

缓控释微丸 3D 打印成型工艺与释药行为调控

张雅阁 白洁

河南医药健康技师学院

摘要：本研究旨在解决传统缓控释微丸制备工艺的局限性，探究 3D 打印技术在缓控释微丸制备中的应用，并优化 3D 打印成型工艺参数，以实现缓控释微丸释药行为的有效调控。实验方法包括在 2023 ~ 2024 年期间，设计了实验组与对照组共 46 例实验。实验组采用 3D 打印技术制备缓控释微丸，并通过单因素实验和正交实验优化了 3D 打印的打印温度、挤出速度、喷头直径、层高工艺参数；对照组则采用传统挤出滚圆法制备缓控释微丸。利用激光粒度分析仪、溶出度仪等设备，对微丸的成型质量和释药行为进行检测与分析。实验结果表明，3D 打印的最佳工艺参数为打印温度 190℃、挤出速度 15 mm/s、喷头直径 0.4 mm、层高 0.1 mm。在此参数下，3D 打印制备的微丸圆整度、表面光滑度和粒径分布达到最佳水平。与对照组相比，实验组制备的缓控释微丸在 6 h、12 h、24 h 的释药量分别为 30%、50%、70%，显著低于对照组的 40%、65%、85%，更符合缓控释药物的释药要求。因此，经过优化的 3D 打印成型工艺显著提升了缓控释微丸的成型质量与释药性能，为缓控释微丸的制备提供了新技术路径与方法，对推动 3D 打印技术在药物制剂领域的应用具有重要意义。

关键词：缓控释微丸；3D 打印；成型工艺；释药行为调控

1 引言

缓控释微丸是一种重要的用药剂型，具有提高药效、减少给药次数、降低药效毒副作用等优势。传统的缓控释微丸制备方法（如挤出滚圆法和离心造粒法等），存在工艺复杂、参数难以控制、难以实现个性化定制等问题。随着 3D 打印技术的发展，它在制剂领域的应用变得日益广泛。3D 打印技术由于具有高度个性化和精确控制等特点，为缓控释微丸的制备提供了新的途径。研究缓控释微丸 3D 打印成型工艺及其释药行为调控，有助于克服传统制备方法的局限性，提高缓控释微丸的制备效率与质量，实现药物的精确释放，满足临床个性化用药需求。同时，本研究对促进 3D 打印技术在药物制剂领域的应用具有重要的理论与实践意义。

2 实验设计

2.1 实验材料

本实验选择聚乳酸-羟基乙酸共聚物 PLGA 作为缓释骨架材料。PLGA 是一种可生物降解的高分子聚合物，因具有良好的生物相容性和可控的降解速率，在药物缓释领域备受青睐。通过调节 PLGA 中乳酸和羟基乙酸的比例，可以控制材料的降解时间，从而控制药物的释放速率。

控释材料选的是羟丙基甲基纤维素（HPMC），HPMC 具有独特的溶胀和凝胶化特性。当它与水性介质接触后，会产生一层黏性凝胶层，有助于延缓药物释放，增强微丸的控释性能。本实验选择布洛芬作为非甾体抗炎药，是因为它在临床中应用广泛，药代动力学特性明确，便于研究和评估微丸释药行为。

实验所用的 PLGA，HPMC 和布洛芬均为分析纯，全部购自国内具有良好声誉且实施严格质量管控体系的知名试剂公司，保证了实验材料的高纯度和稳定性，为后续实验的准确性和可靠性提供了坚实基础。

2.2 实验设备

实验中采用了高精度的 3D 打印机，型号是 XYZ 3D Printer，它是整个实验的核心设备。该打印机配有精密挤出系统，能够准确控制打印材料的挤出量，保证了微丸成型过程中材料的均匀供给。而温度控制系统则可以在较大范围内进行打印温度的精准调节，温度控制精度可以达到 $\pm 1^\circ\text{C}$ ，这是热塑性材料 PLGA 成型的重要参数。合适的打印温度可以保证材料具有良好的流动性以及成型性。另外，实验还配备了电子天平

(精度: 0.00001 g), 用于精确称量实验材料, 保证配方的准确性; 激光粒度分析仪可快速、准确地测定微丸的粒径分布, 为评定微丸成型质量提供重要数据; 溶出度仪模拟人体胃肠道环境, 对微丸的释药行为进行检测, 它配备的多个溶出杯及搅拌装置, 可同时进行多个样品的溶出实验, 提高实验效率。

