

3D 打印技术在制剂工艺中的研究进展与应用

刘冬涵, 梁 军, 罗菊元, 刘彩凤, 武慧超*, 杜守颖*

北京中医药大学, 北京 100029

摘 要: 随着材料化学、计算机等高新技术的发展, 制剂工艺也在不断创新与进步。近年来, 3D 打印技术成为制剂行业的研究热点。不同于传统制剂方法, 3D 打印技术可实现药物的个性化生产, 解决药物存储问题, 且由于其具有生产简单、携带方便、成本较低、患者依从性好等优势, 在制剂领域具有良好的发展前景。通过检索 CNKI、SCI、Springer 数据库并整理相关文献, 对 3D 打印的原理及其在制剂领域的最新研究进展、优势及挑战进行综述, 并对 3D 打印技术在中药制剂领域的发展进行预测, 旨在为该技术在中药制剂行业中的应用提供一定思路与参考。

关键词: 3D 打印技术; 制剂工艺; 个性化生产; 中药制剂; 高新技术

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)17-4013-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.004

Research progress and application of 3D printing technology in preparation process

LIU Dong-han, LIANG Jun, LUO Ju-yuan, LIU Cai-feng, WU Hui-chao, DU Shou-ying

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: With the development of high and new technology, such as material chemistry and computer technology, the formulation process is also constantly innovating and improving. In recent years, 3D printing technology has become a research hotspot in the formulation industry. Different from traditional preparation methods, 3D printing technology can realize personalized production and solve storage problems of drugs. Because of its advantages of simple production, convenient carrying, low cost and strong patient compliance, it may change the design and production mode of drugs in the future and have good development prospects in the field of preparation. This paper reviews principles, the latest research progresses, advantages and challenges of 3D printing by searching CNKI, SCI, Springer databases and collating relevant literatures, and forecasts the development of 3D printing technology in the field of traditional Chinese medicine preparations, aiming to provide some references for the application of the technology in the traditional Chinese medicine preparation industry.

Key words: 3D printing technology; preparation process; individuality production; Chinese materia medica preparation; high and new technology

3D 打印(three dimension printing, 3DP)又称增材制造、原型机制造、固体自由形式制造, 是使用 3D 打印机将 3D 计算机辅助设计(CAD)转换为艺术和科学产品的新兴技术^[1-2]。该技术通过使用 3D 计算机模型以逐层的方式进行打印, 具有零技能生产、材料随意组合、即时产出成品、精准化实体复制等优势, 正在迅速改变商品的设计和生產方式^[3]。目前, 3D 打印技术已经在食品^[4]、建筑^[5]、生物医

学^[6]、化工^[7]等领域得到了广泛应用。2015 年 8 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准了 Aprelia 公司使用 3D 打印技术制造治疗癫痫的 SPRITAM levetiracetam(左乙拉西坦)片剂, 证实了该技术在制剂行业的发展前景及商业可行性^[8]。3D 打印技术颠覆了传统制剂的设计及生产方式, 可实现药品的个性化定制、提高制剂生产效率、控制药物释放速率、增加患者依从性, 加速了数字化医

收稿日期: 2019-02-26

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2017-JYB-JS-011)

作者简介: 刘冬涵(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂和新技术。Tel: 17812013987 E-mail: liudonghan80@163.com

*通信作者 武慧超, 女, 助理研究员。Tel: (010)64286010 E-mail: wuhuichao1011@126.com

杜守颖, 女, 教授, 博士生导师。Tel: (010)64286052 E-mail: dushouying@263.net

疗革命进程^[1]。目前,该技术被应用于缓控释制剂、速释制剂、植入制剂及具有多种释放机制的高端化药制剂的研制中,但在中药制剂领域的研究及应用仍然较少^[9]。通过检索与整理 CNKI、SCI、Springer 数据库中的相关文献,本文对 3D 打印技术的原理及其在制剂领域中的研究进展、优势、挑战及未来发展进行综述与分析,旨在为该技术在中药制剂领域的研究应用提供思路。

1 3D 打印的步骤

不同 3D 打印技术的原理和使用材料不尽相同,但数字设计及打印产品的流程基本相同,主要包括数字化设计、格式转化、原料加工、打印及后续处理 5 个环节^[10-12]。

