

http://pmse.scu.edu.cn

光固化3D打印高分子微针的研究进展

童方正^{1,2,3}, 刘思颖^{1,2,3}, 钱妍^{1,2,3}, 张骏^{1,2,3}, 张克勤^{1,2,3}

(1. 苏州大学 纺织与服装工程学院, 江苏 苏州 215021; 2. 苏州大学 现代丝绸国家工程实验室, 江苏 苏州 215123;
3. 苏州大学 纺织行业丝绸功能材料与技术重点实验室, 江苏 苏州 215123)

摘要: 高分子微针凭借其灵活可调的分子网络结构, 在透皮给药、皮肤修复及生物传感等领域得到了广泛应用。与传统的倒模法制备微针相比, 光固化3D打印高分子微针在精细设计和快速制备方面具有明显优势, 其发展前景令人瞩目。文中介绍了高分子微针的基本分类、制备方法以及适用于光固化3D打印的高分子微针材料。此外, 针对光固化3D打印高分子微针精度和刺入强度不足等问题, 从打印墨水、成型参数、微针模型设计和后处理4个方面对其进行了总结, 并探讨了目前光固化3D打印高分子微针的应用趋势, 最后对其未来的发展前景进行了展望。

关键词: 光固化3D打印; 高分子微针; 精度; 强度

中图分类号: TP391.73

文献标识码: A

文章编号: 1000-7555(2025)01-0154-11

目前, 临床上广泛应用的药物治疗方式包括口服、注射及透皮3种方式。其中, 透皮给药系统(Transdermal drug delivery system, TDDS)采用皮肤层输送药物, 能有效避免消化系统的影响, 降低药物降解的风险, 同时防止皮下注射所带来的侵入性痛苦。然而, 皮肤角质层由于其强大的屏障功能, 成为透皮给药的一大难题, 使得药物难以有效渗透^[1]。为了解决这个问题, 微针(Microneedles, MNs)作为一种新的透皮给药途径应运而生。微针通过在皮肤上创建微小通道实现无痛的给药效果^[2]。微针的制作材料包括硅、金属、高分子聚合物等, 其中高分子微针具有良好的韧性和可调节的空间网络结构^[3], 在透皮给药、皮肤修复和生物传感等领域具有广阔的应用前景。

高分子微针制造技术主要包括减材制造、倒模法及增材制造(3D打印技术), 其中倒模法应用最为广泛。相较于倒模法, 3D打印微针的制作速度更

快, 且支持个性化定制。值得一提的是光固化3D打印技术, 由于其高精度及复杂结构成型能力, 在微针制备领域有巨大的发展潜能。尽管光固化3D打印高分子微针具有诸多优点, 但是在打印精度尤其是针尖分辨率方面仍需改进, 从而提升微针的刺入强度。本文首先对高分子微针的基本分类、制备方法以及光固化3D打印微针材料的基本特性进行了概述, 然后详细介绍了新型光固化3D打印技术, 并对提升光固化3D打印高分子微针精度和强度的方法和研究进展进行了系统的论述。最后, 对光固化3D打印高分子微针的应用进行了总结和展望。

1 高分子微针

1.1 微针分类

微针的高度通常在200~1500 μm 之间, 底部直径在50~300 μm 之间, 顶部直径仅为1~30 μm , 能够穿透角质层, 深入肌肤毛细血管系统, 实现药品、小

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2025.0002

收稿日期: 2024-01-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51873134, 52303043); 江苏省高校自然科学基金面上项目(23KJB430031); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20211317); 江苏省丝绸工程重点实验室开放课题(KJS2168); 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

通讯联系人: 张骏, 主要从事3D打印及生物材料研究, E-mail: junzhang@suda.edu.cn;

张克勤, 主要从事功能纤维与生物材料和生物质多功能复合纤维材料研究, E-mail: kqzhang@suda.edu.cn

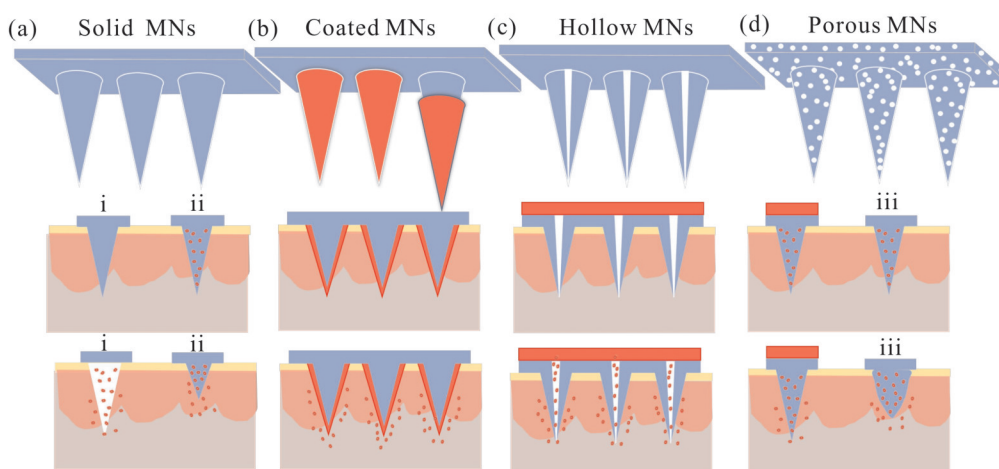


Fig. 1 Classification of microneedles^[1]: (a) solid MNs; (i) non-degradable solid MNs; (ii) dissolving solid MNs; (b) coated MNs; (c) hollow MNs; (d) porous MNs; (iii) hydrogel-forming MNs^[1]

分子、大分子等物质的局部或全身输送^[4]。根据其结构设计的不同,微针可分为实心、涂层、空心和多孔4种类型;根据原材料的不同,微针可分为不可降解、可溶和溶胀3种类型^[1,5],如Fig.1所示。早期的微针主要由硅、金属、陶瓷等无机物制造,随着科技的发展,现在主要使用高分子聚合物。这些聚合物需要满足良好的生物相容性、生物降解性、强度和韧性等要求^[6]。目前,制备微针的主体材料多为可降解的生物材料,例如,丝素蛋白、透明质酸、聚乙烯醇、壳聚糖、胶原等^[7-9]。然而,这些材料面临的主要挑战是力学性能差、柔韧性低。因此,需要探究提高高分子微针成型精度及强度的解决方案,以推动高分子微针行业的持续发展^[10]。

