



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΙΙ: ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ανάπτυξη εξατομικευμένων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων
μέσω τριδιάστατης εκτύπωσης»



Λίτσας Γιώργος

Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Χαριτίδης, καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο R-Nano Lab της σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή του Ε.Μ.Π κύριο Κωνσταντίνο Χαριτίδη, επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την παρούσα διπλωματική. Η εμπιστοσύνη την οποία επέδειξε προς το πρόσωπό μου κατά τη διάρκεια της εργασίας αποτέλεσαν για μένα πηγή έμπνευσης και ισχυρό κίνητρο για την εκπλήρωση της παρούσας εργασίας.

Η παρούσα Διπλωματική δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την αμέριστη βοήθεια και στήριξη της Δέσποινας Μπρασινίκα την οποίο και αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα. Η υπομονή της κατά τη διάρκεια της εξοικείωσής μου με τις πειραματικές τεχνικές, το σύνολο των γνώσεων που μου μετέδωσε και το ειλικρινές ενδιαφέρον του για την πρόοδό μου συντέλεσαν καταλυτικά στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω όλη την ομάδα του εργαστηρίου. Το κλίμα συνεργασίας που δημιούργησαν τόσο σε φιλικό όσο και σε επιστημονικό επίπεδο συντέλεσε στην ομαλή ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για τη στήριξή τους τόσο κατά την εκπόνηση της εργασίας όσο και στα υπόλοιπα φοιτητικά χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τεχνικές της Προσθετικής Κατασκευής (τριδιάστατη εκτύπωση) μπορούν να βρουν εφαρμογή στην ανάπτυξη εξατομικευμένων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη αποτελεσματικότερη θεραπεία των ασθενών. Βασικός στόχος είναι η ανάπτυξη εξατομικευμένων λύσεων για τη βελτίωση της ζωής των ανθρώπων, καθώς μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης μπορούν να αναπτυχθούν φαρμακευτικοί φορείς, οι οποίοι παρέχουν μόνο την απαιτούμενη δόση της εκάστοτε δραστικής ουσίας για τη θεραπεία του ασθενή, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο τις παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η περίσσεια δραστικών ουσιών που χορηγούνται στον ασθενή μέσω των συμβατικών φαρμάκων. Επιπλέον, η χρήση της τριδιάστατης εκτύπωσης εξασφαλίζει ότι το κόστος της εξατομικευμένης θεραπείας θα παραμείνει χαμηλό.

Για την επίτευξη αυτού του στόχου, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναπτυχθεί μία μέθοδος παραγωγής φαρμάκων που θα εστιάζει στις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενή ανάλογα με τα φυσικά του χαρακτηριστικά (π.χ. φύλο, ηλικία, φυσική κατάσταση κ.λπ.). Συγκεκριμένα, η έρευνα θα εστιάσει στην ανάπτυξη σύνθετων βιοσυμβατών και βιοδιασπώμενων πολυμερικών φαρμακευτικών φορέων, οι οποίοι θα ενσωματώνουν την επιθυμητή δραστική ουσία. , Θα πραγματοποιηθεί η ανάπτυξη σύνθετων νημάτων, τα οποία θα αποτελέσουν υλικό τροφοδοσίας για σύστημα τριδιάστατης εκτύπωσης. Τα νήματα αυτά, θα εμφανίζουν διαφορετικές περιεκτικότητες της δραστικής ουσίας για να μπορέσουν να καλύψουν τις πιθανές ανάγκες των ασθενών.

Συμπερασματικά, με αυτήν τη μέθοδο μπορούν να χρησιμοποιηθούν δραστικές που έχουν ιδιότητες όπως η διαλυτότητα στην αιθανόλη, να μην επηρεάζονται από θερμοκρασίες έως 190°C (θερμοκρασία που χρησιμοποιήθηκε κατά την εκτύπωση) και με μοριακή μάζα μέχρι 300 amu.

ABSTRACT

The techniques of Prosthetic Construction (3D printing) can be applied in the development of personalized and customized medicine transfer systems, able to be set in use for the most affective cure of the patients. The main goal is to develop individualized solutions for the melioration of peoples' lives (living conditions), as, through 3D printing it is able to develop medicinal carriers that can provide the patient with the exact amount of the active ingredient needed in each case, avoiding, at the same time, the side effects that the dosage of extra active ingredients can cause, when the patient is treated with regular medicines. Moreover, the use of 3D printing ensures that the cost of this personalized treatment will remain low.

To accomplish this goal, it is of particular importance to develop a method of producing medicines that will focus on the distinct and unique needs of each patient depending on his/her physical aspects, as gender, age, fitness etc. In particular, the research will focus on the development of composite biodegradable and biologically compatible polymeric medicinal carriers, which will enclose the desired active ingredient. There will occur the development of composite cords, which will be used as input material for the 3D printing systems. These cords will be consisting of different contents of the active ingredient in order to ensure the coverage of the patients' potential needs

Finally, the *Active Pharmaceutical* Ingredients that could be used with this method have to be soluble in ethanol, stable in temperatures higher than 190°C and molecular mass smaller than 300 amu.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1 – Τριδιάστατη Εκτύπωση	13
1.1 Ιατρικές Εφαρμογές της Τριδιάστατης Εκτύπωσης.....	13
1.1.1 Οι Εφαρμογές της Τριδιάστατης Εκτύπωσης στον χώρο της ιατρικής.....	14
1.1.6 Δοσολογία Φαρμάκων και Φαρμακολογία	15
1.2 Μέθοδοι 3D-printing	15
1.2.1 Μέθοδος Κατασκευής μέσω Τήξης Ίνας / Fused Filament Fabrication	18
Κεφάλαιο 2 – Εξατομικευμένη Ιατρική	20
2.1 Μετάβαση από την Παραδοσιακή Ιατρική στην Εξατομικευμένη Ιατρική	20
2.2 Αιτίες Εφαρμογής της Τριδιάστατης Εκτύπωσης στην Ιατρική	23
2.3 Εξατομικευμένοι Φορείς Φαρμάκων	23
2.4 Εφαρμογές σε Φορείς Δραστικών	27
2.4.1 Εφαρμογές με την τεχνική Inkjet 3D Printing	28
2.4.2 Εφαρμογές με την τεχνική FFF 3D Printing	28
2.5 Υψηλή Απόδοση Κόστους	31
2.6 Δυνατότητα Συνδιασμού με άλλες νέες τεχνολογίες (Machine Learning).....	31
Κεφάλαιο 3 – Επίδραση Γεωμετρίας Φαρμακευτικών Φορέων.....	33
3.1 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακευτικών φορέων	33
3.2 Επίδραση του Σχήματος.....	36
3.3 Βιοδιαθεσιμότητα	37
3.4 Προδιαγραφές σε Σχέση με τη Βιοδιαθεσιμότητα.....	39
Κεφάλαιο 4 – Υλικά, Συσκευές και Μέθοδοι.....	43
4.1 Υλικά	43
4.1.1 PVA.....	43
4.1.2 Κουμαρίνη.....	44
4.2 Συσκευές	47
4.2.1 Τριδιάστατος Εκτυπωτής	47
4.2.2 Φασματομετρία Υπεριώδους Ακτινοβολίας	55

4.2.2 Φασματομετρία Υπερύθρου με μετασχηματισμό FOURIER	58
4.3 Πειραματική Μεθοδολογία	59
4.3.1 Προσδιορισμός σημείο κορεσμού διαλύματος κουμαρίνης σε αιθανόλη	59
4.3.2 Παρασκευή Νημάτων PVA με κουμαρίνη.....	59
4.3.3 Θερμοκρασία εκτύπωσης.....	60
4.3.4 Stringing (Δημιουργία λεπτών ινιδίων κατά την εκτύπωση).....	61
4.3.5 Διαδικασία Τριδιάστατης Εκτύπωσης	63
Κεφάλαιο 5 – Αποτελέσματα.....	65
5.1 Παρασκευή Νημάτων σε Διάλυμα 5% Κουμαρίνης σε Αιθανόλη	65
5.2 Παρασκευή Νημάτων σε Διάλυμα 8% Κουμαρίνης σε Αιθανόλη	69
5.3 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακευτικών Φορέων	73
5.3.1 Έλεγχος Ελάχιστης Θερμοκρασίας Εξώθησης Υλικού (Extrusion) και ρυθμού ψύξης	73
5.3.2 Έλεγχος Retraction.....	76
5.5 Εκτύπωση Φορέα	78
5.4 Προσδιορισμός Απορρόφησης σε Κουμαρίνη.....	80
5.4.1 Φασματομετρία Υπεριώδους Ακτινοβολίας	81
5.4.2 Φασματομετρία Υπέρυθρης Ακτινοβολίας.....	82
Κεφάλαιο 6 – Συζήτηση Αποτελεσμάτων – Συμπεράσματα.....	84
Βιβλιογραφία	86

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 – Τριδιάστατη Εκτύπωση

Η αφαιρετική μέθοδος χρησιμοποιήθηκε ακόμα από τον προϊστορικό άνθρωπο και αφορά την μετατροπή μίας ιδέας σε αντικείμενο. Πρόκειται για μία διαδικασία κατά την οποία ένα ακατέργαστο υλικό κόβεται σε ένα επιθυμητό σχήμα και μέγεθος αφαιρώντας του παράλληλα υλικό προς μία συγκεκριμένη χρήση.

Η τεχνική του 3D-printing χαρακτηρίζεται ως μία διαδικασία Προσθετικής Κατασκευής (ΠΚ) και είναι μία ραγδαία αναπτυσσόμενη τεχνική που εμφανίστηκε πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και βρήκε εφαρμογή αρχικά, στην κατασκευή φυσικών μοντέλων και πρωτοτύπων για την αξιολόγηση και μελέτη υπό ανάπτυξη προϊόντων. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, το 3D-printing επεκτείνεται και αρχίζει να εφαρμόζεται σε διαφορετικούς τομείς, όπως στην αεροναυπηγική και στον τομέα της ιατρικής αλλά και της χειρουργικής. Οι τεχνολογίες Προσθετικής Κατασκευής δεν παρουσιάζουν μόνο μεγάλο εύρος εφαρμογών αλλά εμφανίζουν και πληθώρα δυνατοτήτων ως προς τον σχεδιασμό, την επεξεργασία, τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά, το υλικό, το μέγεθος αλλά και την τεχνική όπου θα εκτυπωθεί το τελικό αντικείμενο προϋποθέτοντας την ύπαρξη του κατάλληλου εξοπλισμού.[1]

1.1 Ιατρικές Εφαρμογές της Τριδιάστατης Εκτύπωσης

Όσο αφορά την ιατρική, η Προσθετικής Κατασκευής, έχει ευρύ πεδίο έρευνας όπως είναι η κατασκευή προσθετικών μελών και χειρουργικών παρασκευασμάτων, η οδοντιατρική, η εκτύπωση ιστών και οργάνων, η κατασκευή ιατρικών εργαλείων και συσκευών και η φαρμακολογία. Οι εξαιρετικά χρήσιμοι και καθοριστικής σημασίας παράγοντες που κάνουν επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και βελτιστοποίηση των ήδη υπάρχοντων τεχνικών εφαρμογών στην βιοϊατρική είναι το γεγονός ότι με αυτό τον τρόπο τα αποτελέσματα για τους ασθενείς δύναται να είναι τα πλέον βέλτιστα από άποψη βιοσυμβατότητας και τείνουν να αποκαθιστούν με τον αποτελεσματικότερο τρόπο τον αρχικό ιστό σε πολλές περιπτώσεις.[2]

1.1.1 Οι Εφαρμογές της Τριδιάστατης Εκτύπωσης στον χώρο της Ιατρικής

Η τριδιάστατη εκτύπωση πέρα από την εφαρμογή της στην κατασκευή φορέων φαρμάκων έχει εφαρμοστεί και σε άλλες πτυχές της Ιατρικής:

- Κατασκευή χειρουργικών παρασκευασμάτων: Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται για να αναπαραστήσει συγκεκριμένα οργανικά μέρη του ασθενή, για την προετοιμασία, προτού λάβει χώρα το χειρουργείο, επιταχύνοντας την όλη διαδικασία μειώνοντας παράλληλα τα όποια επακόλουθα
- Προσθετικά Μέλη: Συνεισφέρει στην ανάπτυξη προσθετικών άκρων, καθώς οι μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι επίπονες για του ασθενείς, δημιουργώντας άκρα τα οποία εφαρμόζουν στον κάθε ασθενή όντας παράλληλα πιο οικονομική λύση.[3]
- Οδοντιατρικές Εφαρμογές: Έχει εφαρμοστεί στην κατασκευή διάφορων ειδών όπως οδοντιατρικά σιδεράκια, οδοντιατρικά εμφυτεύματα, οδοντιατρικές γέφυρες και βάσεις για οδοντοστοιχίες, καθιστώντας την τεχνική αυτή προτιμότερη καθώς μειώνει το κόστος μειώνοντας και τον χρόνο αναμονής διότι αποφεύγεται η χρήση καλουπιού.[4]
- Ιστοί και Όργανα: Η επιδιόρθωση δερματικών ιστών, η αντικατάσταση των άκρων, μεταμόσχευση νεφρού και καρδιάς μπορούν να επιτευχθούν επιτυχών χάρη στην 3D τεχνολογία εκτύπωση. Επιπλέον, η επισκευή μυϊκών ιστών είναι δυνατή με την παραγωγή ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. Η ικανότητα για 3D εκτύπωση κυττάρων και οργανικών ιστών έχει σταθεί το έναυσμα σε έρευνες για ασθένειες όπως ο καρκίνος, καθώς δίνεται πλέον η δυνατότητα να μπορεί να μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο αναπτύσσονται οι όγκοι με στόχο να βρεθεί μία αποτελεσματική θεραπεία.[5]
- Ιατρικά Εργαλεία και Συσκευές: Μερικά από τα κυριότερα εργαλεία που εκτυπώνονται είναι οι λαβίδες, αιμοστατικά, χειρολαβές και άλλα αποσπόμενα εργαλεία. Με αυτό τον τρόπο παράγονται αυτά τα εργαλεία σε στείρα μορφή με το κόστος να είναι έως και 10 φορές μικρότερο συγκριτικά με τα εργαλεία που είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο ατσάλι κάνοντας την αντικατάστασή τους όσο ταχεία απαιτείται, έχοντας παράλληλα την δυνατότητα για το σχεδιασμό τους σε συγκεκριμένα μεγέθη και σχήματα.[2]

1.1.6 Δοσολογία Φαρμάκων και Φαρμακολογία

Το 3D-printing στην φαρμακευτική παρέχει την δυνατότητα παραγωγής νέων ειδών φαρμακευτικών φορέων που αποσκοπούν στην απλοποίηση της καθημερινότητας των ασθενών. Μία καινοτόμος λύση για τους ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από με πολλαπλές παθήσεις, είναι η δημιουργία εκτυπωμένων φαρμακευτικών φορέων, οι οποίοι θα μπορούν να περιέχουν πολλαπλές δραστικές ουσίες στον ίδιο φορέα, αλλά με διαφορετικό χρόνο απελευθέρωσης της κάθε δραστικής.

Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ένα πρόγραμμα που ονομάζεται «Polyrill» και έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη. Αυτή η εφαρμογή ασχολείται με τη δοσολογία του φαρμάκου και επιλύει ζητήματα που έχουν να κάνουν με τις μεταξύ των φαρμάκων αλληλεπιδράσεις. Ως αποτέλεσμα, παύει να υφίσταται η συστηματική, και εξαντλητική για τον ασθενή, παρακολούθηση της πρόσληψης του φαρμάκου, ενώ παράλληλα αποτελεί μία οικονομική και αποδοτική λύση. [6]

1.2 Μέθοδοι 3D-printing

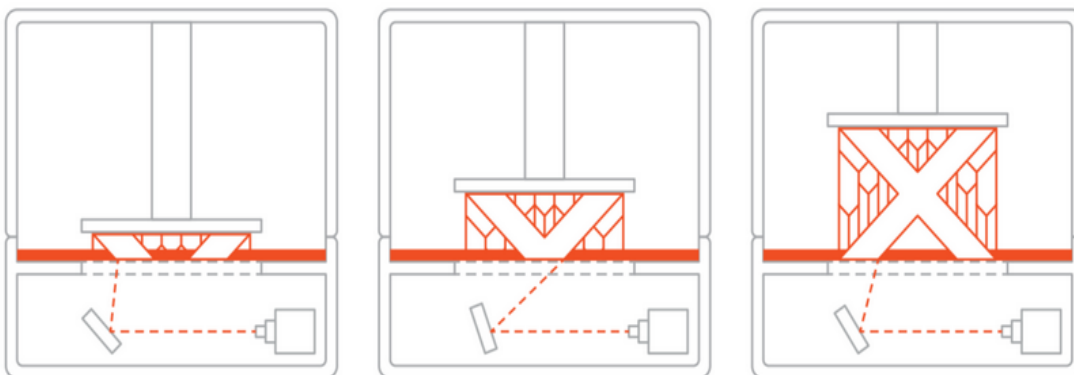
Υπάρχει μεγάλη πληθώρα τεχνολογιών για την παρασκευή τριδιάστατων δομών μέσω της αναπαραγωγής τριδιάστατων μοντέλων, με την ειδοποιό διαφορά αυτών να είναι ο τρόπος κατά τον οποίο συνδέονται μεταξύ τους οι στρώσεις του υλικού αλλά τα χαρακτηριστικά των υλικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη ύλη από το κάθε σύστημα 3D εκτύπωσης. Ωστόσο, μπορεί να χωριστούν σε 2 κύριες κατηγορίες, σε συστήματα εκτύπωσης που:

- Οι πρώτες ύλες ψεκάζονται ή εξωθούνται από την κεφαλή του εκτυπωτή μέσω κάποιας σύριγγας, ακροφυσίου ή ψεκαστικού μηχανισμού και μπορεί να χρησιμοποιηθούν υλικά όπως κράματα, φυσικά και συνθετικά πολυμερή, κεραμικά καθώς και σύνθετα υλικά.
- Η διασύνδεση των πρώτων υλών, που βρίσκονται σε δεξαμενές σε ρευστή μορφή ή σκόνη, γίνεται μέσω συστήματος ελεγχόμενης συσσωμάτωσης. Τα υπό μορφή σκόνης υλικά κατευθύνονται από μια δέσμη laser. [18][16]

Κάποιες από αυτές είναι:

- Στερεολιθογραφία: Η κατασκευή τριδιάστατων αντικειμένων με στερεολιθογραφία πραγματοποιείται με τον φωτοπολυμερισμό ρευστών ρητινών που κατόπιν στερεοποιούνται. Η λιθογραφική συσκευή τριδιάστατης εκτύπωσης λειτουργεί ως εξής: Μια δεξαμενή γεμάτη με

διάφανο φωτοπολυμερές υγρό περιέχει βυθισμένη, ελάχιστα πιο κάτω από την επιφάνεια του υγρού, μια πλατφόρμα ελεγχόμενη από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή, μέσω κατάλληλου λογισμικού, η οποία μπορεί να μετακινείται στον κάθετο άξονα με πολύ μεγάλη ακρίβεια.



Εικόνα 1.1 Σχηματική Απεικόνιση Τριδιάστατης Εκτύπωσης SLA

- Επιλεκτική Πυροσυσσωμάτωσης με χρήση laser/ Επιλεκτική Τήξη με χρήση laser: Οι δύο αυτές τεχνικές (Επιλεκτική Πυροσυσσωμάτωσης με χρήση laser(Selective Laser Sintering (SLS))/ Επιλεκτική Τήξη με χρήση laser (Selective Laser Melting (SLM)) παρουσιάζουν πολλές μεταξύ τους ομοιότητες και η κύρια διαφορά τους είναι στα υλικά που χρησιμοποιούνται σε κάθε μία. Αφενός, ως SLS, ορίζεται η διεργασία κατά, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγάλη ποικιλία υλικών όπως είναι τα πολυμερή, κεραμικά και σε κράματα μετάλλων. Ωστόσο η ειδοποιός διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι στην SLS διεργασία δεν πραγματοποιείται πλήρης τήξη της σκόνης, υψηλής καθαρότητας αλλά και στενής κοκκομετρικής κατανομής, αλλά θέρμανσή της μέχρι το σημείο όπου υπάρχει ένωση σε μοριακό επίπεδο. Έτσι είναι εφικτό να καθοριστεί και το πορώδες του υλικού. Επίσης, από την κοκκομετρία εξαρτάται και το πάχος των στρωμάτων του αντικειμένου. Αφετέρου, στην επιλεκτική τήξη, επιτυγχάνεται πλήρης τήξη του υλικού. Το υλικό τήκεται, που σημαίνει ότι με αυτό τον τρόπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα μόνο συγκεκριμένο υλικό, και όχι κάποιο μείγμα όπως στο SLS.
- Μέθοδοι Ψεκασμού Συνθετικών Μέσων - Binder Jetting: Η συγκεκριμένη κατηγορία προσθετικής κατασκευής είναι επίσης κατάλληλη για κατασκευή αντικειμένων από

μεταλλικά, κεραμικά και σύνθετα υλικά, ενώ ως συνθετικά υλικά χρησιμοποιούνται υδατικά διαλύματα πολυμερών χαμηλού μοριακού βάρους, διαλύματα παραφινών σε οργανικούς διαλύτες και συστήματα σκληρυνόμενων ρητινών δύο συστατικών (φουρενίου) ή θερμοσκληρυνόμενες ρητίνες (φαινολικές). Σε αυτή τη μέθοδο ταχείας προτυποποίησης, το συνθετικό μέσω εναποτίθεται επιλεκτικά στην κλίση της σκόνης, συνδέοντας αυτές τις περιοχές σε ένα ενιαίο στρώμα κάθε φορά. Αφού έχει τυπωθεί μία στρώση, η κλίση της σκόνης κατέρχεται, και το επόμενο στρώμα σκόνης εξωθείται στην επιφάνεια εκτύπωσης. Αυτή η διπλή διεργασία εφαρμογής του συνθετικού μέσου και εξώθησης σκόνης είναι συνεχής μέχρι να ολοκληρωθεί η εκτύπωση.



Εικόνα 1.0.2 Σχηματική Απεικόνιση Τριδιάστατης Εκτύπωσης Binder Jetting

- Ψεκασμός Υλικού / Material Jetting: Η μέθοδος ψεκασμού υλικού είναι μια μέθοδος που λειτουργεί αντίστοιχα με τους συνηθισμένους εκτυπωτές, όπου η κεφαλή εκτύπωσης, όπως είναι αντίστοιχα και στους συμβατικούς εκτυπωτές, κατανέμει στην επιφάνεια σταγόνες φωτοευαίσθητου υλικού, συνήθως κάποιο μείγμα πολυμερών μεγάλου και

μικρού μοριακού βάρους, που στερεοποιείται υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV), δημιουργώντας έτσι ένα αντικείμενο ανά στρώσεις. Και σε αυτή τη τεχνολογία εκτύπωσης εφαρμόζεται με ψεκασμό με διακριτά σταγονίδια. [22][23]



Εικόνα 1.0.3 Σχηματική Απεικόνιση Τριδιάστατης Εκτύπωσης Material Jetting

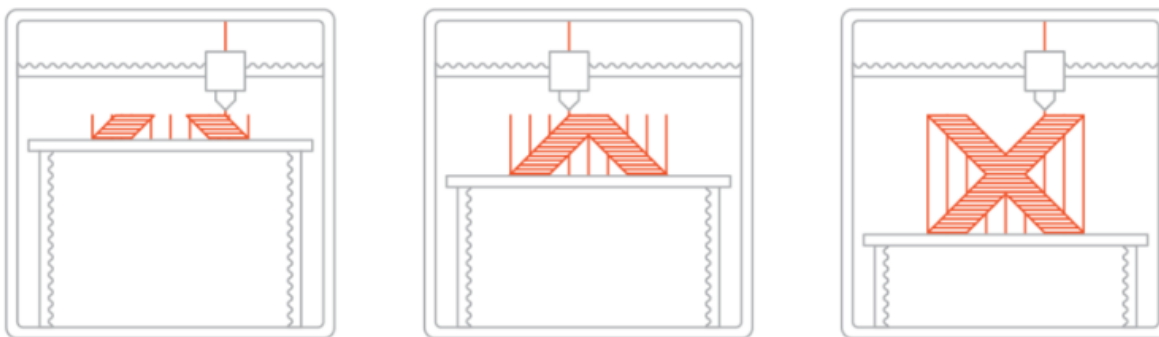
1.2.1 Μέθοδος Κατασκευής μέσω Τήξης Ίνας / Fused Filament Fabrication

Αυτή είναι μία μέθοδος Προσθετικής Κατασκευής, αλλιώς γνωστή ως μέθοδος εξώθησης υλικού, κατά την οποία, αντικείμενα κατασκευάζονται εναποθέτοντας την τηγμένη ίνα σε επιλεγμένα σημεία ανά στρώσεις. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται είναι θερμοπλαστικά πολυμερή και αποτελεί την περισσότερο διαδεδομένη τεχνική παγκοσμίως.

Ο τρόπος λειτουργίας είναι ο ακόλουθος. Το σύστημα τροφοδοσίας φέρει την ίνα στην κεφαλή, στη συνέχεια θερμαίνεται ως την καθορισμένη θερμοκρασία όπου και πραγματοποιείται η τήξη. Η κεφαλή του εκτυπωτή είναι προσαρμοσμένη σε άξονα που μπορεί και μετακινείται κατά τον άξονα Χ,Υ και Ζ. Το πολυμερές εξωθείται ως ένα λεπτό ιμάνιο και εναποτίθεται σε στρώσεις στις προκαθορισμένες περιοχές, ψύχεται και στερεοποιείται. Η ψύξη μπορεί να επιταχύνεται, ανάλογα και με τις ιδιότητες του κάθε υλικού,

από ανεμιστήρες που βρίσκονται στο πίσω μέρος της κεφαλής εκτύπωσης. Για την πλήρωση μίας επιφάνειας, απαιτείται η επανάληψη της διαδικασίας κατά την διάρκεια της οποίας, είτε η κεφαλή ανέρχεται στον άξονα Υ ή η βάση κατέρχεται σε αυτόν.

