

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Σχεδιασμός και 3D εκτύπωση
εξατομικευμένων φαρμακευτικών
φορέων και μελέτη αποδέσμευσης
βιοδραστικής ουσίας



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φοιτήτρια: Ιατρού Αντωνία

Επιβλέπων: Κ.Α. Χαριτίδης, Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Φεβρουάριος 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Σχεδιασμός και 3D εκτύπωση
εξατομικευμένων φαρμακευτικών
φορέων και μελέτη αποδέσμευσης
βιοδραστικής ουσίας



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τριμελής επιτροπή:

Κ.Α. Χαριτίδης, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Χ. Σαρίμβεης, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Α. Δέτση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2020

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία δεν θα είχε έρθει εις πέρας, χωρίς την καίρια συνεισφορά μιας ομάδας ατόμων, τα οποία και θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από τη καρδιά μου. Ξεκινώντας, δε θα μπορούσα να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Κωνσταντίνο Χαριτίδη, για την ανάθεση ενός τόσο καινοτόμου θέματος, για την εμπιστοσύνη του και τις πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές του, καθόλη τη διάρκεια της εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Διδακτορική ερευνήτρια Δέσποινα Μπρασινίκα, η οποία με έφερε σε επαφή και με εξοικείωσε με την επιστήμη αυτή, για την άψογη συνεργασία που είχαμε, την καθοδήγηση και την βοήθεια που μου πρόσφερε.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον υποψήφιο Διδακτορικό ερευνητή Παναγιώτη Καινούργιο, για την καταλυτική συμβολή του στην διεκπεραίωση αυτής της διπλωματικής, τον χρόνο που μου αφιέρωσε, την εφευρετικότητά του, τις γνώσεις του και τον ενθουσιασμό και την προθυμία του να καταστρώσουμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα πειράματα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υποψήφια Διδακτορική ερευνήτρια Ε. Γκάρτζου και στην ερευνήτρια Α. Φρένγκου, για την εκμάθηση της τεχνολογίας της 3D εκτύπωσης, την άμεση επίλυση οποιωνδήποτε επιπλοκών προέκυψαν σε αυτήν, τον χρόνο που μου διέθεσαν και την φιλική τους διάθεση να με βοηθήσουν και να με συμβουλέψουν.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της ομάδας R-Nano, τα οποία έχουν δημιουργήσει ένα τόσο οικείο και ευχάριστο κλίμα στο εργαστήριο. Τους ευχαριστώ για τον τρόπο που με δέχθηκαν, που έκανα εύκολη την ένταξη μου στην ομάδα αυτή, την κατανόηση και την εμπύχωση τους.

Τίποτα από όλα αυτά δεν θα είχε γίνει πραγματικότητα δίχως την αξιοσημείωτη συμβολή της οικογένειάς μου, η οποία όχι μόνο κατά τη διάρκεια της εργασίας, αλλά όλα αυτά τα χρόνια, δε σταμάτησε να πιστεύει σε μένα, να με υποστηρίζει σε κάθε μου απόφαση και να με ενθαρρύνει συνεχώς να προχωράω μπροστά και να προοδεύω. Περισσότερο από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω την αδερφή μου, η οποία πάντα αποτελούσε πρότυπο για μένα, για την οποία επιβεβαιωμένα δε σταματάω να μιλάω. Μου έχει δείξει το δρόμο για πολλά πράγματα στη ζωή μου και είναι ο λόγος που έχω καταφέρει τα περισσότερα μέχρι στιγμής· με την πείρα, την κριτική και την απεριόριστη αγάπη της. Το ενδιαφέρον των καλών μου φίλων για την διπλωματική μου εργασία, με βοήθησε να συζητάω ακατάπαυστα για αυτή και τα προβλήματα που αντιμετώπιζα και να αποφορτίζομαι με τα σχόλια και τις συμβουλές τους. Τέλος, δε θα μπορούσα να είμαι περισσότερο ευγνώμων για τον Ζ.Π, ο οποίος με την ατελείωτη επιμονή, υπομονή και αγάπη του, μου αναπτέρωνε διαρκώς το ηθικό και με βοηθούσε να ξεπεράσω έμπρακτα ό,τι ζήτημα προέκυπτε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, το ζήτημα της αναποτελεσματικότητας των συμβατικών φαρμάκων γίνεται ολοένα και πιο σοβαρό, δημιουργώντας επιπλοκές και αδιέξοδα στην πλειοψηφία των ασθενών. Ο τομέας της ιατρικής στη προσπάθεια του να επιλύσει το πρόβλημα, τείνει να επικαιροποιήσει τις παραδοσιακές νοοτροπίες, που έως σήμερα ακολουθεί, και να επικεντρωθεί στην υιοθέτηση και εφαρμογή εξατομικευμένων πρακτικών. Ιδιαίτερα στον κλάδο της φαρμακευτικής, οι έρευνες έχουν εστιάσει στην ανάπτυξη συστημάτων διανομής φαρμάκων, με λεπτομερώς μελετημένα προφίλ αποδέσμευσης. Η συμβολή της τεχνολογίας της 3D εκτύπωσης στο παραπάνω εγχείρημα είναι καίριας σημασίας. Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η δημιουργία και η βελτιστοποίηση ενός εξειδικευμένου φαρμακευτικού φορέα για μια συχνά χορηγούμενη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική ουσία, την ιβουπροφαίνη. Με την χρήση λογισμικού CAD σχεδιάστηκαν διάφορα σχέδια φορέων, τα οποία και εκτυπώθηκαν με τη βοήθεια 3D εκτυπωτή, αποτελούμενοι εξ'ολοκλήρου από πολυβινυλική αλκοόλη. Από το σύνολο αυτών, επιλέχθηκε ένας για την εν λόγω πειραματική μελέτη. Η απομόνωση της ιβουπροφαίνης έγινε από εμπορικά χάπια και αυτή παραλήφθηκε σε μορφή κρυσταλλικής σκόνης. Ποσότητα δραστικής εισήχθη στο εσωτερικό του φορέα, σε στερεή μορφή (25 mg) ή ενσωματωμένη σε υδρογέλη (20mg). Η εναπόθεσή της έγινε εφικτή μέσω προγραμματισμένης παύσης της εκτυπωτικής διαδικασίας. Στη συνέχεια, διεξάχθηκαν πειράματα διάλυσης προς μελέτη της απελευθέρωσης της φαρμακευτικής ουσίας στην εκάστοτε δομή. Εν κατακλείδι, προέκυψαν διαφορετικά προφίλ αποδέσμευσης σε κάθε δομή· ο φορέας με την ιβουπροφαίνη σε στερεή μορφή εμφανίζει επιβραδυμένη αλλά μη ελεγχόμενη απελευθέρωση ενώ εκείνος με το σύστημα υδρογέλης-υδρογέλης συνδυάζει και τους δύο παραπάνω τύπους. Συμπερασματικά, ο φορέας από πολυβινυλική αλκοόλη που εμπεριέχει την ιβουπροφαίνη ενσωματωμένη σε υδρογέλη αναδείχθηκε ως ο καταλληλότερος για σύστημα διανομής φαρμάκων, χάριν της καθυστερημένης και ελεγχόμενης απελευθέρωσης που προσφέρει στη φαρμακευτική ουσία. Αρκετά αισιόδοξη, παρουσιάζεται η χορήγηση της ιβουπροφαίνης μέσω τέτοιων καινοτόμων συστημάτων, καθώς υπόσχεται μια πιο αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία, με μειωμένες παρενέργειες.

Λέξεις – Κλειδιά: εξατομικευμένη ιατρική, 3D εκτύπωση, συστήματα διανομής φαρμάκων, απελευθέρωση δραστικής ουσίας, ιβουπροφαίνη

Abstract

In recent years, increasing number of marketed drugs are accused of inefficiency and adverse drug reactions, exposing patients to minor or major health risks. The field of medicine, in an attempt to surpass this issue, is abandoning its obsolete “mass-oriented” mentality and starts moving towards more personalized approaches. As far as pharmaceuticals are concerned, research is focused in the development of innovative drug delivery systems with well-defined drug release profiles. The contribution of the 3D printing technology plays a major role in the accomplishment of such project. In this study, a personalized drug delivery system was produced and optimized for the preferable release of ibuprofen, a common nonsteroidal anti-inflammatory drug. A variety of designs were drafted with CAD software and consecutively 3D printed using as raw material a filament of polyvinyl alcohol. One of them was selected as a carrier for the experimental procedure. Ibuprofen, extracted from marketed pills in the form of crystalline powder, was inserted in the 3D printed carrier, either as powder (25 mg) or dissolved and incorporated in a hydrogel network (20 mg). The deposition was made possible through a scheduled pause in the printing process. Once the construction of the drug delivery systems was completed, dissolution studies were performed in order to study the drug release profile. Different drug release profiles were observed at each structure; the carrier with the powder of ibuprofen exhibits delayed but not controlled release whereas the hydrogel-drug system was characterized by delayed and controlled release. In conclusion, the polyvinyl alcohol carrier containing ibuprofen embedded in hydrogel has been found to be the most suitable drug delivery system, due to its delayed and controlled drug release. The administration of ibuprofen through such cutting-edge systems is a promising approach, prospectively allowing for a more effective and safe treatment with reduced side effects.

Keywords: *personalized medicine, 3D printing, drug delivery systems, drug release, ibuprofen*

Περιεχόμενα

1.	Εξατομικευμένη Ιατρική (Personalised Medicine).....	1
1.1	Εισαγωγή.....	1
1.1.1	Φαρμακογονιδιωματική (Pharmacogenomics).....	1
1.2	Παραδοσιακή Φαρμακευτική: τα προβλήματα και η ανάγκη για εξατομίκευση..	2
1.2.1.	Ανάπτυξη φαρμάκων στη σύγχρονη εποχή	2
1.2.2.	Η προσέγγιση «One-size-fits-all».....	3
1.2.3.	Ερασιτεχνική εξατομίκευση φαρμάκων	4
1.2.4	Ευπαθείς ομάδες	4
1.3	Στόχοι – Πλεονεκτήματα	5
2.	Τριδιάστατη Εκτύπωση (3D Printing).....	7
2.1	Εισαγωγή.....	7
2.1.1	Ταχεία πρωτοτυποποίηση (Rapid Prototyping)	7
2.2	Τα στάδια της εκτυπωτικής διαδικασίας.....	8
2.3	Τεχνικές 3D εκτύπωσης	9
2.4	Fused Filament Fabrication (FFF).....	11
2.4.1	Παράμετροι και συνθήκες εκτύπωσης	11
2.4.2	Υλικά εκτύπωσης	12
2.4.3	Χαρακτηριστικά της FFF : πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα	13
2.5	Εφαρμογές.....	14
3.	Εξατομικευμένη Ιατρική μέσω 3D εκτύπωσης.....	15
3.1	Εισαγωγή.....	15
3.2	Μέθοδοι παραγωγής φαρμακευτικών φορέων μέσω 3D εκτύπωσης.....	15
3.2.1	Οι δημοφιλέστερες τεχνικές	16
3.2.2	Εναλλακτικές τεχνικές	17
3.3	Τα οφέλη της 3D εκτύπωσης στην εξειδίκευση του φαρμακευτικού κλάδου..	18
3.3.1	Εξατομικευμένη δοσολογία και γεωμετρία	18
3.3.2	Συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών σε ένα χάπι (Multi-pills).....	19
3.3.3	Ελαχιστοποίηση και ταχύτητα των διαδικασιών παραγωγής.....	20
3.4	Μελλοντικό Στόχοι.....	21
3.4.1	Αναγκαίες βελτιώσεις.....	21
3.4.2	In situ εκτύπωση.....	22
3.4.3	Θέσπιση κανονισμών για την 3D εκτύπωση φαρμάκων	22
4.	Συστήματα διανομής φαρμάκων (Drug Delivery Systems)	23
4.1	Ο ρόλος και η λειτουργία των DDS	23

4.2	Σχεδιασμός DDS – Απελευθέρωση φαρμακευτικής ουσίας (Drug Release) ...	24
5.	Ιβουπροφαίνη (Ibuprofen).....	27
6.	Πειραματικό Μέρος.....	29
6.1	Εκτυπωτική διαδικασία.....	29
6.1.1	Σχεδιασμός της δομής των φορέων.....	29
6.1.2	Υλικά	30
6.1.3	Διάταξη – Διαδικασία.....	30
6.2	Ανάκτηση ιβουπροφαίνης από εμπορικό προϊόν.....	32
6.3	Παραγωγή φαρμακευτικών φορέων	32
6.3.1	PVA φορείς με ιβουπροφαίνη σε μορφή σκόνης (PVA_IBP)	32
6.3.2	Φορείς υδρογέλης με ιβουπροφαίνη (GG_IBP)	33
6.3.3	PVA φορείς με ιβουπροφαίνη εγκλωβισμένη σε υδρογέλη (PVA_GG_IBP).....	33
6.4	Ανάπτυξη μεθόδου ανάλυσης διαλυτότητας / απελευθέρωσης δραστικής ουσίας (Analytical method development –Dissolution studies)	33
7.	Αποτελέσματα	37
7.1	Ταυτοποίηση της ιβουπροφαίνης.....	37
7.1.1	Σημείο τήξεως.....	37
7.1.2	Φασματοσκοπία υπερύθρου.....	38
7.1.3	Φασματοσκοπία υπεριώδους – ορατού.....	38
7.1.4	Οπτική Μικροσκοπία.....	40
7.1.5	Σαρωτική Ηλεκτρονική Μικροσκοπία (SEM)	41
7.2	Ανάλυση απελευθέρωσης δραστικής ουσίας.....	42
7.2.1	Σύστημα υδρογέλης – ιβουπροφαίνης	42
7.2.2	PVA φαρμακευτικοί φορείς.....	43
8.	Συζήτηση αποτελεσμάτων	45
9.	Συμπεράσματα και Μελλοντικοί στόχοι.....	48
10.	Βιβλιογραφία.....	49

1. Εξατομικευμένη Ιατρική (Personalised Medicine)

1.1 Εισαγωγή

Η απαρχή της ιδέας της εξατομικευμένης ιατρικής τοποθετείται χιλιάδες χρόνια πριν και διατυπώθηκε από τον πατέρα της σύγχρονης ιατρικής, τον Ιπποκράτη, ο οποίος ήταν ο πρώτος που τόνισε τη σημασία της «ατομικότητας» που ενέχεται σε κάθε ασθένεια. Συγκεκριμένα υποστήριζε ότι «είναι προτιμότερο να γνωρίζεις τον άνθρωπο που πάσχει από μια ασθένεια παρά από τι είδους ασθένεια πάσχει».[1] Παρά την προγενέστερη αναφορά σε αυτό το ιατρικό μοντέλο, μόλις προσφάτως έγιναν αντιληπτά τα πιθανά οφέλη του και άρχισε να αποκτά αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον. Μολονότι η χρήση του όρου «εξατομικευμένη ιατρική» έχει γίνει ολοένα και πιο συχνή τα τελευταία χρόνια, ακόμα εκκρεμεί η θέσπιση ενός επίσημου ορισμού για την εν λόγω προσέγγιση. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένοι αξιοσημείωτοι ορισμοί προς καλύτερη κατανόηση της έννοιας αυτής :

- "Η χρήση νέων μεθόδων μοριακής ανάλυσης για καλύτερη διαχείριση της νόσου ενός ασθενή ή της προδιάθεσής του σε μια νόσο"
-Personalized Medicine Coalition
- "Η χορήγηση της σωστής θεραπείας στον σωστό ασθενή, στη σωστή δόση, τη σωστή στιγμή."
-European Union
- "Υγειονομική περίθαλψη, η οποία είναι ενημερωμένη για τις μοναδικές κλινικές, γενετικές και περιβαλλοντικές πληροφορίες κάθε ατόμου"
-American Medical Association
- "Μια μορφή ιατρικής η οποία χρησιμοποιεί πληροφορίες σχετικά με τα γονίδια, τις πρωτεΐνες και το περιβάλλον ενός ατόμου για να αποτρέψει, να διαγνώσει και να θεραπεύσει μια ασθένεια."
-National Cancer Institute, NIH

Όσον αφορά την ορολογία γύρω από αυτή την προσέγγιση, αξίζει να παρατεθεί ότι η εξατομικευμένη ιατρική συχνά αναφέρεται και με συνώνυμους όρους όπως «γενωμική ιατρική» (genomic medicine), «ιατρική ακριβείας» (precision medicine), «στοχευμένη ιατρική» (targeted medicine). Όλες οι παραπάνω έννοιες, παρά τις μεταξύ τους σημειολογικές αποκλίσεις, έχουν το εξής κοινό σημείο, έχουν ως επίκεντρο το άτομο και όχι την μάζα.[2]

1.1.1 Φαρμακογονιδιωματική (Pharmacogenomics)

Η εξατομικευμένη ιατρική συσχετίζεται με τη γονιδιωματική (genomics) και συγκεκριμένα με τη φαρμακογονιδιωματική (pharmacogenomics), η οποία είναι η επιστήμη που μελετά τον τρόπο που το γονιδίωμα ενός ατόμου επηρεάζει την φυσιολογική απόκριση στις φαρμακευτικές ουσίες. Συνεπώς, ο κρισιμότερος παράγοντας για την εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής στη πράξη είναι η ανάλυση της γενετικής σύστασης. Εμβαθύνοντας στον φαινότυπο και στον

γονότυπο του κάθε ασθενή, δηλαδή το φύλο, την ηλικία, την κλινική κατάσταση, τους μεταβολικούς μηχανισμούς, τις γενετικές τροποποιήσεις αλλά και σε προσωπικά στοιχεία όπως η διατροφή, ο τρόπος ζωής, το περιβάλλον κ.ά., θα αποκτώνται οι απαραίτητες πληροφορίες για τον σχεδιασμό μιας φαρμακευτικής αγωγής, απόλυτα προσαρμοσμένης στην παθοφυσιολογία τού εκάστοτε ασθενή.[3] Το καινοτόμο αυτό μοντέλο ακολουθεί μια προσέγγιση, η οποία εστιάζει στον ασθενή και τον αντιμετωπίζει ως μια ξεχωριστή οντότητα (patient-centric), εκ διαμέτρου αντίθετη με την έως τώρα προσέγγιση της φαρμακευτικής βιομηχανίας, η οποία είναι προσανατολισμένη για μαζική κατανάλωση (mass-oriented). Συνεπώς γίνεται αντιληπτό ότι παράλληλα με την ανάπτυξη αυτού, απαιτείται και η επικαιροποίηση του συστήματος παραγωγής και συνταγογράφησης φαρμάκων. [4]

1.2 Παραδοσιακή Φαρμακευτική: τα προβλήματα και η ανάγκη για εξατομίκευση

Ο λόγος που ώθησε το επιστημονικό ενδιαφέρον προς την ανεύρεση νέων βελτιωμένων τεχνικών στον κλάδο της φαρμακευτικής, έγκειται στις προβληματικές και ανεπαρκείς μέχρι τώρα μεθόδους της παραδοσιακής πρακτικής. Οι περιορισμοί και οι αστοχίες που χαρακτηρίζουν τα φάρμακα μαζικής παραγωγής, καθιστούν αυτή την προοπτική όλο και πιο ελκυστική. [5]

1.2.1. Ανάπτυξη φαρμάκων στη σύγχρονη εποχή

Ύστερα από την εισαγωγή των φαρμάκων στην παγκόσμια αγορά, η εκτεταμένη κατανάλωση τους από το σύνολο της ανθρωπότητας οδήγησε στη συνειδητοποίηση της έντονης αναποτελεσματικότητάς τους. Η βιομηχανία έχει δεχτεί ισχυρές πιέσεις τα τελευταία χρόνια για αύξηση του αριθμού των φαρμάκων που εγκρίνονται για εμπορευματοποίηση (μόνο 1 στα 10.000 φάρμακα καταφέρνει να εξαχθεί στην αγορά). Η αδυναμία της να ανταποκριθεί σε αυτές τις απαιτήσεις αποδίδεται στις συνεχείς αποτυχημένες προσπάθειες των νεοσυντιθέμενων φαρμάκων να χαρακτηριστούν από αποδεκτή θεραπευτική δράση.[6] Η εν λόγω παρεμπόδιση της ανάπτυξης και έγκρισης έχει αποδοθεί σε μεγάλο ποσοστό στο δείγμα ασθενών που εξετάζεται. Γενικά στις κλινικές μελέτες, επιλέγεται μία ομάδα ατόμων, αποτελούμενη τόσο από υγιή όσο και από νοσούντα άτομα, στην οποία χορηγείται το εξεταζόμενο φάρμακο και διενεργούνται διάφορες εξετάσεις με σκοπό να ληφθεί απόφαση σχετικά με την προώθηση του στη διεθνή αγορά, σύμφωνη πάντα με τα εξαγόμενα στατιστικά αποτελέσματα από αυτές τις δοκιμές. Σε πολλές περιπτώσεις, είναι αρκετά πιθανό στους συγκεκριμένους ασθενείς να έτυχε το φάρμακο να παρουσίασε ουδέτερη ή ανεπιθύμητη θεραπευτική επίδοση. Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι για το προκύπτον αποτέλεσμα, δεν ευθύνεται πάντα η δραστική ουσία αλλά αρκετές φορές η ευαισθησία του γονιδιώματος των ασθενών στη χορηγούμενη ουσία. Για παράδειγμα ενδέχεται το συγκεκριμένο φάρμακο να είχε ικανοποιητική θεραπευτική δράση σε άλλη ομάδα ασθενών έρευνας, με διαφορετικά γενετικά γνωρίσματα από αυτά της αρχικής, όμως να απορρίφθηκε και οι ευεργετικές του ιδιότητες να μην ανακαλύφθηκαν.[7] Από αυτό το γεγονός γίνεται αντιληπτό ότι η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου δεν καλύπτει το σύνολο των ασθενών. Συνυπολογίζοντας ότι η ανάπτυξη φαρμάκων είναι μια δαπανηρή (≥ 1 δισ. \$) και χρονοβόρα (≥ 10 χρόνια) διεργασία, το λιγότερο που θα έπρεπε να κάνει η βιομηχανία για να επωφεληθεί μερικώς και να μην δαπανήσει

ολοκληρωτικά τους πόρους της, είναι ενδεδεγμένη διαλογή «ομάδας έρευνας», ώστε να αποφύγει την απόρριψη ενός φαρμάκου που θα ήταν ωφέλιμο για μια ομάδα ασθενών.[8]

1.2.2. Η προσέγγιση «One-size-fits-all»

Η παραδοσιακή φαρμακευτική, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι μαζικός προσανατολισμένη και δεν αντιμετωπίζει τους ασθενείς ως ξεχωριστές οντότητες. Ως επακόλουθο αυτής της φιλοσοφίας, ακολουθεί στην εμπορευματοποίηση των φαρμάκων την προσέγγιση «one-size-fits-all», δηλαδή ότι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα είναι κατάλληλο και αποδοτικό για το σύνολο των ασθενών που αποζητούν θεραπεία μέσω αυτού. Τα παραδοσιακά φάρμακα ακολουθούν προκαθορισμένη δοσολογία, η οποία έχει προκύψει είτε σύμφωνα με στατιστικά αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές είτε βάσει εμπειρικών πρακτικών, παρέχοντας έτσι μια απρόσωπη θεραπεία.[9] Συνεπώς, οι δόσεις που επιφέρουν τα μεγαλύτερα ποσοστά αποτελεσματικότητας στο εξεταζόμενο δείγμα είναι αυτές που επιλέγεται να καταλήξουν στην αγορά. Δυστυχώς, αρκετές φορές τα θεωρητικά ποσοστά επιτυχημένης θεραπείας αποκλίνουν από τα πραγματικά, καθώς αποδεικνύεται ότι εν τέλει άλλες δόσεις από τις αναμενόμενες αναδεικνύονται περισσότερο ωφέλιμες και εμφανίζουν λιγότερες παρενέργειες. Λαμβάνοντας υπόψη την έντονη διαφοροποίηση των φυσιολογικών αποκρίσεων στο ίδιο φάρμακο, είναι αναμενόμενο οι υπάρχουσες εμπορικές δόσεις να υστερούν στην κάλυψη των αναγκών των ασθενών, για τους οποίους προσδιορίζονται, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1.1. Αναπόφευκτα, λοιπόν, ένα ποσοστό του πληθυσμού (περίπου 20%) υποβάλλεται σε επιτυχή θεραπεία σε αντίθεση με το εναπομείναν ποσοστό που είτε δεν εμφανίζει ουδεμία απόκριση στην εν λόγω αγωγή είτε υφίσταται επιδείνωση και δυσχερέστερες εκφάνσεις της ασθένειας, που δύναται να οδηγήσουν ακόμα και σε θάνατο.[5] [10]Τελικά, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η μέθοδος που έχει ενστερνιστεί η συμβατική ιατρική, «one-size-fits-all», αποδεικνύεται ελαττωματική, καθώς δε συνυπολογίζει τη σημαντική παράμετρο της ατομικότητας του ασθενή. Μάλιστα, το 2015 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής τέθηκε σε εφαρμογή η πρωτοβουλία για εγκατάλειψη αυτής της πρακτικής και μετακίνησης της ιατρικής περίθαλψης προς την υιοθέτηση και εξέλιξη εξατομικευμένων φαρμάκων.[11]

Πίνακας 1.1.2: Ποσοστό ασθενών για τους οποίους ένα φάρμακο δεν εμφανίζει αποτελεσματικότητα [12, 13]

Ασθένεια	Αναποτελεσματική Φαρμακευτική Δράση
Καρκίνος	70 – 100 %
Νόσος Αλτσχάιμερ	70 %
Διαβήτης	50 – 75 %
Άσθμα	40 – 75 %
Κατάθλιψη	20 – 40 %
Αρθρίτιδα	20 – 50 %

1.2.3. Ερασιτεχνική εξατομίκευση φαρμάκων

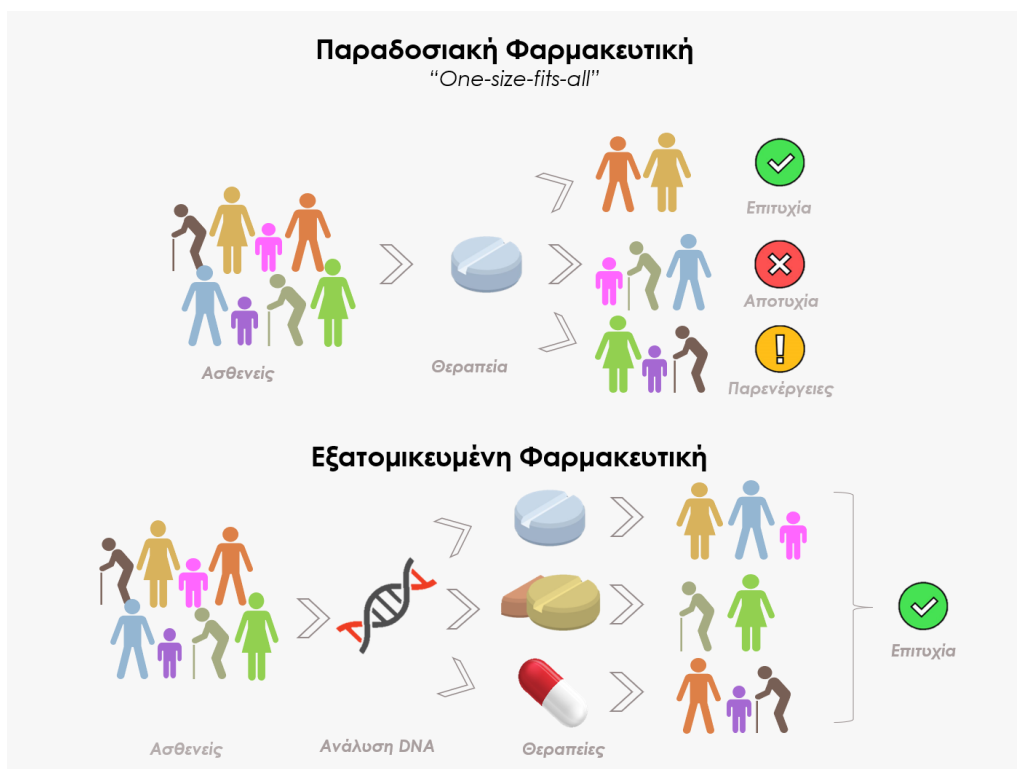
Η ορθή επιλογή φαρμάκου αποτελεί αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για τη θεραπεία του ασθενή. Εν τέλει, συμπεραίνεται ότι ο παράγοντας-κλειδί εντοπίζεται στη δοσολογία αλλά και στη διανομή του φαρμάκου. Η πλειοψηφία των ανθρώπων αναγκάζεται, εξαιτίας της μη ευελιξίας των συμβατικών φαρμακευτικών δόσεων και μην έχοντας άλλη εναλλακτική λύση, να πραγματοποιήσει τη δικιά της αυτοσχέδια «εξατομικευμένη θεραπεία».