1.2 制备方法

微针制造技术主要分为3大类:减材制造(Subtractive manufacturing)、倒模法(Mould method)和增材制造(Additive manufacturing)。其中,减材制造包括湿蚀、干蚀刻和激光加工等方式,通过选择性地对基底进行雕刻或研磨来制作微针,但初始模具和设备成本较高,流程较为复杂。在实际应用中,倒模法和增材制造(3D打印技术)最为常见^[10]。倒模法是将溶液浇注在表面具有微孔排列的模具(如聚二甲基硅氧烷)上,通过脱模的方式来制造微针,过程较为繁琐,且微针结构相对单一。相比之下,3D打印技术无需借助初始模具,即可实现微针个性化形状及精细结构的制造。而光固化3D打印技术是将

未聚合的光固化墨水,通过打印窗口选择性地暴露在光线下,诱导墨水按照设计的模型快速固化成型。它能更灵活地按需定制微针,制备速度更快^[11,12]。光固化3D打印技术分为逐点、逐层和整体体积的打印技术。逐点打印技术中包括激光立体光刻(Stereolithography, SLA)和双光子聚合(Two-photon polymerization, 2PP)。逐层打印技术包括数字光处理(Digital light processing, DLP)、液晶显示器槽聚合(Liquid crystal display, LCD)、连续液体界面生产(Continuous liquid interface production, CLIP)、静态光学投影光刻(Static optical projection lithography, SOPL)和磁流变拉伸光刻(Magnetorheological drawing lithography, MDL)等^[11]。体积打印(Volumetric printing, VP)技术可以在几秒内完成完整结构的打印,通过使用光固化投影仪从多个角度以二维动态光模式旋转照射光固化墨水,实现高效一步成型^[13]。常用的光固化3D打印技术的原理和优缺点总结如Fig.2和Tab.1所示。

其中常用于微针打印的技术包括SLA, 2PP, DLP和CLIP^[14]。SLA利用单个激光束来逐点聚合光固化墨水。2PP则利用2个光子引发光固化墨水的聚合反应。DLP通常采用UV(365 nm)或可见光(405 nm)光源照射数字化微镜设备(Digital micro mirror device, DMD)芯片,芯片上的每个微镜代表数字图像中的1个像素。该芯片被编程为通过一组光学器件,将各种数字图案投射到可光聚合的料槽中,

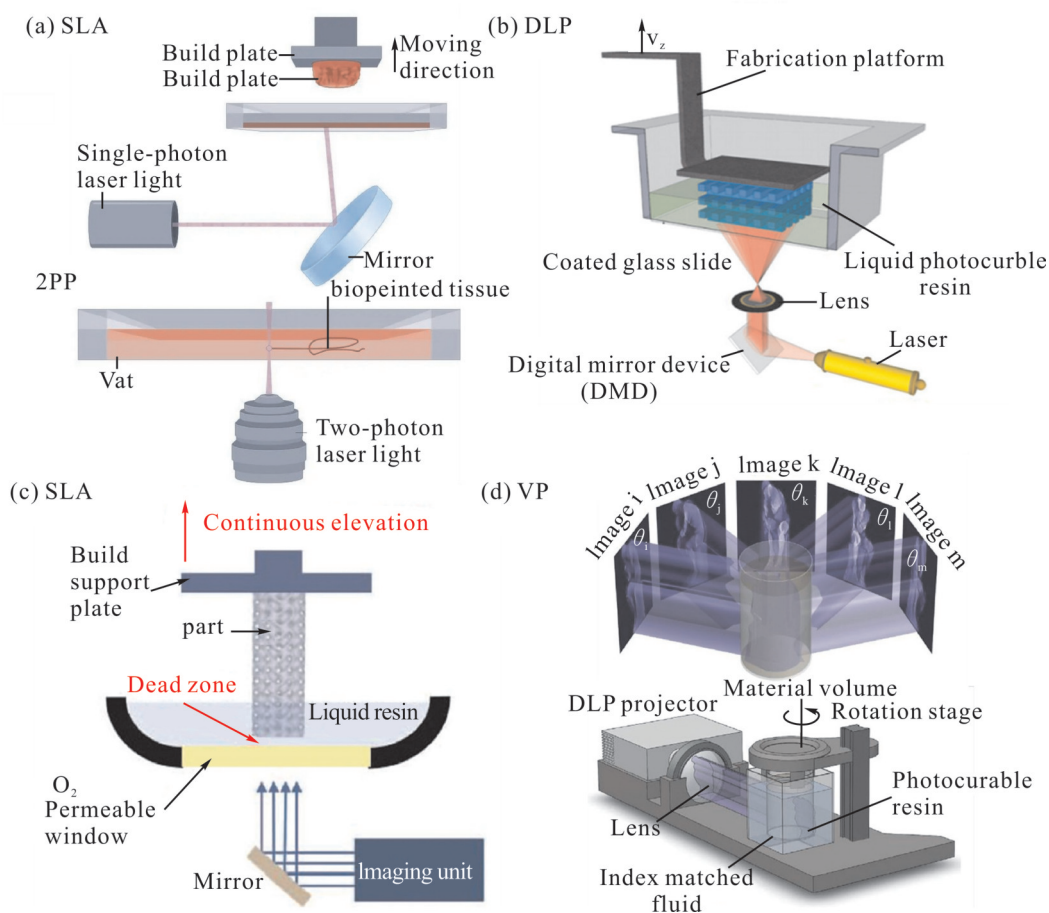


Fig. 2 Vat polymerization 3D printing technology: (a) stereolithography (SLA) and two-photon polymerization (2PP); (b) digital light processing (DLP); (c) continuous liquid interface production (CLIP); (d) volumetric printing (VP)^[14]

Tab. 1 Advantages and limitations of photocuring 3D printing technology^[14]

