

神经网络优化膳食营养补充剂胶囊支架 3D 打印工艺

陈虹竹^{1,2}, 张 良², 姚 佳³, 胡小佳², 刘倩楠², 刘 伟², 孙钦秀¹,
胡宏海², 刘书成^{1*}

(1. 广东海洋大学食品科技学院, 广东省水产品加工与安全重点实验室, 广东省海洋生物制品工程实验室, 广东省海洋食品工程技术研究中心, 水产品深加工广东普通高等学校重点实验室, 湛江 524088; 2. 中国农业科学院农产品加工研究所, 农业农村部农产品加工综合性重点实验室, 北京 100193; 3. 北京城市学院生物医药学部, 北京 100083)

摘 要: 为了确定熔融沉积成型 3D 打印技术制备个性化膳食营养补充剂胶囊支架的工艺条件, 打印 9 通道聚乳酸 (Polylactic Acid, PLA) 胶囊支架结构, 采用 Box-Behnken 设计, 以支架通道的面积均方误差 (Mean-Square Error, MSE) 作为响应指标, 通过神经网络模型模拟温度、打印头孔径和速度 3 个因素对胶囊支架打印效果的影响。结果表明: 3×4×1 结构 3 层神经网络模型能够较好拟合 3D 打印过程 ($R^2=0.998$), 当孔径为 0.3 mm 时, 随着打印温度和打印速度的增大, MSE 均低于 10%。打印温度过高或打印头孔径过大时, 胶囊支架内部会出现拉丝现象。综合考虑打印能耗和效率, 确定当打印头孔径为 0.3 mm, 打印速度 25~30 mm/s, 打印温度介于 173~180 °C 之间, MSE 范围为 1%~2% 时, 胶囊支架打印精度和微观结构较好。研究结果为 3D 打印精细化结构及打印参数优化提供理论参考。

关键词: 神经网络; 工艺优化; 3D 打印; 熔融沉积成型; 胶囊支架

doi: 10.11975/j.issn.1002-6819.2021.04.003

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6819(2021)-04-0018-06

陈虹竹, 张良, 姚佳, 等. 神经网络优化膳食营养补充剂胶囊支架 3D 打印工艺[J]. 农业工程学报, 2021, 37(4): 18-23.

doi: 10.11975/j.issn.1002-6819.2021.04.003 <http://www.tcsae.org>

Chen Hongzhu, Zhang Liang, Yao Jia, et al. Optimization of 3D printing technology of nutraceuticals capsule scaffold using neural network[J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering (Transactions of the CSAE), 2021, 37(4): 18-23. (in Chinese with English abstract) doi: 10.11975/j.issn.1002-6819.2021.04.003 <http://www.tcsae.org>

0 引 言

食品精准营养与个性化制造是中国食品科技发展的战略方向, 通过新技术开发个性化食品是未来食品领域的研究热点^[1]。3D 食物打印技术是适合柔性制造的食品加工技术, 它可以采用多种营养素混合复配, 使微量元素、维生素或其他功能因子按照需求比例, 采用分层制造、逐层叠加的增材原理, 将固体、粉末或流体等原料打印成为特定形状的新型食品, 实现对人群或特殊人群个性化膳食补充需求, 是推动食品科技变革的颠覆性技术^[2-6]。

熔融沉积成型 (Fused Deposition Modeling, FDM) 3D 打印是最为常见的增材制造技术之一^[7-9]。在医药领域, FDM 通常与热熔挤出 (Hot-Melt Extrusion, HME) 相结合, 利用无毒且可生物降解的热塑性聚合物与药物活性成分混合挤出载药线材。通过 FDM 打印具有各种特殊形状, 内部精细结构的药片或胶囊, 还可以打印具有特定释放曲线的剂型, 即可以根据患者需求, 聚焦个体差异 (年龄、疾病情

况、代谢等), 实现药物的个性化定制, 在药物递送系统中显示出巨大的潜力^[10-15]。Goyanes 等^[11]研究了不同形状的 3D 药物在胃肠道释放的效果, 立方体、金字塔、圆柱、球形和圆环形的药物呈现不同的释放曲线。药物释放效果不仅受药物形状影响, 内部精细结构对药物释放效果的影响更大, 如打印双室嵌套胶囊, 并向两个小室中添加不同剂量的药物, 得到不同的释放曲线^[12], 还可以选择不同的聚合物打印, 添加不同的药物, 得到不同药物成分在同一药片中差异化释放^[13]。在食品领域, 3D 打印技术通常以巧克力粉、面粉、果蔬粉、凝胶等食物为原料打印各种形状的产品, 研究打印参数对产品品质的影响, 以及发展具有可打印性的原料^[16-20], 而在个性化膳食补充方面研究较少。