Κατά κύριο λόγο, τροποποιούν τα στερεά εμπορικά φάρμακα (χάπια, δισκία) κόβοντας τα με διάφορους τρόπους σε ευνοϊκότερες ποσότητες για τους ίδιους. Αυτή η πρακτική φέρει μεγάλη αβεβαιότητα για το περιεχόμενο της δραστικής ουσίας που περιλαμβάνεται σε κάθε κομμάτι. Διαιρώντας τα εμπορικά φάρμακα είναι δυνατόν να επηρεαστεί η κινητική απελευθέρωσης αλλά και η σταθερότητα της επίστρωσης τους οδηγώντας σε πρόωρη απελευθέρωση φαρμάκου και γενικά σε απόκλιση από την προσχεδιασμένη δράση.[14] Ακόμα και οι ειδικοί δεν κατάφεραν να τα χωρίσουν με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτύχουν σταθερότητα στην επιθυμητή ποσότητα, καθώς εμφανιζόντουσαν συνεχώς παραλλαγές σε αυτή.[15] Πιο ευέλικτα για τέτοιου είδους εξατομικευμένες πρακτικές παρουσιάζονται τα υγρά φαρμακευτικά σκευάσματα (σιρόπια) μέσω υπολογισμού του όγκου της απαιτούμενης δόσης με την βοήθεια των αντίστοιχων εργαλείων, κάνοντας την θεώρηση ότι το εν λόγω ρευστό είναι ομοιογενές.[16] Τελικά όμως ούτε αυτή η μέθοδος αποδεικνύεται αποδεκτή, διότι εμφανίζονται εξίσου αβεβαιότητες στη διαδικασία μέτρησης και ανακρίβειες στην τελική ποσότητα (σφάλματα στις σταγόνες, στο σχήμα των κουταλιών, των συρίγγων και των δοσομετρητών). Επίσης, όλες αυτές οι τεχνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω απαιτούν και την επιδεξιότητα και την εξειδίκευση του ασθενή ή του ατόμου που τον φροντίζει στην ακρίβεια της δοσομέτρησης, η οποία όπως είναι αναμενόμενο απουσιάζει τις περισσότερες φορές.[17]

1.2.4 Ευπαθείς ομάδες

Άμεση ανάγκη για εγκεκριμένη και ορθή εξατομικευμένη θεραπεία χρήζουν οι ευπαθείς ομάδες, όπως τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς που πάσχουν από πολυφαρμακία, οι οποίες είναι πιο ευαίσθητες σε κάθε είδος φαρμακευτικής αγωγής. Μεγαλύτερη δυσκολία στην εφαρμογή της εν λόγω θεραπείας αντιμετωπίζουν οι δύο τελευταίες ομάδες, λόγω αυξημένης πολυπλοκότητας που προκαλείται από την πληθώρα ασθενειών που δύναται να νοσούν και την έντονη αλληλεπίδραση των διαφόρων φαρμάκων που λαμβάνουν και τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών και αποτυχίας της θεραπείας. Υπάρχουν περιπτώσεις που ασθενείς άνω των 65 ετών χρειάζεται να παίρνουν από 13 έως 28 φαρμακευτικές αγωγές.[18] Με την εξατομικευμένη θεραπεία, όπως θα αναφερθεί και παρακάτω, θα γίνει εφικτή η σύμπτυξη διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών σε ένα μόνο χάπι, αυξάνοντας έτσι τον λόγο αποτελεσματικότητας προς τοξικότητας και την συμβατότητα ενώ παράλληλα μειώνονται οι πιθανές έως πρότινος επιπλοκές. Εξίσου σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί η ελευθερία στην επιλογή διαφόρων παραμέτρων των φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως το σχήμα, η γεύση, τα χρώματα. Η πρώτη επιτελεί σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη της δυσφαγίας, ενός φαινομένου αρκετά σύνθητες σε αυτές τις ομάδες ενώ οι υπόλοιπες αφορούν περισσότερο τα παιδιά, μετατρέποντας τη φαρμακευτική αγωγή σε κάτι ελκυστικό και ευχάριστο. Επιπροσθέτως, το πειραματικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται γύρω από τον σχεδιασμό στερεών φαρμακευτικών σκευασμάτων, λήψης δια στόματος, καθώς έχουν κερδίσει την προτίμηση του κοινού έναντι των υπολοίπων λόγω της χρηστικότητας, της ασφαλούς κατανάλωσης και της προσιτής τιμής

πώλησης τους. Η ουτοπική εξατομικευμένη μέθοδος δοσολογίας οφείλει να είναι απλή, ακριβής, φθηνή και κατάλληλη για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. [19]



Σχήμα 1.1: Σύγκριση των δύο προσεγγίσεων φαρμακευτικής αγωγής

1.3 Στόχοι – Πλεονεκτήματα

Ως πανάκεια στα παραπάνω προβλήματα παρουσιάζονται τα εξατομικευμένα φάρμακα, των οποίων ο σχεδιασμός στοχεύει στην πλήρωση τους με την επακριβή δόση δραστικής ουσίας που απαιτείται σε κάθε περίπτωση. Με αυτό το περίπλοκο εγχείρημα ασχολείται η ερευνητική κοινότητα εδώ και αρκετά χρόνια. Συγκεκριμένα, η έρευνα δραστηριοποιείται στην ανάπτυξη κατάλληλων εξειδικευμένων φορέων για την επίτευξη στοχευμένης μεταφοράς των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. Πρωταρχικός στόχος της εξατομικευμένης ιατρικής είναι ο εκσυγχρονισμός της λήψης κλινικών αποφάσεων. Στο αρχικό στάδιο της χορήγησης της φαρμακευτικής θεραπείας, προτείνεται η διάκριση των ασθενών που εμφανίζουν περισσότερες πιθανότητες ίασης από τους υπόλοιπους. Κατά τέτοιο τρόπο, θα μειωθεί δραστικά ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε «τυφλές» θεραπευτικές αγωγές και συνεπώς τα ποσοστά ίασης καθώς και η ποιότητα ζωής θα αυξηθούν.[2] Εξίσου σημαντικό πλεονέκτημα αυτού του είδους φαρμάκων είναι η παραγωγή και απόκτηση τους κατά παραγγελία (*on demand*), ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου. Εφόσον αυτό το μοντέλο προστάζει την κατάργηση της μαζικής παραγωγής, παράλληλα θα καταργηθεί και το απόθεμα φαρμάκων. Λόγω της εξειδίκευσης τους θα συντίθενται επί τόπου τη χρονική στιγμή που υπάρχει ζήτηση και σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του ασθενή, εξαλείφοντας έτσι το ζήτημα της ακεραιότητας και σταθερότητας του φαρμάκου στην πάροδο του χρόνου. Ως επακόλουθο των παραπάνω χαρακτηριστικών θα κατορθώνεται η εξοικονόμηση στις πλεονάζουσες ποσότητες φαρμακευτικών αγωγών. Συνοψίζοντας, μέσω της ορθής αντιστοίχισης των ασθενών με τις κατάλληλες προς αυτούς θεραπείες θα αποφευχθεί η εκτεταμένη σπατάλη φαρμάκων, που θα

απόβαιναν αναποτελεσματικά για ορισμένους ασθενείς.[20] Να σημειωθεί ότι η ρηξικέλευθη αυτή μορφή θεραπείας στοχεύει πέρα από την ίαση των ατόμων και οραματίζεται την ενεργή συμμετοχή και συμβολή της τόσο στην ανάπτυξη μηχανισμών πρόληψης υγιών ατόμων με αυξημένη επικινδυνότητα να νοσήσουν όσο και στη στοχευμένη διάγνωση της ασθένειας ανά περίπτωση. Τα οφέλη αυτής της πρακτικής θα συνεισφέρουν στην έγκαιρη θωράκιση και προφύλαξη του ατόμου, στη καθυστέρηση της εξέλιξης μια νόσου, στη επέκταση του προσδόκιμου ζωής ενός ασθενή τελικού σταδίου και σε μερικές περιπτώσεις και στη μέχρι πρότινος αδύνατη θεραπεία.[9]

2. Τριδιάστατη Εκτύπωση (3D Printing)

2.1 Εισαγωγή

Η ανακάλυψη της 3D εκτύπωσης πραγματοποιήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1980 με την έλευση του πρώτου τριδιάστατου εκτυπωτή από τον Charles W. Hull. Έκτοτε η τεχνολογία αυτή μελετήθηκε εκτενώς και γνώρισε ραγδαία εξέλιξη· πλέον έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές εκτύπωσης και εκτυπωτές για σχεδόν όλων των ειδών τις εφαρμογές, οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω. Γενικότερα, η αρχή της μεθόδου του συνόλου των τεχνολογιών εκτύπωσης στηρίζεται στην «αποδόμηση» της αρχιτεκτονικής ενός ψηφιακού σχεδίου σε επάλληλες στρώσεις και στη διαδοχική εναπόθεση και συγκόλληση αυτών προς τη σύνθεση ενός απτού αντικειμένου. Η διαδικασία αυτή αποτελεί μια αυτοματοποιημένη παραγωγική διαδικασία, καθοδηγούμενη από ένα εξειδικευμένο λογισμικό, το οποίο μετατρέπει τα ψηφιακά δεδομένα σε τριδιάστατες δομές.[21]

Αρκετές φορές ο όρος «τριδιάστατη εκτύπωση» απαντάται και με τους όρους «ταχεία πρωτοτυποποίηση» και πιο συχνά με τον επίσημο όρο «προσθετική κατασκευή». Αξίζει να τονιστεί ότι και οι τρεις όροι που αναφέρθηκαν περιγράφουν την ίδια τεχνική και προέκυψαν με την πάροδο του χρόνου παράλληλα με τη κατανόηση της συγκεκριμένης τεχνολογίας, σε μια προσπάθεια επικαιροποίησης και εξειδίκευσης του ορισμού της.

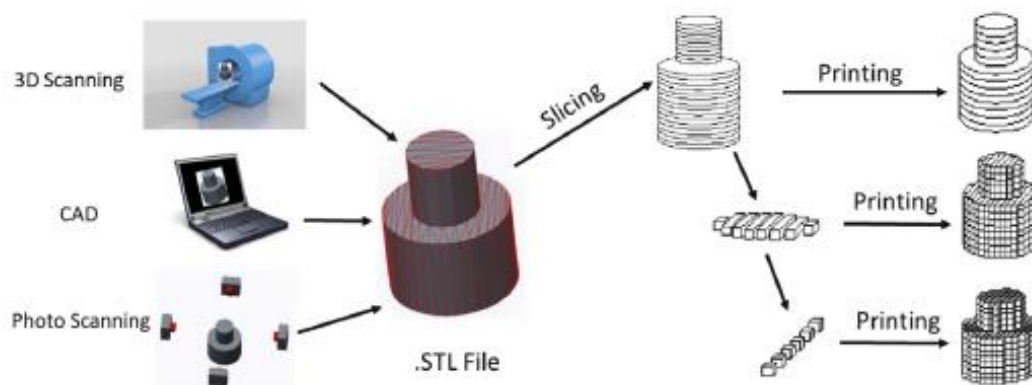
2.1.1 Ταχεία πρωτοτυποποίηση (Rapid Prototyping)

Η ανάπτυξη αυτής της νεωτεριστικής τεχνολογίας παρακινήθηκε από τη μελέτη των προτερημάτων μιας προγενέστερης μεθόδου, της «ταχείας πρωτοτυποποίησης» (rapid prototyping), κατά την οποία επιτυγχάνεται η κατασκευή φυσικών αντικειμένων σύμφωνα με τις υποδείξεις ενός ψηφιακού σχεδίου (Computer Aided Design-CAD). Εννοιολογικά, η παραπάνω μέθοδος μοιάζει αρκετά με την 3D εκτύπωση, με τη μόνη διαφορά ότι στην πράξη η τελευταία αποτελεί το εκτελεστικό όργανο αυτής.

Γενικότερα, η «ταχεία πρωτοτυποποίηση» βρήκε μεγάλη εφαρμογή στον τομέα «Έρευνας και Ανάπτυξης». Στόχος της ήταν η παραγωγή καινοτόμων προϊόντων αλλά και πιστών αντιγράφων υφιστάμενων αντικειμένων. Λόγω της αυξημένης ταχύτητας και του μειωμένου κόστους, που διακρίνει την εν λόγω διεργασία, είναι εφικτός ο έλεγχος της βιωσιμότητας και συμβατότητας καινούργιων εξελιγμένων δομών, δίχως διογκωμένες επιβαρύνσεις, σε όρους χρόνου και κόστους. Επιπλέον, προσομοιώνοντας ήδη υπάρχοντα αγαθά δίνεται η δυνατότητα βελτιστοποίησης τους και η εκμετάλλευσή τους ως εκπαιδευτικά μοντέλα. Ως διδακτικά εργαλεία συντελούν σε μια πιο ολοκληρωμένη αλληλεπίδραση του μαθητευόμενου με τα υπό μελέτη αντικείμενα και σε αμεσότερη κατανόηση της δομής, της λειτουργίας και των μηχανισμών τους συγκριτικά με ένα δισδιάστατο σχέδιο ή μια εικόνα, γεγονός που αποδεικνύεται ιδιαίτερος χρήσιμο στον τομέα της Μηχανικής και της Ιατρικής. Επιπροσθέτως, η σύνθεση πιστών αντιγράφων συμβάλει στη μεταχείριση και στη βελτιωμένη αντίληψη δομών που δεν επιδέχονταν επεξεργασία είτε λόγω της αδυναμίας απόκτησής τους με μη καταστρεπτική μέθοδο είτε λόγω της μοναδικότητάς τους.

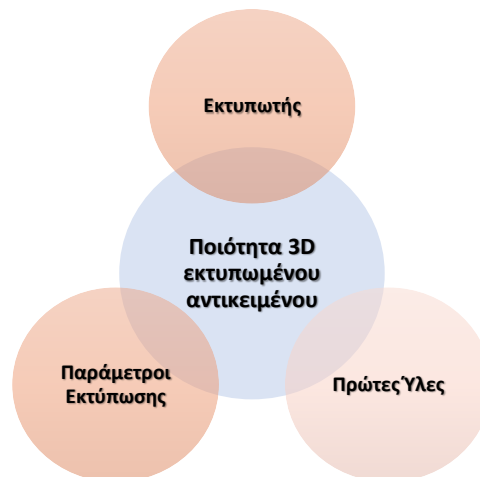
2.2 Τα στάδια της εκτυπωτικής διαδικασίας

Αναλυτικότερα, η παραγωγική διαδικασία ακολουθεί τα εξής βήματα. Αρχικά, υπάρχουν δύο διαδικασίες για την απόκτηση του σχεδίου προς εκτύπωση. Η πρώτη εστιάζει στη χρήση ενός σχεδιαστικού λογισμικού (CAD) μέσω του οποίου ο χειριστής ρυθμίζει αυτοβούλως και επακριβώς τη δομή του αντικειμένου, με τη βοήθεια πληθώρας εργαλείων ψηφιακής μοντελοποίησης. Στην περίπτωση που δεν επιθυμείται η καθολική σχεδίαση ενός πρωτότυπου αντικειμένου αλλά η αντιγραφή ενός υπάρχοντος εφαρμόζεται η σάρωση του με ένα εξειδικευμένο εργαλείο, έναν τρισδιάστατο σαρωτή (3D Scanner). Μέσω αυτού γίνεται εφικτή η ψηφιακή αποτύπωση οποιουδήποτε φυσικού αντικειμένου, μέσω συλλογής δεδομένων για τη γεωμετρία και τα εξωτερικά χαρακτηριστικά του. Ύστερα από την ολοκληρωμένη σχεδίαση της δομής προς εκτύπωση, το προκύπτον αρχείο μορφοποιείται σε αρχείο τύπου .STL (standard tessellation language), το οποίο επιτελεί ρόλο διακομιστή των σχεδιαστικών πληροφοριών στο λογισμικό του εκτυπωτή. Εν ολίγοις, η γεωμετρία του ψηφιακού σχεδίου μεταφράζεται σε πλέγμα επαναλαμβανόμενων πολυγώνων (συνήθως τριγώνων) ποικίλων διαστάσεων και πλέον το αρχείο περιέχει πληροφορίες σχετικές με τις καρτεσιανές συντεταγμένες και τα μοναδιαία διανύσματα των πολυγώνων. Έπειτα, το αρχείο .STL φορτώνεται στο λογισμικό προσομοίωσης της εκτυπωτικής διεργασίας ώστε να μετατραπεί σε αρχείο G-Κώδικα (G-code). Μέσω αυτής της μετάφρασης γίνεται «ψηφιακός τεμαχισμός» (slicing) και μετατρέπονται οι σχεδιαστικές παράμετροι σε εντολές που αναγνωρίζει ο εκτυπωτής. Στο στάδιο αυτό υπολογίζεται ο αριθμός των τριγώνων που απαρτίζουν το σχέδιο και ορίζονται οι επιθυμητές ρυθμίσεις εκτύπωσης.[22]



Σχήμα 2.1: Τα στάδια της διεργασίας τρισδιάστατης εκτύπωσης [23]

Γενικότερα, η εμφάνιση και η ποιότητα του παραγόμενου αντικειμένου εξαρτάται τόσο από τα χαρακτηριστικά του εκτυπωτή όσο και από τα υλικά κατασκευής και τις παραμέτρους εκτύπωσης. Η επιλογή ενός αξιόπιστου και ικανοποιητικής ακρίβειας εκτυπωτή σε συνδυασμό με τις ταιριαστές πρώτες ύλες, για την εκάστοτε εφαρμογή, και την σωστή επιλογή των ρυθμιζόμενων μεταβλητών εκτύπωσης αποτελούν τα στοιχεία κλειδιά για την παραγωγή του βέλτιστου φυσικού αντικειμένου.



Σχήμα 2.2: Τα βασικά στοιχεία που καθορίζουν την απόδοση της 3D εκτύπωσης

2.3 Τεχνικές 3D εκτύπωσης

Στον κλάδο της προσθετικής κατασκευής στεγάζεται πλήθος τεχνικών εκτύπωσης, εκ των οποίων μόνο οι παρακάτω είναι αναγνωρισμένες από τους παγκόσμιους οργανισμούς τυποποίησης ASTM και ISO (ISO/ASTM52900-15) [24] :

- Τεχνικές Vat photopolymerization
- Τεχνικές Material Extrusion
- Τεχνικές Powder Bed Fusion
- Τεχνικές Material Jetting
- Τεχνικές Sheet Lamination
- Τεχνικές Directed Energy Deposition

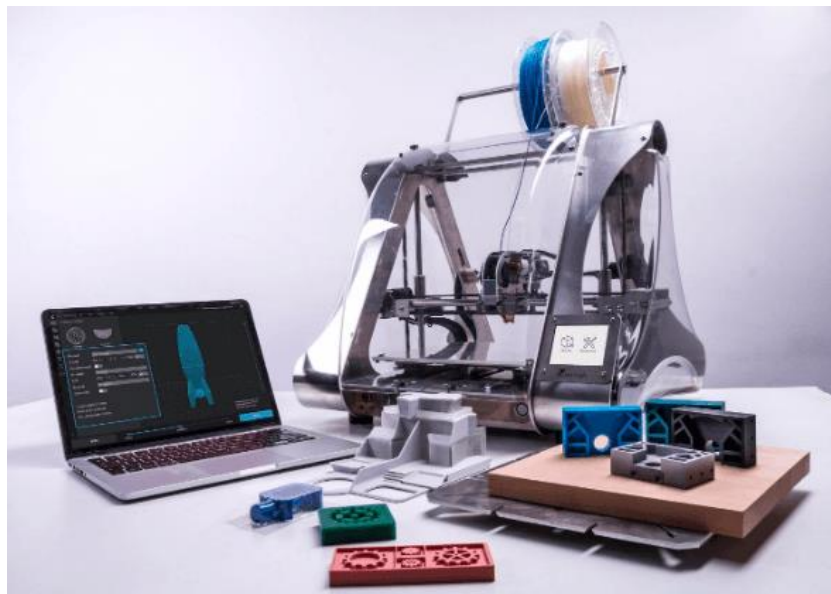
Πίνακας 2.1: Χαρακτηριστικά των τεχνικών προσθετικής κατασκευής σύμφωνα με τα πρότυπα ASTM [6, 25, 26]

Μέθοδοι Τρισδιάστατης Εκτύπωσης	Υλικά κατασκευής	Μηχανισμός στερεοποίησης	Κόστος παραγωγής	Ακρίβεια	Χαρακτηριστικά παραδείγματα
Vat photopolymerization	Φωτοπολυμερή, ακρυλικά, εποξεικά πολυμερή	Φωτοπολυμερισμός ρητίνης μέσω laser	€€	+++	Stereolithography (SLA) Digital Light Projection (DLP)
Material extrusion	Πολυμερή (PLA, ABS, PC), μέταλλα, σύνθετα υλικά	Θέρμανση έως τη θερμοκρασία τήξεως / υαλώδους μετάπτωσης	€	+	Fused Filament Fabrication (FFF)
Material jetting	Ακρυλικά πολυμερή, κεραμικά	Σύντηξη σταγόνων μέσω θέρμανσης ή υπεριώδους ακτινοβολίας	€€	+++	Material Jetting (MJ) Drop on Demand (DOD)
Powder bed fusion	Μέταλλα, πλαστικά, κεραμικά, πολυμερή (PCL, HA)	Δέσμη laser ή ηλεκτρονίων	€€€	++	Selective Laser Sintering (SLS) Electron Beam Melting (EBM)
Binder jetting	Γύψος, άμμος, μέταλλα	Συνδετικά μέσα	€	+	Powder bed inkjet
Sheet lamination	Χαρτί, πολυμερή, κεραμικά	Θέρμανση και πίεση	€	+	Laminated Object Manufacturing (LOM)
Directed energy deposition	Μέταλλα	Δέσμη laser ή ηλεκτρονίων	€€€	+++	Laser Engineering Net Shapes (LENS)

Η ταξινόμηση των παραπάνω τεχνικών πραγματοποιείται με βάση τον τρόπο εναπόθεσης και συνένωσης των στρώσεων του υλικού. Στη συνέχεια, αναφέρονται συνοπτικά οι σημαντικότερες τεχνικές 3D εκτύπωσης. Η μέθοδος Vat Photopolymerisation βασίζεται στη στερεοποίηση στρώσεων ρευστών ρητινών μέσω φωτοπολυμερισμού, δηλαδή μέσω αντίδρασης υπό την επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας. Στην κατηγορία αυτή ανήκει και η μέθοδος «στερεολιθογραφία», η οποία χρονολογείται ως η πιο παλιά· καθώς με αυτή άρχισε να πειραματίζεται ο εφευρέτης της τεχνολογίας πριν την δημιουργία του πρώτου εκτυπωτή. Στη μέθοδο Material Extrusion το υλικό, που συνήθως βρίσκεται σε μορφή νήματος, διοχετεύεται σε θερμαινόμενο ακροφύσιο εντός του οποίου ρευστοποιείται και στη συνέχεια εξωθείται σε στρώσεις πάνω σε μια πλατφόρμα. Τέλος, η μέθοδος Powder Bed Fusion εκμεταλλεύεται μια δέσμη laser ή μια δέσμη ηλεκτρονίων για τη διασύνδεση και την επιστροφή του υλικού, το οποίο βρίσκεται σε μορφή σκόνης. [27]

