②包括聚乳酸、聚碳酸酯、聚己内酯及包含三者的高分子共聚物,这类丝料的熔点一般在 100 ~ 200 °C,可降解、无刺激性气味,且生物毒性低、易染色,是目前在制药领域中应用较多的一类 3D 打印材料。③柔性材料,这类材料的熔点 < 100 °C,如苏州聚复高分子材料有限公司生产的 PolyMax 聚乳酸和 PolyFlex 聚乳酸柔性材料,其弯曲模量、抗弯强度和抗拉强度相比于普通的聚乳酸材料都有了很大程度的提高,这类材料可以用于制备对弹性要求较高的人体器官模型、假肢等,在医疗器械领域应用前景较大。④可溶解丝,如在热水中可以溶解的聚乙烯醇, MakerBot

公司生产的可在柠檬烯中溶解的丝料,这些材料一般被用作成型支撑结构^[9]。

材料挤压式成型技术由于材料范围广、环境污染小、设备及材料体积小、生产成本低等优势,是目前应用范围较广的一类 3D 打印技术,在创新中药制备方面的应用前景也比较大。但是这种工艺需要支撑材料,且成型时间较长,制备精度和均匀度也有待进一步提高。

1.3 喷墨打印式 喷墨式 3D 打印技术是将计算机程序控制的液体打印材料有选择性地喷射到介质表面并固化成型的技术。按照喷头的动力来源可分为压电驱动式、气动式和电动式等 3D 打印机。按照其材料固化方式,也可以分为两类,一类是基于材料的热致相变,如蜡,在加热后相变为液态可以流动喷射,而在冷却后相变为固态而成型;另外一类是基于光固化,如凝胶光敏树脂,其液态组合物喷墨沉积后,在紫外光作用下光固化成型。图 4 为紫外光固化-多喷头喷墨式 3D 打印机示意图,其具体的工作过程包括:①首先在工作台上的预先设定位置处铺设一层支撑结构,如蜡;②再按照预先设定程序铺设液态光敏树脂,作为成型工件轮廓;③紧接着运用紫外灯照射,使光敏树脂迅速光固化成型;④通过热熔或水洗等步骤,去掉支撑件,得到成型件。

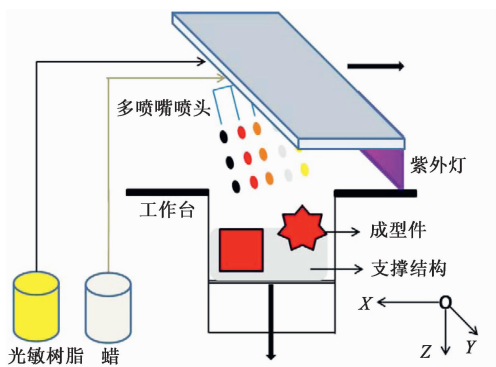


图 4 紫外光固化-多喷头喷墨式 3D 打印机的示意
Fig. 4 Schematic diagram of UV lithography-multiple nozzle inkjet 3D printer

Clark 等^[10]首次采用压电式喷墨打印机,运用聚乙二醇-二丙烯酸酯交联水凝胶包覆盐酸罗匹尼罗 (Ropinirole·HCl) 药物,在紫外光作用下制得印有他们学校校徽 logo 的新型 3D 打印制剂。该制剂中 Ropinirole·HCl 载药量为 0.41 mg,基质交联度较高,且药物释放度曲线满足经典的 Korsmeyer-Peppas 模型。这一研究将 3D 喷射打印技术与紫外光固化技术有机结合,有效地提高了打印效率和成型精度,为

高精度和个性化定制药物的制备提供了可能。Kyobula 等^[11]以聚对苯二甲酸为基质,运用热致相变-喷墨打印技术制备了不同几何形态的 3D 药片。通过改变药片的几何构型,可以达到灵活调整药物释放速率的目的。这一研究不仅证明药品的溶出性能与药片内部结构的几何形态紧密相关,也说明喷墨打印技术在制备高精度和高复杂度药剂方面具有较好的应用前景。

喷墨式 3D 打印机常用的成型材料有热致相变型和光固化材料两种,蜡、琼脂、凡士林和低熔点合金是常用的热致相变材料。光固化材料有光敏树脂、导电聚合物、聚酰亚胺等物质。在气动式喷墨打印机中,由于喷头动力强劲,也常用一些聚己内酯、聚乳酸、聚(乙醇酸-乳酸)共聚物这一类中、低黏度的液体打印。除此之外,还需要一些分散剂达到稳定和均一固化的目的。相比于前两种打印技术,喷墨打印机可以灵活地控制液滴的体积和流速,打印精度高,可以打印 5 ~ 10 μm 的样品,且机器尺寸小、可调控性强、操作灵活度大,在打印一些色彩丰富、形态多变的高精度药品中有广泛的应用前景。