Οι ιατρικές εφαρμογές της τριδιάστατης εκτύπωση διευρύνονται ραγδαία και αναμένεται να προσφέρουν σημαντικές καινοτομίες και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε εφαρμογές που αφορούν την δημιουργία ιστών αλλά ακόμη και οργάνων, προσθετικών μελών, εμφυτευμάτων, ανατομικών μοντέλων ενώ και στον τομέα της φαρμακευτικής αναμένονται σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τις έρευνες που διεξάγονται για τις δομές χορήγησης δραστικών. Οι τριδιάστατοι εκτυπωτές έχουν τόσο μεγάλη απήχηση εν γένει στον τομέα της ιατρικής καθώς παρέχουν τη δυνατότητα τόσο της προσαρμογής όσο και της εξατομίκευσης. Οι εφαρμογές στην φαρμακευτική μπορούν να παρέχουν πολλαπλά οφέλη περιλαμβανόμενης της τροποποίησης του κάθε φορέα για τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενή, το χαμηλό κόστος της τεχνικής, την ευκολία δημιουργίας των φορέων και τη δυνατότητα να είναι διαθέσιμη η συγκεκριμένη τεχνική από ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Ωστόσο απαιτούνται να πραγματοποιηθούν ακόμη πολλά βήματα προκειμένου η προσθετική κατασκευή φορέων φαρμάκων να είναι εμπορικά διαθέσιμη. [14-17]



Εικόνα 1.4 Σχηματική Απεικόνιση Τριδιάστατης Εκτύπωσης FDM

Κεφάλαιο 2 – Εξατομικευμένη Ιατρική

2.1 Μετάβαση από την Παραδοσιακή Ιατρική στην Εξατομικευμένη Ιατρική

Η ιατρική όπως είναι γνωστή μέχρι σήμερα εφαρμόζει συγκεκριμένες τεχνικές και μοντέλα για τη θεραπεία και τη περίθαλψη των ασθενών. Αντίθετα, η εξατομικευμένη ιατρική, αποτελεί μία νέα προσέγγιση με στόχο την καλύτερη διαχείριση της υγείας του ασθενούς με στοχευμένες θεραπείες για της επίτευξη του βέλτιστου αποτελέσματος στην ίαση του νοσήματος αλλά ακόμα και στην πρόληψη αυτού.

Η υγεία καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τις γενετικές διαφορές του κάθε ατόμου σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Συνδυάζοντας και αναλύοντας τις γενετικές πληροφορίες και τις κλινικές πληροφορίες του καθενός ξεχωριστά και στη συνέχεια συγκρίνοντάς τα δεδομένα αυτά με δεδομένα άλλων ασθενών παρατηρούνται συγκεκριμένα μοτίβα.

Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ατομικού κινδύνου ανάπτυξης ασθενειών, να παρέχουν μία ακριβή διάγνωση και να υποδείξουν τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις ώστε να βοηθήσουν στη βελτίωση της υγείας, είτε πρόκειται για φάρμακα, είτε για επιλογές τρόπου ζωής, ή για απλές αλλαγές στη διατροφή.

Στις αρχές του 20ού αιώνα παρατηρήθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων και της πιθανής ευαισθησίας σε κάποια ασθένεια. Το 2000, ανακοινώθηκε η πρώτη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, το οποίο έδωσε στοιχεία για τις μεμονωμένες διαφορές που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία του εκάστοτε ανθρώπου. Ωστόσο, το κόστος ήταν 2 δισεκατομμύρια λίρες για μία μόνο ακολουθία. Σήμερα, λόγω των τεχνολογικών εξελίξεων, υπήρξε δραματική πτώση του κόστους που, σε συνδυασμό με τη διαθεσιμότητα υπολογιστών υψηλής ταχύτητας που απαιτούνται για αυτή την ανάλυση, είναι δυνατόν αυτή η τεχνολογία να ενσωματωθεί ως μέρος της συνήθους υγειονομικής περίθαλψης.

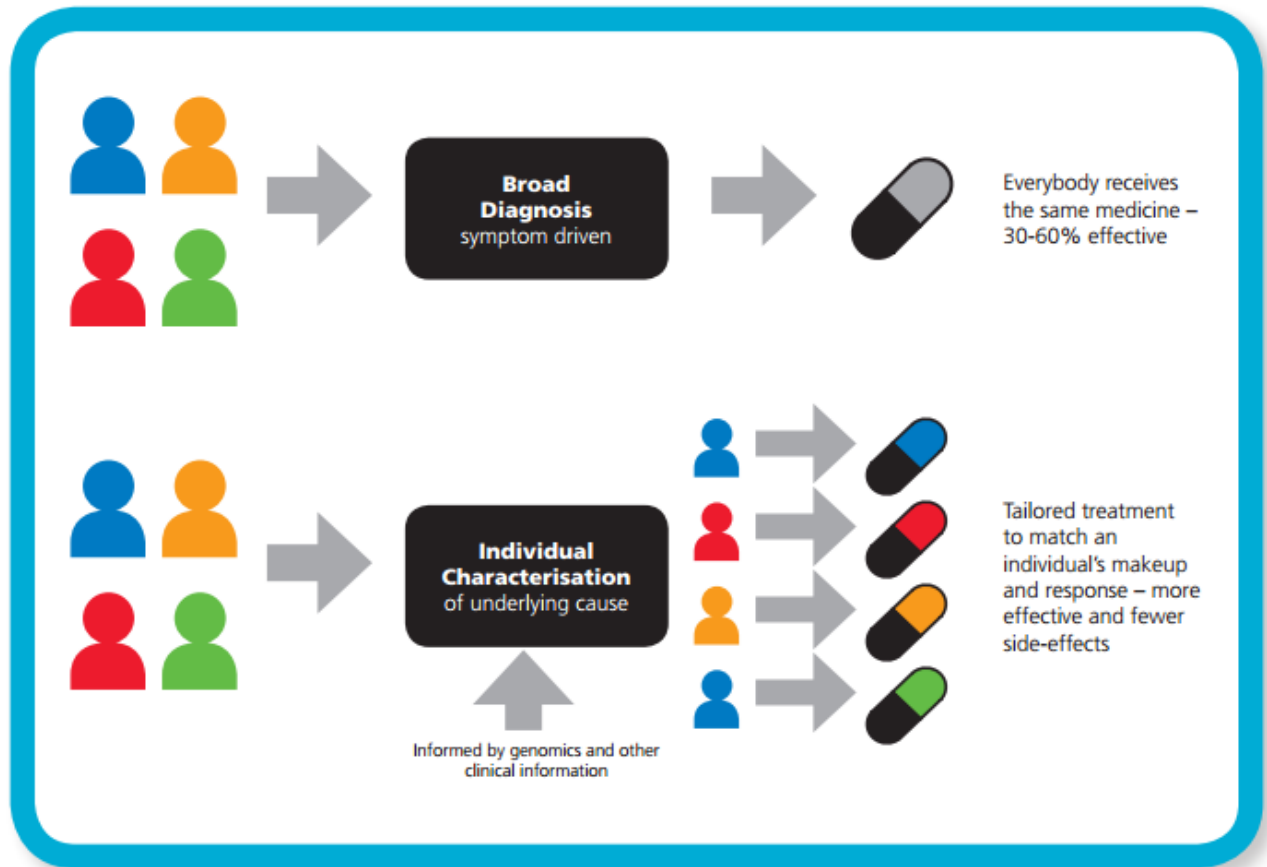
Η σημερινή ιατρική λειτουργεί με κλινικές ομάδες που ειδικεύονται σε ένα συγκεκριμένο σύστημα οργάνων ώστε από τα συμπτώματα ενός ασθενούς να προκύψει μία σωστή και έγκαιρη διάγνωση.

Η εξατομικευμένη ιατρική θεωρεί ότι οι σύνθετες ασθένειες δεν πρέπει πλέον να αντιμετωπίζονται ως μεμονωμένη οντότητα. Μία ασθένεια μπορεί να έχει πολλές διαφορετικές μορφές, ή "υποτύπους", που οδηγούν σε μία σύνθετη αλληλεπίδραση με τη βιολογική ανθρώπινη σύνθεση και των ποικίλων παθολογικών και φυσιολογικών διαδικασιών στο σώμα. Όλα αυτά δεν διαφέρουν μόνο μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έχουν την ίδια ασθένεια, αλλά και σε έναν συγκεκριμένο ασθενή καθώς έπεται η σταδιακή γήρανση.

Με την ενσωμάτωση και την ανάλυση του γονιδιώματος και άλλων δεδομένων, αποκαλύπτονται παράγοντες στους οποίους οφείλεται η διαφοροποίηση στον τρόπο εκδήλωσης κάθε φορά της ίδιας ασθένειας, αλλάζοντας τον τρόπο με τον οποίο τα νοσήματα αντιμετωπίζονταν και θεραπεύονται. Δίνεται πλέον η δυνατότητα να αναγνωριστεί ότι κάποια αλλαγή στο DNA ή στο γονιδίωμα μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα σε διαφορετικά μέρη του σώματος, τα οποία δεν θα ήταν εφικτό να εντοπιστούν με την καθιερωμένη προσέγγιση περιθάλψης.

Η τρέχουσα προσέγγιση σε ότι αφορά την ανάπτυξη φαρμάκων υποθέτει ότι όλοι οι ασθενείς σε μια συγκεκριμένη κατάσταση ανταποκρίνονται παρόμοια σε ένα δεδομένο φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς της ίδιας κατάστασης λαμβάνουν την ίδια θεραπεία, ακόμη και αν μπορεί να είναι μόνο 30 έως 60% αποτελεσματική.

Η εξατομικευμένη ιατρική θα προσφέρει ευκαιρίες για βελτίωση του τρόπου με τον οποίο θεραπεύονται οι ασθένειες. Με βάση το ολοκληρωμένο γονιδιωματικό και διαγνωστικό χαρακτήρα και τους διαφορετικούς υποτύπους των ασθενών μπορεί να αναγνωριστεί μια δεδομένη κατάσταση και η θεραπεία να προσαρμοστεί στην υποκείμενη αιτία.



Εικόνα 2.1 Σύγκριση μεταξύ παραδοσιακής ιατρικής και εξατομικευμένης

Για παράδειγμα, ο καρκίνος είναι μια ασθένεια όπου μπορεί να εφαρμοστεί αυτή η τεχνολογική και επιστημονική πρόοδος. Όλα τα είδη καρκίνου έχουν κάποια γενετική βάση. Με την γονιδιωματική διάγνωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πληροφορίες ώστε να επιλεγεί η αποτελεσματικότερη θεραπεία, αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Προς αυτήν τη κατεύθυνση δημιουργήθηκε το “100.000 Genomes Project” που εστιάζει στη σύνθεση του γονιδιώματος ολόκληρων οικογενειών που έχουν μέλη με σπάνιες ασθένειες αλλά και ασθενείς με συνήθη είδη καρκίνου, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τα δεδομένα της διάγνωσης ώστε να καταστεί εμφανής η κλινική σημασία της οποιασδήποτε διαφοράς στο γονιδίωμα.

Η εξατομικευμένη ιατρική παρέχει τη δυνατότητα να αποφευχθούν οι κλασσικοί τρόποι θεραπείας, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν συνταγογράφηση κάποιου φαρμάκου και προσδιορισμό της

βέλτιστης θεραπείας μέσω δοκιμής και σφάλματος. Η γνώση των γενετικών παραλλαγών που είναι υπεύθυνες για την ατομική απόκριση φαρμάκων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία ενός ατομικού προφίλ, προσδιορίζοντας τη βέλτιστη θεραπεία. [19-25]

2.2 Αιτίες Εφαρμογής της Τριδιάστατης Εκτύπωσης στην Ιατρική

Η τριδιάστατη εκτύπωση έχει βρει εφαρμογή στην ιατρική από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, όταν η τεχνολογία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για την κατασκευή οδοντικών εμφυτευμάτων και προσαρμοσμένα τεχνητά μέλη. Από τότε οι εφαρμογές της 3D εκτύπωσης στην ιατρική έχουν εξελιχθεί σημαντικά. Πρόσφατες δημοσιεύσεις περιγράφουν τη χρήση της 3D εκτύπωσης για την δημιουργία οστών, εξωσκελετών, τεχνητής τραχείας του λάρυγγα, οστού γνάθου, κυτταρικών καλλιιεργειών, βλαστοκυττάρων, αιμοφόρων αγγείων, ιστών και οργάνων, αλλά και δομές χορήγησης φαρμάκων. Οι ιατρικές εφαρμογές της τριδιάστατης εκτύπωσης μπορούν να οργανωθούν σε ευρείες κατηγορίες όπως: κατασκευή ιστών και οργάνων, δημιουργία τεχνητών μελών, εμφυτεύματα και ανατομικά μοντέλα ενώ παράλληλα μπορεί να συνεισφέρει στην φαρμακευτική έρευνα σχετικά με την ανακάλυψη φαρμάκων και τις μεθόδους χορήγησης αυτών.[26]

2.3 Εξατομικευμένοι Φορείς Φαρμάκων

Ο τρόπος απελευθέρωσης των φαρμάκων μετά τη χορήγηση είναι σημαντική παράμετρος για τη βέλτιστη θεραπευτική επίδραση αυτών στο ανθρώπινο σώμα. Διαφορετικοί τύποι χρονικής απελευθέρωσης είναι απαραίτητοι για διαφορετικούς τύπους κλινικών περιστάσεων. Ένας σημαντικός τύπος απελευθέρωσης είναι ο σταθερός ρυθμός απελευθέρωσης ενός φαρμάκου καθώς συνήθως εντοπίζεται μόνο μία στενή περιοχή συγκέντρωσης στην οποία το φάρμακο μπορεί να είναι αποτελεσματικό. Πάνω από αυτήν μπορεί να εμφανιστούν παρενέργειες ενώ κάτω από αυτή τη συγκέντρωση, το φάρμακο μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό. Ένα άλλο σημαντικό προφίλ είναι η απελευθέρωση ενός φαρμάκου με μεταβαλλόμενο ρυθμό. Ορισμένες χημικές ουσίες (π.χ. ορμόνες) πρέπει να απελευθερώνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου η απελευθέρωση να συγχρονίζεται με τους βιολογικούς κύκλους του ανθρώπινου σώματος. Άλλοι

τύποι περιλαμβάνουν ένα αυξανόμενο προφίλ απελευθέρωσης που είναι σημαντικό για ασθενείς που μπορούν να αναπτύξουν ανεκτικότητα ενός φαρμάκου κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής. Σε άλλη περίπτωση απαιτείται μείωση του ρυθμού απελευθέρωσης όταν αρχικά μία σχετικά μεγάλη δόση φαρμάκου χορηγείται για ταχύτατη δράση, ακολουθούμενη από σταδιακά χαμηλότερα επίπεδα απελευθέρωσης για τη διατήρηση της υγείας (π.χ. για αρθρίτιδα, μία μεγάλη δόση φαρμάκου είναι αρχικά που απαιτείται για την εξάλειψη του πόνου, ακολουθούμενη από μικρότερες δόσεις για να διατηρηθεί αυτή η κατάσταση). Έτσι, απαιτείται μια ευρεία ποικιλία προφίλ απελευθέρωσης για διαφορετικές περιστάσεις. Με αυτόν τον τρόπο η εξατομικευμένη ιατρική επιδιώκει να προσαρμόσει τη θεραπεία στις ανάγκες συγκεκριμένων ατόμων. Προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματικότερη εξατομικευμένη θεραπεία, πρέπει να εξεταστούν πολλοί παράγοντες (όπως έχει ήδη αναφερθεί): οι βιολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ατόμων, οι διαφορές στο περιβάλλον διαβίωσης / εργασίας, οι διαφορετικοί τύποι ασθενειών και η αλληλεπίδραση του χορηγούμενου φαρμάκου με άλλες ουσίες που καταναλώνονται στο σώμα (π.χ. βότανα και τρόφιμα). Είναι επομένως σημαντικό να σχεδιαστεί μία γενική και προγραμματιζόμενη μέθοδος για την κατασκευή φορέων φαρμάκων που μπορούν να απελευθερώνουν φάρμακα οποιουδήποτε επιθυμητού τύπου προφίλ σε σχέση με το χρόνο για συγκεκριμένες ανάγκες.

Ένας από τους απλούστερους και πιο διαδεδομένους τρόπους κατασκευής ενός φαρμακευτικού φορέα, περιλαμβάνει τη συμπίεση μιας μήτρας (π.χ. πολυμερούς) ομοιογενώς με ένα φάρμακο. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος μπορεί να απελευθερώσει το φάρμακο μόνο με ρυθμό που μειώνεται με τον χρόνο. Αυτό συμβαίνει επειδή καθώς το φάρμακο διαχέεται στο περιβάλλον του με το χρόνο, ο πυρήνας του σωματιδίου που περιέχει το φάρμακο αποκτά βαθμιαία μικρότερο μέγεθος - ένας μικρότερος πυρήνας απελευθερώνει μικρότερη ποσότητα δραστικής. Ως εκ τούτου, προκειμένου να επιτευχθούν προφίλ που δεν μειώνονται η ποσότητα, απαιτούνται πιο σύνθετες γεωμετρίες των φορέων. Πράγματι, σε προηγούμενες μελέτες έχει προταθεί ένας σημαντικός αριθμός μεθόδων για την κατασκευή φορέων που απελευθερώνουν φάρμακα με διαφορετικούς τρόπους. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν σωματίδια διαφορετικής γεωμετρίας, σωματίδια

με μερικές πλευρές προστατευμένα από διάφορα υλικά, πολυστρωματικά πολυμερικά σωματίδια, μείγματα σωματιδίων με διαφορετικά μεγέθη. Αυτοί οι φορείς φαρμάκων έχει αποδειχθεί ότι απελευθερώνουν το φάρμακο με συγκεκριμένα προφίλ, όπως σταθερή, διτροπική, παλμική και γραμμική απελευθέρωση. Παρόλο που οι φορείς μπορούν να κατασκευαστούν ώστε να απελευθερώνουν τα εκάστοτε φάρμακα με συγκεκριμένο προφίλ απελευθέρωσης, έχει επιχειρηθεί να σχεδιαστεί μια γενική μέθοδος για την κατασκευή προσαρμοσμένων φορέων που μπορούν να απελευθερώσουν φάρμακα με οποιονδήποτε τύπο απελευθέρωσης.

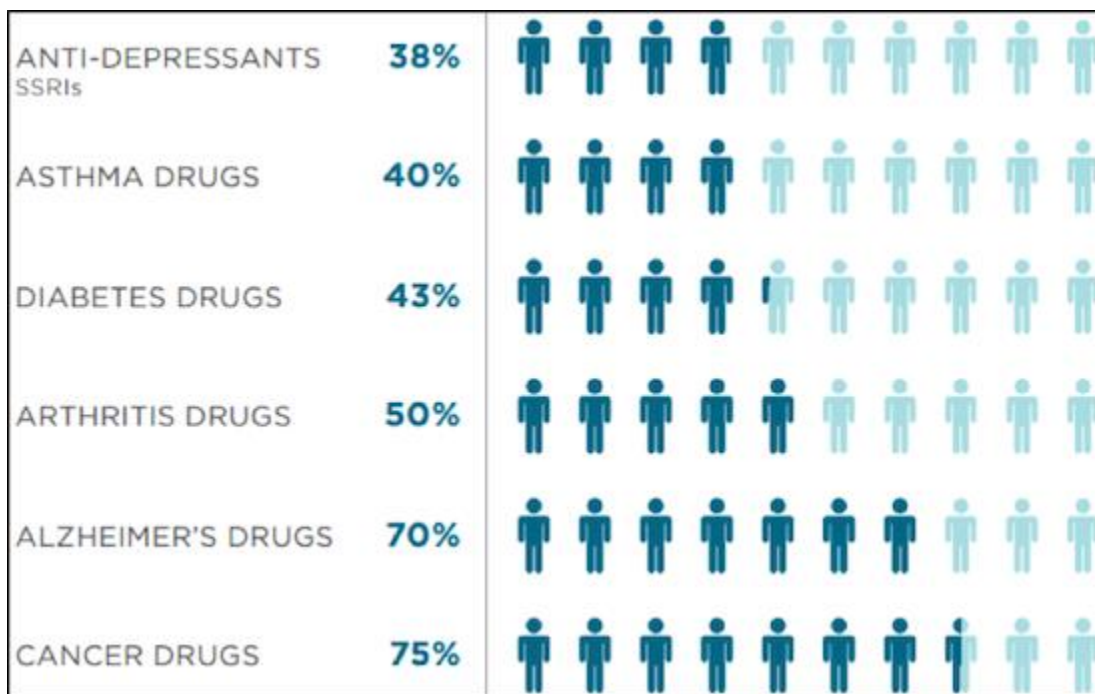
Ορισμένες μέθοδοι εκτύπωσης που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες μπορούν να επιτρέψουν την παρασκευή των φορέων φαρμάκων με μεγάλη ευελιξία. Συγκεκριμένα, η 3D εκτύπωση έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή δισκίων φαρμάκων με διαφορετικούς τύπους απελευθέρωσης. Ανάλογα με τη τεχνική που ακολουθείται, εφαρμόζεται και διαφορετικός τρόπος με τον οποίο κατασκευάζεται ο φορέας και η κάθε μέθοδος οδηγεί σε συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Έτσι είναι εφικτό να καθοριστεί ο ρυθμός απελευθέρωσης.

Η κατασκευή τριδιάστατων αντικειμένων μπορεί να επιτευχθεί μέσω ενός αριθμού τεχνικών. Σε σύγκριση με τα συμβατικά φαρμακευτικά προϊόντα, η διαδικασία παραγωγής τριδιάστατα εκτυπωμένων προϊόντων, έχει πολλές ελκυστικές ιδιότητες, όπως:

- υψηλά ποσοστά παραγωγής λόγω των γρήγορων λειτουργικών συστημάτων
- ικανότητα να επιτυγχάνεται υψηλή φόρτωση φαρμάκων με μεγάλη ακρίβεια ειδικά για ισχυρά φάρμακα που εφαρμόζονται σε μικρές δόσεις
- μείωση της σπατάλης υλικών και εξοικονόμηση στο κόστος παραγωγής
- επιδεκτικότητα σε πολλούς τύπους φαρμακευτικών δραστικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων των ελαφρώς υδατοδιαλυτών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών, καθώς και φαρμάκων με στενά θεραπευτικά περιθώρια.

Η τριδιάστατη εκτύπωση αναμένεται να αποκτήσει σημαντική υπεροχή, συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους παραγωγής, τα επόμενα χρόνια στον τομέα των εξατομικευμένων φαρμάκων δεδομένου ότι η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του κάθε ασθενούς

λαμβάνοντας υπόψη τις διαφοροποιήσεις στα γενετικά προφίλ, την ηλικία, το φύλο, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επίσης, υπάρχουν καταστάσεις όπου τα θεραπευτικά μοντέλα πρέπει να προσαρμόζονται ώστε να βοηθούν τον ασθενή στην τήρηση της θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη θεραπεία στις χρόνιες ασθένειες όπου οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν περίπλοκη θεραπεία που περιλαμβάνει πολλαπλά φάρμακα με υψηλή συχνότητα δοσολογίας και παρενέργειες μεταξύ των σκευασμάτων. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η προσαρμογή της ιατρικής αγωγής μπορεί να επιτευχθεί μέσω της τεχνολογίας τριδιάστατης εκτύπωσης. Αυτό είναι δυνατό λόγω της ευελιξίας στον σχεδιασμό, την ανάπτυξη, και την κατασκευή φαρμακευτικών φορέων με δυνατότητα ενσωμάτωσης ενός ή πολλαπλών φαρμακευτικών ουσιών, ώστε η ελεγχόμενη απελευθέρωση να είναι προσαρμοσμένη στις απαιτήσεις του κάθε ασθενούς. Ως εκ τούτου, μέσω εξατομικευμένων φαρμάκων κατασκευασμένα από τριδιάστατους εκτυπωτές, οι επαγγελματίες της υγείας θα έχουν την ευκαιρία να εξετάσουν προηγουμένως τον φαρμακογενετικό προφίλ ενός ασθενούς και στη συνέχεια να επιλέξουν τον βέλτιστο τρόπο θεραπείας. [27-35]



Εικόνα 2.2 Ποσοστά αποτελεσματικότητας φαρμάκων με τη σημερινή ιατρική και φαρμακευτική προσέγγιση

2.4 Εφαρμογές σε Φορείς Δραστικών

Οι τριδιάστατα εκτυπωμένοι φαρμακευτικοί φορείς έχουν την δυνατότητα να στοχεύσουν σε διαφορετικές περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα, αποδεσμεύοντας τις δραστικές ουσίες σε περιβάλλοντα που προσομοιάζουν στο λεπτό ή το παχύ έντερο, ενσωματώνοντας προστατευτικά στρώματα υλικών, η διαλυτότητα των οποίων εξαρτάται από τις τιμές pH του περιβάλλοντος. Η ικανότητα της τριδιάστατης εκτύπωσης να παράγει φαρμακευτικούς φορείς, οι οποίοι ενσωματώνουν την ακριβώς απαιτούμενη δόση της κάθε δραστικής ανάλογα με τις εξατομικευμένες ανάγκες κάθε ασθενούς είναι ιδιαίτερα σημαντική για το είδος αυτό των φορέων, καθώς αποφεύγεται η διαίρεσή τους (η οποία δεν είναι ενδεικνυόμενη στην περίπτωση των φαρμακομορφών με περιβλήματα, καθώς οδηγεί στην καταστροφή τους και απώλεια της εξαρτημένης από το pH συμπεριφοράς τους). Επιπρόσθετα, η ικανότητα των τριδιάστατων εκτυπωτών να εισάγουν στοιχεία όπως σπές ή κοιλότητες (δημιουργώντας π.χ. ωσμωτικές αντλίες και επιπλέοντα συστήματα, καθώς και επικαλύψεις με στόχο την ελεγχόμενη αποδέσμευση και την επικάλυψη δυσάρεστων γεύσεων, ταυτόχρονα με την παρασκευή των δοσομονάδων, έχει σημαντικό πεδίο εφαρμογής στην φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς οι συνεχείς διαδικασίες και η εξάλειψη σταδίων παραγωγής παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ελάττωση του κόστους παραγωγής.