2.4 Fused Filament Fabrication (FFF)

Μία από τις δημοφιλέστερες τεχνικές εκτύπωσης είναι η ελεγχόμενη εναπόθεση νημάτων υλικού (Fused Filament Fabrication), γνωστή και ως ελεγχόμενη εναπόθεση υλικού (Fused Deposition Modeling). Ο Scott Crump, συνιδρυτής της εταιρείας Stratasys, είναι ο κάτοχος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας αυτής της μεθόδου. Δίχως να αποτελεί εξαίρεση, η αναφερόμενη ακολουθεί την ίδια αρχή με τις υπόλοιπες τεχνικές προσθετικής κατασκευής. Όπως παρατέθηκε και παραπάνω, νήμα του υλικού περιτυλιγμένο σε ένα καρούλι εισάγεται στον εκτυπωτή και προωθείται μέσω γραναζιών στη θερμαινόμενη μεταλλική κεφαλή εκτύπωσης. Η θερμοκρασία ρυθμίζεται λίγο υψηλότερα από το σημείο τήξης ή το σημείο υαλώδους μετάπτωσης ώστε να «ρευστοποιηθεί» το υλικό και να εξέλθει σε μορφή νήματος από το ακροφύσιο. Η πρώτη στρώση αρχίζει να εναποτίθεται πάνω στην πλατφόρμα εκτύπωσης, ακολουθώντας ένα προκαθορισμένο μονοπάτι που έχει οριστεί από τον «G-Κώδικα», δηλαδή τη γλώσσα προγραμματισμού που αντιλαμβάνεται ο εκτυπωτής. Κατά την ολοκλήρωση της τοποθέτησης της πρώτης στρώσης η πλατφόρμα κατεβαίνει χαμηλότερα και ακολουθεί η έγχυση της επόμενης στρώσης. Συνεπώς οι κινήσεις της κεφαλής και της πλατφόρμας εκτύπωσης ακολουθούν οριζόντιο και κάθετο προσανατολισμό, αντίστοιχα. Οι διαδοχικοί κύκλοι επανάληψης της παραπάνω διαδικασίας τερματίζουν με την εναπόθεση και της τελευταίας στρώσης. [28]



Σχήμα 2.3: Εκτυπωτής FFF της εταιρείας Zmorph [29]

2.4.1 Παράμετροι και συνθήκες εκτύπωσης

Για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, δίνεται η δυνατότητα μέσω του λογισμικού της εκτύπωσης να ρυθμίζονται οι σημαντικότερες μεταβλητές της διαδικασίας: ο προσανατολισμός του αντικειμένου στην πλατφόρμα εκτύπωσης, η ποσότητα του υλικού που εξωθείται, η πυκνότητα πλήρωσης (ποσοστό πλήρωσης), το πάχος στρώσεων, το γεωμετρικό μοτίβο, η θερμοκρασία και η ταχύτητα εκτύπωσης, η λειτουργία του ανεμιστήρα του εκτυπωτή, η θέρμανση της πλατφόρμας εκτύπωσης κ.ά. Η πυκνότητα πλήρωσης σχετίζεται με το πορώδες

του αντικειμένου και καθορίζει κατά πόσο θα γεμίζει με υλικό το προς εκτύπωση αντικείμενο. Οι τιμές του κυμαίνονται από 0 (κενό) -100% (συμπαγές). Το γεωμετρικό μοτίβο πλήρωσης αναφέρεται στον τρόπο που διατάσσεται η κάθε στρώση κατά την εκτύπωση. Ο ρόλος των μοτίβων εντοπίζεται κυρίως στις μηχανικές αντοχές που επιθυμούνται στο εκάστοτε αντικείμενο. Υπάρχει πληθώρα μοτίβων με τα πιο γνωστά να είναι τα εξής : πλέγμα, ευθύγραμμο, τριγωνικό, ομόκεντρο. Η ταχύτητα εκτύπωσης επηρεάζει την εμφάνιση του αντικειμένου, με χαμηλές ταχύτητες να οδηγούν σε υψηλής ανάλυσης προϊόντα ενώ υψηλές ταχύτητες σε προϊόντα με τραχείες και ακανόνιστες επιφάνειες. Η χρήση του ανεμιστήρα επηρεάζει τη μηχανική πρόσφυση των στρώσεων τόσο στη πλατφόρμα όσο και μεταξύ τους μέσω της ψύξης και συνεπώς της κατάλληλης στερεοποίησης για την εναπόθεση της επόμενης στρώσης. Η θέρμανση της πλατφόρμας εκτύπωσης συμβάλει στην ποιότητα του προϊόντος και το προστατεύει από τυχόν αποκόλληση ή παραμόρφωση. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με τη διάμετρο του ακροφυσίου έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην εκτυπωτική συμπεριφορά, στην ποιότητα και στις ιδιότητες των προϊόντων της εκτύπωσης. Αναφορικά με το ακροφύσιο, η διάμετρος του κυμαίνεται συνήθως από 0.2 –1.0 mm και ανάλογα τα υλικά των οποίων επιθυμείται η εκτύπωση κατασκευάζεται από ορείχαλκο ή ανοξείδωτο ή σκληρυμένο χάλυβα. Αφού καθοριστούν οι παραπάνω παράμετροι, το λογισμικό προσδιορίζει με μεγάλη ακρίβεια το χρόνο εκτύπωσης αλλά και το μήκος του νήματος που θα καταναλωθεί. Το πρόγραμμα προσομοίωσης επιτελεί άκρως σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της εκτύπωσης, καθώς μέσω της αναπαράστασής της κρίνεται εάν το αποτέλεσμα είναι το επιθυμητό και αν όχι αποφασίζονται περαιτέρω τροποποιήσεις. Τελευταίο βήμα αποτελεί η φόρτωση του ολοκληρωμένου αρχείου στον εκτυπωτή και η εκκίνηση της διαδικασίας. Ο εκτυπωτής βρίσκεται σε λειτουργία και αρχίζει η εναπόθεση στρωμάτων υλικού έως ότου ολοκληρωθεί το επιθυμητό προϊόν. Κατά την εξώθηση της κάθε στρώσης πραγματοποιείται άμεση στερεοποίηση της κατά τη ψύξη της ερχόμενη σε επαφή με τον αέρα και σύζευξή της με την αμέσως προηγούμενη. Να σημειωθεί ότι με την χρήση αυτού του αρχείου η διαδικασία αυτή μπορεί να επαναληφθεί πολλαπλές φορές έχοντας παραπλήσιο αποτέλεσμα. [30]

2.4.2 Υλικά εκτύπωσης

Ως πρώτες ύλες χρησιμοποιούνται τα θερμοπλαστικά πολυμερή, όπως το πολυ(γαλακτικό οξύ) (poly(lactic acid), PLA), ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο (acryl-butadiene-styrene, ABS), η πολυβινυλική αλκοόλη (polyvinyl alcohol,PVA), η θερμοπλαστική πολυουρεθάνη (thermoplastic polyurethane, TPU), υψηλής αντοχής πολυστυρένιο (high impact polystyrene, HIPS), η πολυκαπρολακτόνη (polycaprolactone, PCL) κ.ά. Η εφικτή μορφοποίηση τους σε συνδυασμό με την ιξωδοελαστική συμπεριφορά και την πλαστικότητα τους, επιτρέπει την άμεση στερεοποίηση και συνένωση των επιμέρους στρώσεων. Κάθε υλικό απαιτεί ειδικές ρυθμίσεις των παραμέτρων εκτύπωσης για να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές στη λειτουργία του εκτυπωτή με απώτερο σκοπό να αποδοθεί με τον βέλτιστο δυνατό τρόπο. Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που εντοπίζονται είναι η φραγή του ακροφυσίου, η οποία μπορεί να προκληθεί από πληθώρα αιτιών και οδηγεί σε αδυναμία συνέχισης της εκτύπωσης έως ότου πραγματοποιηθεί κάποια διαδικασία αποσυμφόρησής του. Οι ρεολογικές ιδιότητες και τα φαινόμενα μεταφοράς θερμότητας του κάθε υλικού ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την απόδοση της εκτύπωσης, για αυτό απαιτείται εξέταση αυτών πριν την εκκίνηση της εκτύπωσης. [31] Οι έρευνες στον τομέα παραγωγής νημάτων συνεχίζονται ακατάπαυστα με αποτέλεσμα να είναι πλέον διαθέσιμα εξελιγμένα νήματα που απαρτίζονται από σύνθετα υλικά, όπως ξύλο, μέταλλο, τσιμέντο, νάιλον, ίνες γυαλιού και άνθρακα. Με την εκμετάλλευση των παραπάνω υλικών οι εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης διευρύνονται σχεδόν σε όλους τους τομείς της επιστήμης και της καθημερινής ζωής.

2.4.3 Χαρακτηριστικά της FFF : πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Η προσθετική κατασκευή υπόσχεται να καταργήσει περιορισμούς που μέχρι τώρα χαρακτήριζαν τις παραδοσιακές μεθόδους παραγωγής. Τα βασικότερα πλεονεκτήματα της είναι η ευρεία ποικιλία στις δομές που δύναται να αποδώσει και η ευελιξία που παρέχει στην κατασκευή σύνθετων γεωμετριών, οι οποίες μέχρι τώρα ήταν δύσκολο και δαπανηρό να κατασκευαστούν με τις υπάρχουσες τεχνικές. Παρακάτω, θα παρουσιάζεται η μέθοδος FFF, ως η πιο δημοφιλής και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο 3D εκτύπωσης.

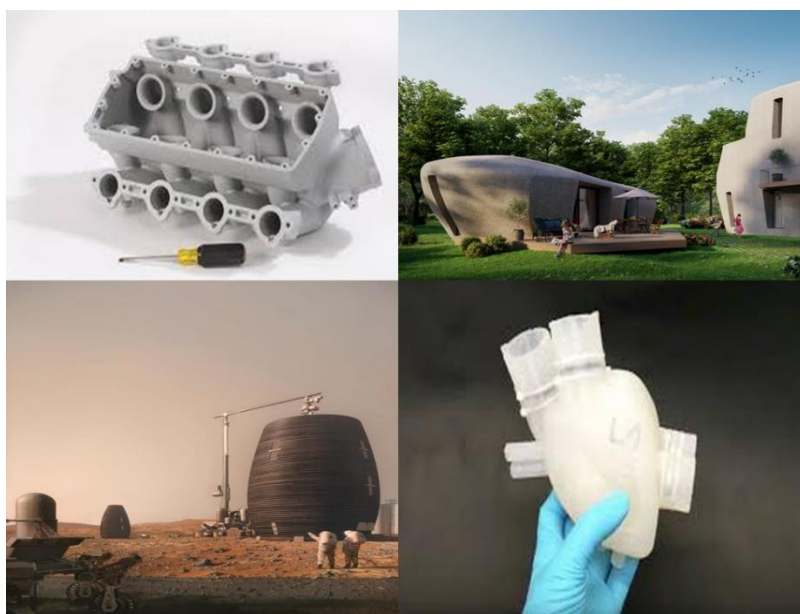
Οι βασικοί λόγοι που η FFF έχει αποκτήσει την περισσότερη αναγνωρισιμότητα είναι η ευκολία απόκτησης και χειρισμού της τεχνολογίας σε συνδυασμό με την προσιτή τιμή της. Πλέον, ο καθένας έχει την δυνατότητα να προμηθευτεί έναν αξιόλογο FFF εκτυπωτή και σε εύλογο χρονικό διάστημα να μάθει να εκτυπώνει απλοποιημένα αντικείμενα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το κυριότερο προτέρημα που χαρακτηρίζει όλες τις τεχνικές «προσθετικής κατασκευής» είναι η ελευθερία που παρουσιάζουν στη σχεδίαση και στη δυνατότητα απόδοσης περίπλοκων γεωμετρικών δομών. Συνεπώς, γίνεται πλέον εφικτή η ανάπτυξη εξατομικευμένων δομών ειδικά προσαρμοσμένων στις ανάγκες και επιθυμίες του ατόμου που αφορούν. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος συνήθως αποτελείται από μία και μοναδική διεργασία, αυτή της εκτύπωσης. Ως εξαίρεση, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται και κάποια διεργασία αποπεράτωσης· κυρίως προς βελτίωση της εξωτερικής τους εμφάνισης. Παραδοσιακές μέθοδοι παραγωγής, αλλά και μερικές προσθετικής κατασκευής, απαιτούν περαιτέρω διεργασίες για την απόκτηση του τελικού προϊόντος, όπως είναι η απομάκρυνση του οργανικού διαλύτη ο οποίος είναι απαραίτητος σε άλλες τεχνικές.[32] Στο παραπάνω πλεονέκτημα συμβάλει και η δυνατότητα ταυτόχρονης λειτουργίας πολλαπλών κεφαλών εκτύπωσης, η οποία επιτρέπει τη σύνθεση ενός προϊόντος που συνδυάζει διαφορετικά υλικά κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εκτύπωσης. Με αυτόν τον τρόπο, τα στάδια της μεθόδου αυτής παραμένουν τα ελάχιστα δυνατά, όπως και το κόστος παραγωγής.[33] Εν γένει, η FFF, εκτός από την ευρεία γκάμα δομών, μπορεί να δημιουργήσει και αντικείμενα κυμαινόμενης μηχανικής αντοχής και πορώδους. Μεταβάλλοντας το ποσοστό και το μοτίβο πλήρωσης ρυθμίζονται οι παραπάνω ιδιότητες του προς εκτύπωση αντικειμένου. [6] Η ανάλυση των εκτυπωμένων αντικειμένων είναι σχετικά ικανοποιητική αλλά δεν θεωρείται υψηλής ευκρίνειας (~50-100 μm). Αρκετές τεχνικές 3D εκτύπωσης προσφέρουν αρκετά μεγαλύτερη ανάλυση, όπως είναι η στερεολιθογραφία (20 μm). [34]

Παρά το γεγονός ότι διατίθεται μεγάλο φάσμα υλικών προς εκμετάλλευση, δυστυχώς αυτή η τεχνική περιορίζεται μόνο στα θερμοπλαστικά υλικά. Προς επίλυση του προβλήματος αυτού, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη προηγμένων νημάτων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, από σύνθετα και ενισχυμένα πολυμερικά υλικά.[28] Γενικότερα, συγκριτικά με άλλες διεργασίες του ίδιου είδους, η FFF υστερεί σε όρους ταχύτητας. Αντισταθμίζοντας αυτό το μειονέκτημα η συνολική διαδικασία δεν θεωρείται υπερβολικά χρονοβόρα, καθώς από την στιγμή που θερμαίνεται το νήμα στην κατάλληλη θερμοκρασία ξεκινάει η διαδικασία, εξοικονομώντας τον χρόνο που οι άλλες διαδικασίες καταναλώνουν για την προετοιμασία της εκτύπωσης (π.χ. επικάλυψη της εκτυπωτικής πλατφόρμας με σκόνη ή ρητίνη πριν την εκτύπωση κάθε στρώσης). Δυστυχώς, για την εκτύπωση ακανόνιστων γεωμετριών απαιτείται η εκτύπωση μιας υποστηρικτικής δομής που προσαρτάται πάνω στην κατασκευή με σκοπό τη σταθεροποίηση του αντικειμένου στην πλατφόρμα εκτύπωσης και αποφυγή ανάπτυξης έντονων ατελειών. Όπως γίνεται αντιληπτό, αυτή η διαδικασία προσαυξάνει τον χρόνο εκτύπωσης και επιβάλλει κάποιου είδους απλή μεταπαρασκευαστική επεξεργασία, η οποία μπορεί να είναι είτε αποκόλληση αυτής της δομής με ή χωρίς κάποιο εργαλείο είτε διάλυση της σε κατάλληλο υγρό· υπό την προϋπόθεση ότι απαρτίζεται από διαφορετικό υλικό από την υπόλοιπη κατασκευή. Γενικά ως διαδικασία δεν διακρίνεται από

μεγάλη σπατάλη υλικού, χρησιμοποιεί μόνο αυτό που είναι αναγκαίο για τη σύνθεση του και παράγει τα λιγότερο δυνατά απόβλητα. Επιπροσθέτως ο FFF εκτυπωτής δημιουργεί αντικείμενα με διαστρωματική εμφάνιση και με αυξημένη επιφανειακή τραχύτητα στον άξονα Z οπότε εάν επιθυμείται ομοιόμορφη επιφάνεια είναι απαραίτητη η διενέργεια διαδικασιών όπως λείανσης με γυαλόχαρτο ή αμμοβολής αλλά και σε μερικές περιπτώσεις κατεργασία με οργανικούς διαλύτες, ρητίνες ή επικαλυπτικά υλικά. [6, 33]

2.5 Εφαρμογές

Πλέον, η 3D εκτύπωση έχει ενταχθεί και εφαρμοστεί σε αμέτρητους κλάδους παραγωγής. Στον τομέα της αεροναυπηγικής και αεροδιαστημικής έχει φανεί χρήσιμη για την κατασκευή εξαρτημάτων για αεροπλάνα και διαστημόπλοια με καλύτερες μηχανικές ιδιότητες και χαμηλότερο κόστος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Εθνική Υπηρεσία Αεροναυπηγικής και Διαστήματος (NASA), αποδεικνύοντας την πίστη της στην τεχνολογία, στοχεύει τόσο στην ανάπτυξη ενός 3D εκτυπωτή που θα λειτουργεί σε συνθήκες μηδενικής βαρύτητας όσο και στην δημιουργία οικισμών μέσω αυτής στον πλανήτη Άρη. [35] Στην αυτοκίνηση ήδη πολλές αυτοκινητοβιομηχανίες συνεργάζονται με εταιρείες 3D εκτύπωσης για την κατασκευή τόσο εξαρτημάτων όσο και ολόκληρου λειτουργικού αυτοκινήτου.[36] Στην Ιατρική από το 2014 ξεκίνησε η εκμετάλλευση τέτοιου είδους εκτυπωτών και μέχρι σήμερα έχει επιτευχθεί η παραγωγή εμφυτευμάτων, προσθετικών μελών, τεχνητών οργάνων και λειτουργικών φαρμάκων κ.ά. [37] Στην αρχιτεκτονική έχουν κατορθωθεί ανάλογες πρόοδοι, καθώς έχουν ήδη κατασκευαστεί κτίρια με χρήση 3D εκτυπωτή που εκμεταλλεύεται υλικά με βάση το τσιμέντο, χωρίς όμως να είναι διαθέσιμα για χρήση από το κοινό. Στα πλαίσια του έργου «Milestone» επιχειρείται η κατασκευή 5 κατοικήσιμων σπιτιών στο Αϊντχόβεν της Ολλανδίας.[38]



Σχήμα 2.3: Παραδείγματα εφαρμογών της 3D εκτύπωσης [35, 38-40]

3. Εξατομικευμένη Ιατρική μέσω 3D εκτύπωσης

3.1 Εισαγωγή

Μια ελπιδοφόρα τεχνολογία που ενδέχεται να πληροί τις απαραίτητες προδιαγραφές για την ανάπτυξη εξατομικευμένων φορέων φαρμάκων είναι αυτή της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D Printing). Με τη βοήθεια αυτού του απλού και οικονομικού εργαλείου, έχει γίνει εδώ και καιρό εφικτή η κατασκευή προσθετικών μελών και μοσχευμάτων, σχεδιασμένα επακριβώς για τον οργανισμό και τις ιδιαιτερότητες του ασθενή. Προσφάτως η πρακτική αυτή άρχισε να επεκτείνεται και στην ανάπτυξη φαρμακευτικών φορέων, φορτωμένων με ποικίλες ποσότητες δραστικής ουσίας κατά παραγγελία.[28]

Σημαντικά γεγονότα που συνέβαλαν στην εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής στο συγκεκριμένο κλάδο ήταν:

- η έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (US FDA) και η επιτυχή εισαγωγή στη παγκόσμια αγορά του πρώτου 3D εκτυπωμένου χαπιού, του Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals), το οποίο προοριζόταν για τη θεραπεία της επιληψίας.[41]
- η κατασκευή του πρώτου μοριακού 3D εκτυπωτή, από το Howard Hughes Medical Institute (Chicago Illinois,2015) με τον οποίο γίνεται εφικτή η σύνθεση ευρείας ποικιλίας μικρών οργανικών μορίων, τα οποία λειτουργούν ως φαρμακευτικές ουσίες.[42]

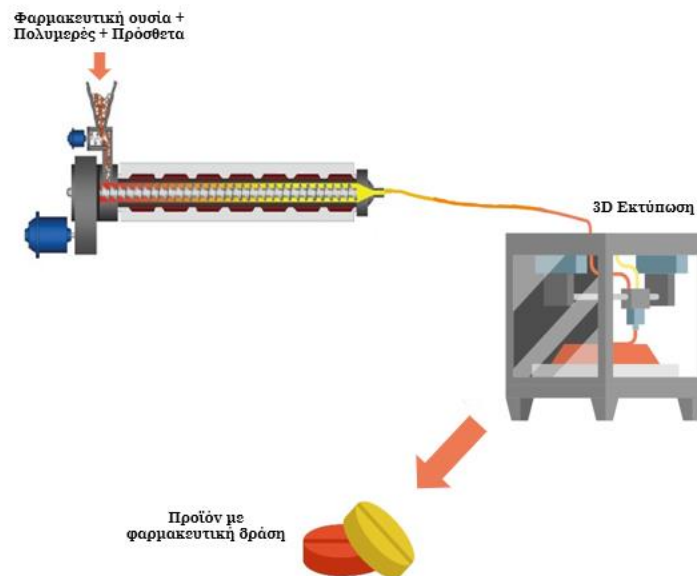
Τα παραπάνω αξιοθαύμαστα κατορθώματα πυροδότησαν τη διεύρυνση της έρευνας και την περαιτέρω ανακάλυψη των δυνατοτήτων της επιστήμης αυτής. Παρόλα αυτά, η εφαρμογή της 3D εκτύπωσης στο φαρμακευτικό τομέα βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο. Για την εδραίωση και αναγνώρισή της ως τεχνική κατάλληλη για φαρμακευτικές εφαρμογές απαιτείται κατά κύριο λόγο η ανάπτυξη εξειδικευμένου εξοπλισμού για την εν λόγω εφαρμογή.[43]

3.2 Μέθοδοι παραγωγής φαρμακευτικών φορέων μέσω 3D εκτύπωσης

Η αιτία που η τεχνολογία αυτή έχει κερδίσει έδαφος στον συγκεκριμένο τομέα στηρίζεται σε δύο θεμελιώδη πλεονεκτήματα της : στην ευχέρεια κατασκευής λεπτομερών δομών και στη δυνατότητα παραγωγής τους κατά παραγγελία (*on demand*). Υπάρχει πλέον ευελιξία στην επιλογή της ποσότητας δραστικής ουσίας που εμπεριέχεται σε ένα φάρμακο, ακόμα και αν αυτή είναι απειροελάχιστη, ώστε να ταιριάζει με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Ο βασικός μηχανισμός με τον οποίο γίνεται εφικτό αυτό, είναι μέσω φόρτωσης της δραστικής ουσίας στο υλικό προς εκτύπωση.