Vat polymerization 3D printing	Advantages	Limitations
SLA	Appearing earliest, with high maturity, can construct many complex structures	Low printing speed
2PP	Two-photon laser, with high resolution, MN tip can reach nanometer level and has high printing efficiency	The printing process is cumbersome, the instruments are precise and expensive, and the range of material selection is limited
DLP	Layer by layer solidification, printing accuracy higher than laser printing	Narrow molding area, suitable for printing small parts
CLIP	Capable of continuous high-speed printing, smooth surface of microneedles to eliminate step patterns	Further development required
VP	Fast molding speed	Limited applicability of ink, high requirements for viscosity and formability of ink materials

实现逐层逐面打印。CLIP技术利用已知的氧气对自由基聚合的抑制作用,避免生长部分黏附在透明材料槽底部,实现连续加工,制造出外观光滑的微针,可以缓解表面台阶纹^[15]。

2 光固化3D打印高分子微针

2.1 打印材料

针对微针成型的光固化3D打印技术对材料有较高的要求。这类材料需要具备良好的光固化性能和力学强度,并且能够为细胞生长、增殖和黏附等生理过程提供所需的环境。一般来说,光固化生物材料是光固化墨水主体材料的首选,主要包括天然生物材料、合成生物材料和复合生物材料。天然生物材料包括甲基丙烯酰化明胶(GelMA)、甲基丙烯酰化丝素蛋白(Sil-MA)等。合成生物材料有聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)、聚乙烯醇(PVA)等。复合生物材料例如GelMA/丝素等^[16,17]。在众多光固化生物材料中,必须满足:(1)光固化墨水的组成和3D打印机的光学特性,以确保达到最佳打印条件;(2)适当的聚合机制,以实现预期应用所需的水凝胶特性;(3)生物降解特性和生物相容性;(4)适当的力学性能;(5)最终打印结构的稳定性^[18]。

2.2 关键成型参数

虽然光固化3D打印高分子微针具有诸多优点,然而,相较于模具法大批量制备微针,打印精度尤其是尖端分辨率尚显不足,容易导致微针刺入强度不足。此外,一些高分子材料自身力学性能较差,限制了光固化微针的成型,影响了其在生物领域的应用。因此,本文从光固化墨水、打印参数、微针模型设计及后处理等方面,总结了近年来提高光固化3D打印高分子微针精度与刺入强度的方式,供研究者参考和进一步探索。

2.2.1 墨水组成:光固化墨水主要由光固化主体材料及光引发剂构成,通过精确配置墨水组分,可优化打印模型的精度^[19]。墨水制备的关键在于引进光反应基团,实现预聚体的迅速且有选择性的固化。光固化墨水的光反应主要分为3个阶段:首先是利用光源照射,使光引发剂分子吸收光能,产生活性因子;其次是活性因子与预聚物单体的双键结合,进行交联聚合反应;最后,随着交联过程中价键的形成,聚

合过程终止^[20]。光固化墨水是光固化3D打印高分子微针的重要组成部分,其性能会直接影响微针的精度和强度,而这些性能受到pH值、成分组成等因素的影响。

(1)墨水pH值:Barroso等^[21]研究了pH值对Sil-MA水凝胶性能和二级结构的影响。通过傅里叶变换红外光谱、硫黄素T染色和压缩力学等测试发现pH值对Sil-MA水凝胶的流变性能、压缩模量、光学透过率和溶胀性能均有影响。特别地,pH=5时,Sil-MA水凝胶表现出更高的结晶度和压缩模量。

(2)墨水的组成及浓度:Yu等^[19]研究了墨水的流变性能和光交联机理对GelMA打印成型精度的影响,打印方式为基于投影的打印(Projection-based printing, PBP)。结果显示,GelMA浓度提升导致储存模量(G')增大,凝胶时间GT(从光照开始到凝胶点的时间)缩短,且C=C双键的交联概率大幅增长,提高了交联密度和效率,从而提升了打印性能。此外,在墨水中加入酒石黄(吸光剂)控制光吸收度,提升了打印精度。然而,过高的吸光剂浓度导致交联密度的快速下降,不利于整体打印精度的提高。

Kim等^[22]利用Sil-MA和LAP制备的光固化墨水进行DLP 3D打印,通过调整2种成分的浓度,最终确定了Sil-MA和LAP的最佳配比为30%和0.2%,优化了光固化墨水的结构稳定性和生物相容性。Yang等^[23]以聚乙二醇为单体,二苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰)氧化磷为光引发剂,在405 nm波长下,研究了不同光吸收剂对微针打印性能的影响。其中,酒石黄具有最高的吸光度,是调节光照强度、防止过度光固化反应最有效的光吸收剂。Seo等^[24]同样使用分光光度计测得各色光吸收剂的吸收波长,发现黄色与3D打印机投影光的主峰波长405 nm最为匹配。打印适印率是衡量模型与实际打印相符程度的指标,数值越接近100%,打印保真度越高。实验结果显示,黄色组的打印适印率最高。

2.2.2 打印参数:常见的打印参数主要包括层高、光照强度和曝光时间(光照时间)。不同的光固化墨水都需要在理论分析的基础上进行实践操作,以确定在一定条件下最优的打印参数。

(1)层高:Yang等^[23]探讨了层高对微针打印适印率的影响。当层高由20 μm 增至50 μm 时,打印所需

时间缩短,然而与原始模型尺寸相比,实际微针高度的误差较大,保真度降低。因此,微针打印的理想层高应保持在 $20\ \mu\text{m}$ 左右。Shin等^[25]将丝素溶液与光引发剂核黄素混合制备墨水,并采用DLP来制备具有倾斜特征的实心丝素微针,以 $10\ \mu\text{m}$ 的层高打印100层,每层曝光时间为150 s。虽然微针打印的精度较高,但成型时间较长。通常情况下,层高不应低于 $10\ \mu\text{m}$ 。然而在保证成型效果的同时提高打印效率,仍是一个值得深入探究的问题。