Η προσαρμογή των δόσεων καθίσταται κρίσιμη στην περίπτωση παιδιατρικών φορέων. Στα πλαίσια αυτά έχουν παραχθεί σε πρόσφατη μελέτη ελκυστικές μορφές παιδικών γλυκισμάτων (οι οποίες εμφάνιζαν επιπλέον ικανότητα κάλυψης της δυσάρεστης γεύσης της ενσωματωμένης δραστικής ουσίας) συνδυάζοντας την τριδιάστατη εκτύπωση με την θερμοεξώθηση. Η εξέλιξη αυτή μπορεί να βελτιώσει θεαματικά τη συμμόρφωση των νεαρών ασθενών (ηλικίας 2-11 ετών) ως προς την συνιστώμενη φαρμακοθεραπεία. Επιπλέον, η πολυφαρμακία αποτελεί ένα κοινό φαινόμενο μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών στην εποχή μας. Η ενσωμάτωση πολλαπλών δραστικών εντός του ίδιου φορέα μπορεί να συμβάλλει στη συμμόρφωση των ασθενών αυτών με τη θεραπευτική τους αγωγή και να ελαχιστοποιήσει τα λάθη στην λήψη της φαρμακοθεραπείας. Η δημιουργία «πολύ-δισκίων» έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές

τριδιάστατης εκτύπωσης, όπως η FDM και η SSE (παρασκευή δισκίου «πέντε-σε-ένα» για την θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων).

Σύμφωνα με το πρότυπο ASTM F2792 (Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies), υπάρχουν επτά οικογένειες τεχνικών εκτύπωσης. Ωστόσο, μόνο τρεις από αυτές τις τεχνικές έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στον φαρμακευτικό τομέα: συστήματα εκτύπωσης με ψεκασμό (inkjet systems), συστήματα εναπόθεσης υλικού με ακροφύσιο (FFF), και συστήματα με λέιζερ (STL). Δεν υπάρχει κάποια ενιαία τεχνική που να μπορεί να κατασκευάσει όλους τους τύπους φαρμάκων, καθώς κάθε φάρμακο έχει ορισμένες φυσικοχημικές απαιτήσεις που πρέπει να πληρούνται, όπως η υποβάθμιση με τη θερμοκρασία, το ιξώδες τήγματος και η διαλυτότητα στο νερό.[36-42]

2.4.1 Εφαρμογές με την τεχνική Inkjet 3D Printing

Αναφορικά με τους φορείς που έχουν κατασκευασθεί με τη μέθοδο του Inkjet 3D Printing, έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχημένα παρακεταμόλη, ψευδοφεδρίνη (ρινικό αποσυμφορικό) και λεβετετιρακετάμη (αντιεπιληπτική δράση). Ανάλογα με τα έκδοχα που χρησιμοποιήθηκαν στην κάθε έρευνα, οι φορείς εμφάνισαν διάφορα χαρακτηριστικά. Όταν το άνω και το κάτω μέρος του δισκίου ήταν σχεδιασμένα ώστε να μην διασπώνται και τα έκδοχα περιόριζαν την απελευθέρωση της δραστικής, παρατηρήθηκε κινητική αποδέσμευσης μηδενικής τάξης. Σε άλλη περίπτωση, ανάλογα πάλι με το μείγμα που χρησιμοποιήθηκε ο φορέας φάνηκε να παραμένει ανεπηρέαστος από τις όποιες μεταβολές στο pH και την υδροδυναμική που αναπτυσσόταν. Ενώ επίσης κατασκευάστηκαν φορείς άμεσης αποδέσμευσης της δραστικής (σε λιγότερο από 30s ενώ σε άλλη περίπτωση σε λιγότερο από 10s) και η διάλυση του δισκίου πραγματοποιήθηκε σε λιγότερο από 15ml νερού. Όλα τα παραπάνω δισκία είχαν ικανοποιητική μηχανική συμπεριφορά καθώς δεν ήταν ψαθυρά.[43-46]

2.4.2 Εφαρμογές με την τεχνική FFF 3D Printing

Η συγκεκριμένη τεχνική έχει εφαρμοστεί για τη κατασκευή φορέων με δυνατότητα χρήσης τόσο σε θερμοκρασία δωματίου όσο και σε υψηλότερη θερμοκρασία.

2.4.2.1 Κατασκευή Φορέων σε χαμηλή θερμοκρασία λειτουργίας

Για τη διεργασία σε θερμοκρασία δωματίου, αρχικά παρασκευάστηκε γέλη, χρησιμοποιώντας ως εκδόχο υδροξυ-προπυλο-μεθυλοκυτταρινή όπου αναμειγνύονταν σε πρώτο στάδιο με τη δραστική ή τις δραστικές κατά περίπτωση και κατόπιν εξωθούνταν στο ακροφύσιο. Ως δραστικές χρησιμοποιήθηκαν γουαιφενεσίνη (αποχρεμπτικό), μείγμα καπτορίλης (αναστολέας ενζύμου), νιφεδιπίνη (αναστέλλει την εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου) και γλιπιζίδη (αντιδιαβητικό) και μείγμα πραβαστατίνης (καταλύει το πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και επιτυγχάνει την υπολιπιδαιμική της δράση), ατενολόλης (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και στις καρδιακές αρρυθμίες), ραμιπρίλης (αναστολέας ενζύμου), ασπιρίνης (αντιπυρετική, αναλγητική και αντιφλεγμονώδης δράση) και υδροχλωροθειαζίδη (αναστέλλει την επαναρρόφηση του νερού στο νεφρώνα).

2.4.2.2 Παρασκευή Ίνας με Θερμοεξόθυση

Γενικότερα, για την κατασκευή των φαρμακευτικών φορέων προτιμάται η χρήση της πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA), καθώς είναι βιοσυμβατό, υδατοδιαλυτό και εύκολα αποδομήσιμο υλικό από τον ανθρώπινο οργανισμό σε αντίθεση με το πολύ-γαλακτικό οξύ (PLA), που ενώ είναι βιοσυμβατό, η απελευθέρωση της δραστικής στις συνθήκες που επικρατούν στο ανθρώπινο σώμα πραγματοποιείται με μεγάλη καθυστέρηση.

Αναζητήθηκαν εναλλακτικές μέθοδοι παραγωγής νημάτων φορτισμένων που να εμπεριέχουν δραστικές ουσίες και η θερμοεξώθηση (HME) αποτελεί μία αποτελεσματική μέθοδος παρασκευής νημάτων τροφοδοσίας τριδιάστατων εκτυπωτών. Στην μέθοδο αυτή, μίγματα δραστικών ουσιών και κατάλληλων εκδόχων (κατά κύριο λόγο θερμοπλαστικά πολυμερή) διέρχονται διαμέσως ενός θερμαινόμενου εσωτερικού θαλάμου με την βοήθεια ενός περιστρεφόμενου κοχλία και στην έξοδο του θαλάμου σχηματοποιείται και ψύχεται το εξωθούμενο υλικό σε νήματα.

Με τη συγκεκριμένη τεχνική έχουν παρασκευασθεί φορείς με βάση το PVA και με δραστική την παρακεταμόλη (αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών). Το αποτέλεσμα ήταν τα δισκία να έχουν ποσοστό φόρτισης σε δραστική 3,95% w/w ως προς το βάρος της ίνας, ενώ η αρχική εκτίμηση ήταν η φόρτιση της ίνας να είναι 5% w/w, ποσοστό που πιθανώς να αυξανόταν

με την προσθήκη πλαστικοποιητών, ενώ ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής μειωνόταν με την πάροδο του χρόνου. Σε άλλη μελέτη που εφαρμόσθηκε αντίστοιχη μέθοδο κατασκευάστηκαν φορείς με PLA εξωτερικά και PVA εσωτερικά χρησιμοποιώντας υδροχλωροθειαζίδη με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται απελευθέρωση μηδενικής τάξης ενώ έχει επιτευχθεί και συνδυασμός μετφορμίνης και γλιμπεδίνης (αντιδιαβητική δράση) σε πορώδη φορέα από PVA με την μετφορμίνη να απελευθερώνεται σε διάστημα 8h και τη γλιμπεδίνη να αποδεσμεύεται άμεσα σε διάστημα 75min περιορίζοντας την συχνότητα λήψης της ημερήσιας φαρμακοθεραπείας. [46-47]

2.4.2.3 Παρασκευή Ίνας με εμβάπτιση σε διαλύτη

Μία ακόμη μέθοδος που έχει εφαρμοστεί προκειμένου να ενσωματωθούν δραστικές ουσίες στην ίνα του τριδιάστατου εκτυπωτή, είναι η εμβάπτιση της ίνας σε διάλυμα της δραστικής που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, στον διαλύτη του οποίου το νήμα δεν διαλύεται. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει, αρχικά, το πλεονέκτημα συγκριτικά με τη θερμοεξώθηση ότι αποτελεί απλούστερη διαδικασία καθώς το νήμα που εμβαπτίζεται είναι εμπορικά διαθέσιμο και δεν απαιτείται η παραγωγή εξ αρχής. Κατά την θερμοεξώθηση παρατηρείται το φαινόμενο που ονομάζεται «die swell» και οφείλεται στην τάση που έχουν τα περισσότερα πολυμερή να διογκώνονται έπειτα από την έξοδο τους από το ακροφύσιο της συσκευής θερμοεξώθυσης έχοντας ως αποτέλεσμα να αποκτά το νήμα ακανόνιστη διάμετρο. Επιπλέον, η επανειλημμένη θερμική φόρτιση μπορεί να προκαλέσει φθορές στη δομή της δραστικής μειώνοντας την αποτελεσματικότητά της.

Ανάλογα με τη διαλυτότητα της κάθε δραστικής, σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτες αιθανόλη και μεθανόλη. Οι δραστικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η φλουορεσκεΐνη (που είναι φθορίζουσα χρωστική, μεσαζαλίνη (αντιφλεγμονώδες) σε αιθανόλη και πρεδνιζολόνη (έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες) σε μεθανόλη. Αυτή η μέθοδος έχει ως αποτέλεσμα να ενσωματώνεται στην ίνα ποσότητα από την εκάστοτε δραστική δίχως να επηρεάζονται τα φυσικά χαρακτηριστικά της. Με βάση την υπόθεση ότι δεν υπάρχει χημική αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμάκου και του πολυμερούς, το φάρμακο διαχέεται παθητικά στη μήτρα του πολυμερούς και παγιδεύεται μετά τη φάση ξήρανσης. Αυτό εξασφαλίζει ότι το μέγεθος του νήματος πολυμερούς παραμένει σταθερό και επομένως

εξωθείται από τον εκτυπωτή. Η μέθοδος είναι επίσης φθηνή, ευέλικτη και απαιτεί έρευνα για την εύρεση της κατάλληλης επιλογής διαλύτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δραστικές κατανέμονται ομοιόμορφα εντός του νήματος κατά της τήξης της στην εκτύπωση. Το αποτέλεσμα της περιεκτικότητας δραστικής ανά δισκίο καθορίστηκε μέχρι 10mg.[48-51]

2.5 Υψηλή Απόδοση Κόστους

Τα ψηφιακά αρχεία που χρησιμοποιούνται για την αποτύπωση ενός αντικειμένου στην προσθετική κατασκευή δίνουν τη δυνατότητα για τον ελεύθερο διαμοιρασμό τους στην ακαδημαϊκή, και όχι μόνο κοινότητα. Αντί να προσπαθούν να αναπαραγάγουν παραμέτρους που περιγράφονται σε επιστημονικά περιοδικά, οι ερευνητές μπορούν να έχουν πρόσβαση σε αρχεία .stl με δυνατότητα λήψης, που είναι διαθέσιμα σε βάσεις δεδομένων ανοιχτού κώδικα. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιήσουν ένα 3D εκτυπωτή για να δημιουργήσουν ένα ακριβές αντίγραφο ενός ιατρικού μοντέλου ή συσκευής, επιτρέποντας την ακριβή κοινή χρήση των σχεδίων. Προς το σκοπό αυτό, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας δημιούργησαν το 3D Print Exchange (3dprint.nih.gov) το 2014 για την προώθηση της κοινής χρήσης ανοιχτού κώδικα των τριδιάστατων αρχείων εκτύπωσης για ιατρικά και ανατομικά μοντέλα, αντίγραφα πρωτεϊνών, ιών και βακτηρίων.[52-53]

2.6 Δυνατότητα Συνδιασμού με άλλες νέες τεχνολογίες (Machine Learning)

Η μηχανική μάθηση (machine learning) είναι ένας από τους τρόπους με τους οποίους η τεχνολογία μπορεί να συμβάλει στη βελτιστοποίηση της διαδικασίας ανάπτυξης νέων φαρμάκων καθώς χρησιμοποιεί την τεχνολογία των υπολογιστών και αναλυτικά εργαλεία για να εκπαιδεύσει μια "μηχανή" ώστε να οδηγήσει σε συμπεράσματα που με άλλο τρόπο θα ήταν δύσκολο να εξαχθούν. "Deep Learning" είναι ένας ακόμη νέος τομέας του machine learning. Βασίζεται στα νευρωνικά δίκτυα και παρέχει τις καλύτερες λύσεις σε πολλά κοινά προβλήματα στην επιστήμη των υπολογιστών, όπως η αναγνώριση εικόνων (2D), η αναγνώριση ομιλίας (ήχος), η επεξεργασία φυσικών γλωσσών (κείμενο) κλπ. Στην εκτύπωση 3D, το "Deep Learning" μπορεί να συμβάλει στη χρήση ενός συστήματος machine learning για τον εντοπισμό ελπιδοφόρων φαρμάκων. Οι

αλγόριθμοι machine learning αναμένεται να βοηθήσουν, να απλοποιήσουν και να επιταχύνουν την ανάπτυξη νέων υλικών μέσω προσομοιώσεων.[54]

Κεφάλαιο 3 – Επίδραση Γεωμετρίας Φαρμακευτικών Φορέων

3.1 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακευτικών φορέων

Στις πρώτες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, με τη μέθοδο της προσθετικής κατασκευής με σύστημα ψεκασμού (3D inkjet printing) για τη δημιουργία φορέων, στους οποίους θα περιέχεται δραστική ουσία παρατηρήθηκε ότι μπορούσε να επιτευχθεί σχετικά χαμηλή συγκέντρωση αυτής. Κάτι ακόμη που παρατηρήθηκε, και αφορούσε τις φυσικές ιδιότητες των φορέων, ήταν το γεγονός ότι οι φορείς που παράχθηκαν μέσω τριδιάστατης εκτύπωσης ήταν περισσότερο πορώδεις και κατά συνέπεια περισσότερο εύθραυστοι σε σύγκριση με αυτούς που παράγονται με τις συνήθεις μεθόδους, δηλαδή με συμπίεση. Η ύπαρξη αυξημένου πορώδους είχε αποδοθεί στην ατελή αλληλεπίδραση του τυπωμένου υλικού, οδηγώντας έτσι σε περιοχές μη συνδεδεμένων σωματιδίων. Αργότερα, ερευνητές εκμεταλλεόμενοι αυτήν την ύπαρξη της πορώδους δομής κατασκεύασαν δισκία ταχείας διάλυσης υπογλώσσια, τα οποία απαιτούν πολύ μικρή ποσότητα διαλύτη, νερού στη συγκεκριμένη περίπτωση. Η τεχνολογία αυτή είναι γνωστή ως ZipDose technology, και είχε μεγάλη συνεισφορά στην ανάπτυξη του πρώτου φαρμακευτικού σκευάσματος που παράγεται με την τεχνολογία της προσθετικής κατασκευής, του Spritam (levetiracetam). Το Spritam είναι το πρώτο που του έχει παραχωρηθεί άδεια κυκλοφορίας από τον Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, με τις θεραπευτικές του ιδιότητες να αφορούν σε ασθενείς που αφορούν την επιληψία, ιδιαίτερα σε παιδιά και ηλικιωμένους που πιθανός να εμφανίζουν δυσκολία με την κατάποση των δισκίων. Η ταχύτερη διάλυση των δισκίων επιτρέπει την έναρξη της δράσης σε χρόνο μικρότερο από τα 9 λεπτά.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η δυνατότητα της τριδιάστατης εκτύπωσης να παράγει σύνθετες δομές δισκίων, περιέχοντας ουσίες που καθυστερούν την διάλυσή τους, που δεν διασπώνται στιγμιαία, αλλά ομοιόμορφα κατά τη διάρκεια μίας χρονικής περιόδου περιέχοντας μία ή περισσότερες δραστικές, με τον τρόπο αποδέσμευσης να εξαρτάται και από τη γεωμετρία, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Για παράδειγμα, χάρις στην ευελιξία τροποποίησης της γεωμετρίας τροποποιήθηκαν δισκία σε σχήμα δακτυλίου, που έχει παρατηρηθεί ότι ακολουθεί διάσπαση μηδενικής τάξης.

Ωστόσο, η διεργασία παρασκευής τους μπορεί να είναι αρκετά σύνθετη, καθώς τα εξωτερικά τοιχώματα συνήθως περιβάλλονται από ένα λεπτό φιλμ που έχει ως στόχο την καθυστέρηση της διάσπασης. Θεωρητικά, αυτή η γεωμετρία επιτρέπει τη μείωση της επιφάνειας λόγω της απελευθέρωσης προς τα έξω και την αύξηση της εσωτερικής απελευθέρωσης ώστε να είναι πιο συγχρονισμένη. Η απελευθέρωση μηδενικής τάξης παρατηρήθηκε για το δισκίο, με το ρυθμό να ποικίλλει ανάλογα με το πάχος της μεμβράνης ελέγχου και του ύψους του δισκίου.

Σε πρόσφατες έρευνες χρησιμοποιούνται ίνες από PVA (πολυβινλική αλκοόλη) οι οποίες τροποποιούνται κατάλληλα ώστε να χρησιμοποιηθούν ως φορείς δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και να τυπωθούν με χρήση FDM εκτυπωτών. Σε αυτή τη περίπτωση, αν διαχωρίσουμε το κέλυφος από το εσωτερικό περιεχόμενο του δισκίου, η πυκνότητα με την οποία εκτυπώνεται το εσωτερικό καθορίζει τη ποσότητα του υλικού που περιέχεται, πιο συγκεκριμένα πλήρωση 0% σημαίνει ότι το δισκίο θα είναι πρακτικά κενό, ενώ σε ποσοστό πλήρωσης 100% οδηγεί σε μία εντελώς στέρεη γεωμετρία. Τα δισκία παρουσιάζουν πιο βραδεία απελευθέρωση με την αύξηση του ποσοστού πλήρωσης. Σε διάφορες περιπτώσεις, στα νήματα PVA, μετά από επεξεργασία που έχουν υποστεί, κατά την οποία έχουν εμποτιστεί με αμινοσαλικυλικό οξύ, αναστέλλεται η σύνθεση του φολικού οξέος, με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η κυτταρική ανάπτυξη και ο πολλαπλασιασμός του μυκοβακτηρίου. Ωστόσο, στην θερμοκρασία εκτύπωσης (210°C), η συγκεκριμένη δραστική δεν ήταν θερμικά σταθερή, με απώλεια της δραστηριότητας έως και 50%. Σε άλλα πειράματα είχε χρησιμοποιηθεί πρεδνιζολόνη (prednisolone) που είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές και συγκεκριμένα είναι ένα συνθετικό παράγωγο της κορτιζόλης, η οποία είναι ορμόνη του φλοιού των επινεφριδίων. Η πρεδνιζολόνη έχει κυρίως αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων πειραμάτων ήταν αντίστοιχα με του αμινοσαλικυλικού οξέος, αλλά λόγω της χαμηλότερης θερμοκρασίας εκτύπωσης (210°C) δεν παρατηρήθηκε αποδόμηση της δραστικής λόγω της υψηλής θερμοκρασίας.

Ο συνδυασμός της εκβολής θερμής τήξης (Hot Melt Extrusion) με την τριδιάστατη εκτύπωση επιτρέπει μεγαλύτερη ευελιξία για τη σύνθεση των νημάτων που χρησιμοποιούνται για την εκτύπωση

με FFF. Με αυτόν τον τρόπο παρασκευάστηκαν νήματα PVA που περιείχαν παρακεταμόλη και καφεΐνη χρησιμοποιώντας θερμοεξώθηση. Αυτά τα νήματα στη συνέχεια εκτυπώθηκαν σε FFF 3D printer για την παρασκευή δισκίων που περιέχουν και τα δύο φάρμακα σε διαμόρφωση πολλαπλών δράσεων. Τα πολυστρωματικά δισκία έδειξαν ταυτόχρονη απελευθέρωση αμφοτέρων των φαρμάκων. Η δομή της παρακεταμόλης έγινε άμορφη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της θερμοεξώθησης, ενώ η καφεΐνη διατήρησε τη κρυσταλλική δομή της. Αυτή η μελέτη έδειξε πως είναι εφικτό να προετοιμάζονται άκρως σύνθετες μορφές δοσολογίας και την δυνατότητα χρήσης μίας άμορφης ουσίας στην ίνα, που αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο λόγω του περιορισμένου αριθμού διαλυτών ουσιών που είναι διαθέσιμες για μελέτη αυτή τη στιγμή.

Προκειμένου να αυξηθεί το εύρος των πολυμερών που μπορούν να εφαρμοστούν στην FDM εκτύπωση μελετήθηκε η δυνατότητα χρήσης μεθακρυλικών πολυμερών αλλά και κυτταρινούχων με σκοπό να πραγματοποιηθεί εκτύπωση των νημάτων τους, που θα περιείχαν θεοφυλλίνη (theophylline), η οποία έχει ως κύρια φαρμακολογική δράση τη βρογχοδιαστολή και διαστολή των αγγείων των πνευμόνων, προκαλώντας απ' ευθείας δράση, διαστολή των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και των πνευμονικών αγγείων. Για να κατασκευαστούν τα νήματα (με θερμοεξώθηση) σε χαμηλότερη θερμοκρασία χρησιμοποιήθηκε και πλαστικοποιητής, ενώ σε ανάλυση τους που έγινε με θερμοβαρυμετρία αποδείχθηκε ότι η θερμοκρασία αποδόμησης τους φτάνει ακόμη και τους 170°C. Επιπλέον, στα δισκία μετρήθηκε περιεκτικότητα σε θεοφυλλίνη 90-95% της θεωρητικά υπολογισμένης συγκέντρωσης.

Επιπλέον, σε νεότερες μελέτες που διεξάχθηκαν για να εισαχθούν στην ίνα μέχρι και 5 διαφορετικές δραστικές, με διαφορετικά προφίλ αποδέσμευσής τους. Ωστόσο, αντί να χρησιμοποιηθεί κάποια τεχνική τριδιάστατης εκτύπωσης, έγινε μορφοποίηση σε πολυμερικές πάστες που περιείχαν την εκάστοτε δραστική και στη συνέχεια έγινε η εναπόθεση τους σε στρώματα σε θερμοκρασία δωματίου. Παρότι όμως δεν απαιτεί υψηλές θερμοκρασίες, εισάγονται σε διεργασία πολλοί διαλύτες και υπάρχει απαίτηση να πραγματοποιηθεί ένα δεύτερο στάδιο ξήρανσης για την απομάκρυνσή τους.[55-60]

3.2 Επίδραση του Σχήματος

Ένα από τα πλεονεκτήματα των FFF τριδιάστατων εκτυπωτών είναι ότι ο εκτυπωτής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή δισκίων οποιασδήποτε γεωμετρίας. Πολλές μελέτες αναφέρθηκαν στη χρήση παραβολικών σχημάτων για την επίτευξη απελευθέρωσης μηδενικής τάξης από πολυμερική μήτρα ή σε διαφορετικά προφίλ αποδέσμευσης της δραστικής από τριγωνικά, κυλινδρικά και ημισφαιρικά δισκία. Επίσης έχει αναπτυχθεί και ένα μοντέλο πρόβλεψης του τρόπου απελευθέρωσης του φαρμάκου από δισκία κατασκευασμένα από υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC), καθώς θεωρήθηκε ότι αλλάζοντας το σχήμα μπορεί να ατμοποιηθεί και ο ρυθμός αποδέσμευσης και να βρεθεί η βέλτιστη γεωμετρία για κάθε ξεχωριστό προφίλ. Η προσθετική κατασκευή αποτελεί τη μονή, μέχρι τώρα γνωστή μέθοδο για παρασκευή δισκίων εξειδικευμένων μορφολογιών, με αρκετά εύκολο τρόπο και με μεγάλη ακρίβεια, που θα ήταν αδύνατο να προκύψουν από τις συνήθεις μεθόδους συμπίεσης κόνεος.