3.2.1 Οι δημοφιλέστερες τεχνικές

Στην FFF διαδικασία, αυτό πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο με 2 τρόπους εφαρμογής. Ο πιο διαδεδομένος ακολουθεί τα εξής βήματα: το πολυμερές υλικό μαζί με τη φαρμακευτική ουσία και συχνά άλλα πρόσθετα βελτιωτικά αναμειγνύονται και λειοτριβούνται έως ότου προκύψει μια ομοιογενής σκόνη. Στη συνέχεια, το εν λόγω μείγμα τοποθετείται εντός ενός εξωθητήρα (hot-melt extruder, HME), όπου υπό ελεγχόμενες συνθήκες θέρμανσης, ελαφρώς χαμηλότερη θερμοκρασία από εκείνη του σημείου τήξεως του πολυμερούς, η εισαγόμενη σκόνη που περιέχει όλα τα συστατικά λιώνει και μετατρέπεται σε ένα ρευστοποιημένο μείγμα. Τέλος, αυτό εξωθείται στην έξοδο υπό τη μορφή νήματος, το οποίο εμπεριέχει τη φαρμακευτική ουσία. Η τεχνική αυτή είναι ήδη ευρέως χρησιμοποιούμενη και πιστοποιημένη για την ανάπτυξη φαρμάκων, καθώς μέχρι τώρα συνέβαλε στην παραγωγή αποδοτικών συσκευασμάτων με δυσδιάλυτες φαρμακευτικές ουσίες. [31] Μέσω πειραμάτων προσδιορίζεται η δόση που φέρει συγκεκριμένη ποσότητα νήματος και επιλέγεται ο κατάλληλος όγκος προς εκτύπωση που θα οδηγήσει στην παραγωγή του προϊόντος με την επιθυμητή περιεκτικότητα φαρμάκου. Ο δεύτερος μηχανισμός που υπάγεται σε αυτή τη κατηγορία είναι η εμπότιση των νημάτων σε οργανικό διάλυμα που εμπεριέχει διαλυμένη την επιθυμητή φαρμακευτική ουσία. Κατά τη διεργασία αυτή, το νήμα παραμένει για αρκετό χρονικό διάστημα βυθισμένο εντός του διαλύματος, με αποτέλεσμα να λαμβάνει χώρα παθητική διάχυση και η ουσία να ενσωματώνεται στο νήμα. [30]



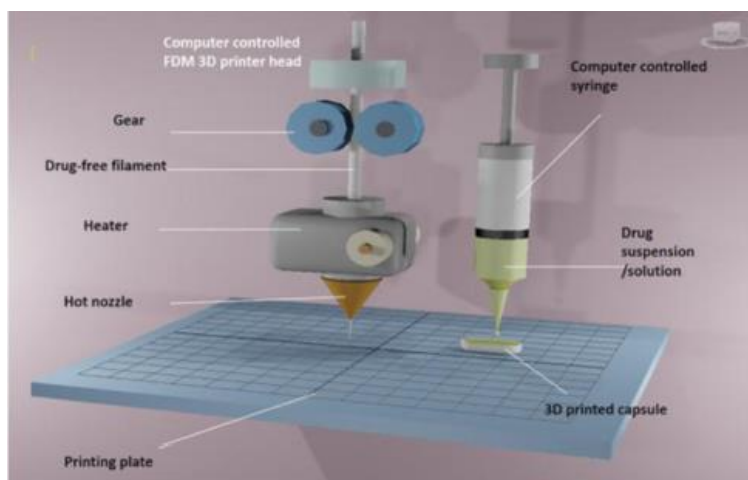
Σχήμα 3.1: Παραγωγή νημάτων με φαρμακευτική ουσία με τη μέθοδο HME

Όσο ελκυστικές και απλές παρουσιάζονται αυτές οι μέθοδοι, δεν παύουν να εμφανίζουν μερικά εμπόδια όταν συνδυάζονται με την FFF εκτύπωση. Πρώτον, περιορίζονται μόνο σε ουσίες οι οποίες δεν είναι θερμοευαίσθητες. Καθώς κατά την διαδικασία της εκτύπωσης συνήθως απαιτούνται υψηλές θερμοκρασίες (180 °C – 210 °C), οι οποίες μπορεί να ξεπερνούν το σημείο τήξεως της ουσίας και να πραγματοποιείται η διάσπασή της και να παύει πλέον να παρουσιάζει θεραπευτική δράση. Δεύτερον, η διαθεσιμότητα βιοσυμβατών νημάτων κατάλληλα για αυτή την διαδικασία εκτύπωση παραμένει περιορισμένη. Τέλος, πρόβλημα που πλήττει

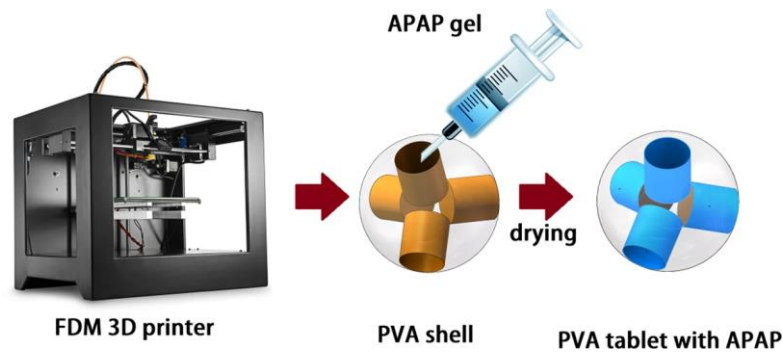
αποκλειστικά το δεύτερο μηχανισμό αποτελεί η αδυναμία στη φόρτωση επαρκούς δόσης φαρμακευτικής ουσίας και περιορισμό αυτής μόνο σε μικρές ποσότητες. Σύμφωνα με τον Goyanes A.[44] και με τον Skowrya J.[45] η τεχνική αυτή αποδίδει προϊόντα με χαμηλά ποσοστά φαρμακευτικής δόσης, τα οποία δεν ξεπερνούν το 2% ενσωμάτωσης στο νήμα. Συνεπώς, περισσότερο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη μέθοδο HME, που χαρακτηρίζεται πιο ωφέλιμη. Ως επακόλουθο αυτού, αδιάκοπες προσπάθειες επιχειρούνται για την υπερπήδηση των προβλημάτων που αυτή εμφανίζει. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η παραγωγή αποτελεσματικών 3D εκτυπωμένων χαπιών με θερμοευαίσθητο φάρμακο.[46] Στο κατόρθωμα αυτό στοιχείο-κλειδί αποτέλεσε η χρήση βελτιωτικών, τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της θερμοκρασίας της εκτύπωσης.

3.2.2 Εναλλακτικές τεχνικές

Μια άλλη μέθοδος, λιγότερο γνωστή και εφαρμόσιμη, με την οποία επιτυγχάνεται εξίσου η παραγωγή εξειδικευμένων φαρμακευτικών φορέων, είναι η τοποθέτηση των τελευταίων εντός των φορέων κατά τη διάρκεια ή με το πέρας της εκτύπωσης. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, η δραστική συνήθως εισάγεται ούσα σε μορφή υδρογέλης με τη χρήση μιας σύριγγας, η οποία συνήθως προσαρτάται στη θέση του εκτυπωτή για το δεύτερο ακροφύσιο, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.2.[47] Η χρονική στιγμή που γίνεται η έγχυση ρυθμίζεται από το ειδικό λογισμικό του εκτυπωτή και από τον G-Κώδικα. Η άλλη εναλλακτική είναι η εισαγωγή της μετά την ολοκλήρωση της εκτύπωσης, με παρόμοιο τρόπο με την παραπάνω τεχνική, υπό μορφή υδρογέλης με σύριγγα. [48]



Σχήμα 3.2: Σύστημα 3D εκτύπωσης με την αντικατάσταση του 2ου ακροφυσίου με σύριγγα, μέσω της οποίας εναποτίθεται το φάρμακο στο εκτυπωμένο φορέα [47]



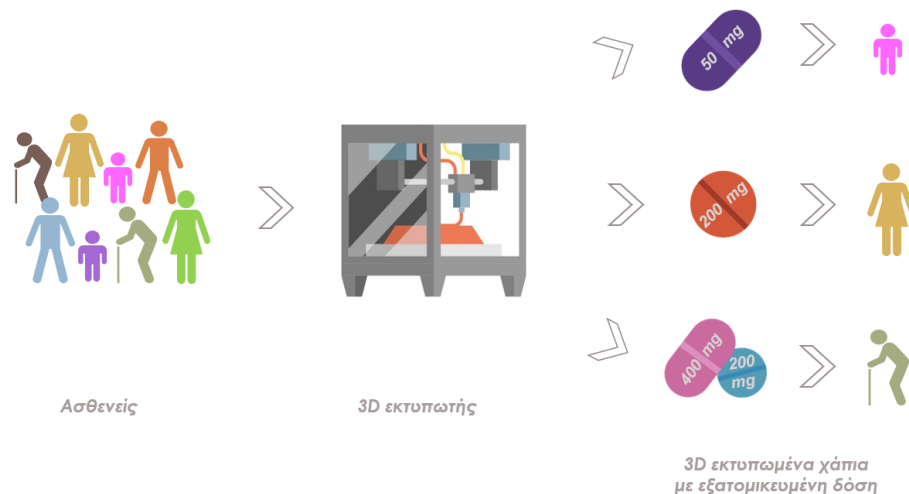
Σχήμα 3.3: Έμμεση φόρτωση του 3D φορέα με φαρμακευτική ουσία [48]

3.3 Τα οφέλη της 3D εκτύπωσης στην εξειδίκευση του φαρμακευτικού κλάδου

Με τη βοήθεια του εργαλείου της 3D εκτύπωσης, η φαρμακοβιομηχανία μπορεί να ξεπεράσει τα μειονεκτήματα που εμφανίζουν οι τεχνικές προκαθορισμένης και μαζικής παραγωγής φαρμάκων. Πλέον, θα κατασκευάζονται, με τους τρόπους που περιγράφηκαν στην προηγούμενη υποενότητα, σε σύντομο χρονικό διάστημα, φαρμακευτικά σκευάσματα με εξειδικευμένη δοσολογία όποτε αυτό είναι αναγκαίο για τον εκάστοτε ασθενή. [28]

3.3.1 Εξατομικευμένη δοσολογία και γεωμετρία

Οι 3D εκτυπωτές είναι εργαλεία που μπορούν εύκολα να ρυθμίσουν την φαρμακευτική δόση που θα εμπεριέχεται εντός ενός φορέα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.4. Μέσω των εκτυπωτικών μεταβλητών, όπως το ποσοστό πλήρωσης, το πάχος στρώσεων, η ογκομετρική παροχή του υλικού, το γεωμετρικό μοτίβο, ελέγχεται με εύκολο και ακριβή τρόπο η ποσότητα που θα ενσωματωθεί στο φορέα. Κατά συνέπεια, γνωρίζοντας την απαιτούμενη δόση για τον κάθε ασθενή, μέσω απλών τροποποιήσεων θα παράγεται μια εξατομικευμένη φαρμακοδομή, αποκλειστικά για αυτόν. Επίσης, η παραπάνω μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και προς κατασκευή φορέων με το κατάλληλο προφίλ αποδέσμευσης για την εκάστοτε δραστική ουσία, προς μεγιστοποίηση του θεραπευτικού της αποτελέσματος. Εκτενέστερη αναφορά στο χαρακτηριστικό αυτό θα γίνει στην Ενότητα 4. [6,48]



Σχήμα 3.4: Εξατομικευμένη παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων με χρήση 3D εκτυπωτή

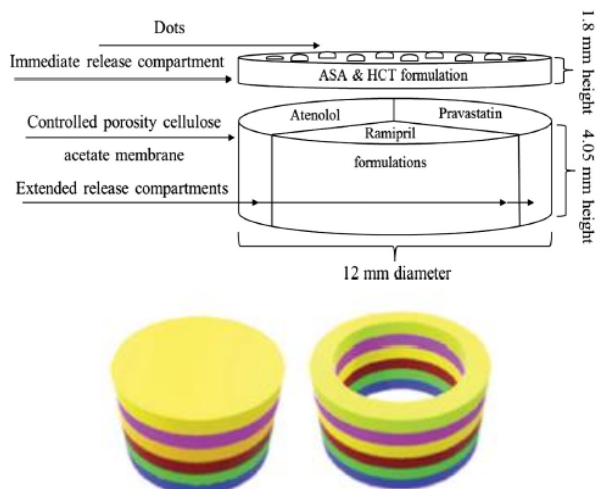
Όπως αναφέρθηκε και στην Υποενότητα 2.4.3, δεδομένης της ελευθερίας στη γεωμετρία και της άμεσης και εύκολης τροποποίησης αυτής, εξάγεται το συμπέρασμα ότι μπορούν να παραχθούν άπειρες μορφές φαρμάκων, όσο δαιδαλώδης και αν είναι τόσο εσωτερικά όσο και εξωτερικά, με όση ποσότητα δραστικής ουσίας επιθυμείται τη κάθε φορά. Η δυνατότητα επιλογής σχήματος, χρώματος, γεύσης από τον ίδιο τον ασθενή, θα μετατρέψει την φαρμακευτική αγωγή σε ελκυστική και ευχάριστη διαδικασία, ιδιαίτερα για τους νεαρούς ασθενείς, ενώ ταυτόχρονα θα απαλείψει το πρόβλημα της δυσφαγίας, που αντιμετωπίζει μεγάλη μερίδα του πληθυσμού.[49]



Σχήμα 3.5: Ποικιλία σχεδίων, μεγεθών, χρωμάτων των 3D εκτυπωμένων χαπιών [49]

3.3.2 Συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών σε ένα χάπι (Multi-pills)

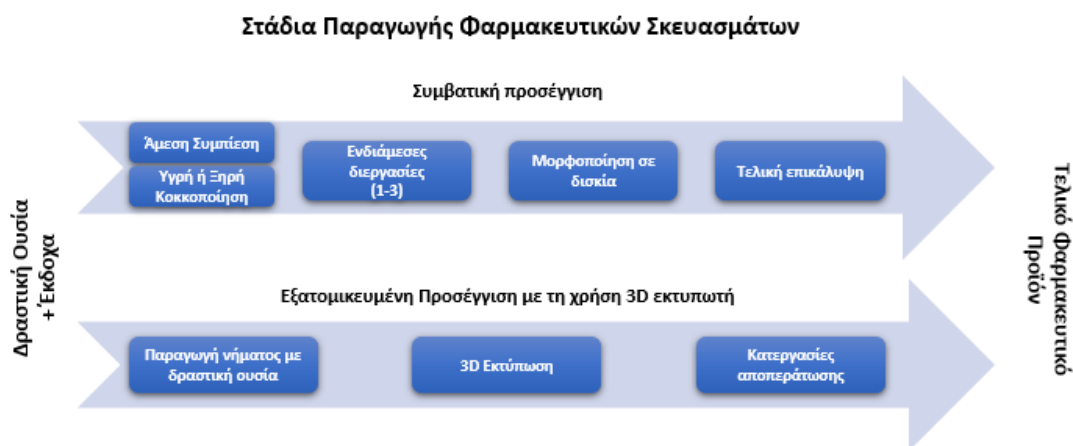
Επιπλέον, καθίσταται δυνατή η σύμπτυξη δύο ή περισσότερων δραστικών ουσιών σε ένα φαρμακευτικό προϊόν, ώστε να ικανοποιούνται οι ανάγκες του ασθενή αποκλειστικά από ένα σκεύασμα. Έρευνες έδειξαν ότι τέτοιου είδους φάρμακα αποδεικνύονται ασφαλέστερα και πρακτικότερα, καθώς βελτιώνουν την απόκριση των ασθενών και εξαλείφουν σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο συχνών παρενεργειών, οφειλόμενων στην ανεξέλεγκτη αλληλεπίδραση των διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών. [50] Ιδιαίτερα, θα επωφεληθούν οι ευπαθείς ομάδες που πάσχουν από πολυφαρμακία, καθώς θα απαλλαγούν από την χρονοβόρα κατάσταση της χορήγησης πολλαπλών φαρμακευτικών αγωγών και θα διακατέχονται από μεγαλύτερο αίσθημα ασφάλειας απλά με τη λήψη ενός φαρμάκου. Η συχνή δόσοληψία εγκυμονεί κινδύνους για τον ασθενή, καθώς όσο αυξάνει ο αριθμός των χορηγήσεων τόσο αυξάνει και η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα του αίματος. Τόσο η συσσώρευση όσο και η διακύμανση της ενδέχεται να προκαλέσουν επιπλοκές στην ποιότητα ζωής του ασθενή, σε περίπτωση που υπερβούν τα επιτρεπτά επίπεδα. Με μειωμένη δόσοληψία, η συγκέντρωση φαρμάκου παραμένει σε σταθερή και εντός το αποδεκτών ορίων, μειώνοντας τις παρενέργειες και προσφέροντας αποτελεσματικότερη θεραπεία. Όπως και προηγουμένως, οι ρυθμίσεις του σχεδιαστικού προγράμματος και του εκτυπωτή προσδίδουν μεγάλη ευελιξία στη δόση των αυτού του είδους των 3D φαρμάκων, καθώς εύκολα μεταβάλλουν τον λόγο των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται προς σύνθεση διαφορετικών περιεκτικότητας, στην περίπτωση των «multi-pills». [6, 51]



Σχήμα 3.6: 3D εκτυπωμένα χάπια με περισσότερες από μία ουσίες: (πάνω) φορέας που περιλαμβάνει 5 διαφορετικές φάρμακα [52] (κάτω) φορέας που περιλαμβάνει 6 διαφορετικά φάρμακα [53]

3.3.3 Ελαχιστοποίηση και ταχύτητα των διαδικασιών παραγωγής

Μια συμβατική μονάδα παραγωγής φαρμάκων περιλαμβάνει πληθώρα διεργασιών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.7, οι οποίες μετατρέπουν την συνολική παραγωγή σε χρονοβόρα διαδικασία λόγω του ότι αυτή γίνεται σε μεγάλες παρτίδες. Επιπλέον είναι αβέβαιο εάν η διάρκεια παραγωγής μπορεί να διαταράσσει την ακεραιότητα, την σταθερότητα αλλά και τη ρυθμισμένη αποδέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας. Αντιθέτως, όπως αναφέρθηκε και στην Υποενότητα 2.4.3, οι τεχνικές της 3D εκτύπωσης απαρτίζονται από λιγότερες επιμέρους διαδικασίες, τις περισσότερες φορές το τελικό προϊόν προκύπτει μέσω παραγωγής φαρμακευτικού νήματος, εκτύπωσης και κάποιας κατεργασίας φινιρίσματος. Με τη μείωση των διεργασιών παραγωγής διαπιστώνεται και παράλληλη μείωση στα περιθώρια σφαλμάτων και αποκλίσεων από τις τελικές προδιαγραφές. Συνεπώς με αυτό τρόπο προκύπτει τελικό προϊόν μεγαλύτερης απόδοσης και καλύτερης ποιότητας. [54]



Σχήμα 3.8: Σύγκριση των επιμέρους σταδίων της παραγωγής φαρμάκων χωρίς και με 3D εκτυπωτή

Αναφορικά με τα επίπεδα παραγωγής, παρά την αυξημένη ταχύτητα που χαρακτηρίζει την τρισδιάστατη εκτύπωση, δυστυχώς η δυναμικότητα της παραμένει σχετικά χαμηλή (~120 δισκία ανά ώρα) συγκριτικά με εκείνη της τρέχουσας μεθόδου παραγωγής (~ 1.6 εκατομμύρια δισκία ανά ώρα)[55] Βέβαια, υποστηρίζεται ότι ο σκοπός της νέας τεχνικής δεν είναι να ανταγωνιστεί και να αντικαταστήσει την προηγούμενη αλλά να λειτουργήσει συμπληρωματικά και να αξιοποιηθεί ως βοηθητικό εργαλείο, επιλύοντας αδιέξοδα που αντιμετώπιζε η μαζική παραγωγή.

3.4 Μελλοντικό Στόχοι

Παρά το γεγονός ότι η 3D εκτύπωση θα επιφέρει λύση σε βασικά προβλήματα της παραδοσιακής φαρμακευτικής, δε παύει να είναι μια αναπτυσσόμενη τεχνολογία που ακόμα χρειάζεται αρκετή μελέτη και εξέλιξη για να μπορέσει να εδραιωθεί σταθερά στον εν λόγω κλάδο. Παρόλα αυτά, δεν είναι λίγοι αυτοί που έχουν αρχίσει να οραματίζονται την εξάπλωση και την εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας σε περισσότερες συνθήκες και καταστάσεις.

3.4.1 Αναγκαίες βελτιώσεις

Η βασικότερη προϋπόθεση για την πρόοδο αυτής της τεχνολογίας στον τομέα της φαρμακευτικής είναι η επίλυση του ζητήματος των πρώτων υλών, και επί της προκειμένης, των νημάτων. Μέχρι στιγμής η διαθεσιμότητα τους και η ποικιλία τους για την συγκεκριμένη εφαρμογή είναι περιορισμένη. Τέτοιου είδους υλικά πρέπει να είναι συμβατά τόσο με τον εκτυπωτή όσο και με τον ανθρώπινο οργανισμό (βιοσυμβατά), να έχουν ελεγχόμενη και μη τοξική διάσπαση εντός αυτού και να εμφανίζουν τις απαιτούμενες μηχανικές ιδιότητες.[56] Ο κυριότερος λόγος που παρεμποδίζει την εξέλιξή τους είναι οι θερμικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη παραγωγική διαδικασία. Τόσο κατά την εξώθηση όσο και κατά την εκτύπωση οι θερμοκρασίες κυμαίνονται σε υψηλά επίπεδα ($> 150\text{ }^{\circ}\text{C}$), με αποτέλεσμα να οδηγούν τη φαρμακευτική ουσία σε υποβάθμιση και καταστροφή της θεραπευτικής της ιδιότητας. Οι ειδικοί, για να υπερνικήσουν αυτό το εμπόδιο, κατάφεραν με τη βοήθεια προσθέτων συστατικών να χαμηλώσουν τις θερμοκρασίες των διεργασιών σε τιμές $40 - 90^{\circ}\text{C}$ · τιμές όχι απαγορευτικές για τη δραστηριότητα των φαρμακευτικών ουσιών.[57] Ιδανικά, θα ήταν επιθυμητή η ύπαρξη νημάτων ενσωματωμένων εκ των προτέρων με φαρμακευτική ουσία διαθέσιμα στην αγορά, έτοιμα για χρήση και εκτύπωση, μειώνοντας έτσι το κόστος και το χρόνο της διαδικασίας εξώθησης. Σε αρκετές έρευνες, το ενδιαφέρον είχε εστιαστεί στον έλεγχο της απόδοσης της δραστικής ουσίας στο εκτυπωμένο σκεύασμα, αδιαφορώντας έτσι για την καταλληλότητα των φορέων. Όπως γίνεται αντιληπτό, είναι επιθυμητό να φτάσουν σε κλινικές δοκιμές και στην αγορά, το επόμενο βήμα είναι να δοθεί έμφαση στην ανάπτυξη περισσότερων φορέων εγκεκριμένων για κατανάλωση.[5] Συμπληρωματικά, χρήσιμη θα ήταν και η αύξηση της ταχύτητας της διεργασίας, ώστε να μπορέσει να είναι σε επίπεδα ανταγωνιστικά με εκείνα της συμβατικής, αλλά και περαιτέρω μείωση του κόστους της. Απροσδιόριστη παραμένει ακόμα η διάρκεια ζωής ενός εκτυπωμένου φαρμάκου, δηλαδή το χρονικό περιθώριο που η λειτουργικότητα και η σταθερότητα του φαρμάκου διατηρούνται σε αποδεκτά επίπεδα. Βέβαια, μικρής σημασίας φαίνεται να εμφανίζει ο παράγοντας της μακροχρόνιας σταθερότητας, διότι τα προϊόντα αυτά προορίζονται για άμεση κατανάλωση. Συνεπώς, το ενδιαφέρον εστιάζεται στον έλεγχο της ιδιότητας αυτής σε βραχυπρόθεσμο διάστημα.[58]

3.4.2 In situ εκτύπωση

Αν ληφθεί υπόψη η φορητότητα και η ευκολία μετακίνησης ορισμένων 3D εκτυπωτών, αναμένεται ελπιδοφόρα η ένταξη τους σε φαρμακεία αλλά και σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, όπως σε επείγοντα περιστατικά, σε ασθενοφόρα, σε στρατόπεδα και σε εμπόλεμες ζώνες για άμεση εξυπηρέτηση των ασθενών. Η 3D εκτύπωση θα μπορούσε να ωφεληθεί αρκετά από την συνεργασία της με σύγχρονες «έξυπνες» τεχνολογίες, όπως εφαρμογές που παρακολουθούν ζωτικά σημεία του χρήστη καθώς και συστήματα που διευκολύνουν την αποθήκευση και πρόσβαση δεδομένων μέσω cloud. Εάν υπήρχε μια online βάση δεδομένων με τα στοιχεία του εκάστοτε ασθενή, στην οποία θα είχαν ελεγχόμενη πρόσβαση αποκλειστικά οι ειδικοί (γιατρός ή φαρμακοποιός ή νοσοκόμος κ.ά.), θα μπορούσαν να είναι ενημερωμένοι την κάθε στιγμή για τα δεδομένα του ασθενή και να αποφασίζουν με τη βοήθεια αυτή την ιδανική δοσολογία για την κατάστασή του. Με αυτό τον τρόπο, μελλοντικά, η εφαρμογή της εξατομικευμένης ιατρικής θα εισαχθεί τόσο σε κέντρα υγείας όσο και σε φαρμακεία· ο ειδήμων στη κάθε περίπτωση θα διαλέγει τη σωστή θεραπεία και με τη χρήση ενός 3D εκτυπωτή σε λίγα λεπτά θα τη χορηγεί στον ασθενή.[59] Τα παραπάνω θα έβρισκαν άμεση εφαρμογή σε έκτακτες ανάγκες· λόγω του *cloud* ένας ειδικός θα μπορούσε, ακόμα και εξ' αποστάσεως, να αξιολογήσει την κατάσταση και να αποφανθεί τη σωστή αγωγή. Στη συνέχεια θα έστελνε αυτή τη πληροφορία στο σημείο που βρίσκεται ο ασθενής και στον άμεσα προσβάσιμο 3D εκτυπωτή. Ως αποτέλεσμα, σε μικρό χρονικό διάστημα το άτομο σε ανάγκη θα είχε λάβει άμεση εξατομικευμένη αγωγή.