(2)光照强度和曝光时间:通过调节光照强度和曝光时间,可以有效控制自由基的生成,影响光固化速度及质量,促进材料迅速交联,精确地控制光照区域,从而保持稳定的形态。

Yu等^[19]通过调节光照强度和曝光时间来优化光固化3D打印精度。在紫外线流变测试中,一般采用“ $\Delta G'$ ”来衡量已固化水凝胶与未固化部分在 G' 值上的差距。当曝光时间延长,墨水交联程度也随之增强,直到完全交联,此时 $\Delta G'$ 的值上升并趋于稳定。从光照开始到达到稳定点所需的时间就是交联时间。研究者发现,完全交联并非必要,将 $\Delta G'$ 的对数值取75%~80%所得出的值,就是达到最佳交联密度的最佳范围。相对于其他参数,光强对打印精度的影响相对较小。在调整光照强度的过程中,较长曝光时间(60 s)时光强的重要性大于短时间曝光(20 s),因此可以尝试增加光强和缩短时间以提升打印精度。

2.2.3 微针模型设计:在光固化3D打印高分子微针中,除了光固化墨水和打印参数的影响外,微针的模型设计对提高打印精度和强度也非常重要。与倒模法相比,光固化3D打印高分子微针具有可个性化设计和制备速度快的优势。

(1)微针形状:如Fig.3(a)所示,Liu等^[26]利用SOPL技术制造出了圆形、三角形、十字形及星形等形状的微针。相较于圆锥形微针,金字塔形微针的力学强度更高,可能是因为在相同的基宽或直径下,其具有较小的长径比和较大的截面积^[27,28]。所以,微针的不同形状会导致受压程度不同,刺入力也有所差异。Chen等^[29]利用MDL技术,制造了模仿蜜蜂毒刺形状的仿生微针。如Fig.3(b)所示,仿生微针的刺破力是无刺微针的3倍,在回缩过程中,它通过将组

织中的倒刺互锁来增加附着力,为进一步设计用于组织黏附、经皮给药和生物信号记录等方面的有刺微针提供了新的思路。Plamadcala等^[30]使用2PP技术,通过仿生微结构装饰金字塔形微针的侧面(表面含纳米颗粒),实现了药物的均匀涂覆,如Fig.3(c)所示。Faraji等^[31]研究了使用2PP制造具有微流控通道的超锋利微针的方法。如Fig.3(d)所示,此类微针设计得足够长,尖端锐度达500 nm,能有效穿透皮肤,实现药物输送。

(2)微针尺寸:微针尺寸主要包括微针高度、尖端直径和底部直径。Choo等^[2]研究分析了模型高度设计对光固化3D打印微针精度的影响。如Fig.3(e)所示,研究人员考察了输入高度与输出高度间的差异,以精度表示。研究结果表明,随着输入高度提升,微针输出的精度亦相应提高。因此,微针模型高度设计会显著影响其打印的精度。Choo等^[2]观察了微针长径比对光固化打印微针精度的影响。如Fig.3(f)所示,输入高度一定,设计长径比分别为2.6:1,3.9:1,5.2:1和6.5:1的微针模型,研究得出,微针基底直径和尖端直径几乎无变化,表明微针长径比对打印精度无明显影响。Choo等^[2]还研究了微针间距对光固化打印微针精度的影响。如Fig.3(g)所示,微针间距分别设计为 $1000\ \mu\text{m}$, $500\ \mu\text{m}$ 和 $250\ \mu\text{m}$ 。研究得出,微针间距对微针形态有一定的影响。当只打印单个微针时,光固化墨水仅暴露在一个光点上时,只有一个固化区域。当同时打印多个微针时,暴露离散的光点将导致多个对应的固化区域,当这些光点之间的距离较远时不会相互影响。然而,当这些光点进一步靠近时,固化区域将连接起来,扩大了固化深度,而不再形成离散的固化区域。在光照固化深度有限的情况下,这会影响每个微针的固化区域和深度,进而影响最终打印成型的整体精度^[32]。

(3)微针角度:在光固化3D打印中,还可以通过调整模型的倾斜角度来改变打印角度,从而提高微针针尖的精度。Choo等^[2]选用羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮为主体材料,通过改变打印角度进行SLA打印,并对不同角度下打印出的微针高度、尖端直径和底部直径进行对比分析。如Fig.3(h)所示,研究结果表明,当 X 轴和 Y 轴同时倾斜,并且倾斜角度适当时,打印出的微针尖端将更为尖锐。Liu等^[26]通