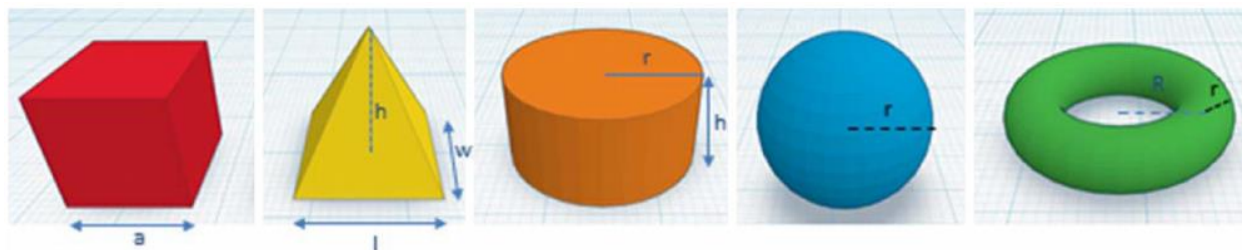
Σύμφωνα με πειραματικές μετρήσεις, σε δισκία που κατασκευάστηκαν με σταθερό λόγο επιφάνειας προς όγκο, πιο γρήγορη διάσπαση παρατηρήθηκε στον κύβο, έπειτα στο δακτυλιοειδές, στον κύλινδρο και ο πιο αργός ρυθμός παρατηρήθηκε στην πυραμίδα. Επίσης, ενώ οι υπόλοιπες γεωμετρίες παρατηρούνταν να έχουν υποστεί διάσπαση της τάξης του 90% στις 2-3h, ο αντίστοιχος χρόνος για την πυραμίδα ήταν 9 ώρες. Το γεγονός ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στον τρόπο αποδέσμευσης μεταξύ των γεωμετριών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο τρόπος κατασκευής του δισκίου διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην κινητική της αποδέσμευσης από το δισκίο. Ο ρυθμός αποδέσμευσης, συνεπώς, επηρεάζεται κυρίως 2 μηχανισμούς, τη διάχυση της δραστικής και τη διάλυση του πολυμερούς. Η κυριαρχία ενός ή του άλλου μηχανισμού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η διαλυτότητα του φαρμάκου και η φύση των εκδόχων. Ωστόσο δε μπορεί να εξαχθεί γενικότερο συμπέρασμα ότι κάποια γεωμετρία εμφανίζει αντίστοιχα αποτελέσματα και για άλλα υλικά.

Συμφωνά με τα δεδομένα αυτά, είναι δυνατό να σχεδιαστεί φορέας ελεγχόμενης αποδέσμευσης (περί των 10h) με την κατάλληλη επιλογή γεωμετρίας και μεγέθους. Προφανώς, το σχήμα επηρεάζει τη διάσπαση της δραστικής τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Σε φορείς που διογκώνονται

στον στόμαχο (ώστε να είναι εύκολη η κατάποσή τους) έχει παρατηρηθεί ότι οι τετραεδρικές γεωμετρίες παραμένουν αδιάσπαστες για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από ότι άλλες αντίστοιχου μεγέθους.

Όσο αφορά την πλήρωση του δισκίου, αυτή πραγματοποιείται με διαφορετικής διαμέτρου εξαγωνικές κυψελίδες με σταθερό ύψος μεταξύ των κυψελίδων. Γενικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερη συγκέντρωση σε δραστική ουσία υπάρχει σε κάποιο δισκίο, τόσο πιο αργή είναι συγκριτικά η αποδέσμευση, που πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι όταν κάποιες δραστικές βρίσκονται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, παραμένουν σε κρυσταλλική μορφή, ενώ ορισμένοι επιστήμονες θεωρούν ότι ευθύνονται φυσικοχημικά φαινόμενα όπως η χαμηλή διαλυτότητα στο νερό ή η υδροφοβία των ουσιών αυτών. Φυσικό είναι λοιπόν, η πυκνότερη πλήρωση (άρα μικρότερη διάμετρος κυψελίδας) να οδηγεί σε πιο αργή αποδέσμευση και αραιότερη σε πιο γρήγορη και όπως έχει αναφερθεί είναι ένας παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπ' όψη κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού.

[61-66]



Εικόνα 3.1 Γεωμετρίες δισκίων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες

3.3 Βιοδιαθεσιμότητα

Τα δισκία, οι κάψουλες και οι παστίλιες είναι οι πιο διαδεδομένες μορφές φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, η από του στόματος χορήγηση φαρμάκων μπορεί να είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη όταν λαμβάνονται υπόψη όλες οι μεταβλητές που παρουσιάζονται για την αποτελεσματική απορρόφηση των μορίων του φαρμάκου καθώς είναι αρκετά πιθανό να προκύψουν απρόβλεπτες αλληλεπιδράσεις με τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις

οδηγούν σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμακευτικών φορέων και σε μεταβολές του επιπέδου συγκέντρωσης του φαρμάκου στον ορό του αίματος. Συχνά, αυτές οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης είναι η αιτία της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται σε υπερδοσολογία ή απώλεια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας λόγω υποδοσολογίας αντίστοιχα.

Ένας αποτελεσματικός τρόπος για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων είναι η αύξηση του χρόνου παραμονής του φαρμάκου στο γαστρικό σύστημα και, κατά συνέπεια, τη βέλτιστη απορρόφησή του. Δύο από τους συνηθέστερους τρόπους επίτευξης αυτού του στόχου είναι είτε με χρήση βιοβλεννοσυγκολλητικών συστημάτων ή τροποποιώντας τον φορέα ώστε να αποφευχθεί ο πλήρης εμβαπτισμός στα γαστρικά υγρά. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των βιοβλεννοσυγκολλητικών συστημάτων μπορεί να εξασθενήσει από το σταθερό ρυθμό της βλέννης και το σύστημα μπορεί να προσκολληθεί σε άλλους βλεννογόνους όπως ο οισοφάγος. Στην περίπτωση του μη εμβαπτιζόμενου συστήματος, που πραγματοποιήθηκε με διαφορετικό βαθμό πλήρωσης, η παραδοσιακή παραγωγή είτε περιλαμβάνει πολλαπλά πολυμερή τα οποία καθιστούν δύσκολη την προσπάθεια βελτιστοποίησης.

Όσο αφορά τη κινητική της αποδέσμευσης, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, επηρεάζει και αυτή την βιοδιαθεσιμότητα. Στις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε φαρμακευτικούς φορείς που έχουν κατασκευαστεί με προσθετική κατασκευή, η κινητική που παρατηρείται είναι 1^{ης} τάξης κατά τη διάσπαση τους στα γαστρικά υγρά, καθώς αλλάζει ο λόγος επιφάνειας προς όγκο, οδηγώντας σε μη γραμμική αποδέσμευση. Βελτιωμένα αποτελέσματα ως προς αυτή τη παράμετρο έχουν τοροειδείς γεωμετρίες καθώς ο λόγος αυτός παραμένει σταθερός. Ένας άλλος τρόπος επίτευξης του συγκεκριμένου αποτελέσματος είναι με χρήση αδιάλυτου ικρίωματος που αποτελείται από πλήθος μικρών οπών, στο εσωτερικό του οποίου βρίσκεται ο φορέας με τη δραστική που διασπάται με τη πάροδο του χρόνου και διαχέεται στο περιβάλλον του γραμμικά.[67-68]

3.4 Προδιαγραφές σε Σχέση με τη Βιοδιαθεσιμότητα

Το Δεκέμβριο του 2017, ο US FDA εξέδωσε οδηγίες για τις μεθόδους και τις διαδικασίες που πρέπει να ακολουθούνται κατά την τριδιάστατη εκτύπωση ιατρικών σκευασμάτων. Εκτός από άλλες τεχνικές και μηχανικές προδιαγραφές, το συγκεκριμένο έγγραφο του FDA εισάγει όλες τις παραμέτρους και τις συνθήκες για τη διαδικασία ΠΚ που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοσυμβατότητα των κατασκευασμένων μερών. Οι τεχνικές της τριδιάστατης εκτύπωσης που έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιομηχανία ιατρικών συσκευών, σύμφωνα με τον FDA - εκτός από τη βιοσυμβατότητα - πρέπει να αξιολογούνται και άλλα κρίσιμα ζητήματα, συμπεριλαμβανομένου του καθαρισμού και της στειρότητας για τέτοιου τύπου ιατρικά σκευάσματα. Γενικά, η επίτευξη επαρκούς καθαρισμού, η στειρότητα και η βιοσυμβατότητα είναι σημαντικός στοιχείο για τις διάφορες μεθόδους των τεχνολογιών ΠΚ και μπορεί να αποτελέσει περιοριστικό παράγοντα για την κατασκευή συγκεκριμένων γεωμετριών και υλικών. Για παράδειγμα, οι πορώδεις ή εσωτερικά πολύπλοκες συσκευές πρέπει να σχεδιάζονται και να επεξεργάζονται προσεκτικά λόγω της απαιτητικής διαδικασίας καθαρισμού και αποστείρωσης αυτών.

Για όλες τις μεθόδους κατασκευής ΠΚ, κάθε μία από τις παραμέτρους της διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης ύλης, της ατμόσφαιρας του κτιρίου, καθώς και οι κατεργασίες που πραγματοποιούνται μετά την παραγωγή μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τις βιολογικές ιδιότητες του τελικού μέρους. Το πρώτο στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η υλική σύνθεση του τελικού τμήματος. Παράμετροι της διαδικασίας κατά τις οποίες μπορεί να μεταβληθεί η ενέργεια του συστήματος, κατά τρόπο που δεν είχε προβλεφθεί από κάποια εξωγενή πηγή, μπορούν να προκαλέσουν απροσδόκητες χημικές αντιδράσεις, οι οποίες να επηρεάσουν δυσμενώς τη βιοσυμβατότητα των μερών. Για αυτόν το λόγο, οι ιδιότητες του περιβάλλοντος (θερμοκρασία, υγρασία κλπ.) της τριδιάστατης εκτύπωσης πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της κατασκευής. Επιπλέον, ενώ έχει κυκλοφορήσει ο πρώτος φαρμακευτικός φορέας με την έκκριση του US FDA, το πλαίσιο γύρω από τις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται προκειμένου να είναι αποδεκτοί άλλοι τέτοιου είδους φορείς, είναι ακόμη θολό. Παρόλο που η προσθετική κατασκευή διευκολύνει τη δημιουργία συσκευών με σύνθετες

γεωμετρίες, υψηλά πορώδη, εσωτερικά κενά ή κοιλότητες που ενδέχεται να είναι δύσκολο να κατασκευαστούν με τις παραδοσιακές μεθόδους παρασκευής, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή για τους κινδύνους που πιθανώς ελλοχεύουν.[69-70]

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4 – Υλικά, Συσκευές και Μέθοδοι

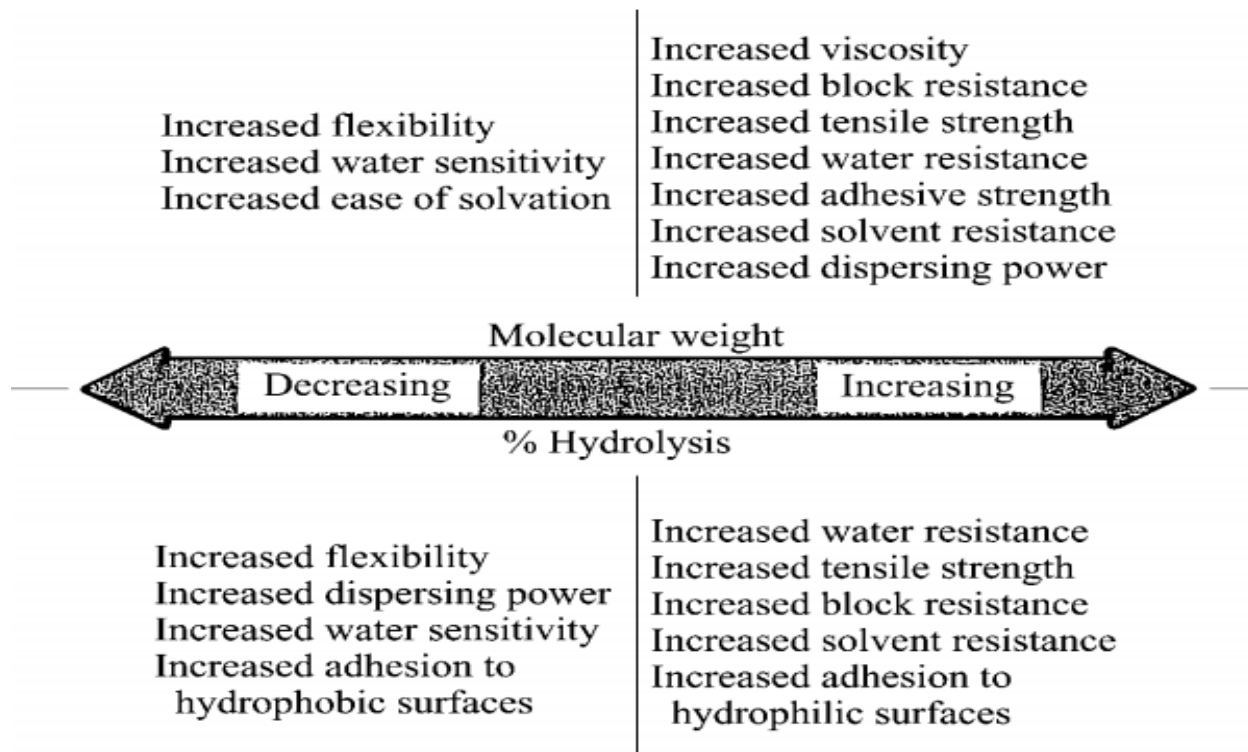
4.1 Υλικά

4.1.1 PVA

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκε ίνα από PVA, διαμέτρου 1,75 mm. Η πολύ(βινυλική αλκοόλη), , είναι ένα υδατοδιαλυτό πολυμερές με το σύνολο της παραγωγής να ανέρχεται σε εκατομμύρια μετρητικούς τόνους ανά έτος. Οι αλυσίδες των μορίων έχουν πλευρικές ομάδες υδροξυλίων με αποτέλεσμα το PVA να αποτελεί ένα υδρόφιλο υλικό με δυνατότητα δημιουργίας δεσμών υδρογόνου. Η σύνθεσή του πραγματοποιείται με πολυμερισμό ελευθέρων ριζών, παρουσία αιθανόλης ή μεθανόλης, του πολύ(οξικού βινυλεστέρα). Ο βαθμός υδρόλυσης του πολύ(οξικού βινυλεστέρα) διαχωρίζει ποιοτικά το αποτέλεσμα, όπου κυμαίνεται μεταξύ 75-90% με το βαθμό υδρόλυσης, αντίδραση η οποία πραγματοποιείται σε αντιδραστήρες συνεχούς έργου, χρησιμοποιώντας καταλύτη. Ο βαθμός υδρόλυσης καθορίζεται από παράγοντες όπως είναι η θερμοκρασία, η ποσότητα του διαλύτη, ο χρόνος παραμονής. Επιπλέον, ανάλογα με το ποσοστό υδρόλυσης, μπορεί να υπάρχουν και υδρόφοβες ομάδες οξικού άλατος. Οι συνδεδεμένες ομάδες διατάσσονται τυχαία και στις δύο πλευρές της αλυσίδας, οπότε το PVA είναι ατακτικό (atactic) πολυμερές.

Ο βαθμός πολυμερισμού καθορίζει και τις φυσικές ιδιότητες που αποκτά. Πέρα όμως από τον βαθμό πολυμερισμού, σημαντική επίδραση ασκούν και άλλες διεργασίες, όπως ο βαθμός υδρόλυσης, η ξήρανση του προϊόντος και η άλεσή του. Η επίδραση του βαθμού υδρόλυσης στις ιδιότητες φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

Το μέγεθος των κρυστάλλων καθορίζει σε μεγάλο βαθμό αυτές τις ιδιότητες όπως το σημείο τήξης, όπου για πλήρως υδρολυμένο PVA είναι μεταξύ 220°C και 267°C και το σημείο υαλώδους μετάπτωσης βρίσκεται στους 85°C. Επίσης, το PVA είναι διαλυτό σε διαλύτες που παρουσιάζουν υψηλή πολικότητα, όπως είναι το νερό, το διμεθυλοσουλφοξείδιο και το αιθαναμίδιο.[71-74]



Εικόνα 4.1 Μεταβολή Ιδιοτήτων PVA σε Συνάρτηση με το Μοριακό Βάρος

4.1.2 Κουμαρίνη

Η κουμαρίνη (1,2 βενζινοπυρένιο) είναι ένας δευτερεύον μεταβολίτης που παράγεται από διάφορα είδη φυτών με στόχο την αποτροπή της κατανάλωσής τους από φυτοφάγους οργανισμούς. Η κύρια πηγή της κουμαρίνης είναι οι σπόροι του φυτού διπτέρυξ ο εύσμος (Cumaru). Η ετήσια παγκόσμια παραγωγή της κουμαρίνης ανέρχεται σε 2000 tons/year. Ο τύπος της κουμαρίνης είναι $C_9H_6O_2$ και είναι κρυσταλλική ένωση με οσμή που θυμίζει αρκετά αυτή της βανίλιας.

Οι κουμαρινικές ενώσεις κατατάσσονται στις λακτόνες, που είναι κυκλικοί εστέρες των υδροξυκαρβοξυλικών οξέων και περιέχουν γενικά 1-οξο-2-κετοκυκλοαλκανική δομή ή ανάλογη, που μπορεί να περιέχει πολλαπλούς δεσμούς ή άλλα ετεροάτομα, που αντικαθιστούν ένα ή περισσότερα άτομα άνθρακα του δακτυλίου. Οι ενώσεις αυτές περιέχουν ένα δακτύλιο βενζολίου,

ενωμένο με ένα δακτύλιο α-πυρονίου (α-γυρονη) που αποτελούν ένα σύστημα που έχει τη δυνατότητα εύκολης μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Η κουμαρίνη βρίσκεται σε διάφορα φυτά όπως τα φασόλια, τη λεβάντα, τη κανέλα, τη γλυκόριζα, τις φράουλες, τα βερίκοκα, τα κεράσια, την κανέλα και το γλυκό γαρίφαλο. Επίσης, η κουμαρίνη είναι τοξική σε υψηλές δόσεις στον άνθρωπο και προξενεί βλάβες στο συκώτι και στα νεφρά.

Χρησιμοποιείται ως πρόσθετο σε αρώματα και αρωματισμένα καταναλωτικά προϊόντα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από <math><0,5\%</math> έως 6,4% σε λεπτά αρώματα έως <math><0,01\%</math> σε απορρυπαντικά. Μια εκτίμηση για συστηματική έκθεση των ανθρώπων από τη χρήση αρωματισμένων καλλυντικών προϊόντων είναι 0,4 mg / kg BW / ημέρα, υποθέτοντας πλήρη διείσδυση στο δέρμα.

Η χρήση κουμαρίνης ως πρόσθετου τροφίμων απαγορεύτηκε από το FDA το 1954 βάσει αναφορών ηπατοτοξικότητας σε αρουραίους. Λόγω των δυνητικών ηπατοτοξικών επιδράσεων στον άνθρωπο, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει περιορίσει την κουμαρίνη από φυσικά συστατικά ως άμεσο πρόσθετο τροφίμων στα 2 mg / kg τροφής / ημέρα, με εξαιρέσεις για υψηλότερα επίπεδα αλκοολούχων ποτών, καραμέλας, τσίχλας κα. Τα φθορίζοντα παράγωγα της κουμαρίνης έχουν χρησιμοποιηθεί από συσκευές ανάλυσης, και από τη φαρμακοβιομηχανία ως πρόδρομο αντιδραστήριο για τη σύνθεση βαρφαρίνης που έχει δράση κατά του γλαυκώματος. Ωστόσο οι επιπτώσεις που μπορεί να έχει στον ανθρώπινο οργανισμό δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη.

Εκτός από την έκθεση του ανθρώπου σε κουμαρίνη από διαιτητικές πηγές και καταναλωτικά προϊόντα, η κουμαρίνη χρησιμοποιείται επίσης κλινικά ως αντινεοπλαστικό φάρμακο και για τη θεραπεία του λεμφοιδήματος και της φλεβικής ανεπάρκειας. Η έκθεση κυμαίνεται από 11 mg / ημέρα για κατανάλωση φυσικών συστατικών τροφίμων έως 7 g / ημέρα μετά από κλινική χορήγηση. Για αυτόν τον λόγο στα τρόφιμα που προστίθενται κανέλα, μαχλέπι, φυσική βανίλια πρέπει να ελέγχεται η περιεκτικότητα σε κουμαρίνη του τελικού προϊόντος.

Ως φάρμακο, η κουμαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικίλες εφαρμογές με μεγάλη ποικιλία δοσολογιών. Σε αντίθεση με την κουμαδίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης, η κουμαρίνη δεν

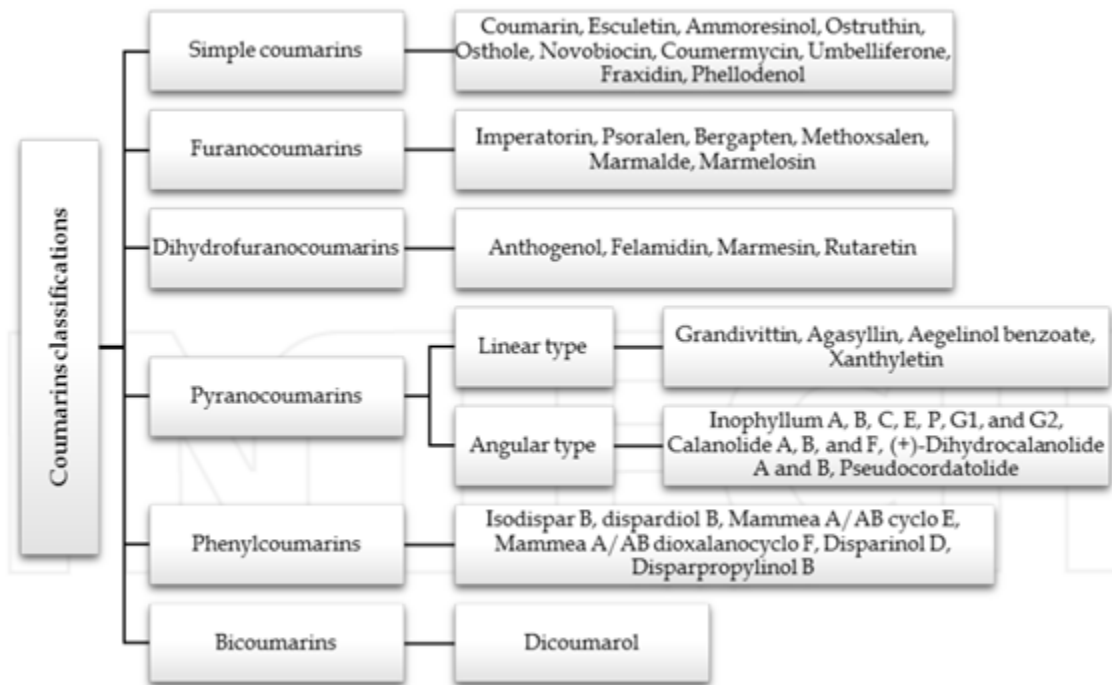
έχει αντιθρομβωτική δράση. Ωστόσο, σε χαμηλές δόσεις (συνήθως 7 έως 10 mg / ημέρα), η κουμαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως «βενζοτονική» για την προώθηση της υγείας των φλεβών και της μικρής ροής αίματος των φλεβών. Επιπρόσθετα, η κουμαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά για τη θεραπεία λεμφαιθέματος υψηλής πρωτεΐνης διαφόρων αιτιολογιών.

Υπάρχουν διαφορετικά είδη κουμαρίνης τα οποία μπορούν να κατανεμηθούν σε απλές κουμαρίνες και σύνθετες. Αναλυτικότερα, υπάρχουν τα εξής είδη:

- Απλές κουμαρίνες
- Φουροκουμαρίνες
- Διυδροφουροκουμαρίνες
- Πυρανοκουμαρίνες (γραμμικές και μη)
- Φαινυλοκουμερίνες

Υπάρχουν εκατοντάδες είδη κουμαρίνης που έχουν ανιχνευθεί και απομονωθεί στη φύση, κυρίως από φυτά. Οι κυριότερες από αυτές που έχουν απομονωθεί από τα φυτά περιλαμβάνουν: τις απλές υδροξυκουμαρίνες, φουροκουμαρίνες, ισοφουροκουμαρίνες, πυρανοκουμαρίνες και τις βισκουμαρίνες. Οι απλές κουμαρίνες είναι παράγωγα του σικιμικού οξέος (shikimic acid), όπως και οι πυρανοκουμαρίνες και φουροκουμαρίνες προέρχονται από τη βιοσύνθεση του ίδιου οξέος.

Η συγκεκριμένη ουσία επιλέχθηκε καθώς είναι ευδιάλυτη στη αιθανόλη, και παρουσιάζει εύκολο εργαστηριακό χειρισμό, ενώ εξετάζονται και ορισμένες φαρμακολογικές ιδιότητές της.[75-79]



Εικόνα 4.2 Κατανομή στα Είδη των Κουμαρινών

4.2 Συσκευές

4.2.1 Τριδιάστατος Εκτυπωτής

Η διαδικασία της εκτύπωσης πραγματοποιήθηκε στον επιτραπέζιο τριδιάστατο εκτυπωτή ZMorph 2.0s, όπου αποτελεί έναν εκτυπωτή τήγματος ινας. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά τη συγκεκριμένη διαδικασία, η ίνα θερμαίνεται μέχρι το σημείο που να είναι σε κατάσταση τήγματος, κατόπιν εξωθείται και εναποτίθεται, με τρόπο που καθορίζεται από το λογισμικό, και στερεοποιείται στιγμιαία. Τα κύρια μέρη που αποτελούν έναν τέτοιου τύπου τριδιάστατο εκτυπωτή είναι το κύριο σώμα, η πλατφόρμα εκτύπωσης, η κεφαλή εκτύπωσης και το ηλεκτρονικό σύστημα ελέγχου. Η ανάλυση των μερών αυτών ακολουθεί παρακάτω.