1.1 数字化设计

首先应基于 CAD 软件对预期产品进行数字化设计,使预期产品以 3D 或 2D 形式呈现为待打印的图像。

1.2 格式转化

将数字化设计图像转换成 3D 打印机可识别的格式,通常为 STL 格式或 OBJ 格式,并使用打印机对图像进行优化处理。STL 格式仅涉及产品顶点的位置数据,OBJ 格式包括多边形面或颜色纹理的附加信息。3D 打印程序会将这些图像“切片”成不同的可打印层,并将多层指令以数字方式传输到 3D 打印机。在独立产品的打印过程中,软件可以自动建议在何处打印支撑材料并为打印产品提供支架。

1.3 原料加工

将 3D 打印原材料加工成颗粒、长丝或黏合剂溶液用于后续打印。

1.4 打印

加入原料并自动固化,以逐层方式打印产品。

1.5 后续处理

打印出的产品可能需要干燥、烧结、抛光等后续处理。在此阶段,可以将未使用的材料回收并循环利用。

2 制剂中常用的 3D 打印技术

CAD 软件可将待打印对象设计成几乎任何形状。在打印过程中,3D 打印头会遵循 CAD 文件的指令先沿 x - y 平面移动水平构建对象,再沿 z 轴移动垂直构建对象^[13]。根据构建三维层的方式不同,可以区别不同的 3D 打印技术。在制剂领域中使用的 3D 打印技术主要为熔融沉积成型(FDM)技术、选择性激光烧结(SLS)技术、立体光刻(SLA)

技术及热喷墨打印(TIJ)技术^[14]。FDM 技术在制剂领域应用最为广泛,目前商业化的 FDM 打印机和打印软件多用于片剂及缓、控释制剂的制备。

2.1 FDM 技术

FDM 是使聚合物长丝通过加热的喷嘴前端受热软化后沉积在构建板上瞬时固化,通过逐层固化来产生 3D 产品的技术,其原理如图 1 所示^[15-16]。在制剂生产过程中,可通过 2 种方法将药物整合到聚合物细丝中:在热熔挤出前将药物掺入粉末混合物中,或将热熔挤出得到的长丝浸在含药物溶液中,迫使药物被动扩散到长丝中^[3]。FDM 技术的打印温度为 150~230 °C,主要使用聚乙烯醇(PVA)、聚乳酸(PLA)、羟丙基纤维素(HPC)、纤维素衍生物等热塑性聚合物的热熔挤出长丝作为打印材料^[17]。目前,FDM 技术在制剂领域中应用最为广泛,使用该方法打印出的药品具有良好的孔隙率和较高的表面积,药物的释放曲线可通过对药物几何形状、原料类型的设计进行控制,尤其适用于基质制剂,如未包衣的丸剂、片剂等的制备。该方法可降低热不稳定药物的降解程度,且不需要对产品进行干燥^[18-19]。但 FDM 技术仅限于打印热塑性材料,由于挤出材料较黏稠,会增加 FDM 打印的启动和停止时间,使打印效率变低,需要进一步研究与改进^[20-21]。

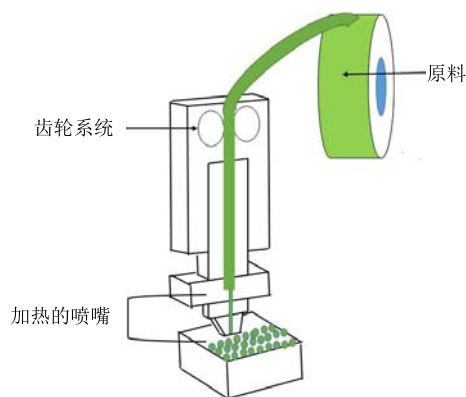


图 1 熔融沉积 (FDM) 技术工艺原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of FDM process

Alvaro 等^[15]研究了 FDM 技术结合热熔挤出(HME)、流化床涂层技术制造布地奈德缓释片剂的可行性,首先采用 HME 技术将布地奈德加载到聚乙烯醇丝中,通过 FDM 3D 打印机将细丝打印成囊片,然后采用肠溶聚合物涂覆囊片。通过碳酸氢盐缓冲系统测试发现布地奈德囊片先在小肠中部释放,然