借鉴个性化医药的思路, 3D 打印技术在个性化膳食营养补充剂或保健食品领域同样具有潜在应用价值。目前中国的膳食营养补充剂或保健食品主要有硬胶囊、软胶囊、口服液、粉剂、片剂 (口服片、含片、咀嚼片等) 和丸剂等^[21]。针对不同人群, 如老年人和儿童对微量元素的每日摄入量差异巨大, 传统的制剂技术 (如压片等) 很难实现个性化, 会导致摄入量不足或过量的问题^[5-6]。同时, 现有的制剂技术也很难实现营养因子的控制释放。因此, 利用 3D 打印技术制备胶囊载体既可以实现营养因子的个性化定制, 又具备递送控释能力。目前, PLA (Polylactic Acid, 聚乳酸) 在口服药物研究中应用广泛, 是理想的 3D 打印胶囊材料之一^[22-23], 它是由天然玉米淀粉或其他淀粉直接发酵

收稿日期: 2020-11-03 修订日期: 2021-01-29

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (S2019XK01); 农业农村部财政经费项目; 广东普通高等学校海洋食品绿色加工技术研究团队 (2019KCXTD011)

作者简介: 陈虹竹, 研究方向为功能性食品加工新技术。

Email: chen hongzhu2019@163.com

*通信作者: 刘书成, 博士, 教授, 研究方向为海洋食品加工新技术。

Email: Lsc771017@163.com

成乳酸后催化聚合而成，无毒，具有良好的生物相容性、可降解性和可吸收性^[24-25]。同样，这种食源性淀粉降解产物也可作为食物 3D 打印胶囊的材料，通过设计胶囊精细的空间结构，实现微量元素、维生素或功能因子含量定制和控制释放^[26-27]。从上述分析可以看出，胶囊的精细空间结构是实现营养因子个性化定制和控制释放的关键。

响应面（Response Surface Methodology, RSM）分析法中的 Box-Behnken（BBD）设计可用于开发、改进和优化复杂过程，可以减少试验运行次数，提供统计学上可接受的结果^[28]。人工神经网络（Artificial Neural Networks, ANN）是一种出色的建模工具，具有确定建模系统输入和输出之间复杂的非线性关系的潜力，以及强大的学习能力，能够根据观察结果使用复杂非线性方法进行合理化预测建模得出结论^[29]。因此，将 BBD 与 ANN 结合起来，可以实现尽可能少量的数据基础上，对复杂影响因素的体系做出合理的预测。本研究设计 9 通道 PLA 胶囊支架结构，采用 Box-Behnken 设计，以支架通道面积均方误差（Mean-Square Error, MSE）作为响应指标，研究打印温度、打印头孔径、打印速度对 MSE 的影响。采用神经网络模型进行模拟训练，优化 3D 打印参数，获得 9 通道 PLA 胶囊支架结构，为膳食营养补充剂或保健食品个性化制造提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

聚乳酸线材（型号：6955530948411）购于珠海天威飞马打印耗材有限公司，医药级。

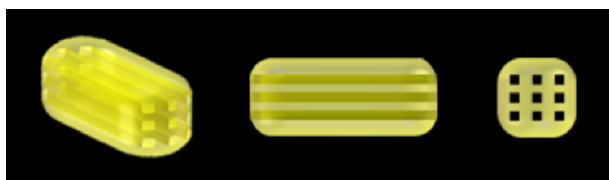
1.2 仪器与设备

DC-013D 打印机，湖北地创三维公司；尼康相机，G 级镜头 AF-P NIKKOR，镜头焦距 18~55 mm，光圈范围 1: 3.5~5.6；BGZ-240 鼓风干燥箱，上海博迅实业有限公司；S-507 型扫描电子显微镜，日本日立公司。

1.3 试验方法

1.3.1 胶囊支架结构设计

利用 solidworks 2016 软件设计胶囊支架结构（图 1）。胶囊尺寸为 16.6 mm×6.61 mm×6.61 mm^[30]，9 个通道表面均是边长为 1 mm 的正方形，胶囊边缘切割成圆弧。



a. 胶囊支架结构图 b. 胶囊支架纵截面 c. 胶囊支架横截面
a. Structure diagram of capsule scaffold b. Vertical section of the capsule scaffold c. Transversal section of the capsule scaffold

图 1 PLA 胶囊支架结构模型图

Fig.1 Model diagram of PLA capsule scaffold structure

1.3.2 试验设计

结合大量研究人员的结论与本研究所使用的打印机进行预试验，在能顺利挤出 PLA 并打印胶囊支架结构的情况下，决定优化打印参数包括打印温度（170~190 ℃）、打印头孔径（0.2~0.4 mm）和打印速度（20~40 mm/s）。

采用 BBD 试验设计确定人工神经网络优化输入的训练集及验证集数据，因素水平编码表见表 1。除 3 个主要打印参数外，其他参数均保持不变，如表 2 所示。

表 1 试验因素水平
Table 1 Factors and levels of experiment

| 水平 Level | 打印温度 Printing temperature/ $X_1/^\circ\text{C}$ | 打印头孔径 Nozzle diameter X_2/mm | 打印速度 Printing speed $X_3/(\text{mm}\cdot\text{s}^{-1})$ |
|-------------|--|---|---|
| -1 | 170 | 0.2 | 20 |
| 0 | 180 | 0.3 | 30 |
| 1 | 190 | 0.4 | 40 |