3.4.3 Θέσπιση κανονισμών για την 3D εκτύπωση φαρμάκων

Όπως είναι αναμενόμενο, τα προαναφερθέντα ανήκουν μέχρι στιγμής σε ουτοπικές συνθήκες, οι οποίες είναι αρκετά μακριά από τη πραγματικότητα και τις σημερινές δυνατότητες. Γενικότερα για να μπορέσει να γίνει εφικτό αυτό το σενάριο, αλλά και η εδραίωση της εν λόγω αναδυόμενης τεχνολογίας, είναι αναγκαίο να θεσπιστούν μέτρα και κανονισμοί που θα διασφαλίζουν την ορθή λειτουργία, χρήση, ασφάλεια και ποιότητα των προϊόντων της. Αρχικά, αναφορικά με την εξειδίκευση του χειριστή του εκτυπωτή, θα πρέπει να είναι πιστοποιημένη η εμπειρία και η ικανότητα του να φέρει εις πέρας τη διαδικασία και να υπερπηδήσει όποιες επιπλοκές προκύψουν. Εφόσον υφίσταται η συγκεκριμένη βάση δεδομένων θα πρέπει να προφυλάσσονται τα προσωπικά δεδομένα του ασθενή και η διανομή τους να περιορίζεται αποκλειστικά για αυτή την χρήση. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να διευθετηθούν ορισμένα θέματα, όπως η καταλληλότητα των πρώτων υλών, η αξιοπιστία του εκτυπωτή, οι καλές πρακτικές παραγωγικής διαδικασίας, τα συστήματα ελέγχου αυτής, η διασφάλιση της ποιότητας και η ασφάλεια του προϊόντος. Αρκετή έρευνα και προσπάθεια πρέπει να εστιαστεί στα παραπάνω ζητήματα και στα παραμικρά παρακλάδια αυτού του τεράστιου ζητήματος, ώστε να θεσμοθετηθούν κατευθυντήριες γραμμές που θα περιγράφουν επακριβώς το σύνολο των προδιαγραφών και των ελέγχων κάτω από τους οποίους θα μπορεί ένα εκτυπωμένο φαρμακευτικό σκεύασμα να φτάνει στην αγορά. Όσο θα ακμάζει αυτή η τεχνολογία και θα έρχεται ολοένα και πιο κοντά στη ευρεία αξιοποίηση της σε αυτό το τομέα, ταυτόχρονα θα πρέπει να επανδρωθεί από ένα σύνολο κανονισμών και πιστοποιήσεων σε κάθε στάδιο όπου αυτή θα εμπλέκεται. [14]

4. Συστήματα διανομής φαρμάκων (Drug Delivery Systems)

Στην προηγούμενη ενότητα έγινε αντιληπτή η εφαρμογή της 3D εκτύπωσης και τα οφέλη της στην παραγωγή εξειδικευμένων νεωτεριστικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Είναι απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι η παραγωγή τέτοιων φορέων αποτελεί αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για μία εξατομικευμένη θεραπεία. Ζωτικής σημασίας για τη λειτουργικότητα και την αποτελεσματικότητά τους αποτελεί η υποστήριξή τους από ένα λεπτομερώς σχεδιασμένο σύστημα διανομής φαρμάκου (drug delivery system). [30]

4.1 Ο ρόλος και η λειτουργία των DDS

Το σύστημα διανομής φαρμάκων αναφέρεται σε προσεγγίσεις και δομές που εξειδικεύονται στη μεταφορά μιας φαρμακευτικής ουσίας, εντός του ανθρώπινου οργανισμού· ουσιαστικά επιτελεί ρόλο διακομιστή της δραστικής ουσίας. Ως απώτερο σκοπό έχει την αύξηση της απόδοσης του θεραπευτικού αποτελέσματος που προσφέρουν τα συμβατικά συστήματα, με ασφαλή και ελεγχόμενο τρόπο. Οι δυνατότητες που παρέχουν αυτού του είδους συστήματα αφορούν την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας και συγκεκριμένα τη χρονική στιγμή, την τοποθεσία που θα λάβει χώρα, το ρυθμό, τον μεταβολισμό, την απορρόφηση και την πορεία που θα ακολουθήσει. Οι μέθοδοι με τις οποίες επιτυγχάνεται η παραπάνω διαδικασία στηρίζονται στην τροποποίηση της σύστασης ή/και της γεωμετρίας των φορέων που εμπεριέχουν το φάρμακο. [60]

Κάθε σύστημα διανομής φαρμάκου χαρακτηρίζεται από ένα προφίλ αποδέσμευσης αυτού, με το πρώτο να αποτελεί το εκτελεστικό όργανο του τελευταίου και να καθορίζει την καταλληλότερη πορεία που θα ακολουθήσει το φάρμακο εντός του οργανισμού. Ο ρυθμός με τον οποίο απελευθερώνεται η δραστική ουσία έχει μεγάλο αντίκτυπο στην απόκριση του ανθρώπινου οργανισμού. Δεν είναι μόνο η ταχύτητα που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα, αλλά ένα σύνολο χαρακτηριστικών που διακρίνουν την απελευθέρωση, με σημαντικότερα εξ' αυτών τη χρονική στιγμή και το μέρος που θα συμβεί. [61] Μια στοχευμένη απελευθέρωση επεκτείνει τη διάρκεια δράσης ενός φαρμάκου, ενώ παράλληλα διατηρεί τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα του αίματος σε σταθερά και ασφαλή επίπεδα. Δεν είναι λίγες οι φαρμακευτικές αγωγές που θέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο, ο οποίος οφείλεται στη συσσώρευση τους στον οργανισμό, ιδιαίτερα λόγω της επαναλαμβανόμενης πρόσληψης τους εντός ενός 24ώρου. Η πορεία που ακολουθούν οι περισσότερες χαρακτηρίζεται από έντονη αύξηση της ποσότητας της δραστικής ουσίας στο πλάσμα (burst effect), γεγονός το οποίο δεν είναι ωφέλιμο για τον ασθενή. Για κάθε δραστική ουσία έχει οριστεί ένα άνω όριο συγκέντρωσης στον οργανισμό, το οποίο όταν ξεπεραστεί σταματάει να λειτουργεί θετικά και αρχίζει να εμφανίζει τοξικότητα, η οποία εν τέλει οδηγεί σε επιπλοκές και αντίθετα αποτελέσματα. Συνεπώς, τα καινοτόμα αυτά συστήματα κρίνονται άκρως απαραίτητα καθώς οδηγούν σε αύξηση της θεραπευτικής δράσης, εξάλειψη των σοβαρών παρενεργειών και μείωση της συχνότητας λήψης ενός φαρμάκου. [60, 62]



Σχήμα 4.1: Η συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα (αριστερά) με την συμβατική (δεξιά) και με την ελεγχόμενη μέθοδο χορήγησης φαρμάκων [63]

Το μέσο με το οποίο ρυθμίζεται η απελευθέρωση είναι ο φορέας του φαρμάκου, που αποτελεί και το σύστημα διανομής του. Πριν την επιθυμητή απελευθέρωση της δραστικής ουσίας στον οργανισμό, ο φορέας δρα ως φράγμα και την προστατεύει από διάσπαση ή πρόωρο μεταβολισμό. Αρκετές δραστικές ουσίες δεν λειτουργούν άριστα σε όλο το εύρος της γαστρεντερικής οδού. Υπάρχουν περιπτώσεις ουσιών οι οποίες απορροφούνται αποκλειστικά και μόνο στο στομάχι, άλλες οι οποίες εμφανίζουν αστάθεια στο ανώτερο κομμάτι του εντέρου και άλλες που απορροφούνται ανεπαρκώς από το κατώτερο κομμάτι του εντέρου. Το ποσοστό μιας δραστικής ουσίας που απορροφάται από τον οργανισμό και φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ορίζεται ως βιοδιαθεσιμότητα. Όπως γίνεται αντιληπτό, επιθυμείται η τιμή της να ανέρχεται σε υψηλά επίπεδα και να τείνει όσο γίνεται στη μέγιστη τιμή. Τα παραπάνω παραδείγματα χαρακτηρίζονται από χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, δηλαδή μικρό ποσοστό της αρχικής ποσότητάς τους καταφέρνει να βρεθεί στο πλάσμα του αίματος και να δράσει ωφέλιμα για τον ασθενή. Συμπερασματικά, το βασικό πλεονέκτημα που προσφέρουν τα συστήματα διανομής φαρμάκων είναι η αύξηση και η ασφαλής επέκταση της θεραπευτικής δράσης μιας φαρμακευτικής αγωγής.

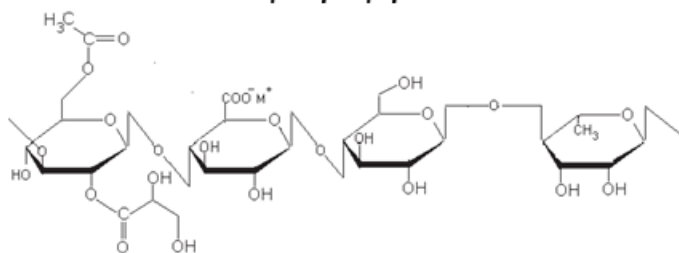
4.2 Σχεδιασμός DDS – Απελευθέρωση φαρμακευτικής ουσίας (Drug Release)

Ο σχεδιασμός των φορέων καθορίζεται κυρίως από το προφίλ απελευθέρωσης που επιθυμείται για την εκάστοτε δραστική ουσία. Ο βασικός μηχανισμός που χρησιμοποιείται προς ρύθμιση και επίτευξη του επιθυμητού ρυθμού αποδέσμευσης, στηρίζεται στα υλικά κατασκευής και στην επεξεργασία των γεωμετρικών παραμέτρων τους.[60] Συνηθισμένη πρώτη ύλη για παραγωγή καινοτόμων φορέων που θα εμπεριέχουν θεραπευτικές ουσίες αποτελούν κατά κύριο λόγο τα βιοσυμβατά/βιοαπορροφήσιμα πολυμερή υλικά αλλά και διάφορα άλλα βιοσυμβατά υλικά όπως βιοϋλικά, βακτήρια, κύτταρα, ιοί κ.ά. [64] Η σημαντικότερη μεταβλητή που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η υδροφιλικότητα του υλικού. Εάν ένα υλικό είναι αρκετά υδρόφιλο θα ακολουθήσει ταχύ ρυθμό διάσπασης και κατά συνέπεια γρήγορη αποδέσμευση της δραστικής εντός του οργανισμού. Με αύξηση της υδροφοβικότητας επιβραδύνεται ο ρυθμός διάλυσης του και επιτυγχάνεται η συγκράτηση και η διαφύλαξη της δραστικής, για περισσότερο χρονικό διάστημα εντός του φορέα. Τα παραπάνω εξαρτώνται και από τον μηχανισμό με τον οποίο διαλύεται το πολυμερές, δηλαδή εάν αυτός είναι διάχυσης (diffusion) ή διάβρωσης (erosion). Συνεπώς, η τελική επιλογή βασίζεται στη χρήση για την οποία προορίζεται το εκάστοτε σύστημα. Σε αρκετές περιπτώσεις, η σύσταση του φορέα περιλαμβάνει και διάφορα πρόσθετα που έχουν ως σκοπό την υπερπήδηση μικροεπιπολών και βελτίωση της δράσης αυτού.[60]

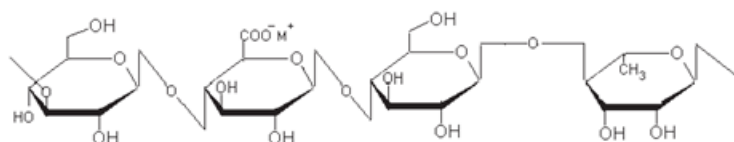
Μια πολλά υποσχόμενη κατηγορία υλικών για την σύνθεση συστημάτων διανομής φαρμάκων είναι οι υδρογέλες, οι οποίες έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε διάφορους ιατρικούς τομείς, όπως η καρδιολογία, ογκολογία, ανοσολογία κ.ά. Οι υδρογέλες είναι τρισδιάστατα, κολλοειδή, υδρόφιλα διασυνδεδεμένα πολυμερικά δίκτυα, τα οποία συντίθενται από μεγάλες ποσότητες νερού. Η υψηλή περιεκτικότητά τους σε νερό (70-99%), προσδίδει φυσικά χαρακτηριστικά όμοια με εκείνα των ανθρώπινων ιστών και ως αποτέλεσμα αυτές οι ουσίες παρουσιάζουν μεγάλη βιοσυμβατότητα και έχουν την ικανότητα να εγκιβωτίσουν φαρμακευτικές ουσίες. Το επιθυμητό προφίλ αποδέσμευσης ρυθμίζεται από τα χαρακτηριστικά τους, όπως η δομή, το μέγεθος, οι μηχανικές ιδιότητες, το πορώδες κ.ά. Μέσω των παραπάνω σχεδιάζεται και τροποποιείται ο μηχανισμός και ο ρυθμός με τον οποίο το φάρμακο απελευθερώνεται. [65]

Τις τελευταίες δεκαετίες, αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε μια πολλά υποσχόμενη υδρογέλη, το κόμμι τζελλάν (gellan gum), το οποίο ανήκει στους φυσικούς πολυσακχαρίτες και αποτελεί προϊόν μικροβιακής ζύμωσης του *Sphingomonas elodea*. Είναι εμπορικά διαθέσιμο σε δύο μορφές, την ακετυλιωμένη και την αποακετυλιωμένη, με την δεύτερη να χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία τροφίμων και φαρμάκων.

Ακετυλιωμένη δομή Gellan Gum



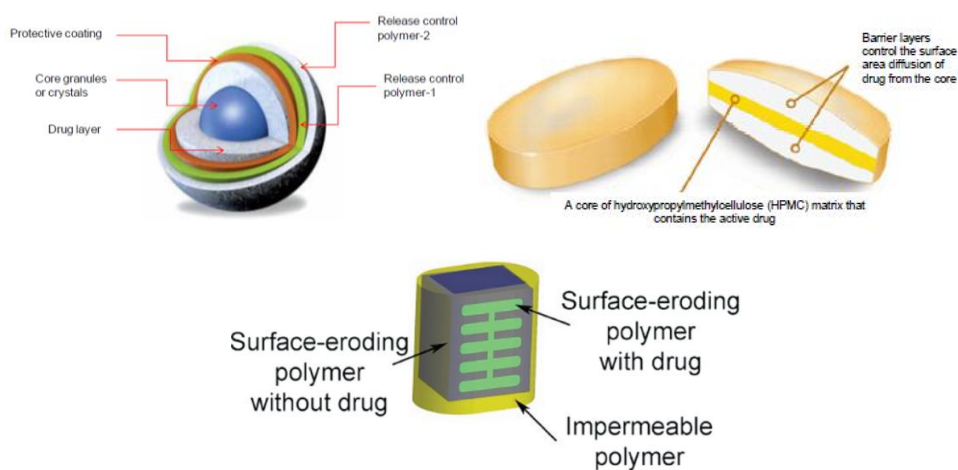
Αποακετυλιωμένη δομή Gellan Gum



Σχήμα 4.2: Χημικές δομές Gellan Gum

Η βιοσυμβατότητά του, η βιοδιάσπασή του, η ευκολία στη σύνθεση και τροποποίηση του, η ανθεκτικότητά του σε όξινα περιβάλλοντα και οι φυσικοχημικές του ιδιότητες αποτελούν μερικά από τα στοιχεία που το αναδεικνύουν ως υλικό κατάλληλο για βιολογικές εφαρμογές. Αυτή η υδρογέλη μπορεί να συνδυαστεί εύκολα με άλλα πολυμερή ή ναυούλικα με σκοπό την βελτίωση των αδυναμιών της, όπως η χαμηλή μηχανική αντοχή και η υψηλή θερμοκρασία γελοποίησης. Το gellan gum έχει ήδη χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία ως φορέας μεταφοράς φαρμάκων, ο οποίος δύναται να παρέχει ελεγχόμενη και περιορισμένη απελευθέρωση. Συγκρίνοντας τέτοιου είδους φαρμακοδομές με παρόμοιες εμπορικές έχει προκύψει ότι σε πολλές περιπτώσεις αυτές παρουσιάζουν καλύτερα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης. [66]

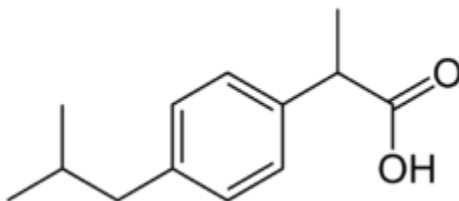
Η μορφή που θα έχει ο φορέας δρα καθοριστικά στον τρόπο απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας που μεταφέρει. Τροποποιήσεις στις γεωμετρικές παραμέτρους όπως το σχήμα, οι διαστάσεις, το πάχος επηρεάζουν έντονα το ρυθμό διάλυσης του. Αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί και συνεχίζονται έως σήμερα για τη συσχέτιση της γεωμετρίας του φορέα και της απελευθέρωσης του φαρμάκου, έχουν αναπτυχθεί από απλές έως αρκετά σύνθετες δομές προς εύρεση του κατάλληλου.[62]Όσον αφορά την απελευθέρωση έχουν κατασκευαστεί φορείς με ρυθμό απελευθέρωσης : σταθερό, γραμμικό, παλμικό, παρατεταμένο, ακόμα και με περισσότερους από έναν ρυθμό. Παρά την επιτυχημένη κατασκευή πληθώρας φορέων με ποικίλα προφίλ αποδέσμευσης φαρμακευτικής ουσίας, δυστυχώς επί του παρόντος δεν έχει βρεθεί μια τυποποιημένη μέθοδος για να επιτυγχάνεται η οποιαδήποτε επιθυμητή τροποποίηση.[61]



Σχήμα 4.3: (πάνω) Πολυστρωματικοί φορείς φαρμάκων: (αριστερά) Sodas® (δεξιά) Geomatrix® [60]
(κάτω) περίπλοκη δομή φορέα φαρμάκου[61]

5. Ιβουπροφαίνη (Ibuprofen)

Η ιβουπροφαίνη ανήκει στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αποτελεί το πρώτο παράγωγο του προπιονικού οξέος που αναπτύχθηκε σαν ασφαλέστερο υποκατάστατο της ασπιρίνης. Είναι μία άχρωμη και άοσμη κρυσταλλική χημική ουσία, πρακτικά αδιάλυτη στο νερό, αλλά διαλυτή στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες.[67] Έρευνες έχουν αποδείξει τη φωτοευαισθησία αυτού του μορίου όταν βρίσκεται σε μορφή διαλύματος.[68]



Σχήμα 5.1: Χημική δομή μορίου ιβουπροφαίνης

Η ιβουπροφαίνη αναπτύχθηκε το 1969 και ήταν αρχικά διαθέσιμη με την εμπορική ονομασία Brufen. Παρέχει αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση και σε αρχικά στάδια χρησιμοποιούνταν εκτενώς για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας. Στη σύγχρονη εποχή, αποτελεί το πιο συχνά χορηγούμενο ΜΣΑΦ και οι θεραπευτικές του εφαρμογές είναι πλέον αρκετές. Η ιβουπροφαίνη απορροφάται, μεταβολίζεται και αποβάλλεται με γρήγορο ρυθμό, με αποτέλεσμα, σε κάποιες καταστάσεις, να απαιτείται συχνή δοσοληψία. Η βιοδιαθεσιμότητα της, δια της στοματικής οδού, είναι 80–100% και η απορρόφησή της πραγματοποιείται σε κάθε σημείο της γαστρεντερικής οδού, όμως η βασική περιοχή απορρόφησης εντοπίζεται στο εντερικό περιβάλλον.[69] Σε σύγκριση με τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ, η ιβουπροφαίνη διακρίνεται ως το ασφαλέστερο και αυτό που θα εμφανίσει τις λιγότερες επιπλοκές στους χρήστες της. Παρόλα αυτά, δε παύει να ενοχοποιείται για ανεπιθύμητα αποτελέσματα κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα. Ιδιαίτερα έχει κατηγορηθεί ότι προκαλεί δυσπεψία, ναυτία, αιματέμεση, αιμορραγία, έντονους κοιλιακούς πόνους και ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης έλκους. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό σύμφωνα με μελέτες είναι ότι η ιβουπροφαίνη είναι σχεδόν αδιάλυτη σε όξινα pH, όπως αυτό του στομάχου.[70] Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερο ρίσκων εμφάνισης αυτών διακρίνονται από τα εξής χαρακτηριστικά : είναι άνω των 60 ετών, μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ιστορικό πεπτικού έλκους ή χρόνιων ασθενειών, συγχρόνηση άλλων θεραπειών (αντιπηκτικών, κορτικοστεροειδή κ.ά.) και ταυτόχρονη χρήση περισσότερων από 2 ΜΣΑΦ. Προς αποφυγή των γαστρεντερικών παρενεργειών συχνά προτείνεται η ταυτόχρονη λήψη αγωγής για γαστροπροστασία, καθώς έχει αποδειχθεί ότι με αυτό το τρόπο προλαμβάνονται τέτοιου είδους επιπλοκές και παρέχεται ασφαλέστερη θεραπεία.[71] Οι ειδικοί είναι αυτοί που πρέπει να αξιολογήσουν εάν η χρήση της ουσίας ταιριάζει στο προφίλ του ασθενή και να καταστρώσουν λεπτομερώς τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής προς αποφυγή των παραπάνω.[72]

6. Πειραματικό Μέρος

6.1 Εκτυπωτική διαδικασία

6.1.1 Σχεδιασμός της δομής των φορέων

Η γεωμετρία του φορέα επιλέχθηκε έτσι ώστε να προσομοιάζει τη μορφή ενός εμπορικού συμβατικού χαπιού. Ο τελικός στόχος της φαρμακομορφής είναι η πλήρης και σταδιακή απελευθέρωση της δραστικής ουσίας στο εντερικό περιβάλλον, προστατεύοντάς την από το όξινο περιβάλλον του στομάχου. Οι διαστάσεις του καθορίστηκαν λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς του εκτυπωτή, τη ποσότητα δραστικής ουσίας που επιθυμείται να εμπεριέχει και το κριτήριο της ευκολίας στην κατάποση. Τα ψηφιακά σχέδια καταστρώθηκαν με τη βοήθεια του λογισμικού «Fusion 360». Ο φορέας απαρτίζεται από ένα σώμα και δύο καπάκια, εκατέρωθεν αυτού. Το σχήμα του είναι έλλειψη με μικρή εκκεντρότητα, με μήκος 13.30 mm και με πλάτος 13.15 mm. Το σώμα έχει σχήμα δακτυλίου και ύψος 2 mm. Τα καπάκια εφαρμόζουν στο σώμα και έχουν ύψος 1.5 mm το καθένα, δηλαδή το τελικό ύψος του ανερχόταν στα 5 mm. Διατηρώντας τις παραπάνω δομές σταθερές σχεδιάστηκαν και εκτυπώθηκαν ποικίλες δομές. Αρχικά, εντός του φορέα σχεδιάστηκε ένας ομόκεντρος δακτύλιος και ως μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τα πάχη του τοιχώματος του εσωτερικού και του εξωτερικού δακτυλίου. Σχεδιάστηκαν 3 δομές με διάφορους συνδυασμούς τοιχωμάτων, διατηρώντας πάντα το εσωτερικό μεγαλύτερο από το εξωτερικό (Πίνακας 3). Στη συνέχεια σχεδιάστηκαν οι ίδιες δομές χωρίς τον εσωτερικό δακτύλιο. Για την πειραματική διαδικασία χρησιμοποιήθηκε η δομή που αποτελούταν από εξωτερικό τοίχωμα πάχους 0.6 mm.

Πίνακας 6.1: Μεταβλητές των διαφόρων δομών που σχεδιάστηκαν

Δομές	Εσωτερικό τοίχωμα (mm)	Εξωτερικό τοίχωμα (mm)
1	1.0	0.8
2	0.8	0.6
3	0.6	0.4
4	-	0.8
5	-	0.6
6	-	0.4



Σχήμα 6.1: Αντιπροσωπευτικές εικόνες του εσωτερικού των δομών που εκτυπώθηκαν

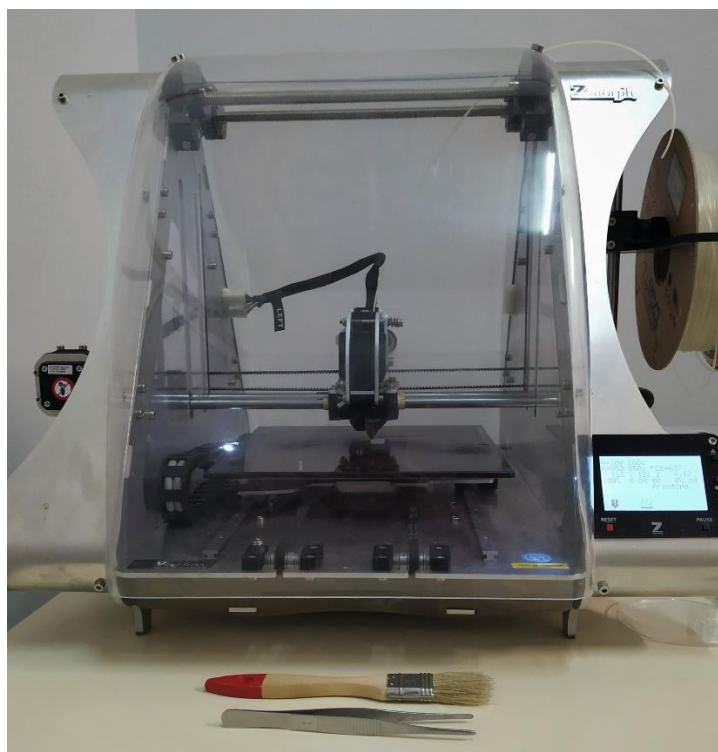
6.1.2 Υλικά

Οι 3D εκτυπωμένοι φορείς κατασκευάστηκαν εξ' ολοκλήρου από πολυβινυλική αλκοόλη (PVA), συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το νήμα Masterfill PVA Pro της εταιρίας 3D HUB διαμέτρου 1.75 mm. Σαν προκατεργασία πριν από κάθε κύκλο εκτύπωσης, για καλύτερη εκτυπωτική συμπεριφορά, το νήμα υποβαλλόταν σε ξήρανση σε φούρνο στους 60 °C. Το PVA ως υδρόφιλο υλικό απορροφά έντονα υγρασία και συχνά προκαλεί συμφόρηση και έμφραξη στο ακροφύσιο του εκτυπωτή, στην περίπτωση που δεν είναι ξηραμένο. Η διάρκεια της ξήρανσης κυμαινόταν από 2 – 24 ώρες, με το άνω όριο να αποτελεί τη τιμή που αποδίδει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Εν αναμονή της εκτύπωσης, φυλασσόντουσαν σε ειδικό κουτί που δρα ως ξηραντήρας για τα νήματα, στο Polybox της εταιρίας Polymaker. Κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης, για καλύτερη προσρόφηση του νήματος πάνω στη πλατφόρμα εκτύπωσης χρησιμοποιήθηκε ταινία τύπου ή/και ειδικό σπρέι (Dimafix Spray, Dimafix).