后在小肠远端和结肠中持续释放,证明了 3D 打印技术具有制备缓、控释制剂的潜力。Jamróz 等^[22]使用配备 DualPro 挤出机的 ZMorph[®] 3D 打印机生产阿立哌唑片剂,发现该方法可调节有效成分在体内的释放速率,且药物在打印细丝内保持稳定的结晶结构,有利于原料的长期储存。Zhang 等^[23]将对乙酰氨基酚作为模型药物,使用 BenecelTM 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) E5 和 Soluplus[®] 制备具有不同内芯填充密度和外壳厚度的 9 种熔融沉积 3D 打印片剂,实现药物活性成分的零级释放。

2.2 SLS 技术

SLS 是以粉末为原料进行打印的技术,其产品孔隙率受粉末床温度、致密壁长度和激光功率的影响,使用 SLS 打印机可以创建非常精细的结构^[24-25]。在 SLS 技术中,产品的 3D 结构是通过使用紫外 (UV) 激光束在可移动平台上固化液态树脂和聚合物来形成,其原理如图 2 所示^[14]。SLS 打印材料的性质应在熔点下稳定,通常使用金属粉末、聚酰胺、聚苯乙烯、聚丙烯和热塑性弹性体等聚合物。SLS 技术是制备多孔、快速崩解以及不含黏合剂的改良释放剂型的有效方法。目前,适用于 SLS 技术的药物及药用辅料有限,且该技术具有生产效率较低、在打印过程中产生大量废弃粉末、仪器昂贵等缺点,需要进一步改进与开发,使其更好地运用于制剂行业^[12,14,26]。

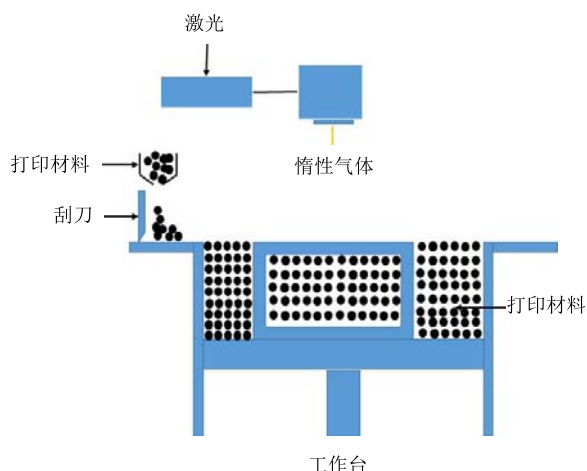


图 2 选择性激光烧结 (SLS) 技术工艺原理示意图

Fig. 2 Schematic diagram of SLS process

Fina 等^[27]研究发现,选用 Kollicoat IR (75%聚乙二醇和 25%聚乙二醇共聚物)和 Eudragit L100-55 (50%甲基丙烯酸和 50%丙烯酸乙酯共聚物)为材料,采用 SLS 法制备得到的不同载药量的对乙酰氨基酚制剂硬度良好,且释药速率与环境 pH 值无关,

证明了 SLS 技术在制剂行业的适用性。Shishkovsky 等^[28]将生物相容性氧化物陶瓷添加到生物可吸收的聚合物粉末中,通过激光辅助制造多孔组织工程支架,确定了 Nd:YAG 激光烧结的最佳方案。通过对产品的微观结构分析发现纳米陶瓷颗粒的尺寸未见明显增加,证实了 SLS 技术制造组织医疗支架的可行性。

2.3 SLA 技术

SLA 技术是将液体树脂暴露于紫外线或其他高能光源以引发聚合反应,形成交联的聚合物基质,从而产生固体物质,并通过逐层固化来制造产品的技术,其原理如图 3 所示^[16,29]。在生产过程中,需要添加光引发剂将光能转化为可催化树脂聚合反应的化学能。SLA 技术是速度最快、分辨率最高的 3D 打印方式之一,且任何可与树脂混溶的活性成分和赋形剂都可以进行打印。但 SLA 技术也具有一定局限性:该技术所需的可光聚合原料除树脂外较为少见且残留树脂及光引发剂可能含有有毒官能团;SLA 打印机主要使用单一材料进行打印,不可制造复合制剂;与其他 3D 打印技术比较,SLA 技术打印成本昂贵,在一定程度上限制了该技术在制剂领域的发展^[30]。