4.2.1.1 Κύριο Σώμα

Το κύριο σώμα αποτελεί πρακτικά τη βάση για όλα τα μηχανικά μέρη του τριδιάστατου εκτυπωτή. Αποτελείται από ένα μεταλλικό σκελετό πάνω στον οποίο συνδέονται όλα τα μηχανικά μέρη του

και πλαστικά προστατευτικά πέριξ αυτού όπου έχουν ως στόχο την όσο το δυνατόν καλύτερη απομόνωση του εσωτερικού τους από το περιβάλλον του εκτυπωτή. Στο κάτω μέρος υπάρχουν ηλεκτρικοί κινητήρες και ιμάντες που θέτουν σε κίνηση την πλατφόρμα εκτύπωσης κατά την Y διεύθυνση ενώ στο δεξί και το αριστερό μέρος και εξωτερικά του πλαστικού περιβλήματος, κάθετοι άξονες μέσω των οποίων κινείται η κεφαλή εκτύπωσης στην Z διεύθυνση. Πάνω σε αυτούς τους κατακόρυφους άξονες συνδέονται 2 κάθετοι, στους οποίους εφαρμόζει και η κεφαλή εκτύπωσης και δίνει τη δυνατότητα κίνησης ως προς τον άξονα X.



Εικόνα 4.3 Τριδιάστατος Εκτυπωτής ZMorph

4.2.1.2 Πλατφόρμα Εκτύπωσης

Η πλατφόρμα εκτύπωσης είναι μία ορθογώνια γυάλινη επιφάνεια, πάνω στην οποία εναποτίθεται το τήγμα. Στο κάτω μέρος της υπάρχουν ορισμένοι κοχλίες ώστε η επιφάνεια που ορίζεται, η XY, να είναι ακριβώς κάθετη στον Z άξονα. Αυτό είναι απαραίτητη προϋπόθεση ώστε το υλικό να έχει την καλύτερη δυνατή πρόσφυση στην επιφάνεια. Ο βαθμός πρόσφυσης μεταξύ επιφάνειας και υλικού είναι καθοριστικής σημασίας για το αποτέλεσμα της εκτύπωσης για αυτό πολλές φορές χρησιμοποιούνται, για τον σκοπό αυτό, φιλμς ή ειδικές επιφάνειες για επικάλυψη, που μπορεί να ενισχυθούν με διαλύματα σε spray των προς εκτύπωση υλικών. Ωστόσο δε θα πρέπει να

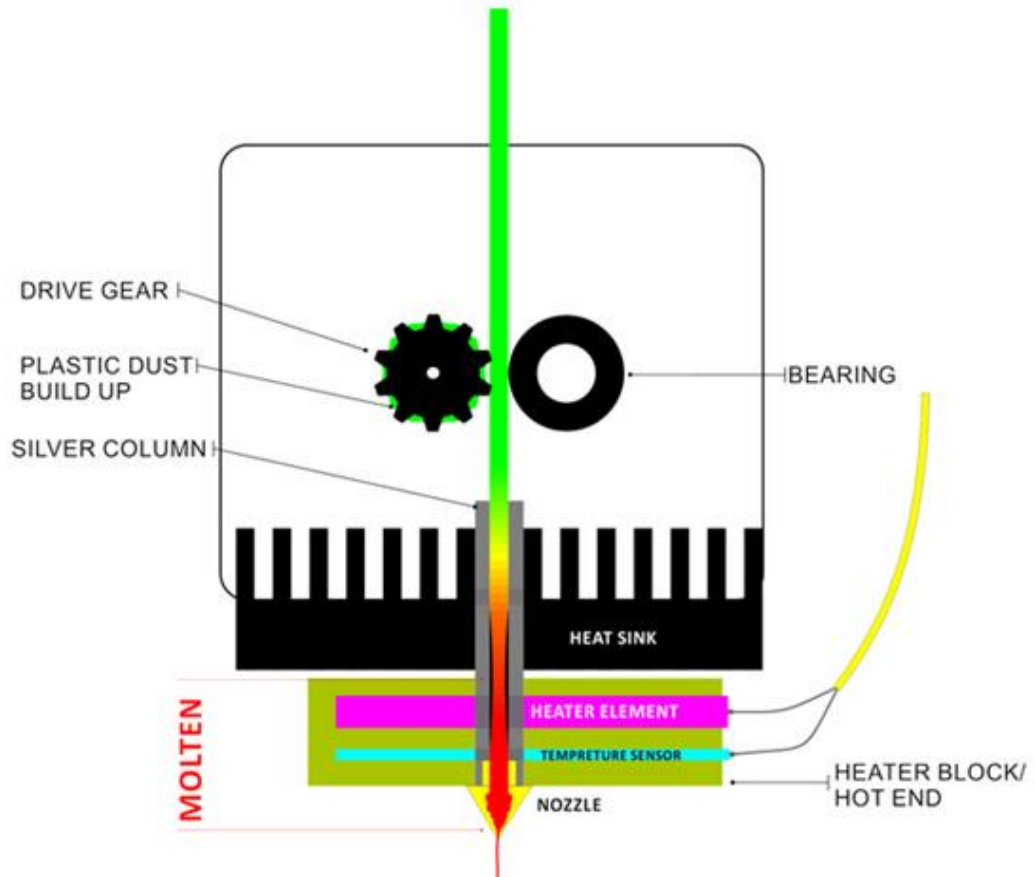
επηρεάζεται το τελικό αποτέλεσμα από κάποιο πρόσθετο που χρησιμοποιήθηκε. Πέρα όμως από την καλύτερη πρόσφυση, μέσω των επιφανειών εξασφαλίζεται ότι η επιφάνεια θα παραμείνει προστατευμένη από εκδορές που μπορεί να προκύψουν κατά της διάρκεια της διαδικασίας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου το πολυμερές που χρησιμοποιείται έχει υψηλό σημείο υαλώδους μετάπτωσης, για να πραγματοποιηθεί ομαλότερη πρόσφυση τοποθετείται στο κάτω μέρος της πλατφόρμας θερμαινόμενο υπόστρωμα με ηλεκτρικές αντιστάσεις. Έτσι, θέτοντας την θερμοκρασία του υποστρώματος σε θερμοκρασία κοντινή με αυτή του σημείου τήξης του πολυμερούς, διευκολύνεται τόσο η πρόσφυση μεταξύ πολυμερούς και επιφάνειας αλλά και η συγκόλληση των στρώσεων μεταξύ τους καθώς υπάρχει μικρότερη θερμοκρασιακή διαφορά στο αντικείμενο κατά την εκτύπωση.

Ο τελευταίος και σημαντικότερος παράγοντας για την σωστή πρόσφυση, εξαρτάται από τη κατάλληλη βαθμονόμηση του άξονα Z. Βαθμονόμηση πραγματοποιείται μέσω μίας ακίδας-αισθητήρα που βρίσκεται στην αριστερή πλευρά των αξόνων της κεφαλής και ενός μεταβλητού τερματικού διακόπτη. Ρυθμίζοντας τον τερματικό διακόπτη στο επιθυμητό ύψος κατά μήκος του κάθετου άξονα, μεταφέρεται η πληροφορία στο ηλεκτρονικό σύστημα για το οριζόντιο επίπεδο που πρέπει να ξεκινήσει η εκτύπωση. Η απόσταση αυτή πρέπει να είναι ελαφρώς μικρότερη από το πάχος της πρώτης στρώσης, ώστε να υπάρχει η μεγαλύτερη δυνατή επιφάνεια επαφής του υλικού με την πλατφόρμα.

4.2.1.3 Κεφαλή Εκτύπωσης

Όπως έχει αναφερθεί η κεφαλή της εκτύπωσης βρίσκεται πάνω σε 2 οριζόντιους άξονες, που της δίνουν δυνατότητα κίνησης κατά την X διεύθυνση. Η κεφαλή εκτύπωσης αποτελείται από το σύστημα τροφοδοσίας υλικού (κατάλληλος για ίνες διαμέτρου 1,75mm), που φέρει την ίνα από το σημείο εισόδου της στο θάλαμο τήξης



Εικόνα 4.4 Θερμοκρασιακή Απεικόνιση κατά τη Διάρκεια Εξώθησης της Ίνας

Η κεφαλή της εκτύπωσης:

- αποτελείται από ένα βηματικό κινητήρα ο οποίος παρέχει το απαραίτητο έργο για να προωθηθεί το νήμα
- ένα μηχανισμό με τον οποίο αγκιστρώνεται στο πολυμερές και το κατευθύνει κατάλληλα προς το θερμό άκρο
- ένα ρουλέμαν που βρίσκεται αντιδιαμετρικά με τον μηχανισμό εξώθησης σε σχέση με την ίνα και διευκολύνει την κίνηση του νήματος
- τον απαγωγό θερμότητας που απομονώνει θερμικά για να διασφαλισθεί ότι η ίνα θα παραμείνει στερεή στο άνω μέρος και κατά συνέπεια να μπορεί να εξωθήσει το κάτω μέρος, που έχει ρευστοποιηθεί

- μέσω τους μεταλλικού σωλήνα μεταφέρεται θερμότητα στο νήμα και οδηγείται στο ακροφύσιο, τηγμένο πλέον από όπου και εξωθείται

Χωρίς την πίεση από τον μηχανισμό θα ήταν αδύνατο να μπορέσει να πραγματοποιηθεί η εκτύπωση καθώς το νήμα που ακολουθεί δρα ως έμβολο για το νήμα που έχει λιώσει μέσα στον μεταλλικό σωλήνα.

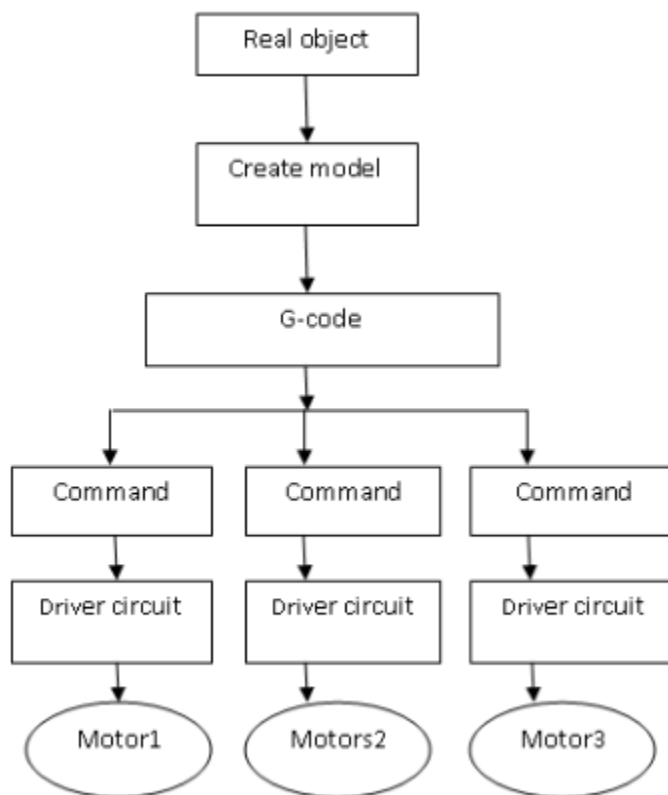
Τέλος, το σύστημα ψύξης της κεφαλής αποτελείται από απαγωγούς θερμότητας και μικρούς ενσωματωμένους ανεμιστήρες, οι οποίοι ψύχουν την ίδια την κεφαλή για να μην υπερθερμανθεί αλλά και το ακροφύσιο, προκαλώντας την ακαριαία στερεοποίηση του τήγματος μόλις εξέρχεται από το κανάλι. Η ψύξη είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εκτύπωση ινών που γεφυρώνουν δύο σημεία του αντικειμένου (bridges), αλλά σε μεγάλη ισχύ μπορεί να εντείνει τις θερμοκρασιακές βαθμίδες που σχηματίζονται στον όγκο του αντικειμένου, προκαλώντας τη συσσώρευση των θερμικών τάσεων και να μειώσει την πρόσφυση μεταξύ των στρώσεων.

4.2.1.4 Ηλεκτρονικό Σύστημα Ελέγχου

Η πλακέτα ελέγχου του τριδιάστατου εκτυπωτή αποτελείται από τον μικροελεγκτή που ενσωματώνονται όλα τα περιφερειακά υποσυστήματα. Ο μικροελεγκτής συνδέεται με τους αισθητήρες θερμοκρασίας, το σύνολο των κινητήρων που είναι υπεύθυνα για την κίνηση των μερών ή την τροφοδότηση της ίνας και τον ηλεκτρονικό υπολογιστή, ενώ τροφοδοτεί και το ρεύμα στο σύστημα.

Η επικοινωνία με τον ηλεκτρονικό υπολογιστή πραγματοποιείται μέσω ειδικού λειτουργικού προγράμματος, του Voxilazer. Μέσω αυτού μεταφέρονται οι οδηγίες κατασκευής από το CAM λογισμικό σε μορφή G-Code, στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε το Simplify3D. Η μετάφραση των οδηγιών, για να εκτελεστούν από τον εκτυπωτή, πραγματοποιείται στο ηλεκτρονικό σύστημα ελέγχου.

Γενικότερα, η γλώσσα G είναι μια γλώσσα προγραμματισμού που προορίζεται για χρήση αριθμητικά ελεγχόμενων εργαλειομηχανών (CNC – Computer Numerical Control) που ορίζει τον τρόπο λειτουργίας της εργαλειομηχανής. Ο κώδικας αυτός περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εντολών που καθορίζουν οποιαδήποτε κίνηση πραγματοποιείται μέχρι την παραμικρή παράμετρο που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η εκτύπωση. Για την εφαρμογή στον τριδιάστατο εκτυπωτή, αντιστοιχεί ένα υποσύνολο των εντολών αυτών.



Εικόνα 4.5 Διαγραμματική Απεικόνιση της Διαδικασίας της Τριδιάστατης Εκτύπωσης

Οι εντολές αυτές καθορίζουν τόσο τις κινήσεις της κεφαλής και της πλατφόρμας όσο και την τροφοδοσία και κάποιες από αυτές είναι οι παρακάτω:

- Αριθμός βημάτων κινητήρα ανά mm: Πρόκειται για τον αριθμό των βημάτων που εκτελούν οι βηματικοί κινητήρες των X,Y,Z αξόνων για τη μετακίνηση της κεφαλής και της πλατφόρμας εκτύπωσης κατά 1 mm, καθώς επίσης και ο βηματικός κινητήρας του

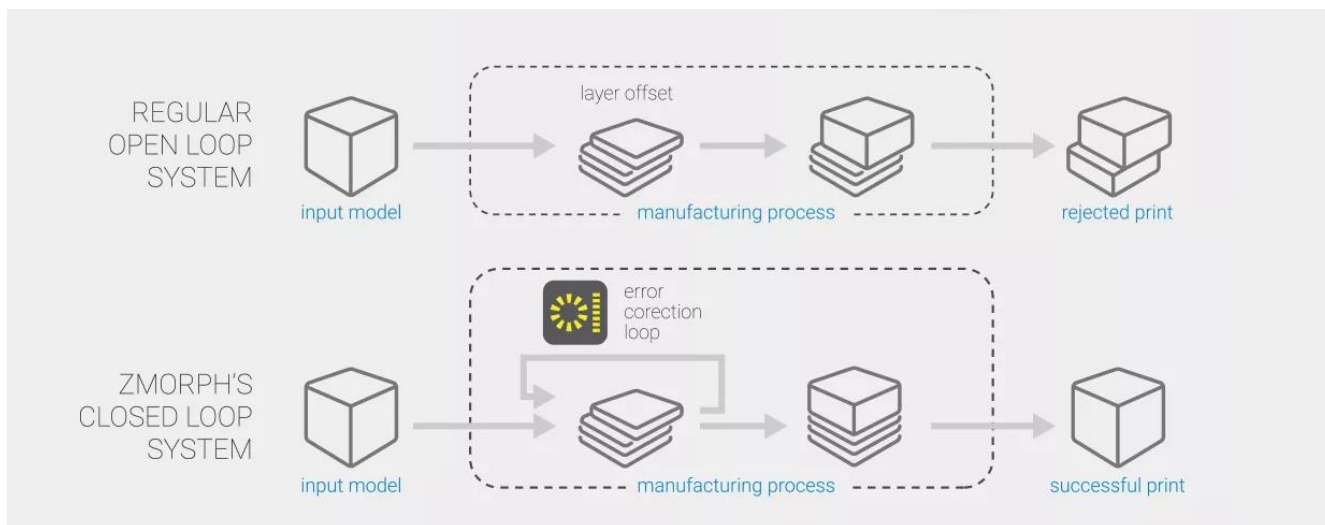
συστήματος τροφοδοσίας για να μετακινήσει προς τον θάλαμο τήξης 1 mm νήματος υλικού.

- Μήκος στοιχειώδους ευθύγραμμου τμήματος: Κάθε καμπύλη στο ΧΥ επίπεδο χωρίζεται σε στοιχειώδη ευθύγραμμα τμήματα που πραγματοποιούνται ξεχωριστά στους Χ και Υ άξονες της μηχανής. Όσο πιο μικρό είναι το μήκος τους τόσο μεγαλύτερη είναι η ακρίβεια του αντικειμένου, αλλά και η υπολογιστική ισχύς που απαιτείται.
- Αριθμός αποθηκευμένων εντολών προς εκτέλεση: Καθορίζει τον αριθμό των εντολών G-κώδικα προς εκτέλεση, που αποθηκεύονται στη μνήμη RAM του μικροελεγκτή σε πραγματικό χρόνο και χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της επιτάχυνσης που θα χρειαστεί στις επόμενες κινήσεις (acceleration planning).
- Ταχύτητα πρόωσης (feed rate): Μετρείται σε mm/min και είναι η επιθυμητή ταχύτητα κίνησης αξόνων και τροφοδοσίας. Η πραγματική ταχύτητα μπορεί να διαφέρει, καθώς η κίνηση στο ΧΥ επίπεδο οφείλει να συγχρονίζεται από τον μικροελεγκτή με το σύστημα τροφοδοσίας και με τις αλλαγές της επιτάχυνσης. Συνεπώς η ταχύτητα τροφοδοσίας, η οποία ρυθμίζει την ογκομετρική παροχή σε συνδυασμό με τη διάμετρο του νήματος, έχει δυναμική εξάρτηση από τη σχετική ταχύτητα μεταξύ της κεφαλής και της πλατφόρμας εκτύπωσης. Ορίζονται επίσης και τα ανώτατα επιτρεπτά όρια για την ταχύτητα πρόωσης ανά άξονα και για το σύστημα τροφοδοσίας
- Επιτάχυνση: Η επιτάχυνση/επιβράδυνση των αξόνων και του συστήματος τροφοδοσίας (mm/sec^2), ρυθμίζεται ανάλογα με την ροπή του κινητήρα και του φορτίου που μετακινείται. Υψηλές τιμές μειώνουν τον χρόνο της εκτύπωσης, μειώνεται όμως η σταθερότητα της κίνησης λόγω της αδρανειακής απόκρισης των κινούμενων μερών.
- Αντίστροφη ώθηση του νήματος (retraction): Πολλές φορές κατά τη διάρκεια της κατασκευής του αντικειμένου, το ακροφύσιο χρειάζεται να μεταβεί μεταξύ δύο ομοεπίπεδων σημείων χωρίς παράλληλα να εξωθεί υλικό. Για να συμβεί αυτό, πρέπει να γίνει η αντίστροφη κίνηση από το σύστημα τροφοδοσίας, ωθώντας το νήμα προς τα πάνω. Σχετικές παράμετροι είναι το μήκος νήματος σε mm που αντλείται, η ταχύτητα άντλησης

(mm/sec) και οι αντίστοιχες παράμετροι για την επαναπροώθηση του νήματος μετά τη μετάβαση της κεφαλής.

- Έλεγχος θερμοκρασίας: Ο έλεγχος της θερμοκρασίας γίνεται μέσω ενός μηχανισμού βρόχου ανάδρασης (PID), όπου η ένδειξη των αισθητήρων θερμοκρασίας ανατροφοδοτείται στον μικροελεγκτή, ο οποίος διορθώνει την απόκλιση της πραγματικής θερμοκρασίας (του θαλάμου τήξης ή της πλατφόρμας εκτύπωσης) από αυτή που έχει οριστεί. Στην κεφαλή εκτύπωσης, η μέτρηση της θερμοκρασίας γίνεται συνήθως στον θάλαμο τήξης κι έτσι η θερμοκρασία εξώθησης στο ακροφύσιο είναι ελαφρώς μικρότερη, αφού δεν είναι μονωμένο.
- Έλεγχος του τρόπου πλήρωσης: Δίνεται δυνατότητα, μέσω του Simplify3D, να καθοριστούν οι κινήσεις που θα κάνει η κεφαλή, το μοτίβο που θα ακολουθηθεί προκειμένου να κατασκευαστεί το αντικείμενο. Οι κινήσεις αυτές μπορεί να είναι ευθύγραμμες, σε σχηματισμό πλέγματος, τριγωνικά μοτίβα, με συνεχείς αλλαγές κατεύθυνσης και σε μορφή κυψέλης, τόσο για τη πλήρωση του εξωτερικού μέρους όσο και για του εσωτερικού αντίστοιχα. Επιπλέον, το Simplify3D μπορεί να αποτυπώσει τη διαδρομή που θα ακολουθήσει. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να γίνει και μια εκτίμηση για το αποτέλεσμα που θα της εκτύπωσης, διορθώνοντας έτσι εκ των προτέρων τα πιθανά σφάλματα.

Επίσης, χρησιμοποιείται σύστημα κλειστού βρόχου, λειτουργώντας ως ανατροφοδότηση για το σύστημα. Έτσι εξασφαλίζεται κάθε χρονική στιγμή η ακρίβεια της θέσης της κεφαλής ή της πλατφόρμας εκτύπωσης, ανεξάρτητα από την ακρίβεια κίνησης που έχουν μέρη αυτά από μόνα τους. Συνεπώς, τα πιθανά σφάλματα που μπορεί να προκύψουν από φορτία αντίδρασης, δυνάμεις τριβής και όχληση από παράγοντα που δεν μπορεί να προβλεφθεί, προκαλώντας ακόμα και μικρές αποκλίσεις, οι οποίες συσσωρευτικά οδηγούν σε ελαττωματικά αντικείμενα που δεν μπορούν να επιτελέσουν τον σκοπό της κατασκευής τους και συνεπώς απορρίπτονται.



Εικόνα 4.6 Διάγραμμα Ροής του Κλειστού Βρόγχου Ελέγχου που εκτελεί ο Τριδιάστατος εκτυπωτής ZMorph

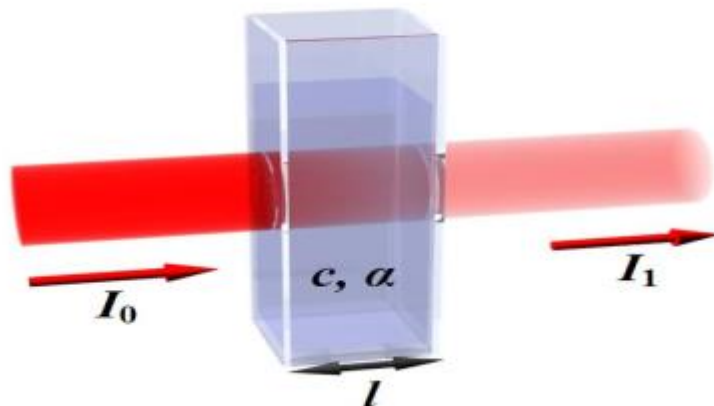
4.2.2 Φασματομετρία Υπεριώδους Ακτινοβολίας

Η φασματοσκοπία υπεριώδους (UltraViolet, UV) είναι μεταξύ 10-380 nm. Η απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στις περιοχές αυτές είναι αποτέλεσμα των ενεργειακών μεταβολών στην ηλεκτρονική δομή των μορίων. Συγκεκριμένα, τα φάσματα απορρόφησης που προκαλούνται σε αυτό το είδος της φασματοσκοπίας οφείλονται στην ανύψωση ή την πτώση ηλεκτρονίων από την μια τροχιά σε μια άλλη. Στην φασματοσκοπία υπεριώδους, η απορροφούμενη ενέργεια αντιστοιχεί στην ποσότητα που απαιτείται για τη μετακίνηση ενός ηλεκτρονίου από ένα τροχιακό σε κάποιο άλλο.

Τα ηλεκτρόνια των οργανικών μορίων κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες τα σ - ηλεκτρόνια, τα π - ηλεκτρόνια και τα n - ηλεκτρόνια που δεν μπορούν να πάρουν μέρος στους δεσμούς και συγκρατούνται ασθενέστερα. Τα σ -ηλεκτρόνια είναι πιο σταθερά όταν βρίσκονται προσκολλημένα στους πυρήνες όμως απαιτούν μεγαλύτερη ενέργεια για να μπορέσουν να μεταβούν σε άλλο ενεργειακό επίπεδο. Τα n - ηλεκτρόνια απαιτούν λιγότερη ενέργεια από τα π -ηλεκτρόνια για να μεταβούν σε άλλα ενεργειακά επίπεδα. Οι μεταβάσεις $\sigma \rightarrow \sigma^*$ βρίσκονται στην άπω υπεριώδη περιοχή δηλαδή η μετάβαση από ένα δεσμικό σ - ηλεκτρόνιο σε ένα μη δεσμικό σ -ηλεκτρόνιο που απαιτεί ενέργεια της οποίας το μήκος κύματος ανήκει σε αυτή την περιοχή. Οι μεταβάσεις από π

→ n^* και $n \rightarrow \sigma^*$ εμφανίζονται στην διαχωριστική γραμμή της άπω και της κυρίως υπεριώδους περιοχής. Οι n n^* μεταβάσεις που βρίσκονται στην κυρίως υπεριώδη περιοχή παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του ότι απορροφούν σε μεγαλύτερο μήκος κύματος.