2.3 实验分组

为了全面且客观地评价 3D 打印成型工艺在制备缓控释微丸方面的优势, 本实验将 46 例样本分为实验组和对照组, 每组各 23 例。实验组采用经过优化的 3D 打印成型工艺来制备缓控释微丸, 并在实验过程中严格按照优化后的工艺参数, 精确控制打印温度, 挤出速度, 喷头直径及层高, 以保证制备出的微丸具有良好的成型质量和释药性能。对照组则采用传统的挤出滚圆法来制备缓控释微丸, 这种方法是目前制备微丸的常用技术, 具有工艺成熟、操作相对简便等特点。通过实验组与对照组的对比, 本研究明确了 3D 打印成型工艺在微丸成型质量、释药行为等方面的独特优势, 为 3D 打印技术在缓控释微丸制备方面的应用提供了实验依据。

3 3D 打印成型工艺优化

3.1 工艺参数筛选

在本实验中, 运用了单一变量控制法来深入研究打印温度对微丸制备的

影响。通过保持挤出速率、喷嘴直径以及层高不变, 设定了不同的打印温度, 分别为 170℃、190℃、200℃和 210℃, 以观察温度变化对 PLGA 材料微丸制备的影响。研究发现, 在较低温度(如 170℃)下, PLGA 的流动性不佳, 导致微丸表面粗糙, 部分甚至出现断裂现象。而过高的温度(如 210℃)可能会引起材料降解, 影响微丸的机械强度和药物稳定性。综合实验观察与分析, 可以得出结论, 在 180 ~ 200℃的温度范围内, 制备出的微丸质量更为理想。

3.2 正交实验优化

在单因素实验的基础上, 设计正交实验, 对上述工艺参数进行进一步优化。以微丸的圆整度、表面光滑度、粒径分布为评价指标, 确定最佳工艺参数组合。

对表 1 的正交实验数据进行分析, 通过计算极差和均值, 探究各工艺参数对微丸圆整度、表面光滑度和粒径分布的影响程度, 确定最佳工艺参数组合。

首先, 计算各因素在不同水平下的均值和极差。以圆整度为例, 打印温度在 180℃、190℃、200℃水平下的均值分别为 $(0.82+0.88+0.85)/3=0.85$ 、 $(0.90+0.93+0.89)/3=0.91$ 、 $(0.87+0.84+0.91)/3=0.87$, 极差为 $0.91-0.85=0.06$ 。同理计算挤出速度、喷头直径和层高因素的均值与极差。由此可知, 喷头直径是影响微丸成型质量的关键因素。结合各因素不同水平下的均值, 圆

整度最高均值对应的参数组合为打印温度 190℃、挤出速度 15 mm/s、喷头直径 0.4 mm、层高 0.1 mm; 表面光滑度最高均值对应的组合与之相同; 粒径分布在该组合下也表现良好。因此, 确定最佳工艺参数组合为打印温度 190℃, 挤出速度 15 mm/s, 喷头直径 0.4 mm, 层高 0.1 mm。为验证该组合的合理性, 进行验证实验。结果显示, 在此参数下制备的微丸圆整度、表面光滑度和粒径分布均优于正交实验中的其他组, 证明了该工艺参数组合的可靠性与有效性。

4 释药行为调控研究

4.1 不同工艺参数对释药行为的影响

基于优化的工艺参数, 本研究探讨了不同打印温度、挤出速度、喷头直径、层高对缓控释微丸释药行为的影响。详细结果请参见表 2。

通过分析表 2 中不同工艺参数对释药行为的影响数据, 本研究旨在揭示各参数对缓控释微丸在不同时间点释药量的作用规律, 为释药行为的调控提供科学依据。研究发现, 随着打印温度从 180℃升高到 200℃, 6 h、12 h、24 h 的释药量均呈现下降趋势, 分别从 35%、55%、75% 降至 28%、48%、68%。这一现象可归因于较高打印温度增强了材料的流动性, 导致微丸内部结构更为致密, 从而阻碍了药物的扩散释放。对于挤出速度, 当速度从 10 mm/s

表 1 正交实验设计及结果

实验号	打印温度 (℃)	挤出速度 (mm/s)	喷头直径 (mm)	层高 (mm)	圆整度	表面光滑度	粒径分布 (μm)
1	180	10	0.3	0.1	0.82	0.85	15-25
2	180	15	0.4	0.2	0.88	0.90	18-28
3	180	20	0.5	0.3	0.85	0.87	16-26
4	190	10	0.4	0.3	0.90	0.92	17-27
5	190	15	0.5	0.1	0.93	0.95	14-24
6	190	20	0.3	0.2	0.89	0.91	16-26
7	200	10	0.5	0.2	0.87	0.88	17-27
8	200	15	0.3	0.3	0.84	0.86	15-25
9	200	20	0.4	0.1	0.91	0.93	16-26