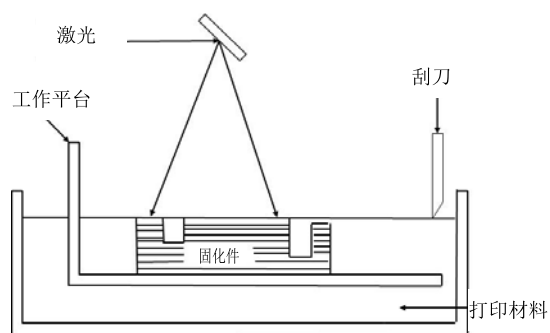


图 3 立体光刻 (SLA) 成型工艺原理示意图

Fig. 3 Schematic diagram of SLA process

Martinez 等^[29]采用 SLA 技术制备装载布洛芬的交联聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶,结果显示有效成分的溶出速率与凝胶含水量有关,含水量越高,溶出速率越快。Vehse 等^[31]通过基于二极管激光固化的微 SLA 技术生产含有乙酰水杨酸的聚乙二醇二丙烯酸酯支架,测得该载药支架的抗压强度及药物释放特性良好。Wang 等^[32]选择聚乙二醇二丙烯酸酯为单体,二苯基 (2,4,6-三甲基苯甲酰基) 氧化膦为光引发剂,采用 SLA 技术打印 4-氨基水杨

酸和对乙酰氨基酚片剂。测得 4-氨基水杨酸和对乙酰氨基酚片剂的载药量分别为 5.69% 和 5.40%，且通过该技术可制备具有特定延长释放曲线的载药片剂。

2.4 TIJ 技术

TIJ 技术是使用喷墨打印机使液态的药物及黏合剂混合物形成小液滴，从直径数十微米的喷嘴中喷出并以每秒数千滴的速度沉积在基质上从而制得成品的技术，其原理如图 4 所示^[11]。TIJ 技术的关键在于“液体墨水”的配制及对液滴喷射速度、飞行路径、尺寸的精确控制，以确保制剂的性质及质量^[33-34]。该技术适用于组织医学、再生医学及制剂学，通常使用的喷射材料包括熔融聚合物、紫外线固化树脂、溶液、悬浮液和多组分流体^[35-39]。TIJ 技术具有生产效率高、成本低、产品精度高等优势^[40]。在 TIJ 打印过程中，喷墨打印头容易发生堵塞，采用降低“墨水”黏度或增大喷头直径的方式虽然可以有效避免堵塞，但大大降低了产品的分辨率和精密度，一定程度上限制了该技术的发展^[16]。

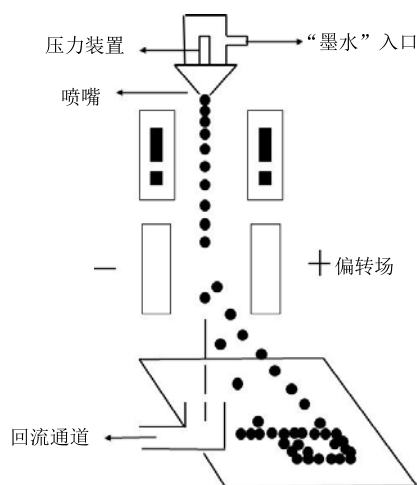


图 4 喷墨打印 (TIJ) 技术工艺原理示意图

Fig. 4 Schematic diagram of TIJ process

林启凤等^[41]使用 TIJ 技术制备速效救心口崩片，旨在克服在滴丸制备过程中加热对冰片稳定性的影响，制得的口崩片质量符合《中国药典》要求，证明了 3D 打印用于中药制剂领域的可行性。Niklas 等^[42]选择具有多孔结构的无毒纸为基材，以核黄素磷酸钠盐和盐酸普萘洛尔作为模型药，采用 TIJ 技术制备控释制剂，发现该方法可以控制沉积及药物结晶，证明了使用 TIJ 技术制造多孔基材复杂给药系统的巨大潜力。

3 3D 打印技术在药物制剂中的优势及发展方向

3.1 促进缓、控释制剂的开发

缓、控释制剂可控制药物释放速率而使血药浓度平稳，有利于降低药物的毒副作用。目前常用到的缓、控释制剂有骨架型、膜控型、渗透泵片及植入剂等。药物的结构会影响释放速率，3D 打印技术突破了机械式压片的技术壁垒，可以根据药物设计模型进行多层缓、控释片剂制备^[35]。研究表明，药物的大小及几何形状会影响药物的释放速率^[19]。Alvaro 等^[18]研究了立方体、金字塔、圆柱体、球体和圆环形片剂体外溶出速率，发现金字塔形片剂释放速率最快，而圆柱形片剂释放速率最慢。可通过控制 3D 打印产品的形状、大小及孔隙来进行缓、控释制剂的进一步开发。