Να επισημανθεί σε αυτό το σημείο, ότι προς την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, επιλέχθηκε ως ενδιάμεσος φορέας η υδρογέλη gellan gum, καθώς λαμβάνοντας υπόψη τις βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την βιοσυμβατότητα της και την ικανότητά της να προσφέρει ελεγχόμενη σταδιακή απελευθέρωση του φαρμάκου που ενσωματώνει, αναδεικνύεται ως κατάλληλη ουσία για τη συγκεκριμένη εφαρμογή.[66]

6.1.3 Διάταξη – Διαδικασία

Ο 3D εκτυπωτής που χρησιμοποιήθηκε είναι ο Zmorph 2.0S της εταιρίας Zmorph και το ακροφύσιο που επιλέχθηκε, για καλύτερη απόδοση των φορέων είναι εκείνο που έχει διατομή 0.2 mm, καθώς είναι ιδανικότερο για λεπτεπίλεπτες δομές. Για την προσομοίωση της εκτυπωτικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκαν δύο λογισμικά «Simplify 3D 4.0.0» και το «Voxelizer 1.4.18» Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται επακριβώς οι τελικές ρυθμίσεις της εκτυπωτικής διαδικασίας.

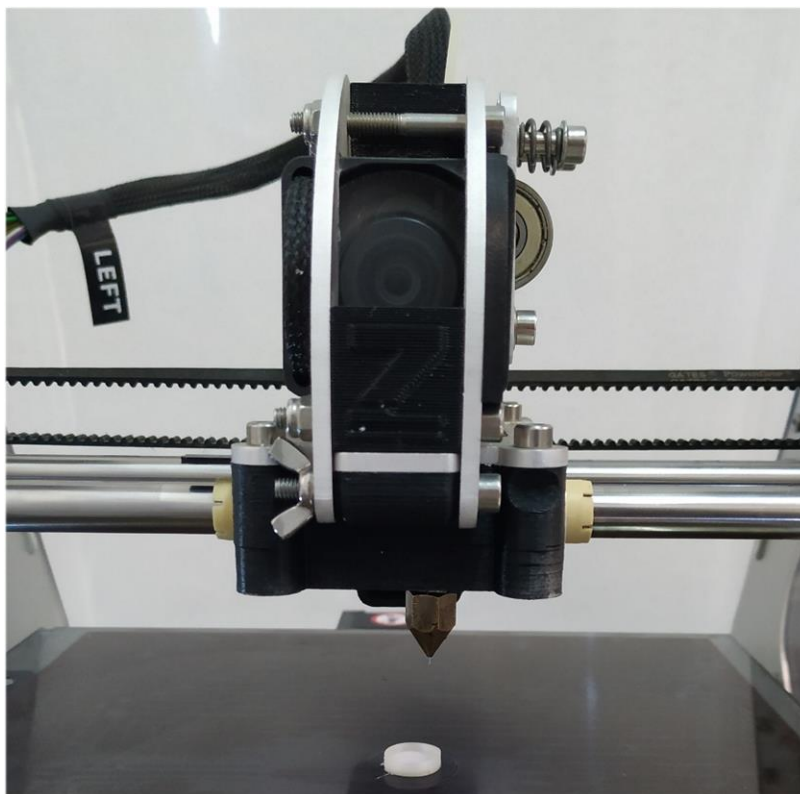


Σχήμα 6.2: Εκτυπωτής Zmorph 2.0S

Πίνακας 6.2 : Οι κυριότερες συνθήκες εκτύπωσης των φορέων

Παράμετροι	
Ογκομετρική Παροχή	0.95
Πλέγμα πλήρωσης	Rectilinear
Πυκνότητα πλήρωσης	100 %
Ύψος Στρώσης	0.1 mm
Ταχύτητα εκτύπωσης	15 mm/s
Θερμοκρασία ακροφυσίου	200 °C
Θερμοκρασία πλατφόρμας εκτύπωσης	50 °C

Στην περίπτωση που ο φορέας φορτωνόταν με ιβουπροφαίνη πραγματοποιούνταν κάποιες αλλαγές στον G-Code. Συγκεκριμένα δίνονταν εντολές ώστε να γίνει παύση της διαδικασίας πριν την εκτύπωση του πάνω καπακιού. Με το πέρας της εναπόθεσης της 34^{ης} στρώσης (3.4 mm) το ακροφύσιο σταματούσε και απομακρυνόταν από το φορέα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.3. Η διάρκεια της παύσης ορίστηκε στα 70 δευτερόλεπτα, χρόνος ικανός για την τοποθέτηση της δραστικής αλλά και για την ομαλή συνέχιση της εκτύπωσης.



Σχήμα 6.3 : Η απομάκρυνση του ακροφυσίου κατά τη παύση της εκτύπωσης

6.2 Ανάκτηση ιβουπροφαίνης από εμπορικό προϊόν

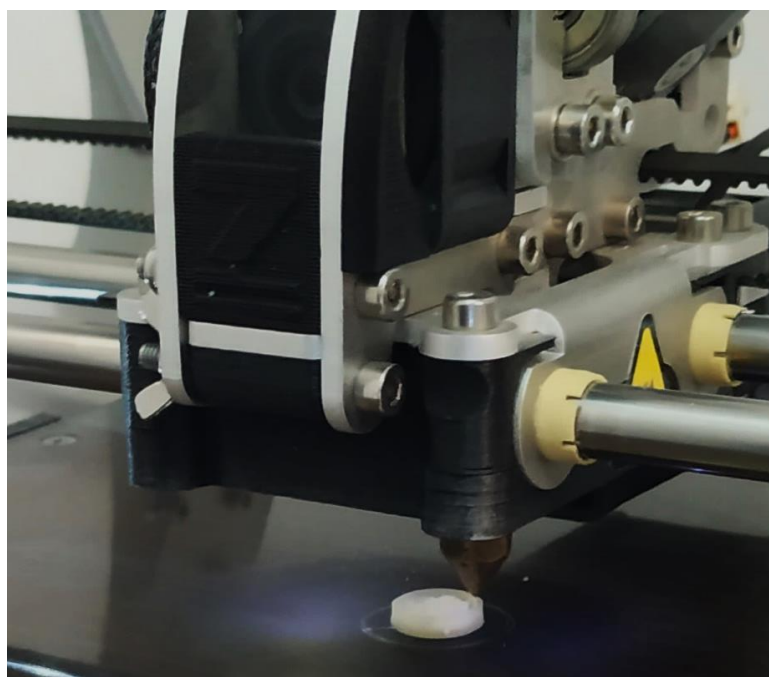
Όπως αναφέρθηκε, η δραστική ουσία που επιλέχθηκε προς μελέτη είναι η ιβουπροφαίνη. Η εξαγωγή της έγινε από εμπορικά χάπια Brufen® 200 mg (Mylan) και η ανάκτηση της έγινε με διαχωρισμό των εκδόχων από την δραστική μέσω εκλεκτικού διαλύτη. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε έγινε σύμφωνα με την πατέντα US005300301A[73] και τα επιμέρους στάδια παρατίθενται παρακάτω:

- Λειοτρίβηση με ιγδίο 17 χαπιών Brufen έως λεπτόκοκκης σκόνης ($m = 8.73 \text{ g}$)
- Ανάμειξη σκόνης με διπλάσια ποσότητα εξαίνιου, 18 mL, εντός ποτηριού ζέσεως
- Θέρμανση του διαλύματος κοντά στο σημείο βρασμού ($\sim 60\text{--}68 \text{ }^\circ\text{C}$) υπό έντονη ανάδευση για τουλάχιστον 1 ώρα
- Παραλαβή του υπερκείμενου και διήθησή του με φίλτρο PTFE-45/25(Chromafil, MN)
- Θέρμανση του διηθήματος έως εξατμίσεως του διαλύτη ($\sim 50\text{--}55 \text{ }^\circ\text{C}$) και παραλαβή της ιβουπροφαίνης σε στερεή κρυσταλλική μορφή
- Εκ νέου λειοτρίβηση έως ομοιόμορφης λεπτόκοκκης σκόνης ($m = 1.6 \text{ g}$)

6.3 Παραγωγή φαρμακευτικών φορέων

6.3.1 PVA φορείς με ιβουπροφαίνη σε μορφή σκόνης (PVA_IBP)

Αρχικά 25 mg ιβουπροφαίνης ζυγίστηκαν με ακρίβεια σε ζυγό τεσσάρων δεκαδικών, και τοποθετήθηκαν σε κωνικά σωληνάκια τύπου Erpendorf. Με τη βοήθεια σπαθίδας εναποτέθηκαν εντός του φορέα κατά την πάυση της εκτύπωσης. Η σκόνη απλώθηκε ομοιόμορφα σε όλο το εσωτερικό ενώ προσοχή δόθηκε στο να μην έρθει σε επαφή με το ακροφύσιο του εκτυπωτή, καθώς λόγω της υψηλής θερμοκρασίας του μπορεί να προκαλούσε υποβάθμιση της ιβουπροφαίνης.



Σχήμα 6.4: Σκόνη ιβουπροφαίνης εντός του φορέα κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης

6.3.2 Φορείς υδρογέλης με ιβουπροφαίνη (GG_IBP)

Η υδρογέλη που χρησιμοποιήθηκε παράχθηκε από κόμμι τζελάν (gellan gum). Η διαδικασία σύνθεσης της υδρογέλης είναι η εξής: απιονισμένο νερό θερμάνθηκε στους 85 °C με μαγνητικό αναδευτήρα και εντός αυτού προστέθηκε σταδιακά ποσότητα κόμμεου και πραγματοποιήθηκε έντονη ανάδευση μέχρι ολικής διάλυσης του. Στη συνέχεια το διάλυμα απομακρύνθηκε από τη θέρμανση και αφέθηκε για τουλάχιστον 45 λεπτά σε ηρεμία, ώστε να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και να ολοκληρωθεί η γελοποίηση του. Για την εύρεση της βέλτιστης ρεολογίας για την συγκεκριμένη εφαρμογή επιθυμείται μια υδρογέλη η οποία να φορτώνεται με ευκολία και να εξωθείται με ελεγχόμενο ρυθμό από σύριγγα. Για το λόγο αυτό παράχθηκαν υδρογέλες διαφορετικής περιεκτικότητας (0.1%, 0.5 %, 0.75%, 1%). Τελικά, μέσω οπτικής παρατήρησης επιλέχθηκε η υδρογέλη με 0.5% gellan gum, καθώς παρουσίασε την επιθυμητή ρεολογία για την συγκεκριμένη εφαρμογή.

Για να επιτευχθεί η ενσωμάτωση της ιβουπροφαίνης στην υδρογέλη, για λόγους βέλτιστης αναμιξιμότητας των 2 φάσεων, η πρώτη έπρεπε να βρίσκεται σε μορφή διαλύματος. Η ενσωμάτωση της ιβουπροφαίνης στην υδρογέλη προϋπέθετε την πρώτη να είναι σε μορφή διαλύματος και όχι σκόνης. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε η διάλυση της σε καυστικό νάτριο (NaOH) 0.1 M. 50 mg ιβουπροφαίνης διαλύθηκαν σε 3 mL NaOH και στη συνέχεια προστέθηκαν στην υδρογέλη. Η ποσότητα του NaOH επιλέχθηκε να είναι μικρή ώστε να μην αλλάξει έντονα το pH του τελικού διαλύματος. και κατά συνέπεια η αναλογία των παραπάνω καθορίστηκε με βάση την αποφυγή του κορεσμού του διαλύματος. Η διάλυση επιτεύχθηκε με τη χρήση υπερήχων.

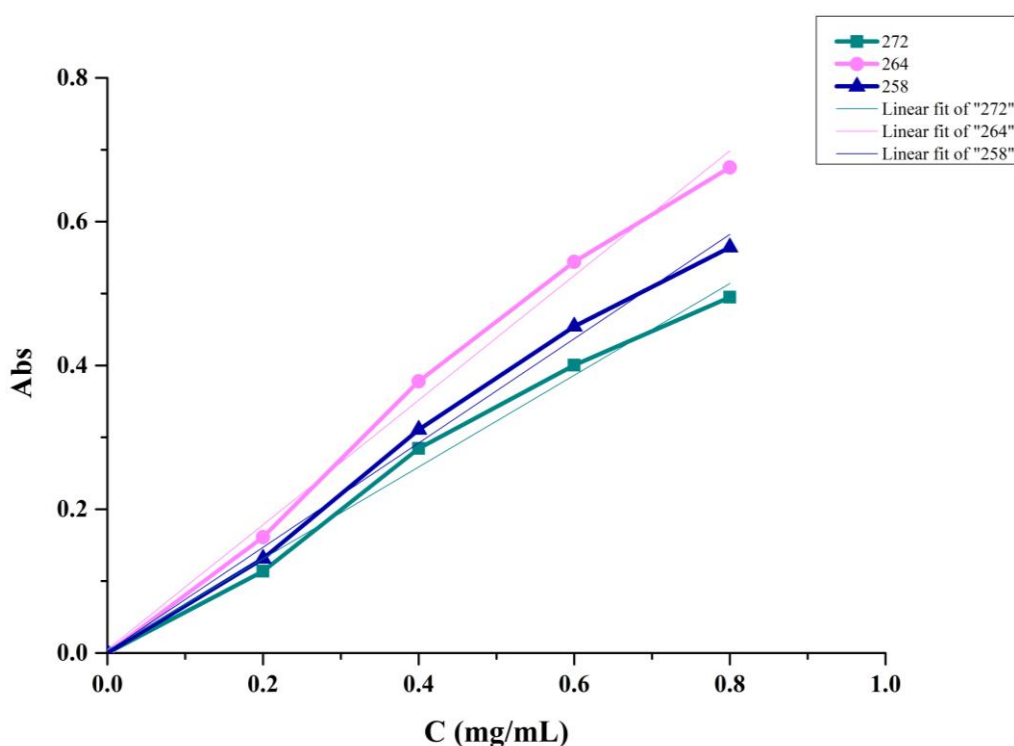
Η διαδικασία σύνθεσης της υδρογέλης επαναλήφθηκε και η προσθήκη του παραπάνω διαλύματος έγινε μετά την εισαγωγή του gellan gum και τη στιγμή που η θερμοκρασία είχε πέσει στους 60 °C. Η θερμοκρασία αυτή επιλέχθηκε να είναι λίγο χαμηλότερη από το σημείο τήξεως της ιβουπροφαίνης (76 °C) ώστε να αποφευχθεί η υποβάθμισή της. Έπειτα από την έγχυσή της πραγματοποιήθηκε έντονη ανάδευση με μαγνητικό αναδευτήρα για 10 λεπτά για να διασφαλιστεί η ομοιόμορφη διασπορά της στην υδρογέλη. Τέλος, το διάλυμα απομακρύνθηκε και ακολουθήθηκε το ίδιο τελικό στάδιο με της σύνθεσης απλής υδρογέλης.

6.3.3 PVA φορείς με ιβουπροφαίνη εγκλωβισμένη σε υδρογέλη (PVA_GG_IBP)

Για τη σύνθεση του συστήματος ιβουπροφαίνης – υδρογέλης ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με εκείνη της Υποενότητας 6.3.2, με τη μόνη διαφορά ότι διαλύθηκαν 20 mg ιβουπροφαίνης σε 1 mL NaOH. Στη συνέχεια, προσδιορίστηκε ότι η μέγιστη ποσότητα που χωράει στο φορέα είναι 0.2 mL και η εισαγωγή της έγινε με την χρήση σύριγγας ινσουλίνης, χωρητικότητας 1 mL.

6.4 Ανάπτυξη μεθόδου ανάλυσης διαλυτότητας / απελευθέρωσης δραστικής ουσίας (Analytical method development –Dissolution studies)

Οι μελέτες διαλυτότητας που πραγματοποιήθηκαν ακολούθησαν παρόμοια μεθοδολογία με αυτήν που περιγράφεται στην Αμερικάνικη φαρμακοποιία (USP) στις αναλυτικές μεθόδους διαλυτότητας φαρμακευτικών σκευασμάτων.[74] Ως αναλυτικό όργανο επιλέχθηκε το φασματοφωτόμετρο ορατού υπεριώδους (UV-Vis) στους κυματαριθμούς εντοπισμού και ανίχνευσης της ιβουπροφαίνης όπως περιγράφονται στην Ευρωπαϊκή μονογραφή. Οι δομές που εξετάστηκαν ήταν: η υδρογέλη με ιβουπροφαίνη (GG_IBP), ο φορέας PVA με σκόνη ιβουπροφαίνης (PVA_IBP), ο φορέας PVA με την υδρογέλη με την ιβουπροφαίνη (PVA_GG_IBP) και ένας κενός PVA φορέας. Ο τελευταίος μελετήθηκε για λόγους σύγκρισης, καθώς η απορρόφηση του PVA στο υπεριώδες συμπίπτει στους ίδιους κυματαριθμούς απορρόφησης με την ιβουπροφαίνη. Κάθε δομή τοποθετήθηκε σε 200 mL διαλύματος HCl 0.1 M με pH 1.2 για 20 λεπτά και στη συνέχεια μεταφέρθηκε σε 200 mL διαλύματος PBS (phosphate buffer saline) με pH 7.4. Το πρώτο διάλυμα προσομοιώνει τις όξινες συνθήκες του στομάχου ενώ το δεύτερο τις πιο αλκαλικές που συναντώνται κατά μήκος του εντέρου. Τα παραπάνω διαλύματα τοποθετήθηκαν σε ογκομετρικές φιάλες των 250 mL και με τη βοήθεια μαγνητικού αναδευτήρα η θερμοκρασία διατηρήθηκε στους 37 ± 1 °C και η ανάδευση στις 200 στροφές/λεπτό. Δείγματα των 5 mL συλλέχθηκαν, από τη μεταφορά στο PBS και μετά, ανά συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα: 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 λεπτά. Μετά από κάθε δειγματοληψία, το διάλυμα συμπληρωνόταν με ανάλογη ποσότητα φρέσκου προθερμασμένου PBS, για να διατηρούνται σταθερές οι συνθήκες πίεσης του δέχεται ο φαρμακοφορέας. Επίσης, για την εξακρίβωση της καταλληλότητας της τεχνικής για την εν λόγω εφαρμογή, καταστρώθηκε καμπύλη βαθμονόμησης από διαφορετικές συγκεντρώσεις ιβουπροφαίνης σε διάλυμα PBS (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg/mL). Στο Σχήμα 6.5 παρατίθεται η καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία έχει $R^2 > 0.99$. Συμπεραίνεται ότι μεταξύ της συγκέντρωσης και της απορρόφησης της ιβουπροφαίνης υπάρχει γραμμική σχέση, επιβεβαιώνοντας την εγκυρότητα της τεχνικής ανάλυσης.



Σχήμα 6.5: Καμπύλες βαθμονόμησης και οι γραμμικές προσεγγίσεις τους ($R^2 > 0.99$)

Στην συνέχεια παράχθηκε ένα πρότυπο διάλυμα ιβουπροφαίνης σε PBS με συγκέντρωση αντίστοιχη του εκάστοτε φαρμακοφορέα που παράχθηκε (Πίνακας 6.3 και 6.4) και ακολούθησαν δοκιμές απορροφήσεων στο UV-Vis από διάφορα φίλτρα για να οριστεί η πρότυπη απορρόφηση της τελικής συγκέντρωσης (Πίνακας 6.5). Στην περίπτωση του φορέα PVA_GG_IBP δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός της απορρόφησης του προτύπου, εξαιτίας της συγκέντρωσής του η οποία είναι στο όριο ανίχνευσης της ουσίας. Από τον Πίνακα 6.4 και τον Πίνακα 6.5 εξάγεται το συμπέρασμα ότι η τιμή που έχει τη μικρότερη απόκλιση από εκείνη του προτύπου δίχως φίλτρο προκύπτει από το φίλτρο PTFE. Συνεπώς επιλέγεται η χρήση αυτού του φίλτρου για τα πειράματα απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας από φορέα PVA.

Πίνακας 6.3: Απορροφήσεις του πρότυπου διαλύματος (GG_IBP)

n	258 nm	264 nm	272 nm
1	0.3833	0.4438	0.3336
2	0.3746	0.4429	0.3301
3	0.3733	0.4391	0.3310
4	0.3762	0.4399	0.3349
5	0.3772	0.4358	0.3373
6	0.3725	0.4377	0.3339
M.O	0.3762	0.4399	0.3335

Πίνακας 6.4: Απορροφήσεις πρότυπου διαλύματος (PVA_IBP)

n	258 nm	264 nm	272 nm
1	0.1932	0.2247	0.1655
2	0.1986	0.2244	0.1617
M.O	0.1959	0.2246	0.1636

Πίνακας 6.5: Απορροφήσεις πρότυπου διαλύματος (PVA_IBP) με διάφορα φίλτρα

Είδος φίλτρου (n=2)	258 nm	264 nm	272 nm
Δηθητικό χαρτί_1	0.2534	0.2778	0.2167
Δηθητικό χαρτί_2	0.2494	0.2750	0.2147
PTFE_1	0.1792	0.2093	0.1570
PTFE_2	0.1880	0.2151	0.1527
Φίλτρο χαρτιού_1	0.2107	0.2388	0.1809
Φίλτρο χαρτιού_2	0.2056	0.2365	0.1822
Φίλτρο ίνας βάλου_1	0.2055	0.2364	0.1719
Φίλτρο ίνας βάλου_2	0.2043	0.2349	0.1833

Τέλος, η ποσοστιαία απελευθέρωση σε κάθε δειγματοληψία υπολογίστηκε σύμφωνα με την Εξίσωση 1.

$$\% \text{ απελευθέρωση} = \frac{A_{\text{δείγματος}}}{A_{\text{πρότυπου}}} \times 100\% \quad (1)$$

Όπου:

- % απελευθέρωση = το ποσοστό της δραστικής ουσίας που έχει απελευθερωθεί τη στιγμή της δειγματοληψίας στο διάλυμα
- $A_{\text{δείγματος}}$ = η απορρόφηση του δείγματος τη στιγμή της δειγματοληψίας
- $A_{\text{πρότυπου}}$ = η απορρόφηση του πρότυπου διαλύματος

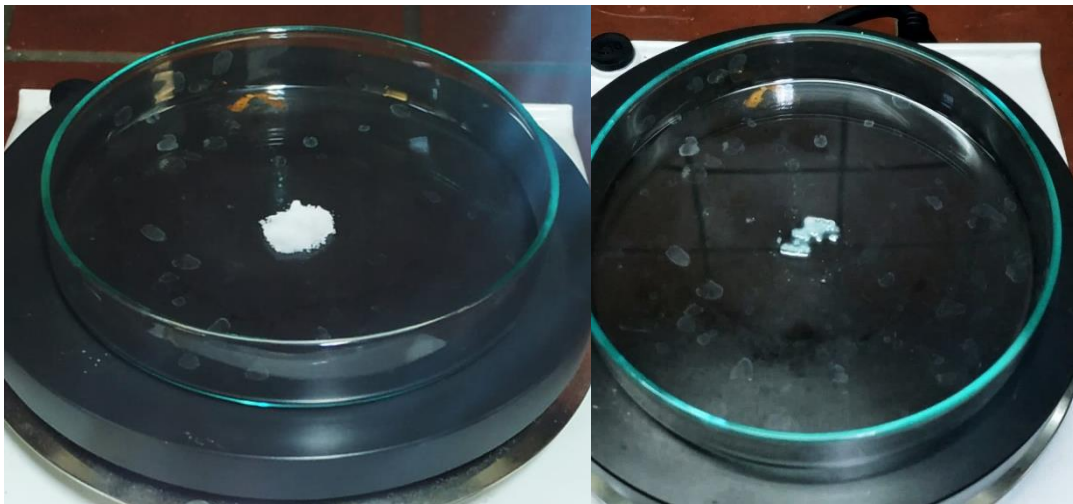
7. Αποτελέσματα

7.1 Ταυτοποίηση της ιβουπροφαίνης

Η ταυτοποίηση της ιβουπροφαίνης ακολούθησε το αντίστοιχο πρωτόκολλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (EP) 7.0 (04/2008: 0721)[75]. Σύμφωνα με αυτήν, οι δοκιμές προς αναγνώριση πραγματοποιήθηκαν με την σειρά προτεραιότητας που ορίζει η ευρωπαϊκή μονογραφία: μελέτη σημείου τήξεως, φασματοσκοπία υπέρυθρου (IR spectrophotometry) και φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-VIS spectrophotometry).