表 2 打印过程中的固定参数
Table 2 Fixed parameters during printing

| 常量参数 Constant parameter | 数值 Value | 常量参数 Constant parameter | 数值 Value |
|----------------------------|-------------|--|-------------|
| 层高/mm | 0.1 | 回退速度/($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$) | 120 |
| 壁厚 打印头孔径的 2 倍 | | 回退长度/mm | 10 |
| 顶层、底层厚度/mm | 0.4 | 初始层厚/mm | 0.1 |
| 填充率/% | 100 | 初始层线宽/% | 100 |
| 热床温度/℃ | 60 | 底层切除/mm | 0 |
| PLA 线材直径/mm | 1.75 | 两次挤出重叠/mm | 0.15 |
| 挤出量/% | 100 | - | - |

MSE（见公式（1））是反映理论值与实际值之间差异程度的一种度量，能反映实际打印效果与理论效果之间的差异，故本研究中 PLA 胶囊支架打印效果以支架通道面积 MSE 作为优化响应指标。

$$\text{MSE} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i)^2 \times 100\% \quad (1)$$

式中 y_i 为通道真实面积（测量值）， mm^2 ； \hat{y}_i 为通道预测面积（理论值）， mm^2 ； m 为样本总数。 \hat{y}_i 取 1 mm^2 ，MSE 以百分比结果表示。

1.3.3 试验数据统计方法

对 PLA 胶囊支架通道表面进行拍照，采用 ImageJ 软件对照片进行分析，首先将照片转为 8-bit 格式，再调整阈值，覆盖所有需要计算的区域，对每个胶囊的 9 个通道分别进行面积计算，得到胶囊支架中每个通道的面积^[31-32]，每组打印条件共统计 27 个通道面积，按照公式（1）统计每个胶囊支架的 MSE 值。

1.3.4 胶囊支架微观结构观察

对打印好的胶囊支架干燥（40 ℃ 下干燥 24 h^[33]）、切片，离子溅射喷金仪喷涂处理后利用扫描电子显微镜（Scanning Electron Microscopy, SEM）进行观察，加速电压 5 kV，放大 50 倍后拍照。

1.3.5 数据处理

所有试验平行测定 3 次，得到的结果均以平均值±标准差表示。采用 JMP14.0（SAS）的神经网络平台对数据进行优化分析。

2 结果与分析

2.1 神经网络模型的建立

采用 Box-behnken 试验设计原理，试验设计及结果见表 3 所示。

根据表 3 试验数据，将其作为训练集和验证集，运用 JMP14.0（SAS）的神经网络平台，选择“K 折叠”交

叉验证的方法拟合响应目标的神经网络模型, 对打印参数进行优化^[34]。“ K 折叠”交叉验证法的优点在于, 将样本随机不重复抽样分为 K 份 (K 折), 1 份用于验证, ($K-1$) 份用于训练, 每个样本都被用作训练集和验证集。

表 3 试验设计及结果
Table 3 Experimental design results

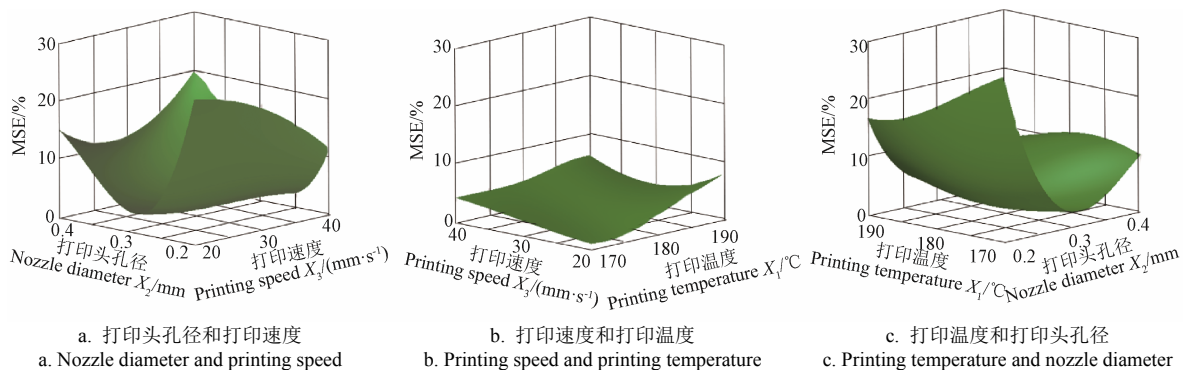
| 试验序号 Test No. | 打印温度 Printing temperature x_1 | 打印头孔径 Nozzle diameter x_2 | 打印速度 Printing speed x_3 | 均方误差 Mean-square error/% |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 0 | -1 | 1 | 11.27±0.13 |
| 2 | -1 | -1 | 0 | 28.19±0.23 |
| 3 | -1 | 1 | 0 | 9.82±0.16 |
| 4 | 0 | -1 | -1 | 24.78±0.13 |
| 5 | 0 | 1 | 1 | 19.78±0.18 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 2.99±0.17 |
| 7 | 1 | -1 | 0 | 16.53±0.21 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0.99±0.10 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 1.29±0.11 |
| 10 | 1 | 0 | 1 | 6.43±0.12 |
| 11 | -1 | 0 | 1 | 4.28±0.15 |
| 12 | 1 | 0 | -1 | 8.05±0.10 |
| 13 | 1 | 1 | 0 | 8.17±0.14 |
| 14 | -1 | 0 | -1 | 0.92±0.09 |
| 15 | 0 | 1 | -1 | 14.96±0.26 |