Η βασική αρχή της μεθόδου της φασματοσκοπίας στηρίζεται στο νόμο των Beer-Lambert. Η ποσοτικοποίηση της απορρόφησης γίνεται με τη μέτρηση της ακτινοβολίας που εξέρχεται από το δείγμα που μελετάται. Όταν μονοχρωματική ακτινοβολία διέρχεται από ένα διάλυμα το οποίο περιέχει μια ουσία που απορροφά, η ισχύς της ακτινοβολίας ελαττώνεται προοδευτικά κατά μήκος της διαδρομής, λόγω απορροφήσεως της από την ουσία. Η ελάττωση της ισχύος εξαρτάται από την συγκέντρωση της ουσίας και από την απόσταση που διένυσε η δέσμη μέσα στο διάλυμα. Ο νόμος των Beer – Lambert ισχύει γενικά σε αραιά διαλύματα, οι μετρήσεις των οποίων δίνουν τιμές απορρόφησης (A) μέχρι το 2.5. Αυτό συμβαίνει γιατί στα πυκνότερα διαλύματα τα μόρια της ουσίας βρίσκονται σε πιο κοντινές θέσεις και έτσι η απορρόφηση της ακτινοβολίας δεν είναι αποτελεσματική, με αποτέλεσμα οι τιμές των απορροφήσεων να είναι μικρότερες των αναμενομένων. Η μέτρηση της απορρόφησης ενός δείγματος συγκέντρωσης C , μέσα σε κυψελίδα πάχους l , σχετίζεται άμεσα με την αλληλεπίδραση μεταξύ των φωτονίων και των μορίων του δείγματος που μελετώνται. Η αλληλεπίδραση αυτή πραγματοποιείται υπό την μορφή συγκρούσεων, όπου η κάθε σύγκρουση είναι ευθέως ανάλογη με τον αριθμό των φωτονίων και των αριθμό των μορίων.



Εικόνα 4.7 Μεταβολή της έντασης της ακτινοβολίας καθώς διέρχεται από την κυψελίδα του UV-VIS

Για την αποτίμηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου πραγματοποιήθηκε πρακτικά η αντίστροφη διαδικασία που εφαρμόστηκε ώστε να δεσμευτεί από την ίνα του PVA η κουμαρίνη. Το νήμα εμβαπίσθηκε σε 200ml αιθανόλης υπό ανάδευση για 24h σε σταθερή θερμοκρασία 45°C. Κατόπιν, συλλέχθηκε δείγμα από το διάλυμα που προέκυψε στο οποίο έγινε προσδιορισμός του βαθμού αποδέσμευσης της κουμαρίνης με φασματομετρία υπεριώδους ακτινοβολίας. [80-82]

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

- Αρχικά προστέθηκε η μία κυψελίδα στο φασματόμετρο με αιθανόλη, ως δείγμα αναφοράς, προκειμένου το φάσμα απορρόφησης της να μην υπολογισθεί όταν θα προστεθεί η κυψελίδα με το διάλυμα κουμαρίνης – αιθανόλης
- Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα που έχει παρασκευασθεί με γνωστή συγκέντρωση κουμαρίνης 8% gr/ml σε 3 τιμές του φάσματος που παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα, δηλαδή στα 310, 285 και 274nm
- Τέλος, προστέθηκε το διάλυμα της άγνωστης συγκέντρωσης

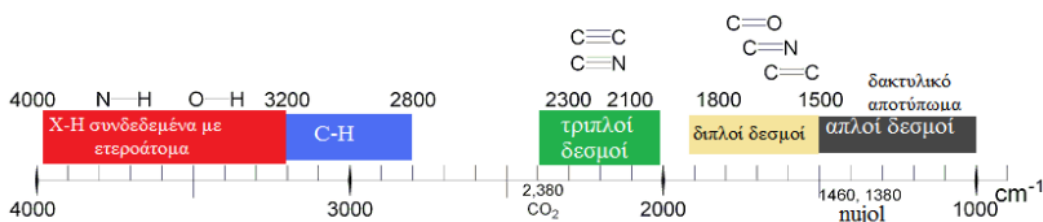
4.2.2 Φασματομετρία Υπερύθρου με μετασχηματισμό FOURIER

Η υπέρυθρη φασματοσκοπία (Infrared, IR) είναι μια από της πιο διαδεδομένες τεχνικές λόγω του ότι δίνει σημαντικές πληροφορίες για την δομή των χημικών μορίων. Είναι μια σημαντική τεχνική επίσης λόγω της ευκολίας λήψης φασμάτων και της σύγκρισης με φάσματα γνωστών οργανικών ενώσεων. Στην υπέρυθρη περιοχή του φάσματος παρατηρούνται απορροφήσεις που συμβαίνουν λόγω των εκτάσεων ή των κάμψεων των δεσμών των μορίων για ενώσεις με μόνιμη διπολική ροπή. Οι ενώσεις αυτές μεταβάλλονται κατά την παραμόρφωση του μορίου με αποτέλεσμα να απορροφούν σημαντικά στην περιοχή του υπέρυθρου. Το υπέρυθρο είναι το τμήμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που εκτείνεται πέρα από το ορατό και φτάνει μέχρι την περιοχή των μικροκυμάτων.

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που ανήκει στην περιοχή του υπέρυθρου διακρίνεται σε τρεις περιοχές. Αρχικά υπάρχει το εγγύς υπέρυθρο από 12800 cm^{-1} – 4000 cm^{-1} , στην συνέχεια το κυρίως υπέρυθρο από 4000 cm^{-1} - 200 cm^{-1} και τέλος το άπω υπέρυθρο από 200 cm^{-1} - 10 cm^{-1} . Η υπέρυθρη φασματοσκοπία στηρίζεται στην αλληλεπίδραση της ύλης με το υπέρυθρο φως, η οποία προκαλεί δονητικές μεταβάσεις λόγω της αλλαγής στην διπολική ροπή των μορίων.

Όταν ένα μόριο απορροφήσει υπέρυθρη ακτινοβολία τότε αυτό διεγείρεται σε υψηλότερες στάθμες δόνησης ή περιστροφής. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διέγερση είναι το μόριο να εμφανίζει μεταβολή της διπολικής ροπής. Τέτοιες περιπτώσεις μορίων είναι τα μόρια που αποτελούνται από δύο ετεροάτομα (π.χ. το μόριο HCl) ή τα μόρια που αποτελούνται από δεσμούς άνθρακα. Τα διατομικά μόρια που αποτελούνται από το ίδιο άτομο (π.χ. H₂) δεν διεγείρονται με απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας καθώς δεν μεταβάλλεται η διπολική τους ροπή. Η υπέρυθρη φασματοσκοπία βασίζεται στην απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας συγκεκριμένης συχνότητας από ένα μόριο λόγω δονήσεων και περιστροφών που λαμβάνουν χώρα σε αυτό στην ίδια συχνότητα. Στην υπέρυθρη φασματοσκοπία χρησιμοποιείται η περιοχή με μήκη κύματος από 2 έως 50 μm ή με κυματαριθμούς από 4000 έως 200 cm^{-1} , δηλαδή η μέση υπέρυθρη περιοχή.

Στο διάστημα από 4000 έως 1500 cm^{-1} , απορροφούν οι χαρακτηριστικές ομάδες που συναντώνται κυρίως στις οργανικές ενώσεις ενώ στο διάστημα από 1500 έως 200 cm^{-1} απορροφούν διάφοροι απλοί δεσμοί. Το φάσμα απορρόφησης που σχετίζεται με το δεύτερο διάστημα είναι χαρακτηριστικό για κάθε ένωση και είναι ξεχωριστό για κάθε μία. [83-86]



Εικόνα 4.8 Οι συχνότητες που αντιστοιχούν στις ταλαντώσεις των δεσμών στο FTIR

4.3 Πειραματική Μεθοδολογία

4.3.1 Προσδιορισμός σημείο κορεσμού διαλύματος κουμαρίνης σε αιθανόλη

Σε 100 ml αιθανόλης προστέθηκαν αρχικά 5g κουμαρίνης υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Κατόπιν έγινε προσθήκη συνολικά 9g σταδιακά. Ωστόσο μετά την προσθήκη των 8g και εφόσον σταματούσε η ανάδευση παρατηρήθηκε η δημιουργία ιζήματος. Συνεπώς ως βέλτιστη ποσότητα της κουμαρίνης επιλέχθηκαν τα 8g, καθώς εκεί εντοπίστηκε το σημείο κορεσμού.

4.3.2 Παρασκευή Νημάτων PVA με κουμαρίνη

Για την παρασκευή των νημάτων ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- Παρασκευάστηκε διάλυμα 8% w/v κουμαρίνης σε αιθανόλη
- Σε 200ml από το παραπάνω διάλυμα εμβάπτιστηκαν για 24h υπό ανάδευση 3 νήματα PVA αφού πρώτα ζυγίστηκαν και μετρήθηκαν οι διάμετροί τους

- Μετά το πέρας των 24 ωρών τα νήματα αφαιρέθηκαν από το διάλυμα, ζυγίστηκαν και ακολούθησε εκ νέου μέτρηση των διαμέτρων τους.
- Στη συνέχεια, μεταφέρθηκαν σε φούρνο ξήρανσης σε θερμοκρασία λειτουργίας 50°C για 24h, ώστε να εξατμιστεί η ποσότητα της αιθανόλης που έχει ροφηθεί από το PVA και να παραμείνουν ανεπηρέαστες οι ιδιότητες τόσο της ίνας όσο και της κουμαρίνης.
- Τέλος, τα νήματα ζυγίστηκαν και μετρήθηκαν οι διαμέτροί τους και συντηρήθηκαν σε ξηρό περιβάλλον.

4.3.3 Θερμοκρασία εκτύπωσης

Οι κατασκευαστές των νημάτων συνήθως καθορίζουν το θερμοκρασιακό εύρος που είναι κατάλληλο για την εκτύπωση. Ωστόσο, ο βέλτιστος τρόπος για να εντοπιστεί το σημείο που πραγματοποιείται η εκτύπωση είναι εκτελώντας δοκιμές. Οι βασικές αιτίες που απαιτούν την ολοκλήρωση των δοκιμών αυτών είναι:

- Το θερμοστοιχείο στο ακροφύσιο είναι πιθανό να μην είναι απόλυτα ακριβές και να έχει απόκλιση μερικούς βαθμούς.
- Επίσης στο ακροφύσιο παρατηρείται μικρή βαθμίδωση της θερμοκρασίας, έτσι το θερμοστοιχείο δεν λαμβάνει την θερμοκρασία του θαλάμου τήξης ως σήμα

Επιπλέον, κάποιες παράμετροι που έχουν να κάνουν με τη διαδικασία της εκτύπωσης αλληλεξαρτώνται από τη θερμοκρασία της εκτύπωσης:

- Όσο πιο γρήγορα πραγματοποιείται η διαδικασία της εκτύπωσης, τόσο περισσότερη θερμότητα απαιτείται. Το ψυχρό και στερεό πολυμερές κινείται ταχύτατα προς το ακροφύσιο, όπου ψύχεται τοπικά, που σημαίνει ότι η θερμοκρασία του είναι χαμηλότερη από αυτήν που μετρά το θερμοστοιχείο. Σε μία γρήγορη εκτύπωση μπορεί η θερμοκρασία να είναι έως και 10°C υψηλότερη από τη μετρούμενη ενώ σε μία αργή έχει παρατηρηθεί απόκλιση 10°C χαμηλότερη.

Συνεπώς, εκτύπωση σε διαφορετική θερμοκρασία από αυτήν που αρμόζει σε κάθε περίπτωση είναι αρκετά πιθανό να οδηγήσει σε ελαττωματικό τελικό αποτέλεσμα. Όταν η θερμοκρασία είναι πολύ υψηλή σε συνδυασμό με μία αργή διαδικασία εκτύπωσης ή ένα μικρό σε μέγεθος προϊόν, ίσως οδηγήσει σε δημιουργία κάποιου εξογκώματος. Συχνό είναι και το φαινόμενο του stringing, όπως αναλύεται παραπάνω αλλά και η ινα να μαλακώσει τόσο στο θάλαμο θέρμανσης ώστε να σπάσει σε εκείνο το σημείο ή ακόμα και να επέλθει ποιοτική υποβάθμιση του υλικού.[87]

Αντίθετα, επιλογή θερμοκρασίας χαμηλότερη από την ενδεδειγμένη, απαιτεί για την εξώθηση της ίνας, μεγαλύτερη ενέργεια προκαλώντας φθορές στο νήμα από το σύστημα τροφοδοσίας. Επιπλέον, ένας ακόμα λόγος που πρέπει το νήμα να είναι αρκετά θερμό είναι διότι η καινούρια επίστρωση προκαλεί μια μικρή τήξη στην προηγούμενη με αποτέλεσμα την καλύτερη μεταξύ τους πρόσθεση, δημιουργώντας πιο συμπαγές και σταθερό αποτέλεσμα.

4.3.4 Stringing (Δημιουργία λεπτών ινιδίων κατά την εκτύπωση)



Εικόνα 4.99 Αποτέλεσμα Εκτύπωσης με stringing

Πολλές φορές παρατηρείται το φαινόμενο να εμφανίζονται λεπτές ίνες (θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν κλωστές) από το πολυμερές κατά την κίνηση του ακροφυσίου και είναι γνωστό ως *oozing* ή *stringing* . Αυτό συμβαίνει συνήθως λόγω του πλαστικού που εξέρχεται από το ακροφύσιο ενώ ο εξωθητήρας μετακινείται σε μια νέα θέση. Υπάρχουν αρκετές ρυθμίσεις στο λογισμικό για την αντιμετώπιση του ζητήματος αυτού και ο πιο συνηθισμένος τρόπος που είναι κάτι που είναι η απόσυρση του νήματος (*retraction*). Εάν είναι ενεργοποιημένη η απόσυρση, όταν εκτυλίσσεται η εκτύπωση ενός τμήματος του μοντέλου, το νήμα θα τραβηχτεί προς τα πίσω, μέσα στο ακροφύσιο. Όταν έρθει η ώρα να ξεκινήσει εκ νέου η εκτύπωση, το νήμα θα ωθηθεί ξανά στο ακροφύσιο έτσι ώστε το πλαστικό να αρχίσει να εξωθείται εκ νέου.

Κάποιες από τις ρυθμίσεις που επηρεάζουν το *stringing* είναι:

- *Retraction Distance*: Ο κυριότερος τρόπος αντιμετώπισης αυτής της κατάστασης, όπως αναφέρθηκε, είναι μέσω της μερικής απόσυρσης του πολυμερούς. Έτσι, καθορίζεται πόσο πλαστικό εξάγεται από το ακροφύσιο. Σε γενικές γραμμές, όσο περισσότερο πλαστικό παραλαμβάνεται από το ακροφύσιο, τόσο λιγότερο πιθανό είναι να παρατηρηθεί η ανεπιθύμητη εκβολή από το ακροφύσιο ενώ κινείται. Οι περισσότερες κεφαλές απαιτούν απόσυρση κατά 0,5-2,0 mm.
- *Retraction Speed*: Με αυτό τον τρόπο καθορίζεται πόσο γρήγορα αποσύρεται το νήμα από το ακροφύσιο. Αν η διαδικασία πραγματοποιηθεί πολύ αργά, είναι πιθανό να αρχίσει να διαρρέει προτού ο εξωθητήρας μετακινηθεί στον νέο προορισμό του. Εάν από την άλλη πραγματοποιηθεί πολύ γρήγορα, το νήμα μπορεί να διαχωριστεί από το ζεστό πλαστικό μέσα στο ακροφύσιο ή η γρήγορη κίνηση του γραναζιού μπορεί ακόμη και να αλέσει κομμάτια του νήματος. Η τιμή για το *retraction speed* ορίζεται συνήθως περί τα 20-100 mm/s.

- Θερμοκρασία: Μία ακόμη αιτία μπορεί να είναι η ύπαρξη πολύ υψηλής θερμοκρασίας, καθώς το πολυμερές θα γίνει λιγότερο ιξώδες με αποτέλεσμα να εκρέει από το ακροφύσιο με μεγαλύτερη ευκολία.
- Μεγάλου μήκους κινήσεις σε κενές περιοχές: Όπως αναφέρθηκε, το φαινόμενο αυτό παρατηρείται όταν η κεφαλή εκτύπωσης πρέπει να μετακινηθεί μεταξύ 2 σημείων. Το μήκος τη κίνησης αυτής μπορεί να επηρεάσει, συνεπώς σε μικρότερες κινήσεις είναι ευκολότερο να αποτραπεί.
- Ταχύτητα κίνησης: αντίστοιχα με τις μεγάλου μήκους κινήσεις της κεφαλής, καθοριστικής σημασίας είναι και η ταχύτητα που κινείται. Η αύξηση της ταχύτητας μπορεί να μειώσει κατά πολύ τον χρόνο που απαιτείται προκειμένου να διανύσει την απόσταση μεταξύ 2 σημείων. Ωστόσο εξαρτάται και από της δυνατότητες που έχει ο κάθε τριδιάστατος εκτυπωτής.
- Η κατάλληλη συντήρηση του ακροφυσίου μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της εκτύπωσης. Όταν ένας εκτυπωτής τριδιάστατης εκτύπωσης είναι σε χρήση για μεγάλο χρονικό διάστημα, ειδικά αν εκτυπώνεται ένα συγκεκριμένο υλικό, υπάρχει η τάση να δημιουργείται ένα λεπτό στρώμα από αυτό το υλικό στο εσωτερικό του ακροφυσίου. Ο συχνός καθαρισμός και προσεκτικός καθαρισμός είναι απαραίτητος για την αποφυγή τέτοιων προβλημάτων.
- Πέρα από την συντήρηση του εκτυπωτή, και η συντήρησή των πολυμερικών νημάτων σε περιβάλλον χωρίς υγρασία. Σε περίπτωση που το νήμα απορροφήσει υγρασία, κατά την τήξη του νήματος μετατρέπεται σε ατμό οδηγώντας σε τέτοιου τύπου αστοχίες κατά την εκτύπωση.[88]

4.3.5 Διαδικασία Τριδιάστατης Εκτύπωσης

Η διαδικασία της τριδιάστατης εκτύπωσης έχει ως εξής:

- Το πρώτο στάδιο είναι ο σχεδιασμός τους ψηφιακού μοντέλου του αντικειμένου μέσω του κατάλληλου λογισμικού CAD.

- Στη συνέχεια, το μοντέλο αυτό μετατρέπεται σε αρχείο STL που είναι αναγνωρίσιμο από το λογισμικό του τριδιάστατου εκτυπωτή.
- Το τρίτο στάδιο της διαδικασίας, το STL αρχείο μετατρέπεται σε αρχείο G-Code, που περιέχει το σύνολο των εντολών που απαιτούνται προκειμένου να πραγματοποιηθεί με επιτυχία η διαδικασία της εκτύπωσης. Οι εντολές αυτές έχουν να κάνουν με τον τεμαχισμό του αντικειμένου σε στρώσεις, στις κινήσεις που θα πραγματοποιηθούν από τον εκτυπωτή προκειμένου να ολοκληρώσει της κινήσεις αυτές με το βέλτιστο δυνατό τρόπο, καθώς και τις ρυθμίσεις που αφορούν την ταχύτητα της εκτύπωσης, τη θερμοκρασία της εκτύπωσης κα.
- Προτού ξεκινήσει η εκτύπωση ρυθμίζεται το ύψος της κεφαλής ως προς τον Z άξονα ώστε το πρώτο επίπεδο που θα αποτυπωθεί να έχει πλήρη πρόσφυση στην πλατφόρμα εκτύπωσης, δίχως την παραμικρή ατέλεια, καθώς αποτελεί τη βάση για τα υπόλοιπα επίπεδα. Τροφοδοτείται το νήμα στην κεφαλή, που βρίσκεται στο στάδιο της προθέρμανσης και κάποια ποσότητα από το πολυμερές εξωθείται και ακολούθως καθαρίζεται.
- Τέλος, έρχεται το στάδιο της εκτύπωσης.

Κεφάλαιο 5 – Αποτελέσματα

5.1 Παρασκευή Νημάτων σε Διάλυμα 5% Κουμαρίνης σε Αιθανόλη

Χρησιμοποιήθηκαν 3 δείγματα νήματος PVA 40cm μήκους το καθένα με μάζες:

- Νήμα 1: $m=1.185\text{g}$
- Νήμα 2: $m=1.186\text{g}$
- Νήμα 3: $m=1.183\text{g}$

Με διαμέτρους οι οποίες μετρήθηκαν με παχύμετρο από 20 διαφορετικά σημεία κάθε νήματος μετρώντας εναλλάξ κάθε φορά ως προς άξονα x-y:

Νήμα 1

1,74	1,73	1,73	1,7	1,69
1,74	1,73	1,68	1,69	1,75
1,72	1,74	1,72	1,73	1,70
1,72	1,73	1,7	1,71	1,71

και μέση διάμετρο: $d=1.71\text{mm}$

Νήμα 2

1,71	1,68	1,72	1,71	1,72
1,68	1,72	1,72	1,68	1,67
1,74	1,72	1,74	1,74	1,72
1,75	1,73	1,74	1,74	1,69

Και μέση διάμετρο: $d=1.71\text{mm}$

Νήμα 3

1,74	1,74	1,72	1,75	1,73
1,72	1,76	1,75	1,74	1,72
1,74	1,72	1,74	1,74	1,73
1,74	1,75	1,75	1,73	1,73

Και μέση διάμετρο: $d=1.73\text{mm}$

Τα παραπάνω νήματα εμβαπίστηκαν σε διάλυμα 5% κουμαρίνης σε 200ml αιθανόλη ($m_{\text{κουμαρίνης}}=9,997\text{g}$) για 24h υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατόπιν τα νήματα ζυγίστηκαν και οι μάζες που προέκυψαν πριν τη ξήρανση είναι:

$$m_1= 1.391\text{g}$$

$$m_2= 1.395\text{g}$$

$$m_3= 1.382\text{g}$$

και οι διαμέτροι:

Νήμα 1

1,74	1,76	1,87	1,83	1,79
1,8	1,76	1,79	1,73	1,76
1,77	1,76	1,84	1,79	1,85
1,74	1,79	1,85	1,81	1,81

και μέση διάμετρο: $d=1.79\text{mm}$

Νήμα 2

1,75	1,79	1,82	1,82	1,73
1,8	1,77	1,76	1,81	1,84
1,82	1,85	1,81	1,83	1,74
1,78	1,83	1,83	1,84	1,74

και μέση διάμετρο: $d=1.79\text{mm}$

Νήμα 3

1,77	1,8	1,85	1,83	1,84
1,85	1,86	1,81	1,85	1,82
1,88	1,77	1,83	1,83	1,87
1,76	1,82	1,84	1,83	1,83

και μέση διάμετρο: $d=1.82\text{mm}$



Εικόνα 5.1 Διάλυμα κουμαρίνης-αιθανόλης υπό ανάδευση με νήμα PVA

Μετά την παραμονή τους στο φούρνο για 1,5h στους 60 °C τα νήματα ζυγίστηκαν εκ νέου.

$$m_1' = 1.310g$$

$$m_2' = 1.315g$$

$$m_3' = 1.306g$$

Και οι διάμετροι μετά την ξήρανση:

Νήμα 2

1,66 1,71 1,71 1,75 1,72

1,7 1,76 1,73 1,77 1,75

1,77 1,77 1,75 1,75 1,78

1,76 1,75 1,78 1,76 1,73

Με μέση διάμετρο: $d = 1.74mm$

Νήμα 3

1,73 1,81 1,76 1,78 1,81

1,79 1,77 1,8 1,77 1,78

1,8	1,79	1,76	1,81	1,79
1,77	1,78	1,8	1,81	1,82

Με μέση διάμετρο: **d=1.78mm**

Στο νήμα 1 δεν πραγματοποιήθηκε η παραπάνω μέτρηση προκειμένου να παραμείνει προστατευμένο από την υγρασία και λοιπούς παράγοντες και τοποθετήθηκε απευθείας σε ξηραντήρα.

5.2 Παρασκευή Νημάτων σε Διάλυμα 8% Κουμαρίνης σε Αιθανόλη

Παρασκευάστηκε διάλυμα 200 ml αιθανόλης με 16 g κουμαρίνης, καθώς κρίθηκε ότι στο όριο του σημείου κορεσμού μπορεί να επιτευχθεί μεγαλύτερη απορρόφηση κουμαρίνης από το νήμα, στο οποίο εμβάπτιστηκαν 3 νήματα PVA για 24 ώρες με μάζες 1,173 g για το 1^ο, 1,145 g για το 2^ο και 1,167 g για το 3^ο. Οι αρχικές τους διαμέτροι ήταν:

Νήμα 1

1,74	1,73	1,76	1,75	1,74
1,68	1,72	1,72	1,74	1,74
1,72	1,72	1,75	1,75	1,73
1,71	1,72	1,72	1,74	1,74

Με μέση διάμετρο: **d=1.74mm**

Νήμα 2

1,73	1,69	1,75	1,68	1,67
1,68	1,75	1,73	1,72	1,75

1,74	1,74	1,72	1,73	1,72
1,75	1,74	1,69	1,72	1,75

Με μέση διάμετρο: **d=1.73mm**

Νήμα 3

1,75	1,74	1,73	1,76	1,7
1,74	1,74	1,72	1,72	1,69
1,74	1,72	1,69	1,75	1,68
1,76	1,75	1,75	1,73	1,72

Με μέση διάμετρο: **d=1.73mm**

Ακολούθως τα νήματα αφαιρέθηκαν από το διάλυμα, ζυγίστηκαν (1,327 g για το 1^ο 1,308 g για το 2^ο και 1,336 g για το 3^ο) πριν την ξήρανση με διαμέτρους:

1,84	1,82	1,86	1,83	1,83
1,82	1,8	1,81	1,81	1,84
1,81	1,82	1,79	1,87	1,82
1,88	1,86	1,85	1,8	1,84

για το 1^ο με μέση τιμή διαμέτρου: **1,83 mm**

1,84	1,87	1,84	1,83	1,86	1,82
1,83	1,88	1,83	1,88	1,82	1,86
1,87	1,86	1,78	1,82	1,85	
1,84	1,86	1,8	1,78	1,81	

για το 2° με μέση τιμή διαμέτρου: **1,83 mm**

1,81	1,85	1,86	1,81	1,84
1,79	1,82	1,82	1,82	1,83
1,83	1,83	1,79	1,85	1,82
1,83	1,79	1,83	1,8	1,84

για το 3° με μέση τιμή διαμέτρου: **1,82 mm**

Ενώ μετά την ξήρανση για 24 ώρες οι μάζες που προέκυψαν είναι 1,181 g για το 1° 1,207 g για το 2° και 1,218 g για το 3°. Συνεπώς κάθε νήμα περιέχει αντίστοιχα 0,008 g, 0,04 και 0,051g αντίστοιχα. Και οι διάμετροι κάθε νήματος:

1,8	1,81	1,82	1,83	1,75	1,8
1,8	1,81	1,81	1,81	1,8	1,82
1,79	1,79	1,78	1,78	1,79	
1,8	1,83	1,77	1,81	1,81	

για το 1° με μέση τιμή διαμέτρου: **1,80 mm**

1,83	1,83	1,81	1,82	1,8
1,73	1,8	1,8	1,81	1,82
1,84	1,79	1,83	1,79	1,8
1,8	1,79	1,82	1,8	1,8

για το 2° με μέση τιμή διαμέτρου: **1,80 mm**

1,84	1,81	1,8	1,81	1,8
1,8	1,81	1,82	1,78	1,81
1,81	1,8	1,84	1,79	1,8
1,81	1,82	1,79	1,82	1,74

για το 3° με μέση τιμή διαμέτρου: **1,80 mm**

Από τα νήματα 1 και 2 πραγματοποιήθηκε εκτύπωση δοκιμίων αφού προηγήθηκε εκ νέου ξήρανση των νημάτων προκειμένου να εξαλειφθούν τα λευκά στίγματα, όπως και έγινε. Επιπλέον μέσω του Simplify 3D έγινε κατάλληλη επεξεργασία των ρυθμίσεων με σκοπό οι αριθμοί στον κλειστό φορέα να είναι πιο ευκρινείς.