7.1.1 Σημείο τήξεως

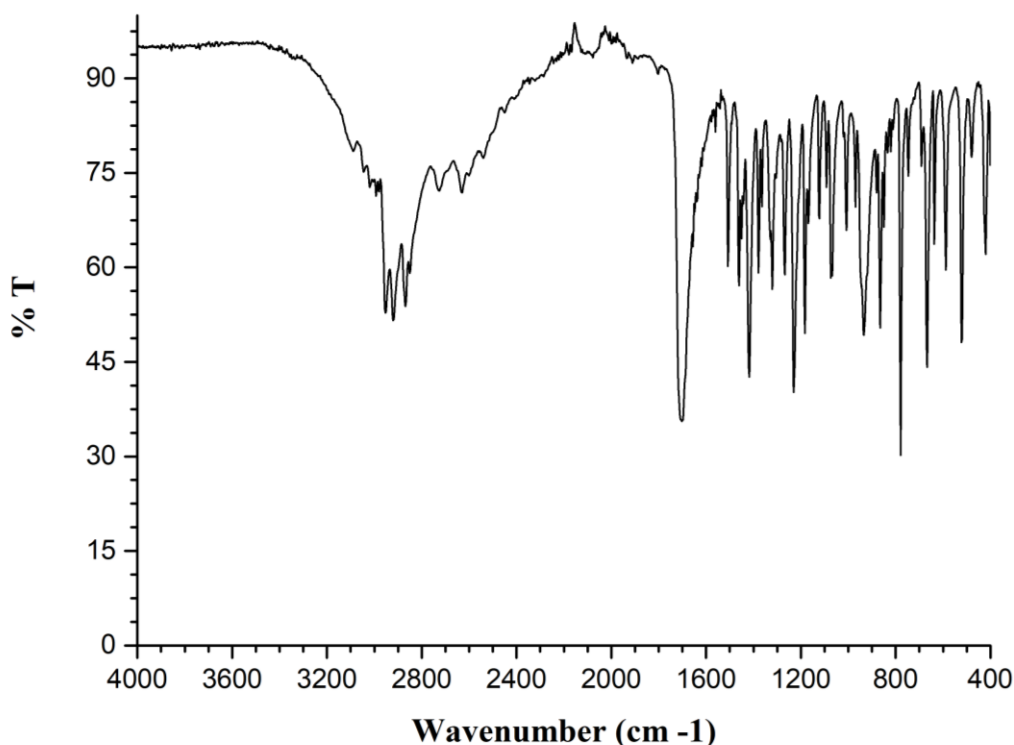
Το σημείο τήξεως της ιβουπροφαίνης προσδιορίζεται από την EP μεταξύ των 75 -78 °C. Μικρή ποσότητα ιβουπροφαίνης τοποθετήθηκε σε ένα τρυβλίο και τέθηκε υπό θέρμανση μέχρι η σκόνη να λιώσει. Η θερμοκρασία μετρούταν με θερμομόμετρο υπέρυθρου και η τήξη της ιβουπροφαίνης ξεκίνησε στους 75 °C.



Σχήμα 7.1: Σκόνη ιβουπροφαίνης πριν τη θέρμανση(αριστερά) και έπειτα από θέρμανση και τήξη(δεξιά)

7.1.2 Φασματοσκοπία υπερόθρου

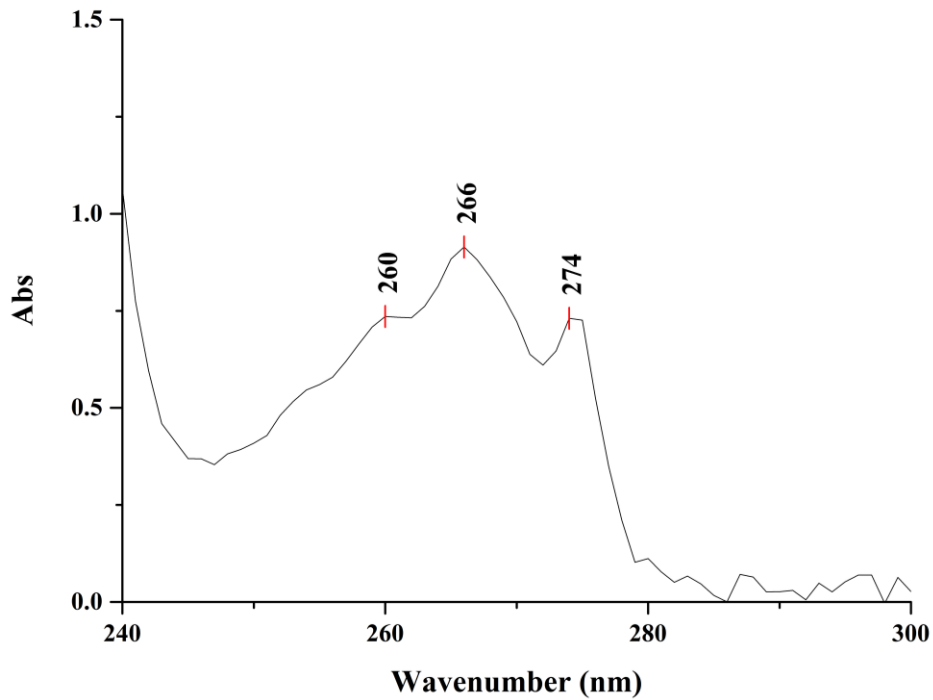
Για τη φασματοσκοπία υπερόθρου χρησιμοποιήθηκε μικρή ποσότητα σκόνης ιβουπροφαίνης, η οποία και τοποθετήθηκε στον φασματογράφο «Cary 630 FTIR» (Agilent Technologies). Το φάσμα που προέκυψε παρατίθεται παρακάτω.



Σχήμα 7.1: Φάσμα υπερόθρου της παραγόμενης ιβουπροφαίνης

7.1.3 Φασματοσκοπία υπεριώδους – ορατού

Για την ανάλυση με φασματοσκοπία UV-VIS, χρησιμοποιήθηκε το φασματοφωτόμετρο «V-360» (Jasco). Σύμφωνα με το πρότυπο της ΕΡ παράχθηκε δείγμα: 50 mg ιβουπροφαίνης διαλύθηκαν σε 4 g/L NaOH και αραιώθηκαν με το ίδιο διάλυμα έως τελικό όγκο 100 mL. Το δείγμα τοποθετήθηκε σε κυβελίδα εντός του οργάνου και η περιοχή που σαρώθηκε ήταν 240–300 nm. Για την αναγνώριση της ιβουπροφαίνης χρειάζεται να εμφανιστούν στο φάσμα οι 2 έντονες κορυφές, 264 και 272 nm, και έναν «ώμο» στα 258 nm. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.2 προέκυψαν οι κορυφές που αναμένονταν. Συμπληρωματικά ελέγχθηκαν και οι λόγοι απορροφήσεων αυτών των κορυφών, οι οποίοι σύμφωνα με την ΕΡ, πρέπει να εμφανίζουν τις εξής τιμές : $A_{264} / A_{258} = 1.20 - 1.30$, $A_{272}/A_{258} = 1 - 1.10$, τα αποτελέσματα των οποίων εξάγονται από τον Πίνακα 7.1 και παρατίθενται παρακάτω. Επίσης, μελετήθηκε και η φωτοευαισθησία της διαλυμένης ιβουπροφαίνης προς διερεύνηση της σταθερότητάς της κατά την έκθεσή της σε ορατή ακτινοβολία με την πάροδο του χρόνου. Το ίδιο διάλυμα που παρασκευάστηκε για ταυτοποίηση μετρήθηκε με την ίδια διαδικασία μετά από 8 μέρες, τα αποτελέσματα απεικονίζονται στο Σχήμα 7.3.

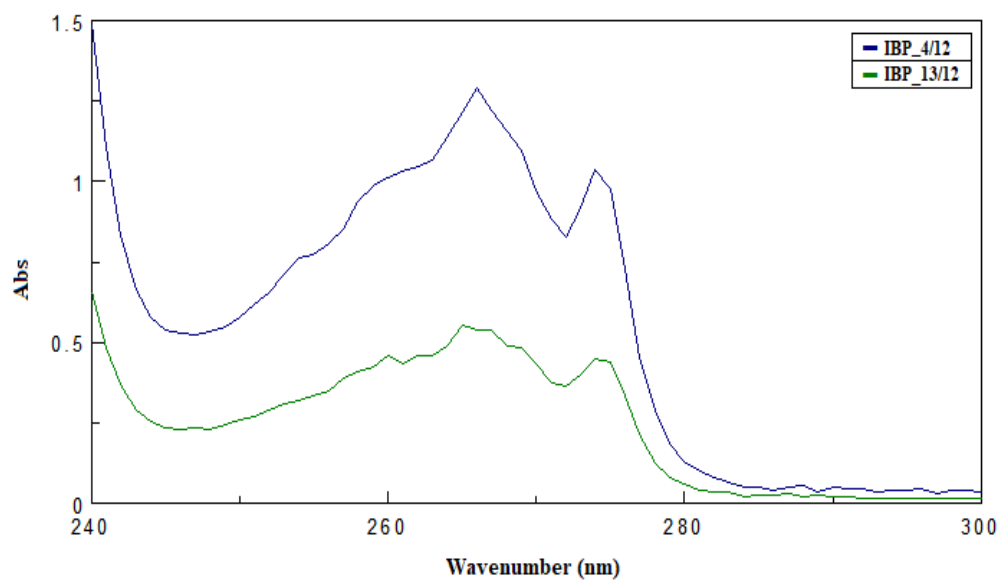


Σχήμα 7.2: Φάσμα ορατού-υπεριώδους της παραγόμενης ιβουπροφαίνης

Πίνακας 7.1: Αποτελέσματα φωτομετρίας

	258 nm	264 nm	272 nm
1 ^η μέτρηση	0.6730	0.8140	0.6039
2 ^η μέτρηση	0.6693	0.8160	0.5978
M.O	0.6712	0.8150	0.6009

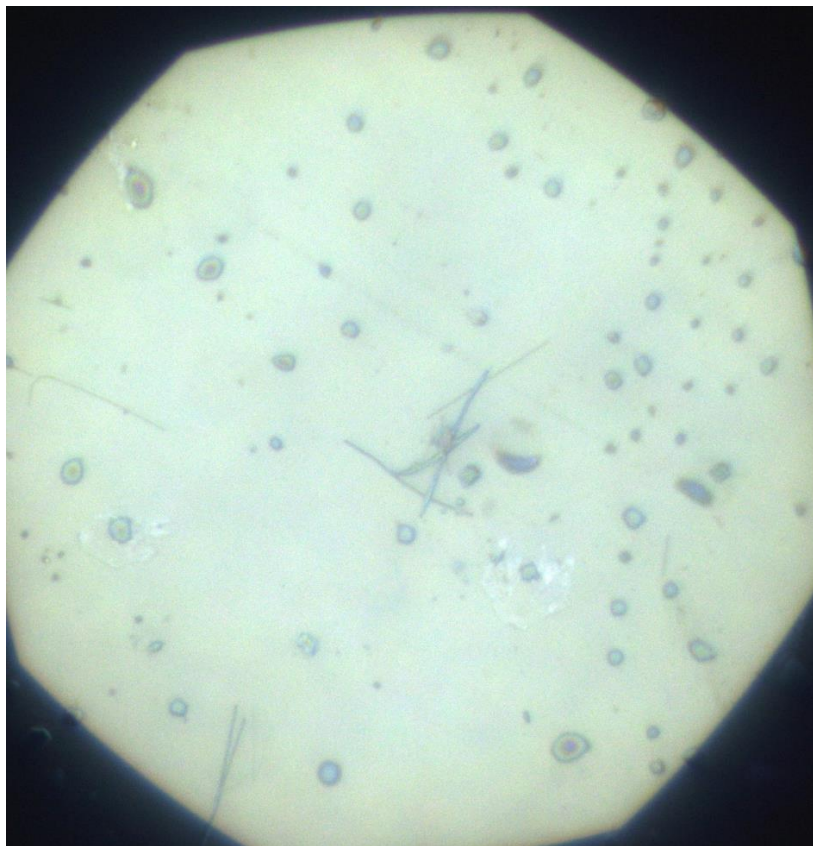
Οι λόγοι των απορροφήσεων του δείγματος προέκυψαν : $A_{264} / A_{258} = 1.21$ και $A_{272} / A_{258} = 0.99$



Σχήμα 7.3: Σύγκριση φασμάτων φρέσκιας (IBP_4/12) και μετά από έκθεση στο φως για 8 ημέρες (IBP_13/12) ιβουπροφαίνης

7.1.4 Οπτική Μικροσκοπία

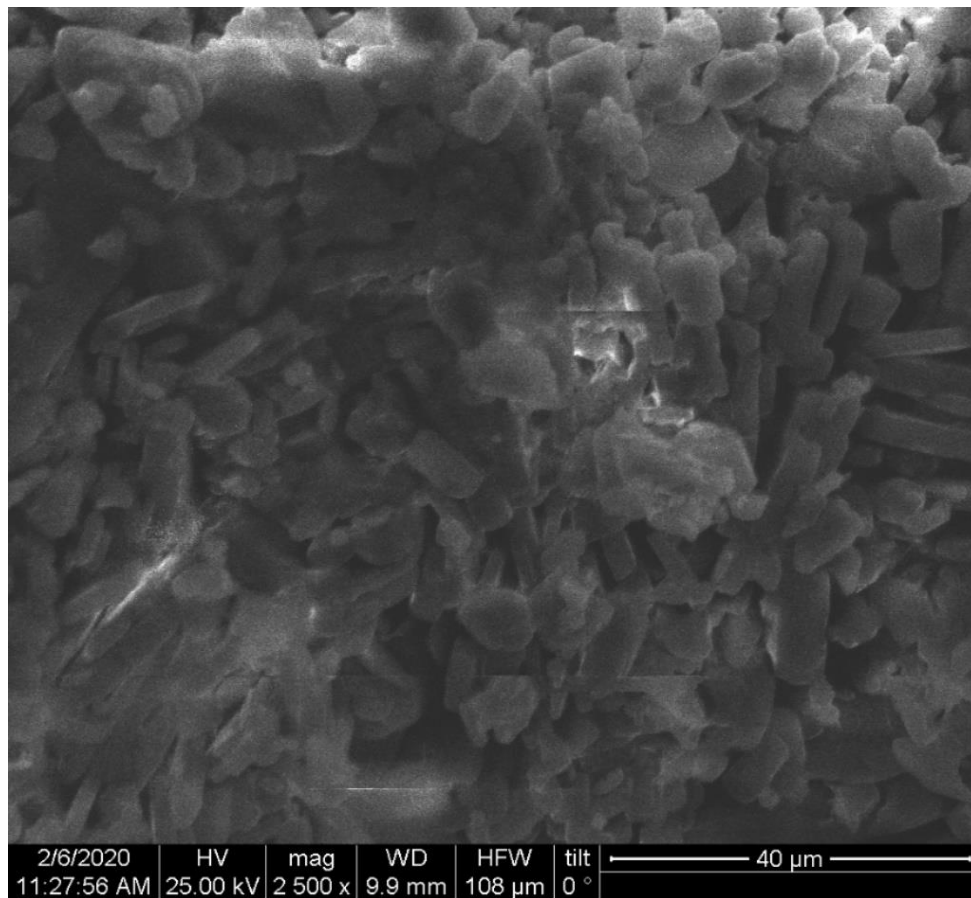
Το σύστημα υδρογέλης-ιβουπροφαίνης εξετάστηκε με οπτική μικροσκοπία, προς μελέτη της μικροδομής του. Το δείγμα προς εξέταση ήταν η υδρογέλη με ενσωματωμένη, την διαλυμένη σε NaOH 0.1M, ιβουπροφαίνη, σύμφωνα με την ευρωπαϊκή μονογραφία. Στο Σχήμα 7.4, εντοπίζεται η ιβουπροφαίνη με τη μορφή ράβδων. Η εικόνα που προέκυψε συνάδει με αντίστοιχες εικόνες που παρουσιάζονται σε σχετική βιβλιογραφία. [76]



Σχήμα 7.4: Εικόνα του συστήματος υδρογέλης-ιβουπροφαίνης από οπτικό μικροσκόπιο

7.1.5 Σαρωτική Ηλεκτρονική Μικροσκοπία (SEM)

Η σκόνη ιβουπροφαίνης που παράχθηκε παρατηρήθηκε μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπίας σάρωσης, προς χαρακτηρισμό της μικροδομής της. Μέσω αυτής διακρίνονται οι κρύσταλλοι της ιβουπροφαίνης, οι οποίοι έχουν ραβδόμορφες και κυβικές διατάξεις. (Σχήμα 7.5) Οι μικροδομές που παρατηρήθηκαν, και από τις δύο μεθόδους μικροσκοπίας, ομοιάζουν με εκείνες της βιβλιογραφίας, για την δομή της ιβουπροφαίνης.[77]

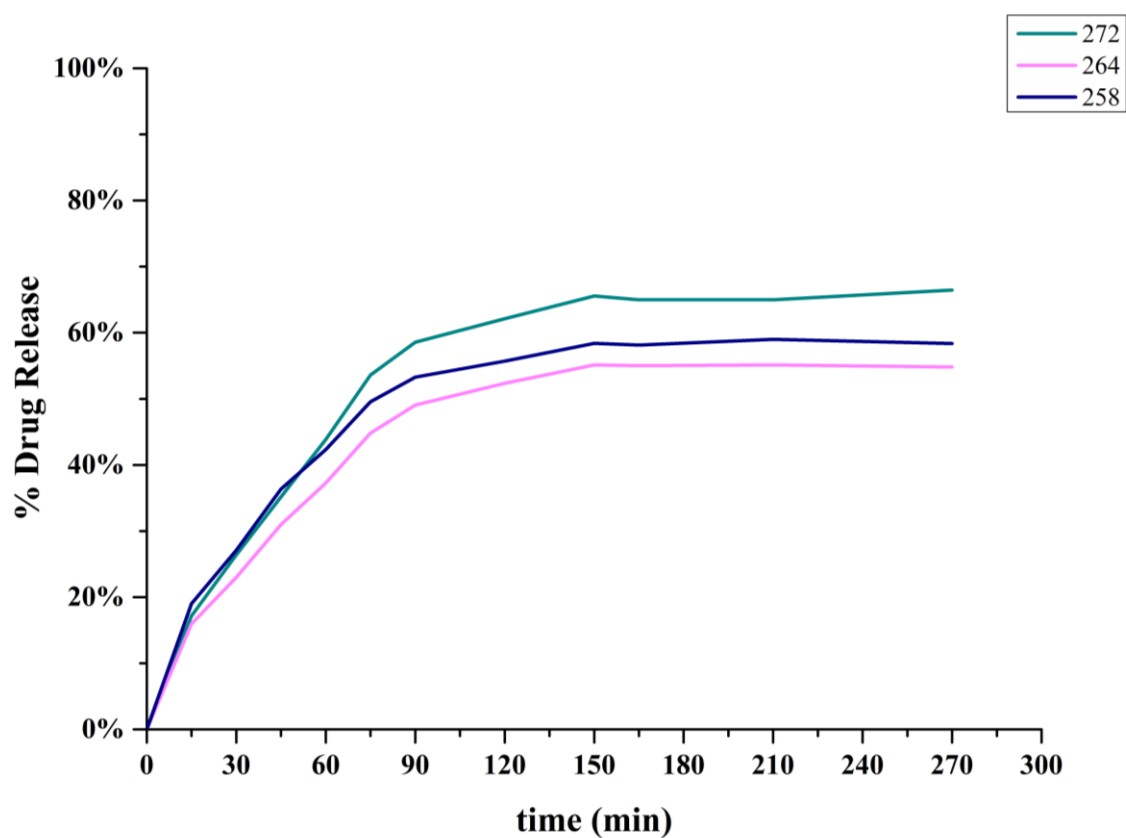


Σχήμα 7.5: Εικόνα SEM της σκόνης ιβουπροφαίνης (x2500)

7.2 Ανάλυση απελευθέρωσης δραστικής ουσίας

7.2.1 Σύστημα υδρογέλης – ιβουπροφαίνης

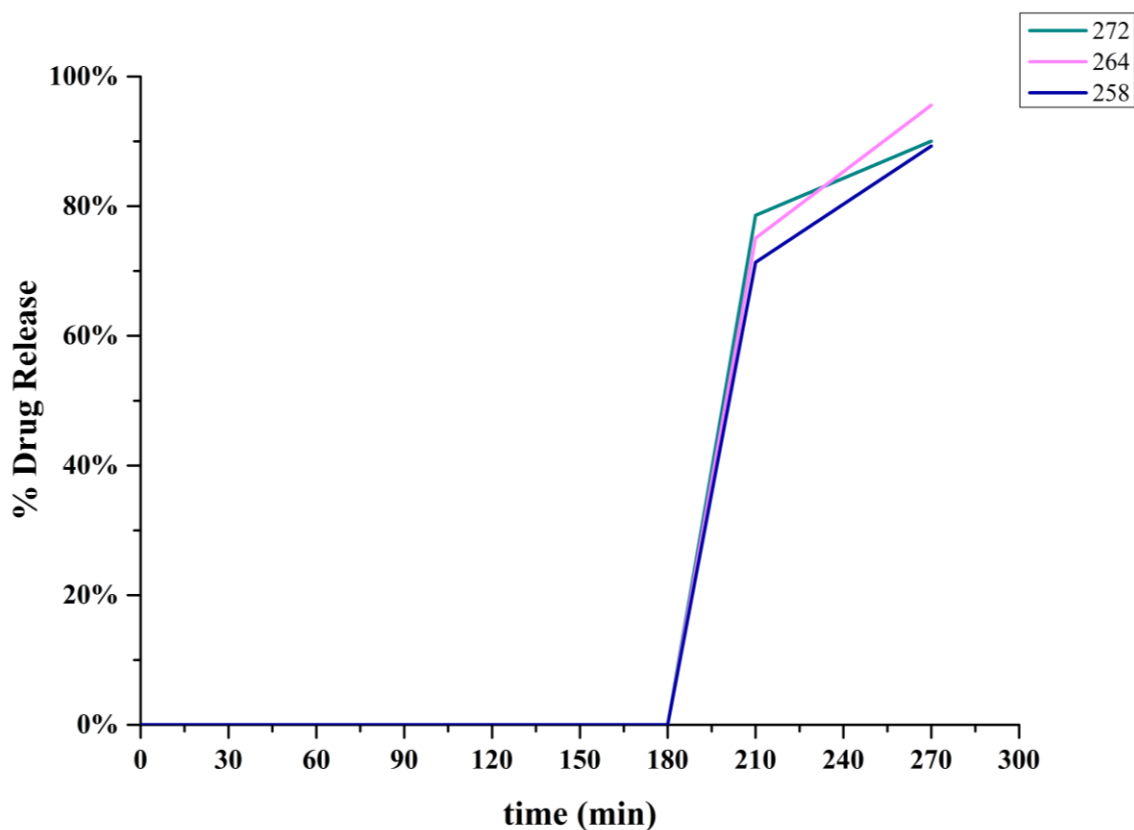
Πριν την εισαγωγή της υδρογέλης στο μέσο διάλυσης μετρήθηκε το pH του, το οποίο και είχε τιμή 11.22. Το πρότυπο διάλυμα που παράχθηκε είχε συγκέντρωση 0.25 mg/mL. Παρακάτω παρατίθεται το διάγραμμα του ποσοστού απελευθέρωσης της ιβουπροφαίνης με την πάροδο του χρόνου. (Σχήμα 7.6)



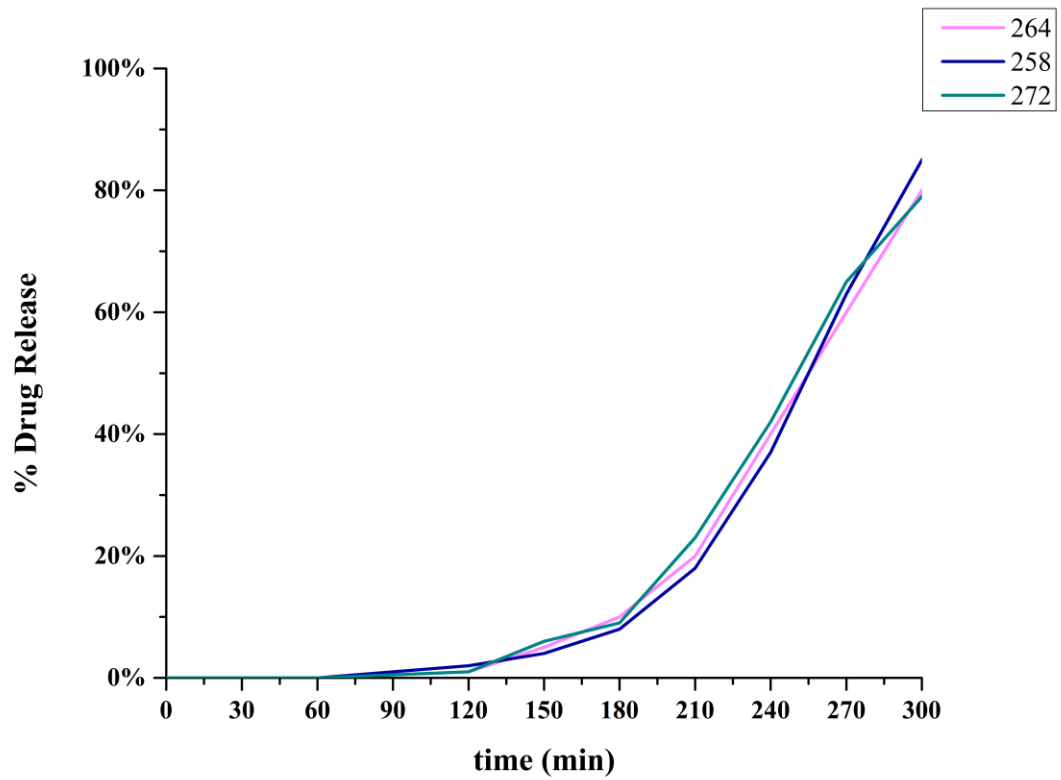
Σχήμα 7.6: Ποσοστό απελευθέρωσης IBP από GG_IBP συναρτήσει χρόνου

7.2.2 PVA φαρμακευτικοί φορείς

Το πρότυπο διάλυμα που παράχθηκε για τον φορέα με την σκόνη είχε συγκέντρωση 0.125 mg/mL ενώ για αυτόν με την υδρογέλη είχε 0.004 mg/mL. Προς καλύτερο διαχωρισμό της ιβουπροφαίνης από το PVA, ο υπολογισμός της απορρόφησης της προσεγγίστηκε αφαιρώντας από την απορρόφηση του δείγματος την απορρόφηση του «τυφλού» για κάθε χρονική στιγμή. Παρακάτω παρατίθεται το διάγραμμα του ποσοστού απελευθέρωσης της (Σχήμα 7.7). Παρά την επιτυχημένη σύνθεση PVA φορέων με το σύστημα υδρογέλης – ιβουπροφαίνης και τη διάλυση αυτών, δεν ήταν εφικτός ο προσδιορισμός του ποσοστού απελευθέρωσης της για τεχνικούς/αναλυτικούς λόγους, οι οποίοι περιγράφονται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο. Παρόλα αυτά, από τα προφίλ απελευθέρωσης των δύο προηγούμενων δομών, μπορεί να γίνει μια προσομοίωση απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας από την τελική δομή, η οποία απεικονίζεται στο Σχήμα 7.8.