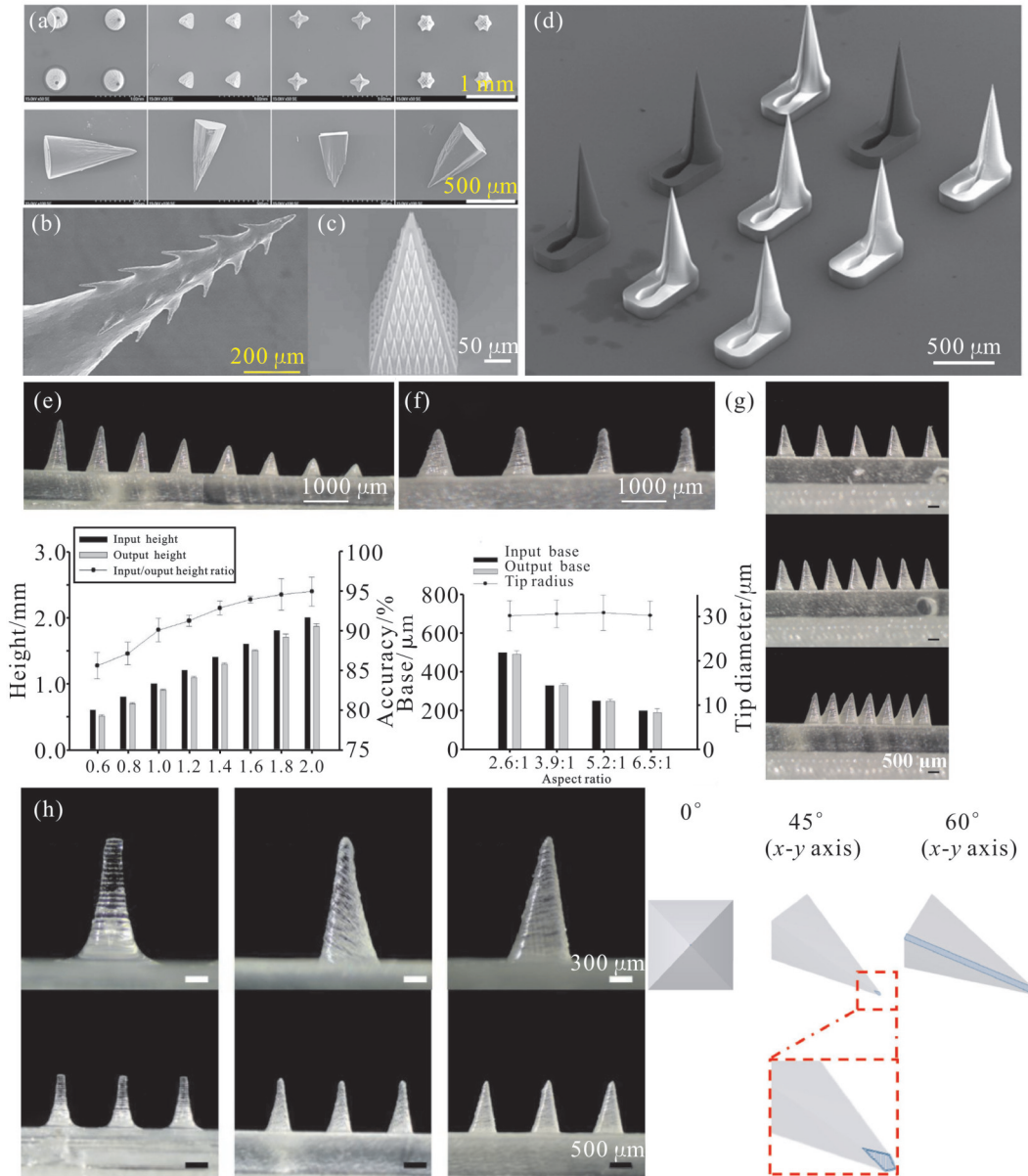


Fig. 3 Microneedle model design: (a) microneedles with round, triangle, cross and star-shapes^[26]; (b) schematic illustration of the honeybee-inspired MNs fabricated by magnetorheological drawing lithography^[29]; (c) pyramid shaped microneedles^[30]; (d) ultra-sharp microneedles^[31]; (e) effect of the input height of the microneedle on 3D printing; (f) effect of the aspect ratios of the microneedle on 3D printing; (g) effect of the spacing between the microneedles on microneedle tip printing; (h) effect of adjusting the 3D printing angle on the microneedle tip printing^[2]

过SOPL技术调整了微针的高度和尖端角度,影响了微针精度以及在皮肤中的穿透深度。根据穿透深度、表皮、真皮层或皮下组织的预期需求,微针的高度可以精确地调整到所需要的值。

2.2.4 后处理方法:在不影响微针外观形貌的基础上,后处理也是提高其刺入强度的有效方法。Wang等^[33]使用乙醇水溶液进行多重交联工艺,调节丝蛋白微针贴片在不同区域的结晶度,控制溶解速率。Lin等^[34]采用戊二醛基交联和水蒸汽退火后处理的

协同效应,为涂层微针的内部丝素层提供力学强度,外部丝素层用于可控的药物装载和释放。Zeng等^[35]将GelMA微针通过紫外光照射继续交联,进一步增加其交联度,使得GelMA微针具有足够的韧性来刺穿皮肤。

3 应用领域

高分子微针作为一种新型给药方式,因其无痛、微创、操作简单、局部可控给药等优点而受到广泛关

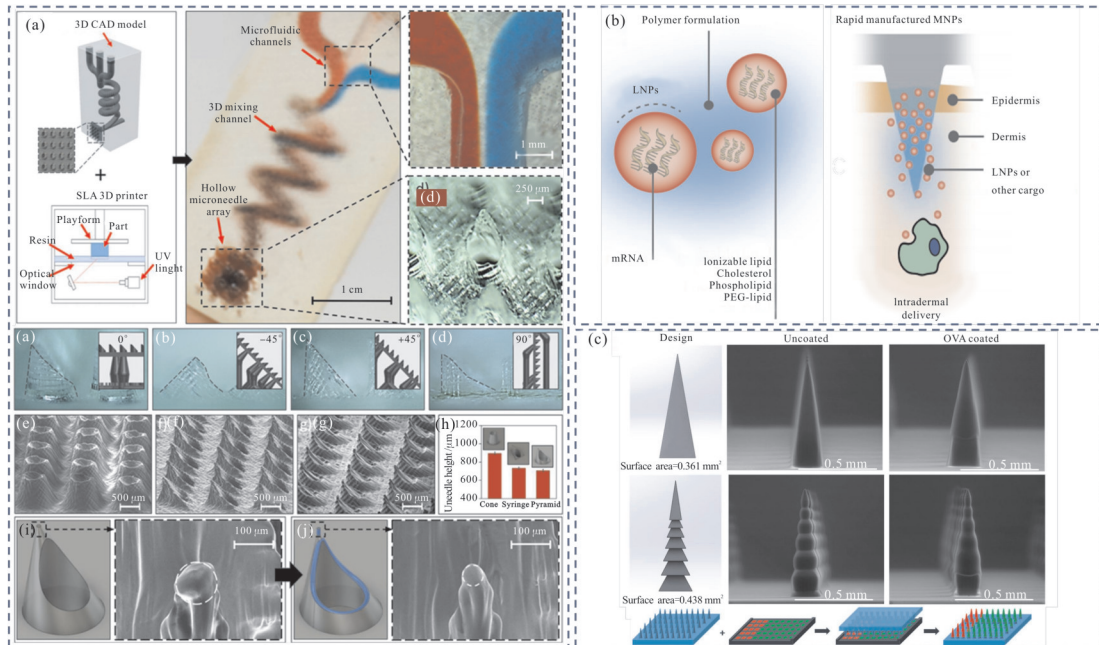


Fig. 4 Application of microneedles in drug delivery: (a) SLA preparation of microfluidic hollow microneedle device to deliver multiple drugs^[37]; (b) MNP delivery of vaccines^[38]; (c) CLIP microneedle array delivery of vaccines^[39]

