



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)

"ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΥΛΙΚΩΝ"

**Σχεδιασμός και κατασκευή συστημάτων
υλικών πολλαπλών δραστικών, παρασκευή
και καταλληλότητα εκτύπωσης για
εφαρμογές ελεγχόμενης αποδέσμευσης**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΔΡΕΑ Ε. ΚΑΤΩΠΟΔΗ

Διπλωματούχου Χημικού

ΕΠΙΒΛΕΨΗ:

Κ. ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2021



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Δ.Π.Μ.Σ.)

"ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΥΛΙΚΩΝ"

**Σχεδιασμός και κατασκευή συστημάτων
υλικών πολλαπλών δραστικών, παρασκευή
και καταλληλότητα εκτύπωσης για
εφαρμογές ελεγχόμενης αποδέσμευσης**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΔΡΕΑ Ε. ΚΑΤΩΠΟΔΗ

Διπλωματούχου Χημικού

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κ. ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ, Καθηγητής Ε.Μ.Π

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

Δ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΣ, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2021

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο των Προηγμένων και Σύνθετων Υλικών, Νανοϋλικών, Νανοδιεργασιών και Νανοτεχνολογίας (R-NanoLab), του Τομέα Επιστήμης και Τεχνικής των Υλικών της Σχολής Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ.

Για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους είτε άμεσα είτε έμμεσα συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Χαριτίδη, Καθηγητή Ε.Μ.Π. για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μια τόσο ενδιαφέρον, απαιτητική, και state-of-the-art ερευνητική μελέτη, για την άριστη επικοινωνία, και την πολύτιμη βοήθεια του κατά την διάρκεια ολόκληρης της μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κα. Αναστασία Δέτση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Μ.Π., για την εμπιστοσύνη της και την συμμετοχή της στην τριμελή επιτροπή, όπως επίσης και τον κ. Δημήτριο Μανωλάκο, Καθηγητή Ε.Μ.Π., για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια, Δρ. Ελένη Καβέτσου για την άριστη επικοινωνία μας, την συνεχή υποστήριξη και επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε, καθώς επίσης και για όλο το χρόνο που μου διέθεσε καθ' όλη την διάρκεια της εργασίας μου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Μεταδιδακτορικό Ερευνητή, Δρ. Ηλία Κούμουλο, για την άριστη επικοινωνία και καταλυτική βοήθεια του καθ' όλη την διάρκεια της μεταπτυχιακής μου εργασίας, αλλά και για την διεξαγωγή μετρήσεων μηχανικών ιδιοτήτων. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την εταιρία «BioG3D Νέες Τεχνολογίες 3D Εκτύπωσης» με έδρα το Τεχνολογικό Πολιτιστικό Πάρκο Λαυρίου και τους υπαλλήλους της (ιδιαίτερος την υποψήφια Διδάκτορα, Άννα Καρατζά), για την άψογη συνεργασία, την παραχώρηση υλικοτεχνικού εξοπλισμού αλλά και για τις περεταίρω αναλύσεις πάνω στο θέμα την μεταπτυχιακής μου μελέτης που είχαν ως αποτέλεσμα την πλήρως κατανόησης του αντικειμένου της μεταπτυχιακής μου εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ θερμά τον υποψήφιο Διδάκτορα, Κωνσταντίνο Ζαφείρη για την καταλυτική του βοήθεια σε διάφορες πτυχές της διπλωματικής μου εργασίας και κυρίως για την διεξαγωγή μετρήσεων των ρεολογικών ιδιοτήτων, όπως επίσης και για το άριστο κλίμα συνεργασίας και επικοινωνίας τόσο σε συναδελφικό όσο και φιλικό επίπεδο.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλη την ομάδα του R-NANO. Η βοήθεια που μου παρείχαν σε διάφορα στάδια της μελέτης μου καθώς και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας που δημιούργησαν, τόσο σε φιλικό όσο και σε επιστημονικό επίπεδο συντέλεσε στην ομαλή ολοκλήρωση της εργασίας μου. Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Διομή Μαμμά, Επίκουρη Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. και την Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Δρ. Στέλλα Καλαντζή για την άριστη επικοινωνία και καταλυτικής τους βοήθειας που επέδειξαν επιτρέποντας μου τη διεξαγωγή ορισμένων πειραμάτων στους εργαστηριακούς χώρους της ομάδας τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και το κοντινό φιλικό μου περιβάλλον για τη συμπαράστασή τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Περίληψη