Σχήμα 7.7: Ποσοστό απελευθέρωσης IBP από PVA_IBP συναρτήσει χρόνου



Σχήμα 7.8: Προσομοίωση ποσοστό απελευθέρωσης IBP από το PVA_GG_IBP συναρτήσει χρόνου

8. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Ύστερα από ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμών ταυτοποίησης, επιβεβαιώνεται ότι η ουσία που απομονώθηκε από τα εμπορικά χάπια είναι η ιβουπροφαίνη. Η τήξη της σκόνης παρατηρήθηκε στους 75°C. Το φάσμα υπερύθρου που προκύπτει αντιστοιχεί με το πρότυπο φάσμα της ουσίας, ενδεικτικά παρατηρείται η ζώνη στα 2900 cm^{-1} η οποία είναι χαρακτηριστική της ασύμμετρης συζευγμένης δόνησης τάσης του CH_3 , οι έντονες κορυφές στα 1700 και 1230 cm^{-1} χαρακτηριστικές της δόνησης του $\text{C}=\text{O}$ και $\text{C}-\text{C}$ αντίστοιχα, η έντονη ζώνη στα 779 cm^{-1} η οποία οφείλεται στις δονήσεις αραίωσης των CH_2 κ.ά. Στο φάσμα του ορατού-υπεριώδους παρατηρούνται επίσης οι κορυφές που αναφέρει η ΕΡ, μερικώς μετατοπισμένες, και οι λόγοι των απορροφήσεων $A_{264} / A_{258} = 1.21$, εντός των ορίων που ορίζει η ΕΡ ενώ για $A_{272}/A_{258} = 0.99$, ελάχιστα εκτός των ορίων. Παρόλα αυτά, οι αποκλίσεις είναι μικρές (στα όρια του σφάλματος οργάνου/χειριού) και η ταυτοποίηση της ιβουπροφαίνης επιβεβαιώνεται με αρκετή σιγουριά. Επίσης, όπως φαίνεται από το Σχήμα 7.3, η διαλυμένη ιβουπροφαίνη υφίσταται φωτο-υποβάθμιση εάν δε προφυλαχτεί από την ορατή ακτινοβολία, καθώς η ένταση των κορυφών της μειώνεται δραστικά με τη πάροδο του χρόνου. Η απορρόφηση των κορυφών την 8^η μέρα εμφανίζει πτώση μεγαλύτερη του 50% σε σχέση με αυτής του φρέσκου διαλύματος. Συνεπώς επιβεβαιώνεται η υποψία ότι τα διαλύματα ιβουπροφαίνης είναι φωτοευαίσθητα και τα πειράματα διάλυσης εξάχθηκαν ως επί το πλείστον υπό συνθήκες απουσίας φωτός, με διαρκή κάλυψη των διαλυμάτων και των δειγμάτων με αλουμινόχαρτο.

Ο 3D εκτυπωμένος φορέας από PVA διαπιστώθηκε ότι δεν έχει καλή μηχανική αντοχή και η δομή του είναι πολύ ευαίσθητη σε τυχόν εξωτερικές διαταραχές. Σε όλες τις δοκιμές, πραγματοποιείται αστοχία του στο σημείο μεταξύ του άνω καπακιού και του υπόλοιπου σώματος. Γεγονός το οποίο πιθανόν οφείλεται στην παύση της εκτύπωσης και στην μη επαρκή συγκόλληση των στρώσεων, παρά τη φαινομενικά ικανοποιητική εμφάνιση του αντικειμένου. Εφόσον ο φορέας ανοίγει κατά αυτόν τον τρόπο η δραστική απελευθερώνεται απότομα στο διάλυμα (burst effect), φαινόμενο που είναι ανεπιθύμητο σε συστήματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης. Πριν αυτή την χρονική στιγμή, απειροελάχιστη ποσότητα δραστικής έχει απελευθερωθεί.



Σχήμα 8.1: Αστοχία του φορέα και διαφυγή της σκόνης στο διάλυμα

Η αστοχία του φορέα παρατηρήθηκε σταθερά μεταξύ των 180–210 λεπτών παραμονής στο διάλυμα PBS. Ο χρόνος αυτός είναι ικανοποιητικός για την προστασία της ιβουπροφαίνης από το όξινο περιβάλλον του στομάχου, καθώς το περιεχόμενο αυτού αδειάζει ανά 1–3 ώρες ανάλογα με την κατάσταση που βρίσκεται (νηστεία ή σίτιση). Συνεπώς, παρά την αδυναμία του φορέα να παρέχει στην ιβουπροφαίνη μια παρατεταμένη απελευθέρωση, έχει το πλεονέκτημα ότι δρα προστατευτικά για αυτήν σε όλη τη διάρκεια της γαστρικής περιοχής.

Προς αντιμετώπιση αυτής της αδυναμίας χρησιμοποιήθηκε το σύστημα υδρογέλης–ιβουπροφαίνης. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.4 η απελευθέρωση της δραστικής ουσίας γίνεται σταδιακά και φτάνει το μέγιστο στα 270 λεπτά. Ο λόγος που το ποσοστό απελευθέρωσης φτάνει έως το 55–65% βασίζεται στην αντίδραση της υδρογέλης κατά την εισαγωγή της στο διάλυμα του HCl. Το σύστημα της υδρογέλης – ιβουπροφαίνης έχει αρκετά βασικό pH (11.22) και όταν έρχεται σε επαφή με το έντονα όξινο pH (1.2) πραγματοποιείται πρωτονίωση των υδροξυλικών επιφανειακών ομάδων της υδρογέλης. Με αυτό τον τρόπο, δημιουργείται η υπόθεση ότι αποβάλλεται ποσοστό (20-30%) της ιβουπροφαίνης, που έχει δεσμευθεί στις επιφανειακές υδροξυλομάδες της υδρογέλης μέσω ασθενών δεσμών υδρογόνου μεταξύ υδροξυλίου υδρογέλης και καρβοξυλικής ομάδας ιβουπροφαίνης. Η δομή της υδρογέλης γίνεται πιο ανθεκτική και δυσδιάλυτη μόλις βρεθεί στο όξινο περιβάλλον, καθώς ευνοείται η δημιουργία ζωνών διασταυρώσεων, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η απελευθέρωση της δραστικής ουσίας. Αντίθετα, παρατηρείται ότι στο βασικό περιβάλλον του PBS (7.45) με τη πάροδο του χρόνου γίνεται σταδιακή απελευθέρωση της δραστικής ουσίας φτάνοντας ένα πλατό στο 60%. Το υπόλοιπο 40% μπορούμε να υποθέσουμε ότι ένα μεγάλο μέρος του απελευθερώθηκε στο όξινο pH με το μηχανισμό που προαναφέρθηκε και ένα μικρότερο μέρος του παρέμεινε δεσμευμένο στην υδρογέλη. Σε αυτό το σημείο οφείλει να σημειωθεί ότι βάση EP και USP το ποσοστό απελευθέρωσης μιας δραστικής για να έχει θεραπευτική δράση πρέπει να είναι 75-80% και άνω. Κατά συνέπεια, η τοποθέτησή της υδρογέλης εντός του φορέα PVA έχει διττό ρόλο: i) παρεμπόδιση της άμεσης απελευθέρωσης της ιβουπροφαίνης κατά την αστοχία του φορέα αλλά και ii) προφύλαξη της από το όξινο περιβάλλον του στομάχου.



Σχήμα 8.2: Η μορφή της υδρογέλης σε όξινο (αριστερά) και βασικό (δεξιά) περιβάλλον

Ο λόγος που δεν επιτεύχθηκε προσδιορισμός της απελευθέρωσης στο φορέα με το σύστημα υδρογέλης – ιβουπροφαίνης είναι η υπερβολικά μικρή ποσότητα δραστικής που ενσωματώθηκε σε αυτόν. Η περιορισμένη χωρητικότητα του φορέα, η οποία ανέρχεται σε 0.2 ml υδρογέλης, δεν καθιστά εφικτή τη φόρτωσή του με επαρκή ποσότητα ιβουπροφαίνης. Η συγκέντρωση του προτύπου της συγκεκριμένης δομής (0.004 mg/mL) είναι οριακά στο όριο ανίχνευσης της ουσίας (LOD) το οποίο είναι 0.00057 mg/mL,[78] κάνοντας αδύνατο τον προσδιορισμό της στο διάλυμα, λαμβάνοντας υπόψη τα σφάλματα που προκύπτουν από: i) τον υπολογισμό της απορρόφησης, ii) το χέρι του αναλυτή, iii) την απόκλιση τιμών απορρόφησης του αναλυτικού μηχανήματος. Συμπληρωματικά, αυτό είναι εμφανές και στις πολύ χαμηλές απορροφήσεις που εμφανίζονται στην καμπύλη βαθμονόμησης (Σχήμα 6.5) για συγκεντρώσεις μικρότερες των 0.05 mg/ml. Επιπροσθέτως, παρατηρήσαμε ότι ο PVA φορέας παρουσιάζει ένα προφίλ διαλυτότητας με ιδιότητες γαστροανθεκτικότητας, ιδανικό για δραστικές σαν την ιβουπροφαίνη, αλλά με ρυθμό απελευθέρωσης μη ελεγχόμενο εξαιτίας της αστοχίας του στο σημείο ένωση των δύο μερών, η οποία οφείλεται στο τρόπο εκτύπωσης. Επίσης, παρατηρείται ότι ο ρυθμός διάλυσης του αυξάνεται μετά τη διαίρεση του σε δύο κομμάτια, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην αύξηση της διαβρεχόμενης επιφάνειας του. Επομένως, η ολική του διάλυση εξαρτάται από τη χρονική στιγμή που πραγματοποιείται η αστοχία.

9. Συμπεράσματα και Μελλοντικοί στόχοι

Με την ολοκλήρωση της ανάλυσης των αποτελεσμάτων, προκύπτει ότι ο φορέας φαρμάκου που κατασκευάστηκε εμφανίζει προφίλ επιβραδυμένης απελευθέρωσης. Σύμφωνα με την USP, αυτού του είδους οι φορείς καθυστερούν την απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας, συνήθως μέχρι την ολοκλήρωση της γαστρικής φάσης.[79] Ο 3D εκτυπωμένος φορέας δρα προστατευτικά για την ιβουπροφαίνη, προφυλάσσοντας την από το δυσμενές περιβάλλον του στομάχου και καθοδηγώντας την αποδέσμευσή της στο εντερικό περιβάλλον, όπου και αποτελεί τη κύρια περιοχή απορρόφησης για την συγκεκριμένη. Ωστόσο, η απελευθέρωση δεν γίνεται υπό ελεγχόμενο τρόπο, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη διαφυγή του συνόλου της δραστικής ουσίας. Το παραπάνω σε συνδυασμό με την ταχεία απορρόφησή της μπορεί να οδηγήσουν σε συσσώρευση στο πλάσμα του αίματος και σε πιθανές παρενέργειες. Προς αποφυγή αυτών των φαινομένων, έγινε χρήση του συστήματος της υδρογέλης-ιβουπροφαίνης, το οποίο, όπως προκύπτει, επιτρέπει τη σταδιακή απελευθέρωση του φαρμάκου. Μέσω της πειραματικής διαδικασίας συμπεραίνεται ότι ο συνδυασμός του φορέα PVA και η ενσωμάτωση της δραστικής ουσίας εντός της υδρογέλης θα οδηγούσαν σε παρατεταμένη δράση της στον οργανισμό. Η χορήγηση της ιβουπροφαίνης κατά αυτόν τον τρόπο, δύναται να μειώσει την ανάγκη για συχνή δόσοληψία, συμβάλλοντας σε αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη θεραπευτική δράση στους ασθενείς.

Οι μελλοντικοί στόχοι της παρούσας μελέτης εστιάζουν τόσο στην βελτίωση των δυσκολιών που προέκυψαν όσο και στην περαιτέρω εξέλιξή της. Αρχικά, προτείνεται αλλαγή της τεχνικής εισαγωγής της δραστικής ουσίας στο εσωτερικό του με σκοπό να αποφευχθεί η αστοχία του, που προκαλεί άμεση απελευθέρωση, και να επιτευχθεί η σταδιακή και ελεγχόμενη διαφυγή της ουσίας. Τα βασικότερα προβλήματα εμφανίστηκαν στην εκτυπωμένη μορφή του PVA σε χάπι, τόσο ως προς τον μικρό όγκο δραστικής που μπορεί να υποστηρίξει αλλά και ως προς τον τρόπο διαλυτότητάς του. Για αυτούς τους λόγους έμφαση θα δοθεί στην βιβλιογραφική έρευνα προς αναζήτηση δομών που υποστηρίζουν μεγάλο όγκο υλικού (πχ. κυψελοειδής δομές, πορώδες) αλλά ταυτοχρόνως παρουσιάζουν σταδιακή διαλυτότητα στο επιθυμητό μέσο διάλυσης. Επιθυμητές θα ήταν και οι μελέτες των υπόλοιπων δομών που σχεδιάστηκαν και εκτυπώθηκαν, προς συσχέτιση του ρυθμού απελευθέρωσης με τις γεωμετρικές παραμέτρους, όπως το πάχος των τοιχωμάτων. Προς περαιτέρω βελτίωση της υπάρχουσας δομής έμφαση θα δοθεί στην διαμερισματοποίηση του PVA. Αρχικά, μέσω αυτής θα μπορεί να εισαχθεί η ίδια ουσία στα εκάστοτε διαμερίσματα με αποτέλεσμα να προσφέρει στο φορέα ένα παλμικό ρυθμό απελευθέρωσης, δηλαδή η απελευθέρωση να πραγματοποιείται σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές, παρέχοντας παρατεταμένη θεραπεία και μείωση στη δόσοληψία. Στη συνέχεια, προτείνεται η εναπόθεση δύο ή περισσότερων δραστικών ουσιών ή/και συντηρητικών μορίων για την προστασία αυτών, με αποτέλεσμα την ίδια χρονική στιγμή να παρέχονται διαφορετικές θεραπείες. Άκρως σημαντικό είναι οι επιλεγόμενες ουσίες να μην εμφανίζουν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις και να δρουν συνεργαστικά. Τέλος, επιθυμείται η σύνθεση του εν λόγω φορέα, με τις περιεκτικότητες ιβουπροφαίνης που είναι διαθέσιμες στα εμπορικά σκευάσματα. Αναλύοντας και συγκρίνοντας τους ρυθμούς αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας του εκάστοτε φαρμακευτικού φορέα, θα μπορούσε να κατασκευαστεί ο βέλτιστος φορέας για αυτή την ουσία. Ως επακόλουθο, η ανάπτυξη ενός τέτοιου καινοτόμου φαρμακευτικού σκευάσματος, που θα εμφάνιζε μεγαλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και θα ήταν απαλλαγμένο από παρενέργειες, θα προσέφερε στους ασθενείς μεγαλύτερη ασφάλεια και καλύτερη ποιότητα ζωής.

10. Βιβλιογραφία

1. Florence, A.T., *An introduction to clinical pharmaceuticals*. 2010: Pharmaceutical press.
2. Administration, U.S.F.D., *Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development*. 2013.
3. Beebe, K. and A.D. Kennedy, *Sharpening precision medicine by a thorough interrogation of metabolic individuality*. Computational and structural biotechnology journal, 2016. **14**: p. 97-105.
4. Trenfield, S.J., et al., *3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care*. Trends Pharmacol Sci, 2018. **39**(5): p. 440-451.
5. Alomari, M., et al., *Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine*. Int J Pharm, 2015. **494**(2): p. 568-577.
6. Vithani, K., et al., *An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems*. Pharm Res, 2018. **36**(1): p. 4.
7. Hamburg, M.A. and F.S. Collins, *The path to personalized medicine*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(4): p. 301-304.
8. Herper, M., *The truly staggering cost of inventing new drugs*. 2012, FORBES INC 60 FIFTH AVE, NEW YORK, NY 10011 USA.
9. Worsham, C. and A. Jena, *The art of evidence-based medicine*. Harvard Business Review, 2019.
10. NHS *Improving outcomes through personalised medicine*. 2016.
11. Collins, F.S. and H. Varmus, *A new initiative on precision medicine*. New England journal of medicine, 2015. **372**(9): p. 793-795.
12. Silber, B.M., *Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine*. DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2001. **113**: p. 11-32.
13. Spear, B.B., M. Heath-Chiozzi, and J. Huff, *Clinical application of pharmacogenetics*. Trends in Molecular Medicine, 2001. **7**(5): p. 201-204.
14. Alhnan, M.A., et al., *Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges*. Pharm Res, 2016. **33**(8): p. 1817-32.
15. Rosenberg, J.M., J.P. Nathan, and F. Plakogiannis, *Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets*. Journal of the American Pharmaceutical Association (1996), 2002. **42**(2): p. 200-205.
16. Brown, D., et al., *An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2004. **29**(6): p. 521-529.
17. Peek, B.T., A. Al-Achi, and S.J. Coombs, *Accuracy of tablet splitting by elderly patients*. JAMA, 2002. **288**(4): p. 451-452.
18. Florence, A.T. and V.H. Lee, *Personalised medicines: more tailored drugs, more tailored delivery*. Int J Pharm, 2011. **415**(1-2): p. 29-33.
19. Konta, A.A., M. Garcia-Pina, and D.R. Serrano, *Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?* Bioengineering (Basel), 2017. **4**(4).
20. Narod, S.A., *Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer*. Hum Genet, 2018. **137**(10): p. 769-778.
21. Acosta-Vélez, G.F. and B. Wu, *3D pharming: direct printing of personalized pharmaceutical tablets*. Polym. Sci, 2016. **2**(1): p. 11.
22. Zein, I., et al., *Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications*. Biomaterials, 2002. **23**(4): p. 1169-1185.
23. Xu, Y., et al., *The boom in 3D-printed sensor technology*. Sensors, 2017. **17**(5): p. 1166.

24. 52900-15, I.A., *Standard Terminology for Additive Manufacturing—General Principles—Terminology*. ASTM International West Conshohocken, PA.
25. Trenfield, S.J., et al., *The Shape of Things to Come: Emerging Applications of 3D Printing in Healthcare*. 2018. **31**: p. 1-19.
26. Awad, A., et al., *Reshaping drug development using 3D printing*. Drug Discov Today, 2018. **23**(8): p. 1547-1555.
27. Zhou, H. and S.B. Bhaduri, *3D printing in the research and development of medical devices*. 2019: p. 269-289.
28. Souto, E., et al., *3D printing in the design of pharmaceutical dosage forms*. Pharmaceutical development and technology, 2019. **24**(8): p. 1044-1053.
29. *Zmorph3d*. [cited 2020; Available from: <https://zmorph3d.com/>].
30. Goole, J. and K. Amighi, *3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems*. Int J Pharm, 2016. **499**(1-2): p. 376-394.
31. Awad, A., S. Gaisford, and A.W. Basit, *Fused Deposition Modelling: Advances in Engineering and Medicine*. 2018. **31**: p. 107-132.
32. Ilyés, K., et al., *The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations—printability—process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019. **129**: p. 110-123.
33. Wong, K.V. and A. Hernandez, *A Review of Additive Manufacturing*. ISRN Mechanical Engineering, 2012. **2012**: p. 1-10.
34. Ngo, T.D., et al., *Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges*. Composites Part B: Engineering, 2018. **143**: p. 172-196.
35. Wood, B. *NASA backs designs for 3D-printed homes on Mars*. 2018 [cited 2020; Available from: <https://edition.cnn.com/style/article/nasa-3d-homes-mars/index.html>].
36. Savastano, M., et al., *3-D printing in the spare parts supply chain: an explorative study in the automotive industry*, in *Digitally supported innovation*. 2016, Springer. p. 153-170.
37. Jamroz, W., et al., *3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges*. Pharm Res, 2018. **35**(9): p. 176.
38. *Project Milestone*. [cited 2020 01/02]; Available from: <https://www.3dprintedhouse.nl>.
39. Parrado, P. *3D Printing in the automotive industry*. 2016 [cited 2020; Available from: <https://www.ennomotive.com/3d-printing-automotive-industry/>].
40. Cohrs, N.H., et al., *A Soft Total Artificial Heart-First Concept Evaluation on a Hybrid Mock Circulation*. Artif Organs, 2017. **41**(10): p. 948-958.
41. Fitzgerald, S., *FDA Approves First 3D-printed epilepsy drug experts assess the benefits and caveats*. Neurology Today, 2015. **15**(18): p. 26-27.
42. Li, J., et al., *Synthesis of many different types of organic small molecules using one automated process*. Science, 2015. **347**(6227): p. 1221-1226.
43. Jamróz, W., et al., *3D printing in pharmaceutical and medical applications—recent achievements and challenges*. Pharmaceutical research, 2018. **35**(9): p. 176.
44. Goyanes, A., et al., *3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2015. **89**: p. 157-162.
45. Skowyra, J., K. Pietrzak, and M.A. Alhnan, *Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. **68**: p. 11-17.
46. Kollamaram, G., et al., *Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs*. International journal of pharmaceutics, 2018. **545**(1-2): p. 144-152.
47. Okwuosa, T.C., et al., *On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. **118**: p. 134-143.

48. Xu, X., et al., *3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 1-8.
49. Goyanes, A., et al., *Patient acceptability of 3D printed medicines*. Int J Pharm, 2017. **530**(1-2): p. 71-78.
50. Kavanagh, O.N., et al., *Maximising success in multidrug formulation development: A review*. Journal of Controlled Release, 2018. **283**: p. 1-19.
51. Preis, M. and H. Oblom, *3D-Printed Drugs for Children-Are We Ready Yet?* AAPS PharmSciTech, 2017. **18**(2): p. 303-308.
52. Khaled, S.A., et al., *3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles*. J Control Release, 2015. **217**: p. 308-14.
53. Robles-Martinez, P., et al., *3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method*. Pharmaceutics, 2019. **11**(6): p. 274.
54. Jassim-Jaboori, A. and M. Oyewumi, *3D printing technology in pharmaceutical drug delivery: prospects and challenges*. J Biomol Res Ther, 2015. **4**(4): p. e141.
55. Aquino, R.P., et al., *Envisioning smart and sustainable healthcare: 3D Printing technologies for personalized medication*. Futures, 2018. **103**: p. 35-50.
56. Ashish, et al., *3D Printing in Medicine*. 2019: p. 1-22.
57. Awad, A., et al., *3D printed medicines: A new branch of digital healthcare*. Int J Pharm, 2018. **548**(1): p. 586-596.
58. Scoutaris, N., et al., *Inkjet printing as a novel medicine formulation technique*. Journal of controlled release, 2011. **156**(2): p. 179-185.
59. Zanaboni, P. and R. Wootton, *Adoption of telemedicine: from pilot stage to routine delivery*. BMC medical informatics and decision making, 2012. **12**(1): p. 1.
60. Moodley, K., et al., *Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery*. Int J Mol Sci, 2012. **13**(1): p. 18-43.
61. Sun, Y. and S. Soh, *Printing tablets with fully customizable release profiles for personalized medicine*. Advanced Materials, 2015. **27**(47): p. 7847-7853.
62. Abdul, S. and S. Poddar, *A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets*. Journal of controlled release, 2004. **97**(3): p. 393-405.
63. Μπουρόπουλος, Ν., *Μάθημα Προηγμένα Βιολογικά*. 2007-2008, Πανεπιστήμιο Πατρών: Τμήμα Επιστήμης των Υλικών.
64. Yoo, J.-W., et al., *Bio-inspired, bioengineered and biomimetic drug delivery carriers*. Nature reviews Drug discovery, 2011. **10**(7): p. 521-535.
65. Li, J. and D.J. Mooney, *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. Nature Reviews Materials, 2016. **1**(12): p. 1-17.
66. Milivojevic, M., et al., *Gellan gum in drug delivery applications*. Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications, 2019: p. 145-186.
67. *Ibuprofen* PubChem Database.
68. Iovino, P., et al., *Ibuprofen photodegradation in aqueous solutions*. Environmental Science and Pollution Research, 2016. **23**(22): p. 22993-23004.
69. Adams, S., et al., *Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen*. Toxicology and applied pharmacology, 1969. **15**(2): p. 310-330.
70. Shaw, L.R., et al., *The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen*. Drug development and industrial pharmacy, 2005. **31**(6): p. 515-525.
71. Gigante, A. and I. Tagarro, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors*. Clinical drug investigation, 2012. **32**(4): p. 221-233.
72. Varrassi, G., et al., *Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review*. Advances in therapy, 2019: p. 1-22.
73. Lakin, M.B., T.H. Shockley, and E.G. Zey, *Isolation of ibuprofen from tablets*. 1994, Google Patents.
74. Romero, A., L. Grady, and C. Rhodes, *Dissolution testing of ibuprofen tablets*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1988. **14**(11): p. 1549-1586.

75. *Ibuprofen*, in *European Pharmacopoeia (corrected 7.0)*. 2014, Council of Europe. p. 2225-2227.
76. Mahdi, M.H., B.R. Conway, and A.M. Smith, *Evaluation of gellan gum fluid gels as modified release oral liquids*. International journal of pharmaceutics, 2014. **475**(1-2): p. 335-343.
77. Liu, L., et al., *Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders*. International journal of pharmaceutics, 2008. **362**(1-2): p. 109-117.
78. Issa, Y.M., S.I. Zayed, and I.H. Habib, *Simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol using derivatives of the ratio spectra method*. Arabian Journal of Chemistry, 2011. **4**(3): p. 259-263.
79. Cohen, J.L., et al., *The development of USP dissolution and drug release standards*. Pharmaceutical research, 1990. **7**(10): p. 983-987.