在经过多次神经网络训练之后, 确定采用 $3 \times 4 \times 1$ 结构的 3 层神经网络, 即 3 个输入神经元, 分别代表打印温度 (X_1)、打印头孔径 (X_2)、打印速度 (X_3); 4 个隐藏层神经元; 1 个输出神经元, 代表网格面积均方误差 (MSE)。设置各参数值, 隐藏节点数 4, 验证方法为“ K

折叠”交叉验证, 折数 5, 再现性随机种子 10; 激活函数选择 S 形 TanH 函数, 提升学习率为 0.1, 模型为 5, 拟合选项为变换协变量, 惩罚方法为平方, 历程数 5。执行此神经网络模型的拟合过程, 得到拟合决定系数训练集 R^2 值为 0.998, 验证集 R^2 值为 0.995。

2.2 神经网络模型的优化与分析

利用 JMP14.0 中的曲面刻画器做三维曲面图, 结果如图 2 所示。从图 2 可以看出 (图 2a), 当打印温度为 180 °C 时, 随着打印头孔径的增大, MSE 先减小再增大; 孔径为 0.2 mm 或 0.4 mm 时, MSE 均高于 10%; 随着打印速度的增大, MSE 变化趋势不明显。从图 2b 可以看出, 当打印头孔径为 0.3 mm 时, 随着打印温度和打印速度的增大, MSE 变化不大, 胶囊通道面积误差均低于 10%。从图 2c 可以看出, 当打印速度为 30 mm/s 时, 随着打印温度的升高, MSE 逐渐减小, 说明打印效果越好。从上述结果可以看出, 打印头孔径对胶囊支架的精度影响最大, 而打印温度与打印速度对 MSE 的影响较小。Abeykoon 等^[35]认为 PLA 是热的不良导体, 因此打印层之间的粘附性差, 设置的打印温度和打印速度应兼容, 以避免 PLA 熔化不稳定性。本研究中医药级 PLA 线材推荐打印温度在 190~210 °C 之间, 而 Saini 等^[24]报道 PLA 的熔化温度 (T_m) 一般为 145~186 °C 之间, 从节省能耗的角度, 本研究选取 170~190 °C 的打印温度, 且均能打印成型。



注: a: 打印温度固定为 180 °C; b: 打印头孔径固定为 0.3 mm; c: 打印速度固定为 30 mm·s⁻¹。

Note: a: printing temperature is fixed to 180 °C; b: printing nozzle diameter is fixed to 0.3 mm; c: printing speed is fixed to 30 mm·s⁻¹.

图 2 打印温度、打印头孔径、打印速度对均方误差 MSE 的影响

Fig.2 Effects of printing temperature, print nozzle diameter and printing speed on mean-square error

固定打印头孔径为 0.3 mm 时, 利用 JMP14.0 中的预测刻画器对打印参数进行优化, 预测结果见图 3 所示。为了优化较好的 3D 打印参数, 确定 MSE 值低于 2% 时, 此时胶囊支架打印精度较高。从图 3a 可知, 当打印温度为 176 °C、打印速度为 25 mm/s 时, MSE 能达到最小值 1%, 即为较好打印条件。当打印温度为 180 °C、打印速度为 30 mm/s 时, 以及当打印温度为 173 °C、打印速度为 30 mm/s、打印头孔径为 0.3 mm 时, MSE 均达到 2% (图 3b、图 3c), 因此, 在温度较低, 速度较快的情况下, 均能得到较好的胶囊支架打印效果。综上, 当打印头孔径为 0.3 mm, 打印速度为 25~30 mm/s, 打印温度在 173~180 °C 范围内时, 在保证打印精度的情况下, 打印速度较快, 缩短了打印时间, 打印的效率得到了保证, 同时打

印温度较低, 减少了能耗, 即为神经网络优化结果。上述结果都是基于神经网络建模得出, 还需要进一步验证, 并从微观精细结构进行佐证。

2.3 神经网络模型的测试

为了测试神经网络模型, 选取 5 组新的因素水平组合 (见表 4) 进行试验。以 5 组打印条件作为测试集数据输入, 利用建立的神经网络模型对结果进行预测, 并与试验结果进行比对, 以检验人工神经网络预测的准确性和稳定性, 结果见表 4。从表 4 可知, 5 组打印条件相对误差范围为 0.10%~0.91%, 预测值与试验值的相对误差较小, 说明建立的神经网络模型具有较好的预测能力, 能较为准确的预测 MSE, 因此该神经网络模型可以对胶囊支架的通道面积 MSE 进行预测分析。