Η ανάπτυξη της Προσθετικής Κατασκευής και πιο συγκεκριμένα της τριδιάστατης εκτύπωσης (3D Printing - 3DP) έχει δώσει σημαντικές ευκαιρίες για έρευνα στον επιστημονικό τομέα διαφόρων πεδίων. Ένα σημαντικό πεδίο εφαρμογής της είναι αυτό της φαρμακευτικής, καθώς η 3DP έχει την δυνατότητα να φέρει την επανάσταση στον χώρο εκτυπώνοντας κατά παραγγελία εξατομικευμένα δισκία πολλαπλών στιβάδων σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής, να μειωθεί ο αριθμός των δισκίων (pill burden) που λαμβάνει ο ασθενής, καθώς και να εξαλειφθούν πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες που προκαλεί η πρώτη δραστική ουσία εισάγοντας στην πολυμερική μήτρα του δισκίου και μία δεύτερη δραστική ουσία. Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αναπτύχθηκαν φαρμακευτικά δισκία δύο δραστικών ουσιών μέσω της προσθετικής κατασκευής, και πιο συγκεκριμένα μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης, για εφαρμογές ελεγχόμενης αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών.

Πιο συγκεκριμένα, δισκία δύο στιβάδων με παρακεταμόλη (αναλγητικό) και μεθυλοπρενδιζολόνη (κορτικοστεροειδές) εκτυπώθηκαν επιτυχώς με την χρήση του Phrozen Sonic Mini 4K 3D Printer, ενός LCD-SLA 3D εκτυπωτή. Το μείγμα ρητίνης αποτελούνταν από polyethylene glycol 300 (PEG300), polyethylene glycol diacrylate 700 (PEGDA 700), diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl phosphine oxide (DPPO) ως φωτοεκκινητή, παρακεταμόλη και μεθυλοπρενδιζολόνη. Για την ανάπτυξη των φαρμακευτικών δισκίων δύο στιβάδων μελετήθηκαν διάφοροι παράμετροι όπως η αναλογία των μονομερών μέσα στο μείγμα ρητίνης PEGDA:PEG300 1:1, και PEGDA:PEG300 3.5 : 6.5) και ορισμένοι εκτυπωτικοί παράμετροι, όπως ο χρόνος έκθεσης και το πάχος επιπέδου.

Στις τεχνικές χαρακτηρισμού που ακολουθήθηκαν, για κάθε μία από τις διαφορετικά επιλεγμένες παραμέτρους, μελετήθηκαν η χημική δομή τόσο των εκτυπωμένων δισκίων όσο και των αρχικών ρητινών με την χρήση φασματοσκοπίας υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR). Επιπλέον, προσδιορίστηκε ο δείκτης διάθλασης, ενώ η εσωτερική δομή των τριδιάστατων δισκίων και τα επιφανειακά χαρακτηριστικά αυτών αναλύθηκαν με την χρήση στερεοσκοπίου και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (SEM). Οι μηχανικές ιδιότητες των δισκίων για κάθε τμήμα δραστικής ξεχωριστά μελετήθηκαν μέσω νανοδιείσδυσης (nanoindentation). Οι ρεολογικές ιδιότητες, που μετρήθηκαν με την χρήση ρεόμετρου, εμπίπτουν εντός του αποδεκτού εύρους ιξώδους ρητινών για εφαρμογές εκτύπωσης. Επίσης, η αναλογία διόγκωσης (swelling ratio), η φόρτωση της δραστικής (drug loading) και ο ρυθμός απελευθέρωσης (drug release) για τα δισκία διαφορετικών παραμέτρων μετρήθηκαν εντός pH 6.8 φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος με την χρήση συσκευής διάλυσης (dissolution apparatus) και η ποσότητα της κάθε δραστικής ουσίας προσδιορίστηκε μέσω υγρής χρωματογραφίας (HPLC). Τέλος, τα αποτελέσματα από την υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) υπέδειξαν την απρόσμενη αντίδραση της δραστικής ουσίας μεθυλοπρενδιζολόνης κατά την διάρκεια της εκτυπωτικής διαδικασίας.