Για τον φορέα από το νήμα 1, οι διαστάσεις που προέκυψαν είναι:

Ύψος:

5,91	6	5,92	6,01
6,03	5,96	5,91	
6,03	5,9	5,94	
5,98	5,95	5,91	

Διάμετρος:

9,84	10,09	10
10,17	10,06	9,84
10,21	9,89	10,21
10,09	9,93	10,21

Με μέση τιμή ύψος 5,95 mm και διαμέτρου 10,04 mm

Ενώ για το φορέα από το 2^ο νήμα:

Ύψος:

6,01	6,05	5,97	6,08
6,04	6,05	6,01	6,03
6,04	6,04	5,97	
6,05	5,91	6	

Διάμετρος:

9,7	10,07	9,78
9,54	10,02	9,93
9,97	10,03	10,09
10,11	9,82	9,54

Με μέση τιμή ύψος 6,01 mm και διαμέτρου 9,88 mm

5.3 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακευτικών Φορέων

Κατά τη χρήση του τριδιάστατου εκτυπωτή είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ελεγχθούν και να βελτιστοποιηθούν οι παράμετροι της διαδικασίας. Οι παράμετροι αυτοί περιλαμβάνουν:

- Ελάχιστη θερμοκρασία εξώθησης υλικού και τον βέλτιστο ρυθμό ψύξης
- Έλεγχος Ανάκλισης υλικού (Retraction)

5.3.1 Έλεγχος Ελάχιστης Θερμοκρασίας Εξώθησης Υλικού (Extrusion) και ρυθμού ψύξης

Προκειμένου να βρεθεί η χαμηλότερη δυνατή θερμοκρασία εκτύπωσης του PVA, ώστε περιοριστεί όσο το δυνατόν περισσότερο η πιθανή αρνητική επίδραση στις δραστικές ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με την παρούσα τεχνική, πραγματοποιήθηκαν εκτυπώσεις δοκιμών συγκεκριμένου σχήματος. Συγκεκριμένα, στον αντίστοιχο αριθμό στρώσεων που θα ολοκληρώνει ο εκτυπωτής, η θερμοκρασία θα μεταβαλλόταν στην θερμοκρασία εκείνη που είχε οριστεί. Στον

παρακάτω πίνακα φαίνονται αναγράφεται η θερμοκρασία που εφαρμόζεται σε κάθε στρώση (layer):

Primary Extruder Temperature

Overview

Temperature Identifier: T0

Temperature Controller Type: Extruder Heated build platform

Relay Temperature Between Each: Layer Loop

Wait for temperature controller to stabilize before beginning build

Per-Layer Temperature Setpoints

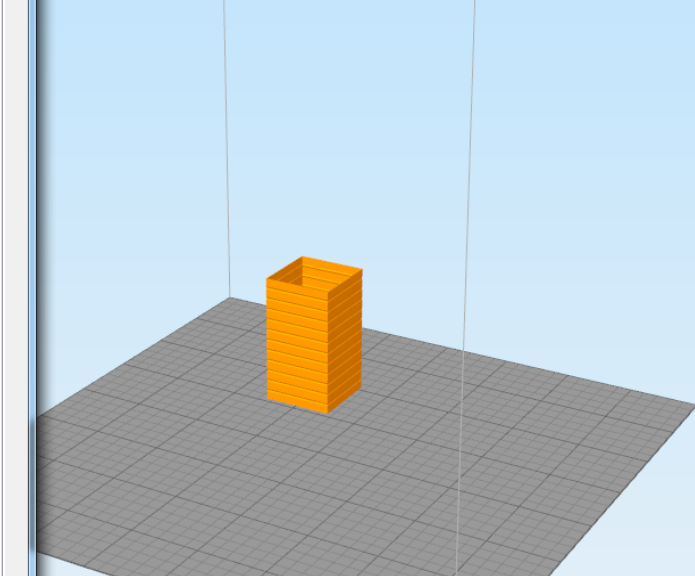
Layer	Temperature
1	190
2	190
3	190
35	185
75	180
115	175
155	170
195	165
235	160

Add Setpoint

Remove Setpoint

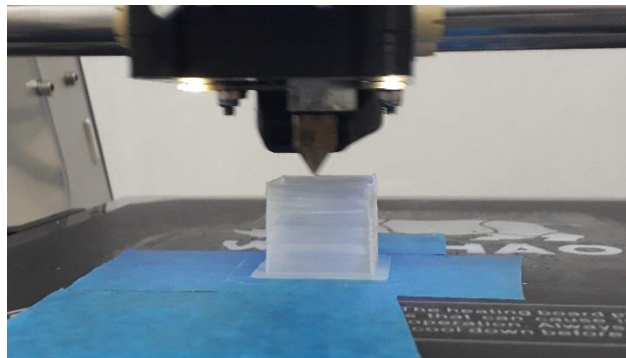
Layer Number: 1

Temperature: 200 °C

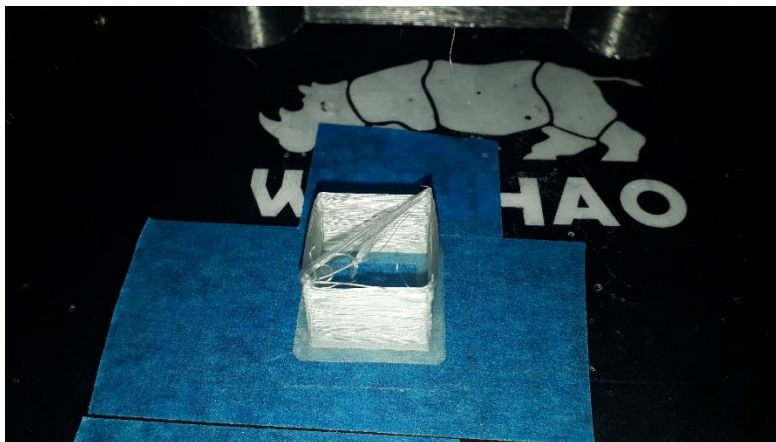


Εικόνα 5.2 Μεταβολή θερμοκρασίας ανάλογα με το Layer

Λόγω των φυσικών ιδιοτήτων του PVA θεωρήθηκε ότι σε χαμηλότερες θερμοκρασίες δεν έχει νόημα να εξεταστεί.



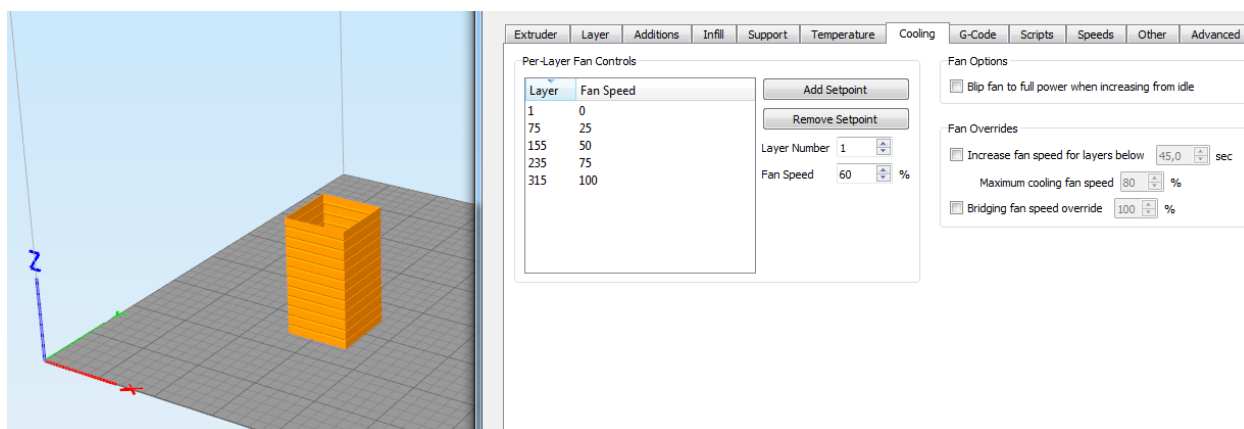
Εικόνα 5.3 Εκτύπωση Temperature Test



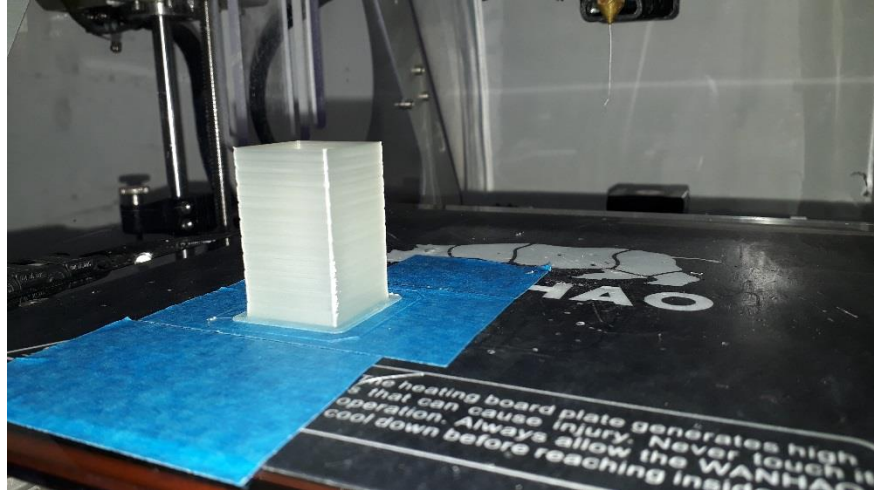
Εικόνα 5.4 Δοκιμαστικός Πύργος Θερμοκρασιακού Δοκιμίου μετά από αστοχία (Stringin)

Για τις παραπάνω θερμοκρασίες, η ελάχιστη θερμοκρασία για την οποία το συγκεκριμένο υλικό μπορεί να εκτυπωθεί χωρίς να παρουσιάζονται αστοχίες στη δομή κατά την εκτύπωση είναι οι 190°C.

Αντίστοιχα με προηγούμενως, πραγματοποιείται το ίδιο τεστ αλλά αυτή τη φορά με σταθερή θερμοκρασία ($T=190^{\circ}\text{C}$) και μεταβλητό ρυθμό ψύξης (cooling rate) όπως φαίνεται παρακάτω.



Εικόνα 5.5 Μεταβολή ρυθμού ψύξης ανάλογα με το Layer



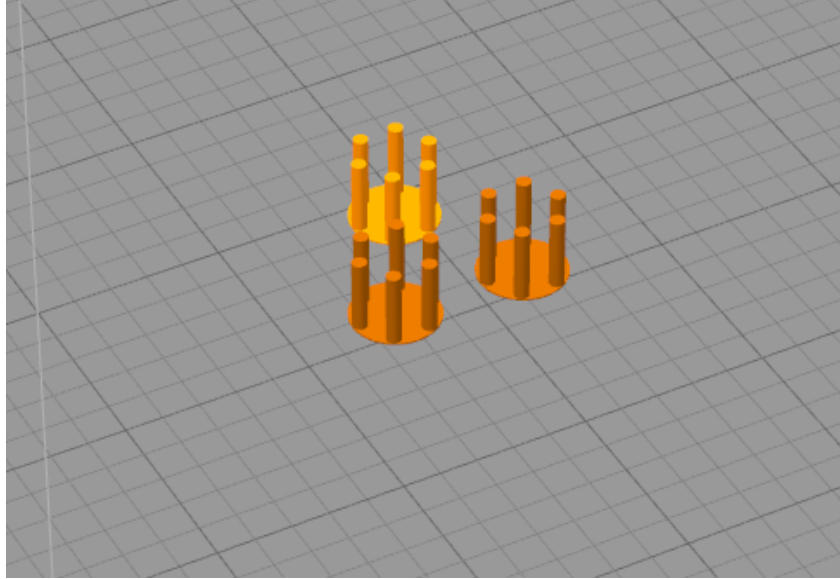
Εικόνα 5.6 Ολοκληρωμένος Δοκιμαστικό Δοκίμιο Θερμοκρασιακής Κλίμακας

Για την εκτύπωση επιλέχθηκε ανά 2 τετράγωνα να μεταβάλετε το cooling rate και από όπου προέκυψε ότι μέχρι 25% αποδίδει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

5.3.2 Έλεγχος Retraction

Για την επιλογή της κατάλληλης τιμής για την ανάκληση υλικού, χρησιμοποιήθηκαν δοκίμια καθορισμένης αρχιτεκτονικής, όπως φαίνονται στο παρακάτω σχήμα, με τιμές ύψους 2mm, 3mm και 4mm.

Η τιμή για τα 4mm απορρίπτεται εξ αρχής καθώς μετά από λίγο δεν υπάρχει καθόλου εναπόθεση υλικού.



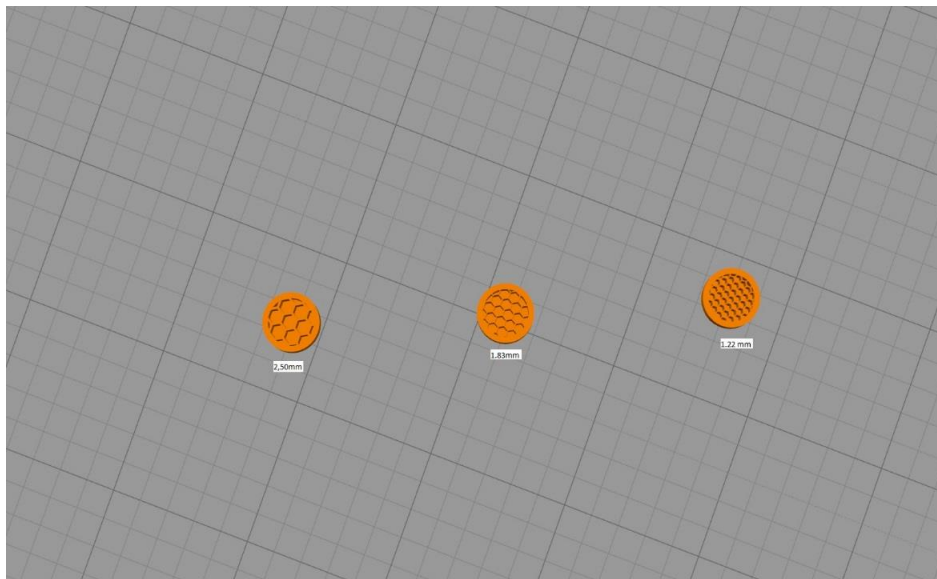
Εικόνα 5.7 Ψηφιακή Απεικόνιση Retraction Test



Εικόνα 5.8 Αποτέλεσμα μετά την εκτύπωση των Retraction Tests

Επειδή για το δοκίμιο με ύψος 2mm παρουσιάζεται καλή απόκριση, επαναλαμβάνεται το τεστ για διαφορετικές τιμές: 1mm, 1.5mm, 2mm.

Επιλέχθηκαν 3 διαφορετικοί ως προς το πλέγμα πλήρωσης (infill) φορείς όσον αφορά τη διάμετρο της κυψελίδας:

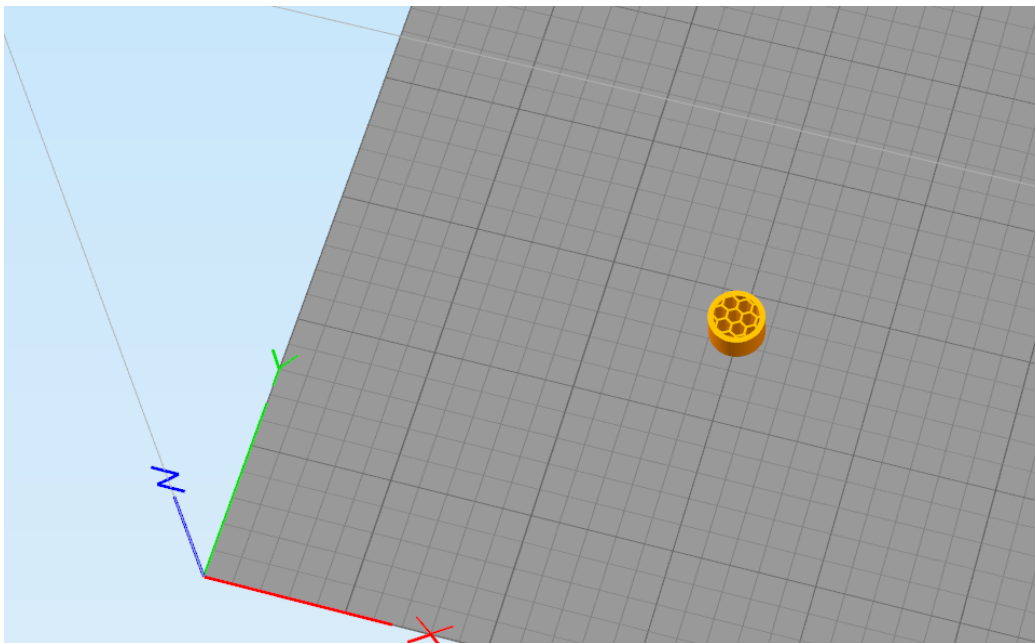


Εικόνα 5.9 Κάτοψη των Φορέων Δραστηκής σε Ψηφιακή Απεικόνιση με εμφανή την διαφορά στο Infill του καθενός

5.5 Εκτύπωση Φορέα



Εικόνα 5.10 Εκτυπωμένος Φορέας διαμέτρου κυψελίδας 250mm σε ανοιχτή μορφή προκειμένου να εκτιμηθεί ποιοτικά ο τρόπος πλήρωσης



Εικόνα 5.11 Ψηφιακή Απεικόνιση του προηγούμενου φορέα

Με παραμέτρους τις εξής:

Cooling rate 25%

T=190°C

Retraction 1 mm

Infill 250

Το εξόγκωμα που παρατηρείται προέρχεται από συσσωρευμένο υλικό στην κεφαλή (nozzle)

Μετά από μέτρηση του ύψους περιμετρικά του φορέα προκύπτουν οι εξής τιμές:

5,79	5,79	5,64	5,74	5,69
5,59	5,75	5,65	5,6	5,69
5,64	5,67	5,7	5,64	5,69
5,62	5,73	5,76	5,77	5,65

Μέσο ύψος: **5,79 mm**

Μετά από μέτρηση της διαμέτρου περιμετρικά του φορέα:

10,21	10,01	9,86	9,72	10,06
9,97	10,04	9,84	9,85	9,94
9,94	10,05	9,68	10,02	10,03
9,98	9,84	9,7	10,13	10,04

Μέση διάμετρος: **9,94 mm**

Με τις ίδιες ρυθμίσεις πραγματοποιήθηκε εκτύπωση τόσο ανοικτού όσο και κλειστού φορέα με διάμετρο κυψελίδας 1,22 mm αλλά και ανοικτού με διάμετρο 1,83 mm.

Στη συνέχεια των πειραμάτων πραγματοποιήθηκαν δοκιμαστικές εκτυπώσεις προκειμένου να διευκρινιστεί η κατάλληλη τιμή για το extrusion multiplier μεταξύ του 90% και 100% με εκτύπωση 2 κλειστών φορέων στο 90%.

Επιπλέον έγινε και εκτύπωση φορέων διαμέτρου κυψελίδας 1,83 mm το νήμα των οποίων είχε υποστεί κατεργασία με κουμαρίνη. Στα συγκεκριμένα δείγματα, λόγω της ελαστικότητας που παρατηρήθηκε να έχει το νήμα θεωρήθηκε ότι τα επόμενα νήματα να υποστούν μεγαλύτερης χρονικής διάρκεια ξήρανση, αλλά και ορισμένων λευκών στιγμάτων.

5.4 Προσδιορισμός Απορρόφησης σε Κουμαρίνη

Για τον προσδιορισμό της απορρόφησης της κουμαρίνης από ανοιχτό τυπωμένο φορέα με διάμετρο κυψελίδας 1,83 mm πραγματοποιήθηκε η εξής διαδικασία:

- Η αρχική μάζα του φορέα ήταν 1,022g και αφαιρέθηκε μέρος αυτού μάζας 0,17g προκειμένου να γίνει προσδιορισμός του στο FT-IR

- Σε 200ml αιθανόλης υπό ανάδευση αφέθηκε για 24h σε θερμοκρασία 45°C προκειμένου να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικότερα η αποδέσμευση της κουμαρίνης από τον φορέα.
- Κατόπιν δείγμα από το διάλυμα που προέκυψε χρησιμοποιήθηκε στο φασματομέτρο υπεριώδους ακτινοβολίας.
- Ο φορέας μεταφέρθηκε σε φούρνο ξήρανσης στους 50°C ώστε να παρατηρηθεί αν θα υπάρξει κάποια νέα μεταβολή της μάζας.

Συγκεκριμένα, η μάζα του φορέα στο τέλος της διαδικασίας ήταν 0,830g

5.4.1 Φασματομετρία Υπεριώδους Ακτινοβολίας

Για την φασματομετρία υπεριώδους ακτινοβολίας επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί μέτρηση σε 3 συγκεκριμένα μήκη κύματος όπου παρουσιάζει κορυφές η κουμαρίνη, πιο συγκεκριμένα στα 310, 285 και 274 nm. Όμως, από τα αποτελέσματα που προέκυψαν, μεγαλύτερη επαναληψιμότητα παρουσίασαν οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στα 310nm.

	Absortion		
	310.0 nm	285.0 nm	274.0 nm
Blank-1	0,0109	-1,0545	-0,3491
Control_1	2,5514	0,2847	0,1015
Control_2	2,6072	1,0040	-0,4881
Control_3	2,6314	0,8895	0,0597
Control_4	2,5046	0,1828	-1,1757
Control_5	2,7584	0,1967	-0,5668
Control_6	2,6624	0,0700	0,1243
Sample_1	2,6791	1,9146	-0,7736
Sample_2	2,5853	0,1168	-1,2284

Πίνακας 1 Απορρόφηση που μετρήθηκε από το κάθε δείγμα στο UV-Vis ανά μήκος κύματος

όπου:

Blank: αιθανόλη

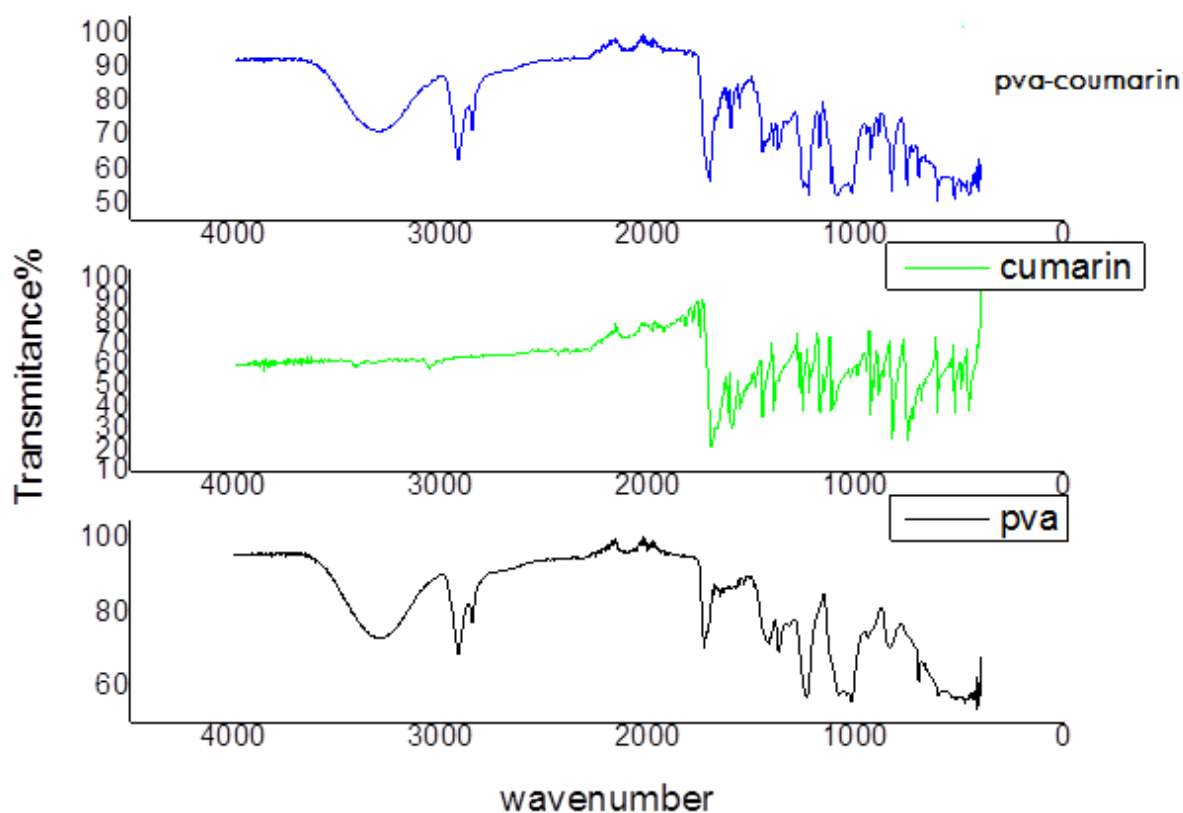
Control_1-6: Διάλυμα αιθανόλης – κουμαρίνης 8% w/v

Sample 1-2: Δείγματα μετά από 24h υπό ανάδευση για απελευθέρωση της κουμαρίνης.