3.2 使药品设计个性化

与传统制剂方式相比，3D 打印可通过药品的数字化设计实现药品的个性化生产。许多制剂的服用量存在一定的不准确，例如，有些药品说明书标注需根据患者体质量、年龄、疾病程度等差异服用 1/4、1/2 等单位的制剂，使用者往往无法服用精确的剂量，从而易产生不良反应，3D 打印技术可以保证患者单次服用药物的剂量精度。3D 打印也可根据儿童患者喜好设计不同形状、颜色的制剂增加服药依从性，在儿童用药方面具有良好的发展前景^[43]。

3.3 实现按需制药

3D 打印不同于传统制剂工艺，该技术可在短时间内生产出成品并进行应用，在急诊室、手术室、救护车等时间或资源有限的环境中可发挥重要作用。在疾病治疗过程中，患者通常需要服用多种药物，可以使用 3D 打印技术制备复合制剂，这种制剂减少了辅料用量，且避免患者漏服药物，为老人及儿童提供了很大便利。另外，3D 打印技术可用于生产低稳定性药物，即时生产并服用可避免药物有效成分由于光照、温度、水分等环境变化降解而降低疗效。采用 3D 打印技术生产药品，可实现药品按需制备，有望减少药品库存，从而解决药品的储存问题^[43-44]。

3.4 在中药制剂领域的优势

根据中医“整体观念”及“辨证论治”理论，中医师在疾病治疗过程中会综合考虑患者的病情、体质等情况进行用药，而传统中药汤剂、片剂、散剂、颗粒剂等剂型存在煎煮、携带不便、口感欠佳、患者服用剂量较大、挥发油等有效成分损失及药物溶出速率无法控制等问题，在一定程度上限制了中

医药的现代化发展。3D 打印可根据中药处方进行数字化设计,使处方剂量精准化,提升制剂中挥发油的稳定性,更好地控制有效成分在体内的释放速率,满足不同患者的用药需求,发挥更好的疗效^[34]。

4 3D 打印制剂存在的难点及问题

4.1 原料选择及流程设计的优化

3D 打印材料的性质很大程度上影响着产品的质量及分辨率。FDM 的材料是易于熔化并具有黏性及弹性的聚合物长丝,挤出长丝的流变学性质与原料的含水量、弹性、熔点有关^[45]。在 TIJ 中,使用颗粒粒径较大及形状不规则的材料可能会堵塞打印头,因此应根据产品需求选择合适的打印方法及原料。另一方面,流程设计是影响产品质量及性质的关键,在打印过程中需对打印图案、产品厚度、环境温度及湿度、打印机速度、回收参数等因素进行设计与优化,并通过过程分析技术(PAT)对产品质量进行实时监控,得到外观、药物含量、释放速率、硬度、脆碎度等均符合要求的制剂^[46-49]。

4.2 药品的监管及相关政策的完善

3D 打印制剂具有个性化、方便、快捷等优势,在制剂行业具有良好发展前景,但监管政策及质量标准的不完备在一定程度上限制了 3D 打印制剂的研发与利用。有研究表明,目前商业化的 FDM3D 打印机不完全符合 GMP 要求,这就需要相关部门尽快制定更加明确的质量标准对产品有效性及安全性进行控制^[50]。2017 年 12 月,美国 FDA 发布了关于医疗设备制造添加剂的技术指南,提供了 3D 打印用于医学应用的初步监管要求,以确保产品质量^[51]。相信相关政策的制定及完善会推动 3D 打印在制剂行业的发展。

4.3 技术的进一步发展

3D 打印技术在中药制剂领域研究起步较晚,仍然不够成熟,3D 打印中药制剂仅处于实验室研究阶段,制剂技术、打印材料及辅料、给药装置、打印设备及包装材料仍需进一步优化与创新^[52]。为进一步推动 3D 打印技术在中药制剂领域的发展,应加大相关研究投入,培养高水平研究团队,促进材料科学、化学、制药工程、制药装备等与药剂学等多学科相结合,实现研究成果的进一步临床转化^[34]。