Abstract

The development of Additive Manufacturing and more specifically of the three-dimensional printing (3D Printing - 3DP) has given tremendous opportunities for research and achievements in many scientific and non-scientific fields. One important field is that of pharmaceuticals since 3DP allows us to revolutionize polypharmacy by printing multi-layered customized dosages on demand to improve life quality, eliminate pill burden, while preventing possible undesirable side effects of the initial Active Pharmaceutical Ingredient (API) by introducing in the pill polymer matrix a second API. In this study, two-layered polypills were printed through 3D printing processes and evaluated for their API controlled released applications.

More specifically, two-layered tablets of paracetamol and methylprednisolone have been successfully printed using the Phrozen Sonic Mini 4K 3D Printer, an LCD-SLA 3D printer. The printed resin mixture was composed of PEG300 (polyethylene glycol 300), PEGDA 700 (polyethylene glycol diacrylate 700), DPPO (diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide) as the photoinitiator, paracetamol and methylprednisolone. During the development of the pills, parameters such as the ratio of monomers (PEGDA : PEG300 1:1, and PEGDA : PEG300 3.5 : 6.5) and printing parameters such as exposure time and layer thickness) were studied.

In the analytical characterization methods that were employed, for each of the altered parameters, the chemical structure of the printed pills and the initial resin mixtures were studied using Fourier-transform infrared spectroscopy (*FTIR*). In addition, the refractive index was determined, while the internal structure and the surface details of the printed pills were evaluated through stereoscopy and scanning electron microscopy (SEM). The pills' mechanical properties for each distinct API side were determined through nanoindentation measurements. The rheological properties, that were evaluated using a rheometer, fall within the accepted viscosity range for resin printing applications. Also, the swelling ratio, drug loading, and drug release rate for each API of the printed pills were measured in a pH 6.8 phosphate buffer saline using a dissolution apparatus and high-performance liquid chromatography (HPLC). Finally, the HPLC results indicated the unexpected reaction of the methylprednisolone API during the printing process.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Θεωρητικό Μέρος	15
1. Διαδικασίες Παρασκευής – Προσθετική Κατασκευή.....	16
1.1. Ιστορία.....	18
1.2. Εφαρμογές	18
1.3. Πλεονεκτήματα	19
1.4. Μειονεκτήματα.....	19
2. Κατηγοριοποίηση των Τεχνικών Προσθετικής Κατασκευή.....	20
2.1. Φωτοπολυμερισμός (Vat Photopolymerization)	22
2.1.1. Στερεολιθογραφία (Stereolithography).....	27
2.1.2. Ψηφιακή Επεξεργασία Φωτός (Digital Light Processing).....	29
2.1.3. Φωτοπολυμερισμός μέσω Απεικόνισης Υγρών Κρυστάλλων (LCD Stereolithography).....	31
3. Βιοϊατρικές Εφαρμογές των Μεθόδων Τριδιάστατης Εκτύπωσης.....	33
3.1. Βιοϊατρικές και Φαρμακευτικές Εφαρμογές	33
3.2. Συστήματα Εκτύπωσης Βιοϊατρικών Εφαρμογών	34
3.2.1. Φωτοπολυμερισμός – Στερεολιθογραφία (Stereolithography)	34
3.2.1.1 Ψηφιακή Επεξεργασία Φωτός (Digital Light Processing).....	35
3.2.5.2. Φωτοπολυμερισμός μέσω Απεικόνισης Υγρών Κρυστάλλων (LCD- SLA)	36
3.3. Στοματικές Δόσεις Στερεάς Μορφής (Oral Dosage forms).....	36
3.3.1. Πολυφαρμακευτική (Polypharmacy).....	37
3.3.2. Πλεονεκτήματα Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων	38
3.3.3. Μειονεκτήματα Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων	38
3.3.4. Διαφορετικά Είδη Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων (Polypills).....	39
4. Υλικά	41
4.1 Σύστημα Πολυμερικής Ρητίνης.....	41
4.1.1 PEG300.....	41
4.1.2. PEGDA	42
4.1.3. DPPO	43
4.2 Δραστικές Ουσίες	45
4.2.1 Παρακεταμόλη.....	45