注。它在透皮给药、皮肤再生和生物传感等方面均有广阔的应用前景。本文对高分子微针目前的主流应用和研究成果进行了分类,为后续的研究提供了典型的参考案例。

3.1 药物递送

微针作为一种新型的透皮给药方式,无需接触神经和血管,能穿透角质层,在皮肤上建立微通道。微针尖端可无阻穿透血块、疤痕等创面物理屏障,释放药物^[36]。与其他创面敷料相比,微针透皮给药可显著提高给药效率。Yeung等^[37]利用SLA 3D打印技术制造了一个带有嵌入式空心微针阵列的单片、多入口3D微流控装置,采用生物相容性树脂制备中空微针,用于多种药物同步输送。如图4(a)所示,研究人员研究了微针形状和不同方向打印对微针成型精度和强度的影响,并通过3种荧光模型药物溶液验证了该微针装置的透皮药物调节和递送能力Vander等^[38]制备了负载mRNA疫苗的微针贴片(Microneedle patches, MNP),以预防有关冠状病毒的疾病。如图4(b)所示,将微克级剂量的mRNA包裹在脂质纳米颗粒中,与可溶聚合物混合制备微针。测试表明,使用这种微针对小鼠进行免疫接种,可以刺激与肌肉注射相似的长期免疫反应。Caudill等^[39]利用CLIP 3D打印技术制造了聚乙

二醇二甲基丙烯酸酯多面微针阵列,用于疫苗输送。如图4(c)所示,与光滑的锥体微针相比,多面微针设计利于微针表面积的增加,可以显著提高表面涂层的装载能力。

3.2 皮肤再生

近年来,除了经皮给药,微针的应用范围已经扩大到皮肤、心脏、骨骼、眼部、头发等多项组织的伤口愈合和再生领域,尤其引人注目的是皮肤再生治疗^[40]。微针的阵列结构,使其能够对皮肤进行机械刺激,在插入区域可以改变局部应力环境,诱导胶原沉积和重组,生成更多的生理性胶原蛋白以及构建纤维连接的蛋白和糖胺聚糖,有助于减少伤口愈合过程中的疤痕,使皮肤表面更加平滑和有弹性^[36]。

Deng等^[41]利用丝胶与抗菌氧化锌纳米颗粒(Zinc oxide nanoparticles, ZNP)混合制成了一种七鳃鳗牙齿仿生微针。如图5(a)所示,该微针的中心针叶较短,呈垂直状,边缘针叶较长,向内倾斜,呈七鳃鳗齿状。小鼠伤口模型的体内实验验证了该微针结构可以加快愈合速度,毛发再生,抑制感染并显著促进创面愈合。Zhang等^[42]提出了一种用于治疗增生性疤痕(Hypertrophic scar, HS)的无药物微针系统。如图5(b)所示,微针贴片的针体材料为丝素,衬底材料为聚乙烯醇,通过调整MN的大小和密度

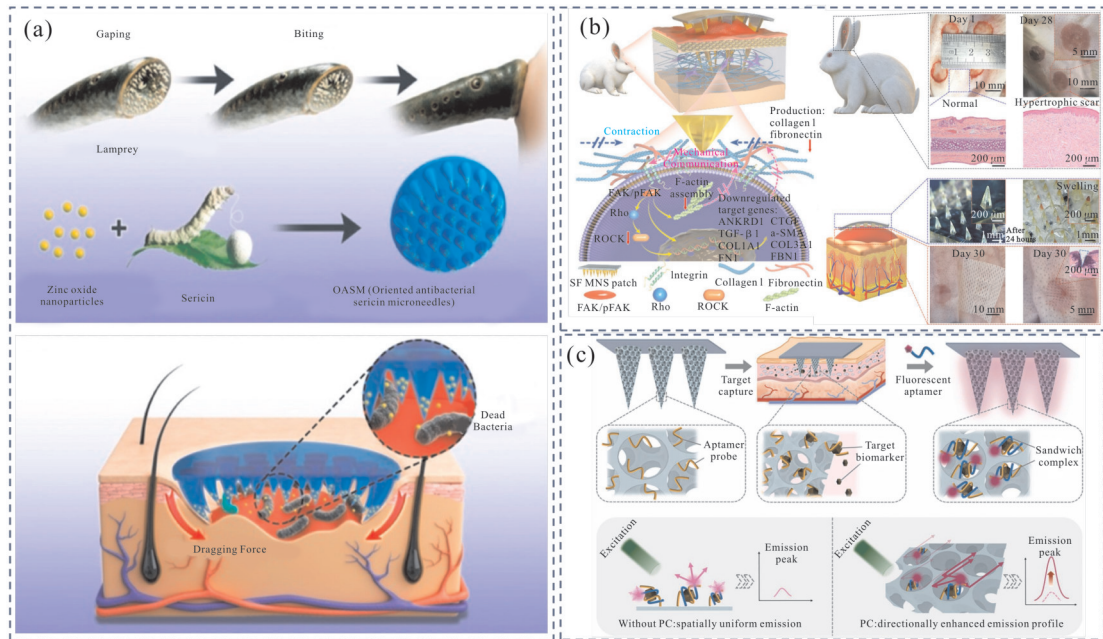


Fig. 5 Application of microneedles in skin regeneration and biosensing: (a) effect diagram of biomimetic microneedles with antibacterial properties promoting hair regeneration^[41]; (b) schematic diagram of silk fibroin microneedles using mechanical stimulation to promote skin regeneration^[42]; (c) schematic illustration of the application and principle of inverse opal MNs arrays for fluorescence enhanced detecting skin ISF biomarkers^[43]

来改善疤痕。研究人员采用HS家兔模型进行了为期60 d的体内实验,发现微针的机械力刺激可以创建一个低应力环境,改善疤痕外观,降低疤痕厚度、硬度和拉伸强度,改善皮肤状况。

3.3 生物传感

除了经皮给药和机械刺激皮肤再生之外,生物传感是微针在生物学上的另一个重要应用。Yi等^[43]开发了一种新的反蛋白石微针阵列,用于皮肤间质液(Interstitial fluid, ISF)中目标生物标志物的原位提取和荧光增强检测。如图5(c)所示,利用光固化树脂聚合物进行自组装SiO₂粒子的负模,然后通过刻蚀SiO₂颗粒,使得微针具有规整的亲水多孔结构和光子带隙(Photonic band gap, PBG)特性(蛋白石结构),可以进行非侵入性ISF采样,并为特定生物探针提供增强的荧光信号强度,从而提高检测灵敏度。