Από τα αποτελέσματα που αναγράφονται στον Πίνακα 1, αποδεικνύεται ότι οι φαρμακευτικοί φορείς που αναπτύχθηκαν με τη μεθοδολογία που περιεγράφηκε, περιείχαν την επιθυμητή ποσότητα κουμαρίνης, καθώς οι τιμές που καταγράφηκαν για τις μετρήσεις στα 310 nm, είναι παρόμοιες τόσο για τα διαλύματα αιθανόλης-κουμαρίνης όσο και για τα δείγματα που μελετήθηκαν μετά από ανάδευση για 24h.

5.4.2 Φασματομετρία Υπερύθρης Ακτινοβολίας

Στην φασματομετρία υπέρυθρου, μελετήθηκαν κρύσταλλοι κουμαρίνης, ώστε να είναι εμφανής η καμπύλη που εμφανίζει η κουμαρίνη, νήμα από PVA, ώστε να χαραχθεί και αυτή η καμπύλη ξεχωριστά καθώς και το σύνθετο νήμα. Από την ανάλυση προέκυψαν τα εξής διαγράμματα:



Εικόνα 5.12 Οι δονήσεις του φορέα με κουμαρίνη, κουμαρίνης και ίνας PVA κατά σειρά όπως αποτυπώθηκαν κατά τη δοκιμή στο FT-IR

Τα διαγράμματα αυτά επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα που προέκυψαν και από τη Φασματομετρία Υπεριώδους Ακτινοβολίας, καθώς παρατηρείται ότι στην καμπύλη που αντιστοιχεί στο φορέα το οποίο περιέχει κουμαρίνη, εντοπίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές της κουμαρίνης, όπως αναλύεται με περισσότερες λεπτομέρειες στην ακόλουθη ενότητα.

Κεφάλαιο 6 – Συζήτηση Αποτελεσμάτων – Συμπεράσματα

Χρησιμοποιήθηκε εμπορικά διαθέσιμο νήμα PVA, χωρίς να περιέχει συγκέντρωση οποιασδήποτε άλλης ουσίας, ώστε να μην απαιτείται καμία περαιτέρω τροποποίηση του νήματος ή του τριδιάστατου εκτυπωτή και να είναι συμβατό με τον τριδιάστατο εκτυπωτή που χρησιμοποιήθηκε. Τα δισκία μπόρεσαν να κατασκευασθούν με ικανοποιητικό βαθμό επαναληψιμότητας σε σχέση με τις εξωτερικές διαστάσεις τους ως προς το ύψος αλλά και τη διάμετρο τους ανεξάρτητα από το infill που είχαν κάθε φορά. Επιπλέον δεν παρουσίασαν καμία ένδειξη που να προκαλεί ανησυχία ως προς την ψαθιρότητα. Έτσι κατέστη εφικτό να παραχθούν δισκία με τρεις διαφορετικές διαμέτρους κυψελίδας στο infill, 122mm, 183mm και 250mm. Η διαφορετική διάμετρος της κυψελίδας έχει ως αποτέλεσμα σε κάθε φορέα να περιέχεται και διαφορετική ποσότητα της δραστικής, που στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η κουμαρίνη. Επιπλέον, η γεωμετρία με την οποία κατασκευάζεται το κάθε δισκίο, παραπέμπει και σε διαφορετικό τρόπο διάσπασης του δισκίου, κάτι το οποίο δεν προβλεπόταν να μελετηθεί πειραματικά στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής. Ο συνδυασμός των δύο τελευταίων χαρακτηριστικών είναι το βέλτιστο για την επίτευξη φορέων εξατομικευμένης δοσολογίας για τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Δοσολογία η οποία εξαρτάται από τις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μεταβάλλοντας, δηλαδή, κατάλληλα τον τρόπο πλήρωσης μεταβάλλεται ο χρόνος μέσα στον οποίο θα αποδώσει το δισκίο την ποσότητα της περιεχόμενης σε αυτό ουσία. Αξίζει να σημειωθεί ότι το χαμηλό κόστος των FFF τριδιάστατων εκτυπωτών κάνει το στόχο της εξατομικευμένης δοσολογίας εφικτό.

Στην μέθοδο που ακολουθήθηκε, το πολυμερές παρέμεινε στο διάλυμα της κουμαρίνης για χρονικό διάστημα 24h, προτού αφαιρεθεί από αυτό και ολοκληρωθεί η ξήρανση του. Ο τρόπος που αλληλοεπιδρά και συγκρατείται από το πολυμερές η κουμαρίνη δεν είναι με κάποιον χημικό δεσμό. Η δραστική διαχέεται κατά μήκος της επιφάνειας τους πολυμερούς και εσωκλείεται με την ξήρανση της ίνας. Το PVA δεν είναι διαλυτό στην αιθανόλη, σε αντίθεση με την κουμαρίνη. Στη διάρκεια της ανάδευσης οι δυνάμεις μεταξύ των μακρομορίων του πολυμερούς εξασθενούν, όπως φανερώνεται από τη διόγκωση που παρατηρείται, πριν την εμβάπτιση η μέση διάμετρος των

νημάτων είναι 1,73mm ενώ αμέσως μετά 1,83mm. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει το πλεονέκτημα, σε σύγκριση με άλλες τεχνικές, όπου κατασκευάζεται το νήμα εξ αρχής με μείγμα του πολυμερούς και της δραστικής που χρησιμοποιείται ότι το νήμα διατηρεί την αρχική του διάμετρο οπότε δεν παρουσιάζονται προβλήματα κατά την διάρκεια της εκτύπωσης που σχετίζονται με την διάμετρο της ίνας. Επιπλέον, δεν απαιτεί εξεζητημένο εργαστηριακό εξοπλισμό γεγονός που καθιστά τη μέθοδο έναν οικονομικό τρόπο για ανάπτυξη τέτοιου τύπου δισκίων.

Βάση των δεδομένων που εξάχθηκαν από τη φασματομετρία υπεριώδους και τη φασματοσκοπία FT-IR αλλά και από την επεξεργασία του ίδιου του νήματος και του φορέα εξάγεται το συμπέρασμα ότι πράγματι η μεταβολή της μάζας που παρατηρείται με το πέρας της κάθε διαδικασίας οφείλεται στην πρόσδεση μορίων κουμαρίνης στην ίνα του PVA.

Αναλυτικότερα, από τη φασματομετρία υπεριώδους επιλέγεται μέτρηση στα 310 nm καθώς εμφανίζει μεγάλη απορρόφηση ακτινοβολίας με τιμές αρκετά κοντινές. Από τις καμπύλες που προέκυψαν από το FT-IR για την καθαρή κουμαρίνη, εμφανίζεται μία κορυφή στα 1770 cm^{-1} η οποία οφείλεται στην κετονική ομάδα που εμφανίζει η κουμαρίνη, ενώ κάποιες ταλαντώσεις χωρίς μεγάλη ένταση αλλά αλληπάλληλες που ξεκινούν σε συχνότητα 1600 cm^{-1} μέχρι το 1400 cm^{-1} περίπου οφείλονται σε ταλαντώσεις μεταξύ των μορίων του άνθρακα. Εμφανίζονται δύο ακόμα χαρακτηριστικές κορυφές της κουμαρίνης περίπου στα 1100 cm^{-1} και στα 600 cm^{-1} .

Επιπλέον, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η μεταβολή της μάζας που παρατηρήθηκε σε όλες τις ίνες αλλά και τον φορέα που επεξεργάσθηκαν οφείλεται στον εγκλεισμό της κουμαρίνης στο πολυμερές, καθώς η αιθανόλη που χρησιμοποιήθηκε εξατμίστηκε πλήρως κατά την ξήρανση και επιπλέον από τις μεθόδους αποτίμησης που εφαρμόστηκαν εντοπίστηκε κουμαρίνη.

Καταλήγοντας, η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί με ένα μεγάλο εύρος δραστικών οι οποίες είναι διαλυτές στην αιθανόλη, και παράλληλα δεν επηρεάζονται από τη θερμοκρασία λειτουργίας του τριδιάστατου εκτυπωτή, στη συγκεκριμένη περίπτωση τους 190°C . Ακόμα ένα χαρακτηριστικό της εκάστοτε δραστικής ουσίας που απαιτείται να υπάρχει προκειμένου να είναι αποτελεσματική η μέθοδος είναι το μέγεθος αυτής να μην υπερβαίνει τα 300 amu.

Βιβλιογραφία

1. Katkar, R. A., Taft, R. M., & Grant, G. T. (2018). 3D Volume Rendering and 3D Printing (Additive Manufacturing). *Dental Clinics of North America*, 62(3), 393–402. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.03.003>
2. Lee Ventola, C. (2014). Medical applications for 3D printing: Current and projected uses. *P and T*, 39(10), 704–711.
3. He, Y., Xue, G. H., & Fu, J. Z. (2014). Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer. *Scientific Reports*, 4, 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep06973>
4. Dawood, A., Marti, B. M., Sauret-Jackson, V., & Darwood, A. (2015). 3D printing in dentistry. *British Dental Journal*, 219(11), 521–529. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.914>
5. Mironov, V., Boland, T., Trusk, T., Forgacs, G., & Markwald, R. R. (2003). Organ printing: Computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends in Biotechnology*, 21(4), 157–161. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(03\)00033-7](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(03)00033-7)
6. Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>
7. Bai, Y., Wagner, G., & Williams, C. B. (2015). Effect of Bimodal Powder Mixture on Powder Packing Density and Sintered Density in Binder Jetting of Metals. *Solid Freeform Fabrication Proceedings*, 758–771. <https://doi.org/10.1128/AAC.03728-14>
8. Some Physical Aspects of Process Control in Direct Selective Laser Sintering of Metals – Part-1 85–93.
9. Kruth, J. P., Mercelis, P., Van Vaerenbergh, J., Froyen, L., & Rombouts, M. (2005). Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting. *Rapid*

Prototyping Journal, 11(1), 26–36.

<https://doi.org/10.1108/13552540510573365>

10. Shishkovsky, I., & Saphronov, V. (2016). Peculiarities of selective laser melting process for permalloy powder. *Materials Letters*, 171, 208–211.
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.02.099>
11. Sames, W. J., List, F. A., Pannala, S., Dehoff, R. R., & Babu, S. S. (2016). The metallurgy and processing science of metal additive manufacturing. *International Materials Reviews*, 61(5), 315–360.
<https://doi.org/10.1080/09506608.2015.11116649>
12. Manakari, V., Parande, G., & Gupta, M. (2017). Selective laser melting of magnesium and magnesium alloy powders: A review. In *Metals* (Vol. 7, Issue 1).
<https://doi.org/10.3390/met7010002>
13. Eckel, Z. C., Zhou, C., Martin, J. H., Jacobsen, A. J., Carter, W. B., & Schaedler, T. A. (2016). Additive manufacturing of polymer-derived ceramics. *Science*, 351(6268), 58–62. <https://doi.org/10.1126/science.aad2688>
14. *WO1997035232A1.pdf*. (n.d.).
15. Bikas, H., Stavropoulos, P., & Chryssolouris, G. (2016). Additive manufacturing methods and modeling approaches: A critical review. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 83(1–4), 389–405.
<https://doi.org/10.1007/s00170-015-7576-2>
16. Lewis, J. A. (2006). Direct ink writing of 3D functional materials. *Advanced Functional Materials*, 16(17), 2193–2204.
<https://doi.org/10.1002/adfm.200600434>
17. Wang, Q., Mitsumura, N., Chen, Q., Sarkar, A., Kurokawa, H., Sekiguchi, K., & Sugiyama, K. (2014). Investigation of condensation reaction during phenol liquefaction of waste woody materials. In *International Journal of Sustainable*

Development and Planning (Vol. 9, Issue 5). <https://doi.org/10.2495/SDP-V9-N5-658-668>

18. <https://www.genomicsengland.co.uk/from-one-to-one-hundred-thousand/>
19. Garrod, A. E. (1996). The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality. *Molecular Medicine*, 2(3), 274–282.
<https://doi.org/10.1007/bf03401625>
20. Standing, M., Hampson, E., & Soneji, U. (2015). Genomics in the UK An industry study for the Office of Life Sciences, (September), 32. Retrieved from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/464088/BIS-15-543-genomics-in-the-UK.pdf
21. Barwell, J. G., O’Sullivan, R. B., Mansbridge, L. K., Lowry, J. M., & Dorkins, H. R. (2018). Challenges in implementing genomic medicine: the 100,000 Genomes Project. *Journal of Translational Genetics and Genomics*.
<https://doi.org/10.20517/jtgg.2018.17>
22. Engla, N. E. W., & Journal, N. D. (2010). *New engla nd journal*, 2010–2013.
23. Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
24. Braig, Z. (2019). Personalized medicine: From diagnostic to adaptive. *Biomedical Journal*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.05.004>
25. Ho, D., Quake, S. R., Mccabe, E. R. B., Chng, W. J., Chow, E. K., Ding, X., ... Ho, C. (2019). Enabling Technologies for Personalized and Precision Medicine. *Trends in Biotechnology*, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.021>
26. Rybicki, F. J., & Grant, G. T. (2017). *3D printing in medicine a practical guide for medical professionals*.
https://books.google.co.nz/books?id=GZs3DwAAQBAJ&source=gbs_navlinks_s

27. Cobby, J., Mayersohn, M., & Walker, G. C. (1974). Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: Theoretical. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(5), 725–732.
<https://doi.org/10.1002/jps.2600630516>
28. Lu, S., & Anseth, K. S. (1999). Photopolymerization of multilaminated poly(HEMA) hydrogels for controlled release. *Journal of Controlled Release*, 57(3), 291–300. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00125-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00125-4)
29. Santini, J. T., Cima, M. J., & Langer, R. (1999). A controlled-release microchip. *Nature*, 397(6717), 335–338. <https://doi.org/10.1038/16898>
30. Farra, R., Sheppard, N. F., McCabe, L., Neer, R. M., Anderson, J. M., Santini, J. T., ... Langer, R. (2012). First-in-human testing of a wirelessly controlled drug delivery microchip. *Science Translational Medicine*, 4(122).
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003276>
31. Scoutaris, N., Alexander, M. R., Gellert, P. R., & Roberts, C. J. (2011). Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *Journal of Controlled Release*, 156(2), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.033>
32. Kikuchi, A., & Okano, T. (2002). Pulsatile drug release control using hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 53–77. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00243-5](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00243-5)
33. Stubbe, B. G., De Smedt, S. C., & Demeester, J. (2004). “Programmed polymeric devices” for pulsed drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 21(10), 1732–1740. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000045223.45400.01>
34. Bates, S. (2010). Progress towards personalized medicine. *Drug Discovery Today*, 15(3–4), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.11.001>
35. Abdalrhim, A. D., & Miller, V. M. (2009). *Sex/Gender Medicine*, 73(October), 1774–1782.

36. Okwuosa, T. C., Pereira, B. C., Arafat, B., Cieszynska, M., Isreb, A., & Alhnan, M. A. (2017). Fabricating a Shell-Core Delayed Release Tablet Using Dual FDM 3D Printing for Patient-Centred Therapy. *Pharmaceutical Research*, 34(2), 427–437. doi:10.1007/s11095-016-2073-3
37. Gioumouxouzis, C. I., Karavasili, C., & Fatouros, D. G. (2018). Recent advances in pharmaceutical dosage forms and devices using additive manufacturing technologies. *Drug Discovery Today*, 24(2), 636–643. doi:10.1016/j.drudis.2018.11.019
38. Chai, X., Chai, H., Wang, X., Yang, J., Li, J., Zhao, Y., et al. (2017). Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intragastric Floating Delivery of Domperidone. *Scientific Reports*, 7(1), 2829. doi:10.1038/s41598-017-03097-x
39. Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., & Roberts, C. J. (2015). 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *Journal of Controlled Release*, 217, 308–314. doi:10.1016/j.jconrel.2015.09.02
40. Scoutaris, N., Ross, S. A., & Douroumis, D. (2018). 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharmaceutical Research*, 35(2), 34. doi:10.1007/s11095-017-2284-2
41. Martini, L. (2015). Personalised medicines —creating ‘polypills’ in the local pharmacy. *The Pharmaceutical Journal*. <https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/blogs/%0Apersonalised-medicines-creating-polypills-in-the-local-pharmacy/20068447.blog>
42. Haring, A. P., Tong, Y., Halper, J., & Johnson, B. N. (2018). Programming of Multicomponent Temporal Release Profiles in 3D Printed Polypills via Core–Shell, Multilayer, and Gradient Concentration Profiles. *Advanced Healthcare Materials*, 7(16). doi:10.1002/adhm.201800213

43. Yu DG, Yang XL, Huang WD, et al. Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing. *J Pharm Sci* 2007;96:2446–56.
44. Wang C-C, Tejwani MR, Roach WJ, et al. Development of near zero-order release dosage forms using three-dimensional printing (3-DP_) technology. *Drug Dev Ind Pharm* 2006;32:367–76.
45. Yu D-G, Branford-White C, Yang Y-C, et al. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing. *Drug Dev Ind Pharm* 2009;35:1530–6.
Jacob J, Coyle N, West TG, et al. Rapid disperse dosage form containing levetiracetam. WO2014144512 A1; 2014.
46. Yu D-G, Branford-White C, Yang Y-C, et al. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing. *Drug Dev Ind Pharm* 2009;35:1530–6.
Jacob J, Coyle N, West TG, et al. Rapid disperse dosage form containing levetiracetam. WO2014144512 A1; 2014.
47. Goyanes A, Wang J, Buanz A, et al. 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics. *Mol Pharm* 2015;12:4077–84.
48. Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm* 2015;494:657–63.
49. Melocchi A, Parietti F, Loreti G, et al. 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *J Drug Deliv Sci Technol* 2015. Available online 26 July 2015.
50. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, et al. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm* 2015;494:643–50
51. Skowrya J, Pietrzak K, Alhnan MA. Fabrication of extended release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur J Pharm Sci* 2015;68:11–7

52. Shafiee, A., & Atala, A. (2016). Printing Technologies for Medical Applications. *Trends in Molecular Medicine*, 22(3), 254–265.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.01.003>
53. Berman, B. (2012). 3-D printing: The new industrial revolution. *Business Horizons*, 55(2), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2011.11.003>
54. Iuganson, R., & Vihtonen, M. (2018). *Artificial Intelligence in 3D Printing Real-time 3D printing control*. 42.
www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/155967/Iuganson_Thesis.pdf
55. Goyanes, A., Wang, J., Buanz, A., Martínez-Pacheco, R., Telford, R., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2015). 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Molecular Pharmaceutics*, 12(11), 4077–4084.
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510>
56. Pietrzak, K., Isreb, A., & Alhnan, M. A. (2015). A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 380–387.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.027>
57. Bureau, I. (2014). *o* (54) (Issue 12).
58. Kim, C. ju. (1995). Compressed Donut-Shaped Tablets with Zero-Order Release Kinetics. In *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* (Vol. 12, Issue 7, pp. 1045–1048).
<https://doi.org/10.1023/A:1016218716951>
59. Sundy, E., & Paul Danckwerts, M. (2004). A novel compression-coated doughnut-shaped tablet design for zero-order sustained release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(5), 477–485.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.05.004>

60. Prasad, L. K., & Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *42*(7), 1019–1031.
61. Karasulu, H. Y., & Ertan, G. (2002). Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: Statistical approach for estimating drug release. *Farmaco*, *57*(11), 939–945. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01297-1](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01297-1)
62. Kim, C. J. (1999). Release kinetics of coated, donut-shaped tablets for water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *7*(3), 237–242. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(98\)00029-3](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(98)00029-3)
63. Kim, N., He, N., Kim, C., Zhang, F., Lu, Y., Yu, Q., Stemke-Hale, K., Greshock, J., Wooster, R., Yoon, S., & Mills, G. B. (2012). Systematic analysis of genotype-specific drug responses in cancer. *International Journal of Cancer*, *131*(10), 2456–2464. <https://doi.org/10.1002/ijc.27529>
64. Reynolds, T. D., Mitchell, S. A., & Balwinski, K. M. (2002). Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *28*(4), 457–466. <https://doi.org/10.1081/DDC-120003007>
65. Goyanes, A., Robles Martinez, P., Buanz, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2015). Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, *494*(2), 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>
66. Dorozyński, P., Kulinowski, P., Jamróz, W., & Juszczak, E. (2014). Geometry of modified release formulations during dissolution - Influence on performance of dosage forms with diclofenac sodium. *International Journal of Pharmaceutics*, *477*(1–2), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.016>
67. Choonara, B. F., Choonara, Y. E., Kumar, P., Bijukumar, D., Toit, L. C., & Pillay, V. (2014). A review of advanced oral drug delivery technologies facilitating the

- protection and absorption of protein and peptide molecules. *Biotechnology Advances*, 32(7), 1269–1282. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.07.006>
68. Ramadhani, N., Shabir, M., & McConville, C. (2014). Preparation and characterisation of Kolliphor®P 188 and P 237 solid dispersion oral tablets containing the poorly water soluble drug disulfiram. *International Journal of Pharmaceutics*,
69. Lim, S. H., Kathuria, H., Tan, J. J. Y., & Kang, L. (2018). 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 132, 139–168. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.05.006>
70. Park, K., Kwon, I. C., & Park, K. (2011). Oral protein delivery: Current status and future prospect. *Reactive and Functional Polymers*, 71(3), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.10.002>
71. Syed, I., Garg, S., & Sarkar, P. (2018). Entrapment of essential oils in hydrogels for biomedical applications. In *Polymeric Gels*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102179-8.00005-3>
72. Because, I., Iupac, T., Acetate, V., & Vinyl, M. (n.d.). *Poly (vinyl acetate) and its Derivatives*. 386–397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4132-6.50055-3>
73. Hauser, P. (2014). Fabric Finishing: Pretreatment/Textile Wet Processing. In *Textiles and Fashion: Materials, Design and Technology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-1-84569-931-4.00018-0>
74. Rudnik, E. (2019). Biodegradation of compostable polymers in various environments. *Compostable Polymer Materials*, 255–292. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-099438-3.00008-2>
75. Das, A. B., Goud, V. V., & Das, C. (2019). PHENOLIC COMPOUNDS AS. In *Value-Added Ingredients and Enrichments of Beverages* (Issue 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816687-1.00009-6>

76. Poumale, M., & Hamm, R. (2013). *8 Coumarins and Related Compounds from the Medicinal Plants of Africa*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405927-6.00008-4>
77. Bor, T., Aljaloud, S. O., Gyawali, R., & Ibrahim, S. A. (2016). Chapter 26. Antimicrobials from herbs, spices, and plants. In *Fruits, Vegetables, and Herbs*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802972-5.00026-3>
78. Bovell-Benjamin, A. C., & Roberts, J. (2016). Naturally Occurring Toxicants: Presence in Selected Commonly Consumed Fruits. In *Regulating Safety of Traditional and Ethnic Foods*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800605-4.00013-X>
79. Douglas, A. S., & McNicol, G. P. (1968). Anticoagulant and fibrinolytic drugs. In *Practitioner* (Second Edition, Vol. 200, Issue 195). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52072-2.50013-6>
80. Venkatachalam, S. (2016). Ultraviolet and visible spectroscopy studies of nanofillers and their polymer nanocomposites. In *Spectroscopy of Polymer Nanocomposites*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40183-8.00006-9>
81. Worsfold, P. J., & Zagatto, E. A. G. (2017). Spectrophotometry: Overview ☆. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* (3rd ed., Issue May). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.14265-9>
82. Mujahid, A., & Dickert, F. L. (2012). Molecularly Imprinted Polymers for Sensors: Comparison of Optical and Mass-Sensitive Detection. In *Molecularly Imprinted Sensors*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56331-6.00006-2>

83. Athar, T. (2014). Smart precursors for smart nanoparticles. In *Emerging Nanotechnologies for Manufacturing* (Second Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-28990-0.00017-8>
84. Paul, R., & Genescà, E. (2013). The use of enzymatic techniques in the finishing of technical textiles. *Advances in the Dyeing and Finishing of Technical Textiles*, 177–198. <https://doi.org/10.1533/9780857097613.2.177>
85. Ferreira, F. V., Franceschi, W., Menezes, B. R. C., Biagioni, A. F., Coutinho, A. R., & Cividanes, L. S. (2019). Synthesis, Characterization, and Applications of Carbon Nanotubes. In *Carbon-Based Nanofillers and Their Rubber Nanocomposites*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813248-7.00001-8>
86. Sindhu, R., Binod, P., & Pandey, A. (2015). Microbial Poly-3-Hydroxybutyrate and Related Copolymers. In *Industrial Biorefineries and White Biotechnology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63453-5.00019-7>
87. Gebisa, A. W., & Lemu, H. G. (2019). Influence of 3D printing FDM process parameters on tensile property of ultem 9085. *Procedia Manufacturing*, 30, 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.02.047>
88. <https://www.simplify3d.com/support/print-quality-troubleshooting/stringing-or-oozing/>