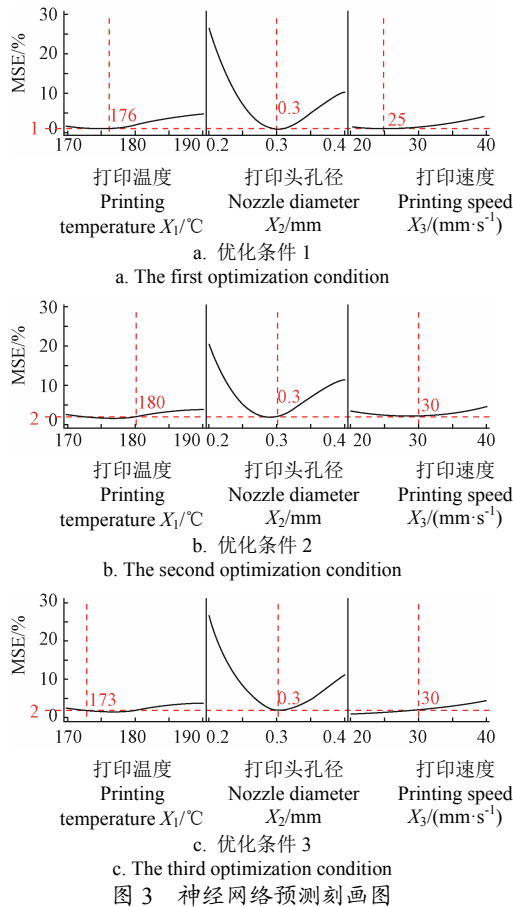


Fig.3 Prediction plot of artificial neural network

表 4 神经网络模型的测试值与试验值的比较

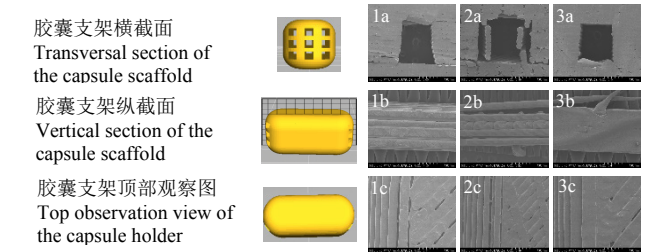
Tabel 4 Comparison of predicted values and experimental values of artificial neural network

| 打印参数 Printing parameter | | | MSE/% | | 相对误差 Relative error/% |
|---|--|--|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 打印温度 Printing temperature $X_1/^\circ\text{C}$ | 打印头 孔径 Nozzle diameter X_2/mm | 打印速度 Printing speed $X_3/(\text{mm}\cdot\text{s}^{-1})$ | 预测值 Predictive value | 试验值 Experimental value | |
| 180 | 0.3 | 25 | 2.12 | 2.11±0.05 | 0.47 |
| 175 | 0.3 | 30 | 1.64 | 1.65±0.06 | 0.61 |
| 180 | 0.2 | 35 | 16.69 | 16.76±0.07 | 0.42 |
| 185 | 0.4 | 30 | 9.92 | 9.91±0.03 | 0.10 |
| 176 | 0.3 | 25 | 1.10 | 1.09±0.05 | 0.91 |

2.4 胶囊支架微观结构及实际打印效果

PLA 胶囊支架微观结构及实际打印图见图 4、图 5 所示，组 1 打印条件的 MSE 达到最小值 1%，为优化打印参数组。实际打印的胶囊支架与模型在形状与尺寸上差异不大。从图 4 中 1a、2a、3a 图可以看出，组 1、组 3 的通道均匀，组 3 的通道形状更接近正方形；组 1 未出现拉丝现象（图 5）；图 4 组 2 打印条件下，胶囊支架内部存在断层、粘合不牢固的情况。从图 4 中 1b、2b、3b 图中可以看到，组 1 的内部结构均匀，打印层之间粘合致密；组 2 的内部结构疏松，打印层之间分离、粘合不牢固。这可能有两个原因：一是打印头孔径较小，PLA 在打印过程中冷却收缩，打印头孔径直径越小对应的切片层数越多，冷却和加热循环的次数也增加，逐层累积可能会使其收缩加剧，导致打印层之间分离；二是打印

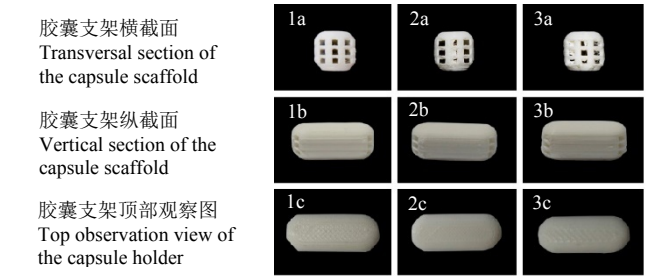
温度过低，无法充分融化 PLA，而在较高的温度下各挤出层之间的熔合更好，层与层之间附着力更大^[36-37]。图 4 中 2b 图及图 5 组 2 中还出现拉丝现象，可能是因为挤出时 PLA 黏度过大，即打印温度不足以充分融化 PLA，使打印过程中线材回退受阻。Abeykoonde 等^[35]的研究结果也表明，如果设定的打印温度在慢速打印下过高，PLA 熔体的粘度就会降低，从而会影响打印产物的尺寸稳定性和所需的冷却时间；同样，如果设定的打印温度在高速打印下过低，PLA 可能没有足够的时间融化（因为材料可以卡在打印头内），熔体将非常粘稠。当打印温度和打印速度兼容时可以减少打印产物的收缩，如果设定的温度过高（即粘性熔体较少），PLA 可能会溢出，因此也很难保持打印产物的尺寸稳定性。组 3（图 4、图 5）同样出现拉丝现象，可能是因为 0.4 mm 打印头孔径过大，PLA 在 180 °C 条件下时充分融化，流动性增大，出现溢料情况，且打印过程中线材回退不及时造成。Valerga 等^[38]认为较高的打印温度对产品品质会产生负面影响。