4 结语与展望

高分子微针在药物输送、皮肤再生及生物传感领域的应用日渐广泛,制备技术与材料的选择更是多样。微针制造技术主要有减材制造、倒模法及增

材制造(3D打印)3类。其中,3D打印领域的光固化技术以打印精度高、可个性化设计及制备速度快著称,但受限于其精度和刺入强度问题。本文对提升光固化3D打印高分子微针针尖精度和刺入强度的方法进行了详尽探讨,主要涉及光固化墨水、打印参数、微针模型设计及后处理等方面。尽管已有相关研究,但对于光固化3D打印高分子微针精度与强度的系统性研究仍有待深入。

(1)目前,光固化3D打印高分子微针的实际输出高度普遍在500 μm左右。打印机本身的限制、墨水材料的选取与搭配、打印模型的设计及后处理等因素都会对微针打印精度产生影响。未来,光固化3D高分子微针的尺寸极限有望降至200 μm以下,拥有高精度、速度快和个性化设计的特点,实现无痛精准刺入。

(2)在光固化3D打印高分子微针的精度和强度良好的基础,进一步探索多孔微针、复合微针的多样化设计;目前,多孔微针的制备常采用倒模法,并利用反蛋白石结构进行微针制备^[44]。在后续研究中,可以考虑将微针和微纳米级球体共混后打印,在形成的结构中溶蚀去除球体,以制备多孔微针,提高

孔径的均一性和规整性。另外,可以通过优化光固化墨水的性能,使其能够根据设计的微针模型直接进行打印,发挥光固化打印可个性化设计的优势,从而获得高精度的多孔微针。

(3)光固化3D打印高分子微针的批量生产仍处于起步阶段,如何通过控制高分子微针打印加工过程中的关键参数,实现其批量化生产。另外,光固化打印高分子微针的研究主要集中于成型性上的探索,未来需要加大微针在智能释药、机械刺激等应用端的探索力度,扩大应用领域。

参考文献:

- [1] Yang J B, Zhang H X, Hu T L, *et al.* Recent advances of microneedles used towards stimuli- responsive drug delivery, disease theranostics, and bioinspired applications[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 426: 130561.
- [2] Choo S, Jin S, Jung J. Fabricating high- resolution and high- dimensional microneedle mold through the resolution improvement of stereolithography 3D printing[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 766.
- [3] 李新娇, 巨晓洁, 谢锐, 等. 针尖载药可溶性聚合物微针的制备及释药性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2021, 37(9): 124-132.
- [4] Li X J, Ju X J, Xie R, *et al.* Fabrication and drug release properties of soluble polymer microneedles with drug- loaded tips[J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2021, 37(9): 124-132.
- [5] Economidou S N, Douroumis D. 3D printing as a transformative tool for microneedle systems: recent advances, manufacturing considerations and market potential[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 173: 60-69.
- [6] Le Z, Yu J, Quek Y J, *et al.* Design principles of microneedles for drug delivery and sampling applications[J]. *Materials Today*, 2023, 63: 137-169.
- [7] Ye Y, Yu J, Wen D, *et al.* Polymeric microneedles for transdermal protein delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 127: 106-118.
- [8] Wu D, Shou X, Yu Y, *et al.* Biologics - loaded photothermally dissolvable hyaluronic acid microneedle patch for psoriasis treatment[J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 32: 2205847.
- [9] Fan Z, Wei Y, Yin Z, *et al.* Near-infrared light-triggered unfolding microneedle patch for minimally invasive treatment of myocardial ischemia[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13: 40278-40289.
- [10] Chen W, Wang Z, Wang L, *et al.* Smart chemical engineering- based lightweight and miniaturized attachable systems for advanced drug delivery and diagnostics[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34: 2106701.
- [11] Lu H, Wang J, Li J, *et al.* Advanced silk fibroin biomaterials- based microneedles for healthcare[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2023, 23: 2300141.
- [12] Li R, Zhang L, Jiang X, *et al.* 3D-printed microneedle arrays for drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 350: 933-948.
- [13] Arif Z U, Khalid M Y, Noroozi R, *et al.* Additive manufacturing of sustainable biomaterials for biomedical applications[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 18: 100812.
- [14] Kuang X, Rong Q Z, Belal S, *et al.* Self- enhancing sono- inks enable deep- penetration acoustic volumetric printing[J]. *Science*, 2023, 382: 1148-1155.
- [15] Murphy C A, Lim K S, Woodfield T B F. Next evolution in organ- scale biofabrication: bioresin design for rapid high- resolution vat polymerization[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34: 2107759.
- [16] 李惠杰, 徐雷, 钟葳珍, 等. 光固化3D打印药物制剂技术研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(15): 1189-1195.
- [17] Li H J, Xu L, Zhong W Z, *et al.* Recent advances of photocurable 3D printed pharmaceutical preparations[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56(15): 1189-1195.
- [18] 赵杰, 李伶, 沈涛, 等. 光固化3D打印中光敏树脂的研究进展[J]. *山东陶瓷*, 2021, 44(5): 15-19.
- [19] Zhao J, Li L, Shen T, *et al.* Research progress of UV curable ceramic photosensitive resin for 3D printing[J]. *Shandong Ceramics*, 2021, 44(5): 15-19.
- [20] Han W, Liu F, Li Y, *et al.* Advances in natural polymer- based transdermal drug delivery systems for tumor therapy[J]. *Small*, 2023, 19: 2301670.
- [21] 王赞, 王浩, 李德玲, 等. 数字光处理生物3D打印技术在医学上的应用发展[J]. *数字印刷*, 2022(2): 14-22.
- [22] Wang Z, Wang H, Li D L, *et al.* Application and development of digital light procession 3D bioprinting technology in medicine [J]. *Digital Printing*, 2022(2): 14-22.
- [23] Yu K, Zhang X, Sun Y, *et al.* Printability during projection- based 3D bioprinting[J]. *Bioactive Materials*, 2022, 11: 254-267.
- [24] Yu C, Schimelman J, Wang P, *et al.* Photopolymerizable biomaterials and light- based 3D printing strategies for biomedical applications[J]. *Chemical Reviews*, 2020, 120:

- 10695-10743.
- [21] Barroso I A, Man K, Villapun V M, *et al.* Methacrylated silk fibroin hydrogels: pH as a tool to control functionality[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021, 7: 4779-4791.
- [22] Kim S H, Yeon Y K, Lee J M, *et al.* Precisely printable and biocompatible silk fibroin bioink for digital light processing 3D printing[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1620.
- [23] Yang Y, Zhou Y, Lin X, *et al.* Printability of external and internal structures based on digital light processing 3D printing technique [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 207.
- [24] Seo J W, Kim G M, Choi Y, *et al.* Improving printability of digital- light- processing 3D bioprinting via photoabsorber pigment adjustment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23: 5428.
- [25] Shin D, Hyun J. Silk fibroin microneedles fabricated by digital light processing 3D printing[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2021, 95: 126-133.
- [26] Liu X, Li R, Yuan X, *et al.* Fast customization of microneedle arrays by static optical projection lithography[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13: 60522-60530.
- [27] Du H, Liu P, Zhu J, *et al.* Hyaluronic acid- based dissolving microneedle patch loaded with methotrexate for improved treatment of psoriasis[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11: 43588-43598.
- [28] Lee J W, Park J H, Prausnitz M R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 2113-2124.
- [29] Chen Z, Lin Y, Lee W, *et al.* Additive manufacturing of honeybee-inspired microneedle for easy skin insertion and difficult removal [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10: 29338-29346.
- [30] Plamadeala C, Gosain S R, Hischen F, *et al.* Bio- inspired microneedle design for efficient drug/vaccine coating[J]. *Biomedical Microdevices*, 2019, 22: 8.
- [31] Faraji Rad Z, Prewett P D, Davies G J. Rapid prototyping and customizable microneedle design: ultra- sharp microneedle fabrication using two- photon polymerization and low- cost micromolding techniques[J]. *Manufacturing Letters*, 2021, 30: 39-43.
- [32] Li Y, Mao Q, Yin J, *et al.* Theoretical prediction and experimental validation of the digital light processing (DLP) working curve for photocurable materials[J]. *Additive Manufacturing*, 2021, 37: 101716.
- [33] Wang Z, Yang Z, Jiang J, *et al.* Silk microneedle patch capable of on- demand multidrug delivery to the brain for glioblastoma treatment[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34: 2106606.
- [34] Lin Z, Li Y, Meng G, *et al.* Reinforcement of silk microneedle patches for accurate transdermal delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22: 5319-5326.
- [35] Zeng Z, Jiang G, Liu T, *et al.* Fabrication of gelatin methacryloyl hydrogel microneedles for transdermal delivery of metformin in diabetic rats[J]. *Bio- Design and Manufacturing*, 2021, 4: 902-911.
- [36] Lyu S, Dong Z, Xu X, *et al.* Going below and beyond the surface: microneedle structure, materials, drugs, fabrication, and applications for wound healing and tissue regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2023, 27: 303-326.
- [37] Yeung C, Chen S, King B, *et al.* A 3D- printed microfluidic-enabled hollow microneedle architecture for transdermal drug delivery[J]. *Biomicrofluidics*, 2019, 13: 064125.
- [38] Vander Straeten A, Sarmadi M, Daristotle J L, *et al.* A microneedle vaccine printer for thermostable COVID-19 mRNA vaccines[J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42: 510-517.
- [39] Caudill C, Perry J L, Iliadis K, *et al.* Transdermal vaccination via 3D- printed microneedles induces potent humoral and cellular immunity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021, 118: e2102595118.
- [40] Wei C, You C, Zhou L, *et al.* Antimicrobial hydrogel microneedle loading verteporfin promotes skin regeneration by blocking mechanotransduction signaling[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 472: 144866.
- [41] Deng Y, Yang C, Zhu Y, *et al.* Lamprey-teeth-inspired oriented antibacterial sericin microneedles for infected wound healing improvement[J]. *Nano Letters*, 2022, 22: 2702-2711.
- [42] Zhang Q, Shi L, He H, *et al.* Down-regulating scar formation by microneedles directly via a mechanical communication pathway [J]. *ACS Nano*, 2022, 16: 10163-10178.
- [43] Yi K, Yu Y, Wang Y, *et al.* Inverse opal microneedles arrays for fluorescence enhanced screening skin interstitial fluid biomarkers [J]. *Nano Today*, 2022, 47: 101655.
- [44] Lu M, Fan L, Chen H, *et al.* Multifunctional inverse opal microneedle arrays for drug delivery and monitoring[J]. *Small*, 2022, 18: 2201889.

Progress on Research of Vat Polymerization 3D Printed Microneedles

Fangzheng Tong^{1,2,3}, Siying Liu^{1,2,3}, Yan Qian^{1,2,3}, Jun Zhang^{1,2,3}, Keqin Zhang^{1,2,3}

(1. College of Textiles and Clothing Engineering, Soochow University, Suzhou 215021, China;

2. National Engineering Laboratory for Modern Silk, Soochow University, Suzhou 215123, China;

3. China National Textile and Apparel Council Key Laboratory of Silk Functional Materials and Technology, Soochow University, Suzhou 215123, China)

ABSTRACT: Polymer microneedles are widely used in transdermal drug delivery, skin regeneration, and biosensing due to their flexible and adjustable molecular network structure. Compared with the traditional reverse molding method for preparing microneedles, vat polymerization 3D printed polymer microneedles have significant advantages in personalized design and rapid preparation, and have enormous development potential. This article introduced the basic classification, preparation methods, and polymer microneedle materials suitable for vat polymerization 3D printing of polymer microneedles. In addition, this article summarized the issues of insufficient precision and penetration strength of polymer microneedles in vat polymerization 3D printing from four aspects: printing ink, molding parameters, microneedle model design, and post-processing. It also summarized the current application trends of polymer microneedles in vat polymerization 3D printing, and finally looked forward to their future development prospects.

Keywords: vat polymerization 3D printing; polymer microneedle; accuracy; strength