4.2.2. Μεθυλοπρενδιζολόνη.....	49
II. Πειραματικό Μέρος	53
1. Υλικά.....	54
2. Μεθοδολογία.....	54
2.1. Παρασκευή του Φωτοπολυμερικού Διαλύματος	54
2.2. Ποιοτικός Προσδιορισμός Σημείου Κορεσμού Παρακεταμόλης στο Μείγμα Ρητίνης	54
2.3. Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακοτεχνικών Μορφών	55
2.4. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης - Scanning electron microscopy (SEM) / Οπτική Στερεοσκοπία – Optical Stereoscopy	56
2.5. Δείκτης Διάθλασης Ρητινών.....	57
2.6. Ρεολογία Ρητινών	57
2.7. Νανοδιείσδυση	58
2.8. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR).....	59
2.9. Ποσοστό Ενσωμάτωσης των Φαρμακευτικών Ουσιών στα Δισκία.....	59
2.10. Αναλογία διόγκωσης.....	60
2.11. Ρυθμός Απελευθέρωσης Δραστικών Ουσιών	60
3. Αποτελέσματα	62
3.1. Διαδικασία Εκτύπωσης	62
3.2. Ποιοτικός Προσδιορισμός Σημείου Κορεσμού Παρακεταμόλης στο Μείγμα Ρητίνης	63
3.3. Παρασκευή του Φωτοπολυμερικού Μείγματος.....	64
3.4. Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακοτεχνικών Μορφών και Δείκτης Διάθλασης	74
3.5. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης - Scanning electron microscopy (SEM) / Οπτική Στερεοσκοπία - Optical Stereoscopy	68
3.6. Ρεολογία Ρητινών	72
3.7. Νανοδιείσδυση	76
3.8. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR).....	82
3.9. Ποσοστό Ενσωμάτωσης των Φαρμακευτικών Ουσιών στα Φαρμακευτικά Δισκία.....	89
3.10. Αναλογία διόγκωσης	90
3.11. Ρυθμός Απελευθέρωσης Δραστικών Ουσιών	91

3.12. Μελέτη Απρόσμενης Αντίδρασης της Μεθυλοπρενδιζολόνης	94
III. Συμπεράσματα	97
IV. Παραρτήματα	101
V. Βιβλιογραφία	115