2 3D 打印技术在中药创新方面的研究应用

2.1 3D 打印技术在中药新型制剂中的研究 林启凤等^[7]运用黏结剂喷射式 3D 打印机制备了速效救心口崩片,这是国内最早开展将 3D 打印技术用于制备中药的研究。该研究将川芎提取物和冰片做成粉末,以 75% 乙醇为黏结剂,连续喷涂 14 层后制得半径 8.5 mm 和厚度 0.1 mm 的新型口崩制剂。重量差异检查结果显示运用该喷射技术制备的速效救心口崩片的质量差异 RSD 3.7%,符合 2015 年版《中国药典》的要求;崩解时限、硬度及有效成分含量测试结果也均符合 2015 年版《中国药典》要求;此外,还发现片剂的崩解时限与片材的半径和厚度紧密相关,据此可以通过工艺调整得到不同崩解剂型的药物。该研究表明运用黏结剂喷射式 3D 打印技术制备药物操作简单、工艺可靠且易于控制,有望在新型药物制剂研究中推广应用。

WU 等^[12]运用 3D 打印和静电纺丝工艺制备了同时载有布洛芬和灵芝多糖的夹心口服制剂。最底层和最上层为布洛芬-乙酸纤维膜,中间层为灵芝多糖-聚乙烯吡咯烷酮。这一完整的纤维膜夹层可以折叠形成胶囊制剂,增强了该药物的口服顺应性。体外模拟释放度实验表明该药物具有明显的分步释放活性。首先在胃液中释放灵芝多糖,然后 60% 的布洛芬在随后的 1 h 内释放完全,剩余的布洛芬在

小肠中缓慢释放吸收。这一新型 3D 药物制备技术将中药和化学药有机结合起来,为缓控释制剂、个性化药物制剂技术的开发提供了有益借鉴。YAN 等^[13]将瓜蒌和黄芪多糖作为药物载体,运用熔融挤出工艺制备了不同形状(圆形、棒形和方形)的瓜蒌多糖-黄芪多糖-羧甲基壳聚糖复合水凝胶,并以牛血清白蛋白(BSA)作为模型蛋白,考察了不同形状载体的体外释放活性。结果表明不同形状的复合水凝胶对 BSA 的释放活性差异较大,BSA 的累计释放率处于 49% ~ 89%。说明制剂形状与药物释放活性显著相关,这为 3D 创新中药制剂的研发提供了有利参考,同时也说明中药多糖水凝胶在药物输送领域方面具有较好的潜在应用价值。

2.2 3D 打印技术在基于中医药的创新医疗器械开发中的应用 孔窍外治法一直以来都是中医治疗特殊疾病的非口服用药方法,在我国有着悠久的历史。耳道给药器在治疗耳鸣、耳聋等耳部疾病方面效果很好,但是由于存在个体差异,标准化工艺生产出的给药器不能完全适合各类患者的耳道结构,可能造成佩戴后易脱落或者是佩戴不适等情况。国外已率先将 3D 打印技术用于个性化助听器的制造。美国大多数助听器都使用 3D 打印方式制备,已有超过 1 000 万个 3D 打印助听器在市场上流通。基于中药的耳道给药器现在也逐渐引起人们的重视,上海中医药大学附属曙光医院研制了一种基于 3D 打印的耳窍给药器,并申请了专利保护^[14]。该给药器在耳廓部开设导药口,可将中药粉包置入腔内,保证密封良好;同时在给药器壳体耳道部末端开设气孔,以便散发药气。该给药器是根据电子计算机断层扫描(CT)和核磁共振扫描仪(MRI)检查获得的患者耳部三维立体数据制造的,可与患者耳廓、耳道紧密贴合,不仅佩戴舒服,而且可以持续释药,无创、无毒副作用,治疗效果好。国大亮等^[15]基于熔融挤出法制备了土槿皮-聚乳酸义甲,该义甲通过扫描患者感染甲癣的指甲三维数据,3D 建模后打印出的载药义甲与病患指甲具有良好的匹配性,患者感受度良好,且中药持续释放,药效明显,后续临床效果正在进一步监察中。这种义甲治疗方式使患者免除拔甲的痛苦,患者顺应性好,但后期需要根据病情开发载有不同种类及药量的中药义甲,真正达到个性化治疗的目的。