注：数字 1、2、3 为观察组编号。组 1：打印温度 176 °C、打印头孔径 0.3 mm、打印速度 25 mm·s⁻¹（优化打印条件）；组 2：打印温度 170 °C、打印头孔径 0.2 mm、打印速度 30 mm·s⁻¹；组 3：打印温度 180 °C、打印头孔径 0.4 mm、打印速度 20 mm·s⁻¹。
Note: The numbers 1, 2, and 3 are the observation group numbers. Group 1: Printing temperature 176 °C, nozzle diameter 0.3 mm, printing speed 25 mm·s⁻¹ (optimal printing parameters); Group 2: Printing temperature 170 °C, nozzle diameter 0.2 mm, printing speed 30 mm·s⁻¹; Group 3: Printing temperature 180 °C, nozzle diameter 0.4 mm, printing speed 20 mm·s⁻¹.

图 4 PLA 胶囊支架 SEM 观察图（放大 50 倍）

Fig.4 SEM observation of PLA capsule scaffold (× 50 times)



注：组 1：打印温度 176 °C、打印头孔径 0.3 mm、打印速度 25 mm·s⁻¹（优化打印条件）；组 2：打印温度 170 °C、打印头孔径 0.2 mm、打印速度 30 mm·s⁻¹；组 3：打印温度 180 °C、打印头孔径 0.4 mm、打印速度 20 mm·s⁻¹。
Note: Group 1: Printing temperature 176 °C, nozzle diameter 0.3 mm, printing speed 25 mm·s⁻¹ (optimal printing parameters); Group 2: Printing temperature 170 °C, nozzle diameter 0.2 mm, printing speed 30 mm·s⁻¹; Group 3: Printing temperature 180 °C, nozzle diameter 0.4 mm, printing speed 20 mm·s⁻¹.

图 5 SEM 观察组实际打印图

Fig.5 Actual printing photographs of the SEM observation group

在本研究中，180 °C 时，打印层之间完全看不到层与层之间的接触痕迹（图 4（3b））。可能是因为 180 °C 打印温度下，打印头孔径越大会导致溢料越多，在打印效果上表现为通道较模型 1 mm 的正方形偏小，反而较低的

打印温度及较低的打印速度能提高打印精度。从上述分析可知,组 1 条件同时具有最小精度误差值和精细微观结构,保真度也很高。综上所述,从微观结构看,神经网络优化的最佳打印条件下打印的胶囊内部结构均匀,拉丝现象少,层与层之间粘合充分,在宏观上的表现为 MSE 值较低。

3 结 论

本研究利用 Box-Behnken 试验设计建立 9 通道 PLA (Polylactic Acid, 聚乳酸) 胶囊支架结构数据集,以支架通道面积 MSE (Mean-Square Error, 均方误差) 为响应指标,采用 JMP14.0 (SAS) 的神经网络平台建立了 $3 \times 4 \times 1$ 结构的 3 层神经网络模型,优化 PLA 胶囊支架打印参数,预测不同打印条件下的胶囊支架 MSE。

当打印温度较高时,打印头孔径越大会导致溢料越多,导致通道偏小;打印头孔径越小对应的切片层数越多,逐层累积会使 PLA 收缩加剧,层与层之间附着力不够,导致支架结构松散。打印温度过高容易出现拉丝或挤出溢料的情况,不高于 180°C 时既能保证打印效果,也能减少能耗;打印速度过高过低都会影响打印效果。综合考虑打印效率、能耗以及支架通道 MSE,神经网络优化后打印条件为:当打印头孔径为 0.3 mm 时,打印速度为 $25 \sim 30\text{ mm/s}$ 时,打印温度介于 $173 \sim 180^\circ\text{C}$ 之间,MSE 为 $1\% \sim 2\%$,胶囊支架打印精度和保真度较好。