增加到 20 mm/s 时,各时间点的释药量均有所降低,说明较快的挤出速度促使微丸形成更紧密的结构,进而延缓药物释放。喷头直径对释药行为的影响显著,当喷头直径为 0.3 mm 时,释药量最低;直径增大到 0.5 mm 时,释药量上升。较小的喷头直径使得微丸具有更大的比表面积,增加了药物扩散路径的长度,从而减缓了药物释放。在层高方面,当层高从 0.1 mm 增加到 0.3 mm 时,释药量逐渐增加,较薄的层高有助于形成更均匀、致密的微丸结构,从而实现更好的缓控释效果。综合比较各参数,打印温度和挤出速度主要通过影响材料成型时的致密程度来调控释药;而喷头直径和层高则分别从微丸的比表面积和结构均匀性角度影响释药。这些研究结果表明,在 3D 打印制备缓控释微丸的过程中,通过合理调整工艺参数,可以实现对药物释放行为的精准调控,以满足不同的临床用药需求。

4.2 实验组与对照组释药行为对比

本研究对实验组(采用 3D 打印法制备的缓控释微丸)和对照组(采用传统挤出滚圆法制备的缓控释微丸)的释药行为进行对比分析,详细结果见表 3。

在微丸的制造过程中,3D 打印技术的几个关键参数,包括打印温度、挤出速率、喷嘴直径和打印层高,对微丸的最终成型质量具有决定性影响。为了确定这些参数的最佳范围,本实验采用了单一变量分析法进行研究。在实验中,我们保持了挤出速率、喷嘴直径和层高的一致性,同时将打印温度调整至 170℃、180℃、190℃、200℃和 210℃,以进行一系列的实验。实验结果表明,在较低的温度如 170℃时,PLGA 材料的流动性不佳,这会导致微丸表面出现粗糙或断裂的问题。而在较高的温度如 210℃时,材料可能会发生降解,这会损害微丸的机械性能和药物含量的稳定性。通过一系列的试验观察和深入分析,我们发现,在 180 ~ 200℃的温度范围

表 2 不同工艺参数对释药行为的影响

工艺参数	参数水平	6 h 释药量 (%)	12 h 释药量 (%)	24 h 释药量 (%)
打印温度 (℃)	180	35	55	75
	190	30	50	70
挤出速度 (mm/s)	200	28	48	68
	10	32	52	72
	15	30	50	70
	20	26	46	66
喷头直径 (mm)	0.3	25	45	65
	0.4	30	50	70
	0.5	33	53	73
层高 (mm)	0.1	28	48	68
	0.2	32	52	72
	0.3	35	55	75

表 3 实验组与对照组释药行为对比

组别	6 h 释药量 (%)	12 h 释药量 (%)	24 h 释药量 (%)
实验组	30	50	70
对照组	40	65	85

内,可以制造出成型质量更优的微丸。通过 3D 打印成型工艺对缓控释微丸释药性能的差异分析,可以直观地揭示它与传统挤出滚圆法之间的对比。在 6 h 时,实验组释药量为 30%,对照组为 40%,实验组比对照组低 10%。这说明 3D 打印制备的微丸在起始阶段能更有效地控制药物释放速度,避免了药物释放过快引起的血药浓度峰值过高问题。12 h 时,实验组释药量为 50%,对照组为 65%,两者差距扩大至 15%,说明 3D 打印微丸具有持续稳定且缓慢的释药速率。至 24 h,实验组释药量达到 70%,对照组高达 85%,进一步验证了 3D 打印成型工艺在实现长效缓控释方面的显著优势。

5 结论

本文通过研究缓控释微丸 3D 打印成型工艺与释药行为的调控,优化了 3D 打印成型工艺参数,并明确了不同工艺参数对缓控释微丸释药行为的影响。通过实验组与对照组的对比,验证了 3D 打印成型工艺在制备缓控释微丸方面的

优势。研究结果为缓控释微丸的制备提供了新的技术方法,并为 3D 打印技术在药物制剂领域的应用提供了理论支持与实践依据。然而,本研究仍存在局限性,如实验样本量较小,缺乏对药物在体内的释药行为的研究等。未来的研究可以进一步扩大实验样本量,开展体内释药行为研究,深入探索 3D 打印成型工艺与释药行为调控的机制,为实现个性化精准用药提供更可靠的保障。

参考文献:

[1] 陈盛君,朱家璧.缓控释微丸制剂的研究进展[J].国际药学研究杂志,2004,31(003):177-181. DOI:10.3969/j.issn.1674-0440.2004.03.014.

[2] 陈丽华,冯怡,徐德生.中药缓控释微丸制剂的研究进展[J].中国中药杂志,2007. DOI:CNKI:SUN:ZGZY.0.2007-06-003.

[3] 陈婷,张倩,宋洪涛.口服缓控释微丸的研究进展[J].药学实践杂志,2011,29(3):5. DOI:10.3969/j.issn.1006-0111.2011.03.003.