此外,富含中药活性成分的 3D 打印支架在治疗骨质疾病中也有很好的应用效果。WANG 等^[16]制备了富含鹿角胶的可降解支架材料,在治疗股骨

头坏死中起效明显。Yeh 等^[17]制备了载有中药续断和聚多巴胺的聚乳酸支架,结果表明续断的含量可以敏感调控细胞的黏附性能及骨髓干细胞的成骨活性。这些研究都显现出富含中药的 3D 打印支架在疾病治疗中的有效性,为后续药物支架的开发奠定了基础。

含有中药的创新医疗器械不仅在疾病治疗中效果明显,在疾病预防上也同样有效。黄彬洋等^[18]开发了一种基于 3D 打印的中药一体式鞋垫,用于对足底筋膜炎的防治。该鞋垫由 3D 打印层、减震层、透气层以及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(EVA)高分子层构成。EVA 高分子层的上端面上分布设有若干药槽,药槽里面填充了一些具有祛风散寒、除湿通痹、活血通络止痛的中药粉末,有利于直接刺激患者足部穴位,消除炎症,达到辅助治疗的目的。这些研究符合中医治未病的理念,与“防治为先”“医养结合”的思想高度统一,未来这些产品值得进一步推广,真正走入老百姓的生活,改善国民体质。

2.3 3D 打印技术在中药创新食品中的应用 美国康奈尔大学科研团队运用 3D 打印技术制备了系统的新型食品及可食用材料,如特定构型和成分的特殊食品,符合私人定制需求的个性化食品及流变性高的可食用材料等^[19],研究人员均可借鉴这些经验用于制备功能性中药产品。肖俊勇等^[20]运用熔融挤出工艺制备了添加灵芝、枸杞、麦冬复合多糖等中药功能因子的巧克力,并与市售巧克力和不含中药成分的空白巧克力进行对比,运用 3D 打印技术制备的功能性巧克力在流动性、凝固能力、保油性等方面都有一定优势。华中科技大学科研团队同样运用挤出工艺制备了载有复合多糖的凝胶软糖,不仅改善了传统中药的苦味,也有效调节了凝胶软糖的弹性和凝胶强度,大大提高了中药产品的顺应性和市场占位,可为中药功能性食品的市场推广提供借鉴^[21]。3D 食品打印技术在面向老人和儿童的富含中药的功能性食品开发中应用前景很大。不仅能为这些人群提供形状各异、易于吞咽的食品,也可以根据这些人的身体状况灵活调整食品成分和种类,减少服用次数。总之,相信 3D 食品打印技术能有效推动中药功能性食品的开发,促进中药功能性食品产业的变革。

3 3D 打印在创新中药制造业方面的应用前景及存在问题

3D 打印技术所需的材料范围较广,制备方法也具有很大的选择性,这些都为创新中药的制备提供

了便利条件。此外,基于 3D 打印技术的这些特性,运用该技术可以较容易地制备定制化和个性化产品,这一理念与中医药治病策略是极为相通的。中医药治病理念讲究因病施治、因人施治。即使是同一种病证,结合患者的病史、身体素质、年龄、性别、气质等因素,所用的药方、剂型、药量都有差异。传统的标准化制药模式很难满足这些多样化的用药方式,为中药师在用药方面带来了不便。而随着 3D 打印制药模式的改变,未来医生可以根据患者的病情,在医院运用 3D 打印机灵活制备患者所需的药物,并且可以根据患者的喜好,灵活调整药品的形状、颜色、味道等。甚至患者可以在家中,根据医生的处方,购买相应的打印材料及药物有效成分,打印适合自己喜好及剂量的药物。这样的制药模式不仅能有效改善患者对中药的认可度,也能极大地促进中药产业的技术升级。

此外,3D 打印技术在中药缓控释制剂方面应用前景广阔。随着老龄化进程的加快,全球老龄化人口迅速增长。而老年人由于身体机能问题,每天都在服用各类药物,有的药物还难以吞咽,这些都给老年人的生活造成了一定困扰。随着 3D 打印技术的不断升级,未来可以根据患者的病情,制备多效能的缓控释制剂,尽可能地提高药物负载率、延长药物释放活性,减少老年人服药次数,提升中药顺应性。这些制剂对于婴幼儿用药也同样适用,可有效减少服药次数,对于缓解家长和医生压力都十分有益。

但还应该清醒的认识到,3D 打印技术在中药制药领域的创新研究还不够深入。中药新药报批环节多、审批难,且现行的药品监管法规中对这种新型的制药方式还没有详细的规定与监管。这使得传统的制药企业还不敢贸然改革,这也在一定程度上影响了该技术的推广。此外,未来的 3D 药物打印模式使得药品生产过程从集约化逐渐过渡到小型化,工厂化过渡到家庭化,机械化过渡到数字化,这对整个药品监管理念及体系都提出了新的要求,未来在这些方面都需要加大力度建设和完善。