【参 考 文 献】

- [1] 陈坚. 中国食品科技: 从 2020 到 2035[J]. 中国食品学报, 2019, 19(12): 1-5.
Chen Jian. Food science and technology in China: From 2020 to 2035[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2019, 19(12): 1-5. (in Chinese with English abstract)
- [2] 刘倩楠, 张春江, 张良, 等. 食品 3D 打印技术的发展现状[J]. 农业工程学报, 2018, 34(16): 265-273.
Liu Qiannan, Zhang Chunjiang, Zhang Liang, et al. Development status of 3D printing technology for food[J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering (Transactions of the CSAE), 2018, 34(16): 265-273. (in Chinese with English abstract)
- [3] Le-Bail A, Maniglia B C, Le-Bail P. Recent advances and future perspective in additive manufacturing of foods based on 3D printing[J]. Current Opinion in Food Science, 2020, 35: 54-64.
- [4] Mantihal S, Kobun R, Lee B-B. 3D food printing of as the new way of preparing food: A review[J]. International Journal of Gastronomy and Food Science, 2020, 22: 1-10.
- [5] Aguilera J M, Park D J. Texture-modified foods for the elderly: Status, technology and opportunities[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 57: 156-164.
- [6] Derossi A, Caporizzi R, Azzollini D, et al. Application of 3D printing for customized food: A case on the development of a fruit-based snack for children[J]. Journal of Food Engineering, 2018, 220: 65-75.
- [7] Awad A, Trenfield S J, Goyanes A, et al. Reshaping drug development using 3D printing[J]. Drug discovery today, 2018, 23(8): 1547-1555.
- [8] Trenfield S J, Awad A, Goyanes A, et al. 3D printing pharmaceuticals: Drug development to frontline care[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2018, 39(5): 440-451.
- [9] Mohamed O A, Masood S H, Bhowmik J L. Optimization of fused deposition modeling process parameters: A review of current research and future prospects[J]. Advances in Manufacturing, 2015, 3(1): 42-53.
- [10] Awad A, Trenfield S J, Gaisford S, et al. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 548(1): 586-596.
- [11] Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 494(2): 657-663.
- [12] Li Q, Wen H, Jia D, et al. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 525(1): 5-11.
- [13] Goyanes A, Wang J, Buanz A, et al. 3D Printing of medicines: Engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics[J]. Molecular Pharmaceutics, 2015, 12(11): 4077-4084.
- [14] Giomouxouzis C I, Baklavaridis A, Katsamenis O L, et al. A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 120: 40-52.
- [15] Tagami T, Nagata N, Hayashi N, et al. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 543(1/2): 361-367.
- [16] Díazñez I, Gallegos C, Brito-de la Fuente E, et al. 3D printing in situ gelification of κ -carrageenan solutions: Effect of printing variables on the rheological response[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 87: 321-330.
- [17] Severini C, Derossi A, Azzollini D. Variables affecting the printability of foods: Preliminary tests on cereal-based products[J]. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 2016, 38: 281-291.
- [18] Le Tohic C, O'Sullivan J J, Drapala K P, et al. Effect of 3D printing on the structure and textural properties of processed cheese[J]. Journal of Food Engineering, 2018, 220: 56-64.
- [19] Lanaro M, Forrestal D P, Scheurer S, et al. 3D printing complex chocolate objects: Platform design, optimization and evaluation[J]. Journal of Food Engineering, 2017, 215: 13-22.
- [20] Dick A, Bhandari B, Prakash S, et al. 3D printing of meat[J]. Meat Science, 2019, 153: 35-44.
- [21] 钟文洁, 刘淑聪. 保健食品注册及消费市场现状分析[J]. 中国药事, 2016, 30(11): 1056-1062.
Zhong Wenjie, Liu Shucong. Situation analysis of health food registration and consumer market[J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2016, 30(11): 1056-1062. (in Chinese with English abstract)
- [22] Wang Y, Sun L, Mei Z, et al. 3D printed biodegradable implants as an individualized drug delivery system for local chemotherapy of osteosarcoma[J]. Materials & Design, 2020, 186: 1-13.
- [23] Jamroz W, Kurek M, Czech A, et al. 3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion[J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 2018, 131: 44-47.
- [24] Saini P, Arora M, Kumar MNVR. Poly(lactic acid) blends in biomedical applications[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016, 107: 47-59.
- [25] Murariu M, Dubois P. PLA composites: From production to properties[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016, 107: 17-46.
- [26] Spoerk M, Arbeiter F, Raguz I, et al. Mechanical recyclability of polypropylene composites produced by material extrusion-based additive manufacturing[J]. Polymers, 2019, 11(8): 1-18.
- [27] Galantucci L M, Bodi I, Kacani J, et al. Analysis of dimensional performance for a 3D open-source printer based on fused deposition modeling technique[J]. Procedia CIRP,