5 结语

3D 打印制剂具有简单方便、个性化、剂量精准等优势,可改变药品的设计及生产方式,加快医疗革命的进程,2015 年 8 月 FDA 批准 3D 打印药品也

证实了该技术的良好发展前景及商业可行性。近年来,部分专家已关注到 3D 打印制剂技术在中医药行业中的应用优势,如减少制剂中辅料用量、适用于含挥发油制剂的制备及实现对贵重药材的精准分剂量等^[53]。与传统中药制剂方式不同,3D 打印技术可实现按需生产,避免了药物有效成分的降解及材料的浪费,解决了药品的存储问题;其产品的个性化特点有利于儿童制剂的进一步开发,增加了患者依从性;且 3D 打印药品可控制有效成分在体内的释放速率,进一步推动了缓、控释中药制剂的发展。但目前,技术的不成熟及监管政策的不完善在一定程度上限制了该技术的发展,未来应进一步加大 3D 打印制剂的研发投入,完善产品的质量标准,增强多学科融合,相信随着技术的不断成熟,3D 打印技术在中药制剂行业的应用会更加广泛。

参考文献

- [1] Choonara Y E, du Toit L C, Kumar P, *et al.* 3D-printing and the effect on medical costs: a new era? [J]. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2016, 16(1): 23-32.
- [2] Gross, B C, Erkal, J L, Lockwood, S Y, *et al.* Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(7): 3240-3253.
- [3] Awad A, Trenfield S J, Gaisford S, *et al.* Basit 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548(1): 586-596.
- [4] 任传奇, 魏正英, 张志同, 等. 气动挤压式 3D 打印食品单层单道形貌预测研究 [J]. *食品工业*, 2017, 38(12): 172-176.
- [5] 林家超, 吴 雄, 杨 文, 等. 3D 打印建筑材料性能影响因素与分析研究 [J]. *新型建筑材料*, 2017, 44(10): 62-65.
- [6] 杜显彬, 徐铭恩, 王 玲, 等. 基于同轴流技术的肝组织生物 3D 打印研究 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37(6): 731-738.
- [7] 周昕瞳, 刘振星, 刘昌俊. 3D 打印在催化和吸附材料制备领域的应用 [J]. *化工进展*, 2019, 38(1): 516-528.
- [8] Li Q J, Wen H Y, Jia D Y, *et al.* Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing [J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(1): 5-11.
- [9] 张惠徽. 3D 打印阿司匹林缓释双层片的研制 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [10] Tint S, Edgar J. *Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing* [M]. 2nd edition. New York: Springer, 2015.