3D 打印技术的革新与打印材料的创新是紧密相关的。要想提升 3D 打印技术在中药制药产业方面的技术升级,创新材料的研发是必不可少的,尤其是与中药特性相关的一些新材料的开发。一些中药中的大分子物质,如多糖、蛋白质、鞣质等成分,可以作为天然的 3D 打印材料,这不仅可以保障创新中药的安全性,还有利于与中药药效成分结合,进而开展新剂型研究。另外,针对中药中的一些特殊活性

物质问题,例如挥发油等,要创新性的选取打印材料及打印方式,以有效保证中药的稳定性和有效性。

4 结论

中医药作为中华民族的瑰宝,如何继承好以及发扬好是每一位中医药工作者的使命。3D 打印技术与中药的个体化用药理念高度统一,可以用于解决许多中药生产、流通及用药过程中存在的问题,对于推动创新中药的研制,提升中药临床使用效果,推进现代中药的国际化进程都大有裨益。然而,创新 3D 药物的全面普及还面临很多问题,如市场转入机制建设不完善、创新材料理论基础研究不深入、打印设备与中药的匹配系统不完善等。建议后续在材料研究、剂型开发、计算机控制等基础研究领域以及产业化应用方面加大研究力度,合理吸收和利用现代科学技术,相信在“工业 4.0”和“中国制造 2025”的双重机遇下,定将会把传统中医药发扬光大,让更多人群获益。

[参考文献]

- [1] ZHOU J G, Herscovici D, CHEN C C. Parametric process optimization to improve the accuracy of rapid prototyped stereolithography parts[J]. *Int J Mach Tool Manu*, 2000, 40(3):363-379.
- [2] Katstra W E, Palazzolo R D, Rowe C W, et al. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing [J]. *J Control Release*, 2000, 66(1):1-9.
- [3] Goyanes A, CHANG H, Sedough D, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing [J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2):414-420.
- [4] 刘波. 基于 ARM 的激光烧结型 3D 打印机控制系统研究[D]. 济南:山东理工大学, 2018.
- [5] XING J F, ZHENG M L, DUAN X M. Two-photon polymerization microfabrication of hydrogels: an advanced 3D printing technology for tissue engineering and drug delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(15):5031-5039.
- [6] Genina N, Fors D, Vakili H, et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(3):615-623.
- [7] 林启凤, 杨帆, 范凯燕, 等. 3D 打印速效救心口崩片的制备研究[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(1):1-4.
- [8] Khaled S A, Alexander M R, Irvine D J, et al. Extrusion 3D printing of paracetamol tablets from a single formulation with tunable release profiles through control

- of tablet geometry[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(8):3403-3413.
- [9] 王运赣,王宣. 3D 打印技术[M]. 武汉:华中科技大学出版社,2014:68-83.
- [10] Clark E A, Alexander M R, Irvine D J, et al. 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation[J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1/2):523-530.
- [11] 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.
- [12] WU S T, LI J S, MAI J, et al. 3D electrohydrodynamic printing and spinning of flexible composite structures for oral multi-drug forms[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(29):24876-24885.
- [13] YAN J X, WANG Y, ZHANG X, et al. Snakegourd root/Astragalus polysaccharide hydrogel preparation and application in 3D printing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.008.
- [14] 沈卫东,周媛. 基于 3D 打印的耳窍给药器及其打印方法:中国, CN107981973A[P]. 2018-01-25.
- [15] 国大亮,张秀君,张世川. 3D 打印制药虚拟仿真实验教学平台建设的探索[J]. *药学研究*, 2018, 37(8):487-489.
- [16] WANG P, LI G, QIN W, et al. Repair of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Der Orthopäde*, 2019, 48(3):213-223.
- [17] Yeh C H, CHEN Y W, Shie M Y, et al. Poly(dopamine)-assisted immobilization of Xu Duan on 3D printed poly(lactic acid) scaffolds to up-regulate osteogenic and angiogenic markers of bone marrow stem cells[J]. *Materials(Basel)*, 2015, 8(7):4299-4315.
- [18] 黄彬洋,刘晓瑞,王小青,等. 一种基于 3D 打印的中药一体式鞋垫:中国, CN207531979U[P]. 2018-06-26.
- [19] Periard D, Schaal N, Schaal M, et al. Printing food: report of Cornell university [R]. Louisville: Cornell University, 2007.
- [20] 肖俊勇,占密勤,从仁怀,等. 含中药功能因子巧克力 3D 打印成型性研究[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(5):77-82.
- [21] 万江陵,万影,岑培倩,等. 一种可选载复合多糖的凝胶软糖 3D 打印料及其制备方法:中国, CN108402264A[P]. 2018-08-17.

[责任编辑 刘德文]