- 2015, 28: 82-87.
- [28] Srikanth V, Rajesh GK, Kothakota A, et al. Modeling and optimization of developed cocoa beans extractor parameters using box behnken design and artificial neural network[J]. Computers and Electronics in Agriculture. 2020, 177: 1-11.
- [29] Abdullah S, Pradhan R C, Pradhan D, et al. Modeling and optimization of pectinase-assisted low-temperature extraction of cashew apple juice using artificial neural network coupled with genetic algorithm[J]. Food Chemistry, 2020, 339: 1-10.
- [30] 周涛. 明胶空心胶囊标准简介[J]. 明胶科学与技术, 2008, 28(1): 47-48.
- [31] Cosmulescu S, Scricciu F, Manda M. Determination of leaf characteristics in different medlar genotypes using the ImageJ program[J]. Horticultural Science, 2020, 47(2): 117-121.
- [32] Andrialovanirina N, Ponton D, Behivoke F, et al. A powerful method for measuring fish size of small-scale fishery catches using ImageJ[J]. Fisheries Research, 2020, 223: 1-8.
- [33] Melocchi A, Parietti F, Maroni A, et al. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 509(1/2): 255-263.
- [34] Sarkar S, Manna M S, Bhowmick T K, et al. Extraction of chlorophylls and carotenoids from dry and wet biomass of isolated chlorella thermophila: Optimization of process parameters and modelling by artificial neural network[J]. Process Biochemistry, 2020, 96: 58-72.
- [35] Abeykoon C, Sri-Amphorn P, Fernando A. Optimization of fused deposition modeling parameters for improved PLA and ABS 3D printed structures[J]. International Journal of Lightweight Materials and Manufacture, 2020, 3(3):284-297.
- [36] Deshwal S, Kumar A, Chhabra D. Exercising hybrid statistical tools GA-RSM, GA-ANN and GA-ANFIS to optimize FDM process parameters for tensile strength improvement[J]. CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology, 2020, 572: 1-11.
- [37] Moradi M, Meiabadi S, Kaplan A. 3D printed parts with honeycomb internal pattern by fused deposition modelling; Experimental characterization and production optimization[J]. Metals and Materials International, 2019, 25: 1312-1325.
- [38] Valerga A P, Batista M, Salguero J, et al. Influence of PLA filament conditions on characteristics of FDM parts[J]. Materials, 2018, 11(8): 1-13.

Optimization of 3D printing technology of nutraceuticals capsule scaffold using neural network

Chen Hongzhu^{1,2}, Zhang Liang², Yao Jia³, Hu Xiaojia², Liu Qiannan², Liu Wei², Sun Qinxiu¹, Hu Honghai²,
Liu Shucheng^{1*}

(1. College of Food Science and Technology, Guangdong Ocean University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Aquatic Product Processing and Safety, Guangdong Province Engineering Laboratory for Marine Biological Products, Guangdong Provincial Engineering Technology Research Center of Seafood, Key Laboratory of Advanced Processing of Aquatic Product of Guangdong Higher Education Institution, Zhanjiang 524088, China; 2. Key Laboratory of Agro-products Processing, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Institute of Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China; 3. School of Biomedicine, Beijing City University, Beijing 100083, China)

Abstract: Nutraceuticals are herbal and food products with high nutritional values, which are commonly used to treat or prevent diseases. In personalized nutrition, there is an inter-individual response to nutraceuticals intervention, due to the fact that a sub population can benefit more than others. The traditional production of dietary supplements or functional food has very limited flexibility of fabrication to achieve personalized customization with nutrients or functional factors. The oral dosage forms can inevitably lead to insufficient or excessive intake. A type of 3D printing technology, fused deposition modeling (FDM) has been selected to create complex and accurate shapes using food-derived thermoplastic materials. Particularly, polylactic acid (PLA) has been successfully used to produce the scaffold of oral capsule. In this study, a 9-channel PLA capsule scaffold structure and Box-Behnken design were used to explore the effects of printing temperature, nozzle diameter, and printing speed on the FDM 3D printing accuracy. Meanwhile, the printing channel area error (MSE) was used as the response index during the optimization. A $3 \times 4 \times 1$ three-layer neural network (NN) model was established. The coefficients of determination (R^2) were above 0.998, indicating an excellent fitness between the actual and predicted MSE in the NN model. The nozzle diameter was the most influential factor. The MSE remained almost unchanged with the increase of printing temperature and speed at the nozzle diameter of 0.3 mm, where the MSE of the capsule channel area was less than 10%. In terms of energy consumption and efficiency, a low level of MSE was obtained with a lower temperature and faster speed. No significant difference was observed between the prediction values of the NN model and the experimental ones. The results indicated that the NN model can be used to predict the process of FDM 3D printing. An optimal combination of parameters was achieved, where the nozzle diameter was 0.3 mm, and the printing speed ranged from 25 mm/s to 30 mm/s, while the printing temperature ranged from 173 °C to 180 °C and the MSE ranged between 1%-2%. In this case, the printing accuracy of the capsule scaffold structure was better with the lower energy consumption and higher printing efficiency. A scanning electron microscope was used to characterize the internal microstructure and monitor the wiredrawing phenomena of the capsule scaffold. There was a uniform microstructure of the internal channel. The bonding between printing layers was compact when the printing temperature was fixed at 176 °C with the nozzle diameter of 0.3 mm and printing speed of 25 mm/s. An obvious wiredrawing was observed in the capsule scaffold during the high printing temperature or large nozzle diameter. The contraction of PLA was greater as the increase in the slice layers at the small diameter of the nozzle, leading to the loose internal structure and the poor adhesion between the printed layers. The optimized parameters were obtained in the NN model to print the delicate internal microstructure of the capsule scaffold. These findings can provide a theoretical basis for the personalized production of nutraceuticals, thereby realizing the customization and controlled release of minerals, vitamins, or functional factors.

Keywords: artificial neural networks; process optimization; 3D printing; fused deposition modeling; capsule scaffold