- [11] Norman J, Madurawe R D, Moore C M V, *et al.* A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 108(1): 39-50.
- [12] Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, *et al.* 3D printing in pharmaceutical and medical applications-recent achievements and challenges [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(9): 176.
- [13] Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: A structured review [J]. *J Am Pharm Assoc*, 2013, 53(2): 136-144.
- [14] Palo M, Holländer J, Suominen J, *et al.* 3D printed drug delivery devices: Perspectives and technical challenges [J]. *Exp Rev Med Dev*, 2017, 14(9): 685-696.
- [15] Alvaro G, Hanah C, Daniel S, *et al.* Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing [J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 414-420.
- [16] 麻健丰, 林婷婷, 黄盛斌. 3D 打印技术在牙科陶瓷成型领域的研究进展 [J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(2): 107-112.
- [17] Kollamaram G, Croker D M, Walker G M, *et al.* Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 144-152.
- [18] Alvaro G, Pamela R M, Asma B, *et al.* Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets [J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 657-663.
- [19] Justyna S, Katarzyna P, Mohamed A A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 68(2): 11-17.
- [20] Shaban A K, Jonathan C B, Morgan R A, *et al.* 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles [J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 643-650.
- [21] Jorrit J W, Adam B, Johan B, *et al.* Three-dimensional printing of drug-eluting implants: Preparation of an antimicrobial polylactide feedstock material [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(3): 1099-1107.
- [22] Jamróz W, Kurek M, Czech A, *et al.* 3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 131(10): 44-47.
- [23] Zhang J, Yang W, Vo A Q, *et al.* Hydroxypropyl methylcellulose-based controlled release dosage by melt extrusion and 3D printing: Structure and drug release correlation [J]. *Carbohydr Polymers*, 2017, 177(12): 49-57.
- [24] Matthew B H. 3D Printing: Making things at the library [J]. *Med Refer Serv Quart*, 2013, 32(1): 93-99.
- [25] Low K H, Leong K F, Chua C K, *et al.* Characterization of SLS parts for drug delivery devices [J]. *Rap Prototyp J*, 2001, 7(5): 262-267.
- [26] Alida M. Selective laser sintering in biomedical engineering [J]. *Med Biol Eng Comp*, 2013, 51(3): 245-256.
- [27] Fina F, Goyanes A, Gaisford S, *et al.* Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines [J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1/2): 285-293.
- [28] Shishkovsky I, Scherbakov V. Selective laser sintering of biopolymers with micro and nano ceramic additives for medicine [J]. *Laser Assist Net Shape Eng*, 2012, 39(6): 491-499.
- [29] Martinez P R, Goyanes A, Basit A W, *et al.* Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 313-317.
- [30] Tumbleston, J R, Shirvanyants D, Ermoshkin N, *et al.* Continuous liquid interface production of 3D objects [J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1349-1352.
- [31] Vehse M, Petersen S, Sternberg K, *et al.* Drug delivery from poly (ethylene glycol) diacrylate scaffolds produced by DLC based micro-stereolithography [J]. *Macromol Symp*, 2014, 346(Special I): 43-47.
- [32] 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.
- [33] 侯晓纯. 喷墨打印在多元免疫检测及3D 仿生组织器官中的应用 [D]. 南京: 南京邮电大学, 2016.
- [34] 王学成, 伍振峰, 臧振中, 等. 3D 打印技术及其在中药固体制剂中的应用展望 [J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(8): 1093-1098.
- [35] Elçin I, Arun G, Lynne S T, *et al.* Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for melt-based dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(5): 1641-1649.
- [36] Gao G F, Schilling A F, Hubbell K, *et al.* Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet-bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG-GelMA [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(11): 2349-2355.
- [37] Laura H, Arun G, Lynne S T, *et al.* Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for solvent-based dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(2): 496-506.
- [38] Ebert J, Özkol E, Zeichner A, *et al.* Direct inkjet printing of dental prostheses made of zirconia [J]. *J Dental Res*, 2009, 88(7): 673-676.

- [39] Deiner L J, Farjami E. Diffuse reflectance infrared spectroscopic identification of dispersant/particle bonding mechanisms in functional inks [J]. *Jove-J Visual Exp*, 2015, 99(5): e52744.
- [40] 林杨鸣, 曲 轶, 于新红, 等. 喷墨打印聚合物薄膜均匀性调控研究进展 [J]. *应用化学*, 2018, 35(2): 129-136.
- [41] 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.
- [42] Niklas S, Anni M, Petri I, *et al.* Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(8): 3386-3395.
- [43] Maren P, Heidi Ö. 3D-Printed drugs for children—Are we ready yet? [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(2): 303-308.
- [44] 陈国宁, 舒 花, 余 佩, 等. 3D打印技术在药学领域研究中的应用 [J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(16): 1353-1359.
- [45] Aho J, Boetker J P, Baldursdottir S, *et al.* Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(2): 623-642.
- [46] Peter A M, Kevin M K, Claudine S A, *et al.* Thermal inkjet application in the preparation of oral dosage forms: Dispensing of prednisolone solutions and polymorphic characterization by solid-state spectroscopic techniques [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(7): 2619-2636.
- [47] Hossein V, Ruzica K, Natalja G, *et al.* Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalised dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2015, 483(1/2): 244-249.
- [48] Sandler N, Kassamakov I, Ehlers H, *et al.* Rapid interferometric imaging of printed drug laden multilayer structures [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(2): 4020.
- [49] Cerniglia D, Scafidia A, Pantano M, *et al.* Inspection of additive-manufactured layered components [J]. *Ultrasonics*, 2015, 62(9): 292-298.
- [50] Matthew D P, James C, David H, *et al.* Additively manufactured medical products—The FDA perspective [J]. *3D Printing Med*, 2015, 2(1): 1-6.
- [51] Trenfield S J, Awad A, Goyanes A, *et al.* 3D Printing pharmaceuticals: Drug development to frontline care [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(5): 440-451.
- [52] 张 强. 从3D打印片批准上市谈释药系统的创新 [J]. *药学报*, 2016, 51(11): 1655-1658.
- [53] 范凯燕, 杨 帆, 林启凤, 等. 3D打印在中药制剂研究中的应用 [J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(5): 688-691.