I. Θεωρητικό Μέρος

Διαδικασίες Παρασκευής

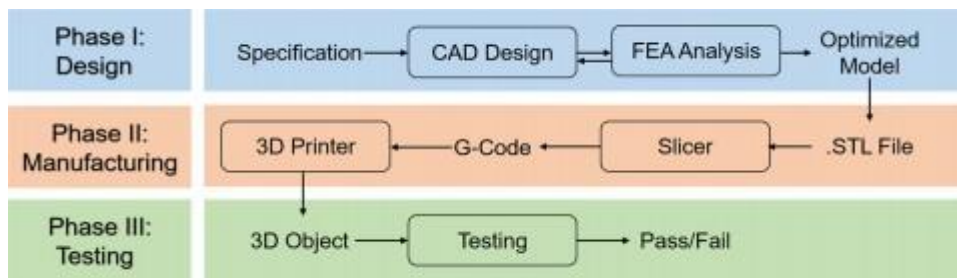
Ο συνεχής βιομηχανικός πρόοδος και εξέλιξη των τεχνολογιών έχουν δημιουργήσει καινοτόμες λύσεις σε απαιτητικά θέματα που αφορούν τον παραγωγικό σχεδιασμό, τα υλικά, αλλά και τις κατασκευαστικές μεθόδους γενικότερα. Χαμηλές τιμές, προχωρημένα σχεδιαστικά μοντέλα, μείωση του εξειδικευμένου προσωπικού δυναμικού, υψηλή ποιότητα, μικρός κύκλος ζωής, εξατομίκευση, και γρήγοροι χρόνοι παράδοσης είναι όλες απαιτήσεις που οι σύγχρονες κατασκευαστικές μέθοδοι οφείλουν να καλύπτουν.⁽¹⁾ Για αυτόν ακριβώς τον λόγο έχουν αναπτυχθεί διαφορετικοί μέθοδοι παρασκευής όπως: ο προσθετικός (προσθήκη στρωμάτων για την επίτευξη της επιθυμητής γεωμετρίας), αφαιρετικός (αντίστοιχα αφαίρεση στρωμάτων), ο ενωτικός (μέθοδος όπου με φυσικό τρόπο ενώνονται δύο ή και παραπάνω ξεχωριστά κομμάτια), ο μεταμορφωτικός (μεταμορφώνοντας ένα κομμάτι δουλείας σε ένα άλλο) και ο διαιρετικός (το αντίθετο του ενωτικού).⁽²⁾ Ένα από τα πιο σύγχρονα και επερχόμενα κατασκευαστικά πεδία την σήμερα ημέρα είναι αυτό της προσθετικής κατασκευής (Additive Manufacturing – A.M.) για τον απλούστατο λόγο ότι πληροί όλες τις προϋποθέσεις που προαναφέρθηκαν. Σε αυτή την εργασία θα ασχοληθούμε με τον προσθετικό τρόπο κατασκευής και πιο συγκεκριμένα με το LCD-SLA (φωτοπολυμερισμός μέσω απεικόνισης υγρών κρυστάλλων) σύστημα τριδιάστατης εκτύπωσης.

1. Προσθετική Κατασκευή - Additive Manufacturing (A.M.)

Ο Abdulhameed και οι συνεργάτες του στο άρθρο τους «*Additive manufacturing: Challenges, trends, and applications*» ορίζουν την προσθετική κατασκευή (Π.Κ.) ως μια συνδυαστική τεχνική παραγωγής υλικών είτε μέσω σύντηξης, δέσμευσης, ή στερεοποίησης αρχικών υλικών όπως είναι οι ρητίνες και τα κονιάματα.⁽¹⁾ Στην Π.Κ. έχουν δοθεί αρκετά συνώνυμα όπως το rapid tooling, additive processes, additive fabrication, rapid/direct manufacturing, rapid prototyping, 3D printing και άλλα πολλά.⁽³⁾ Η ονομασία της διαδικασίας συσχετίζεται άμεσα με την χρήση των εκτυπωμένων αντικειμένων. Για παράδειγμα ο όρος rapid/direct tooling χρησιμοποιείται όταν κατασκευάζεται ένα νέο εργαλείο, ο όρος rapid/direct manufacturing χρησιμοποιείται κατά την παραγωγική διαδικασία λειτουργικών κομματιών, και το rapid prototyping όταν παράγεται ένα πρωτότυπο κομμάτι.⁽⁴⁾

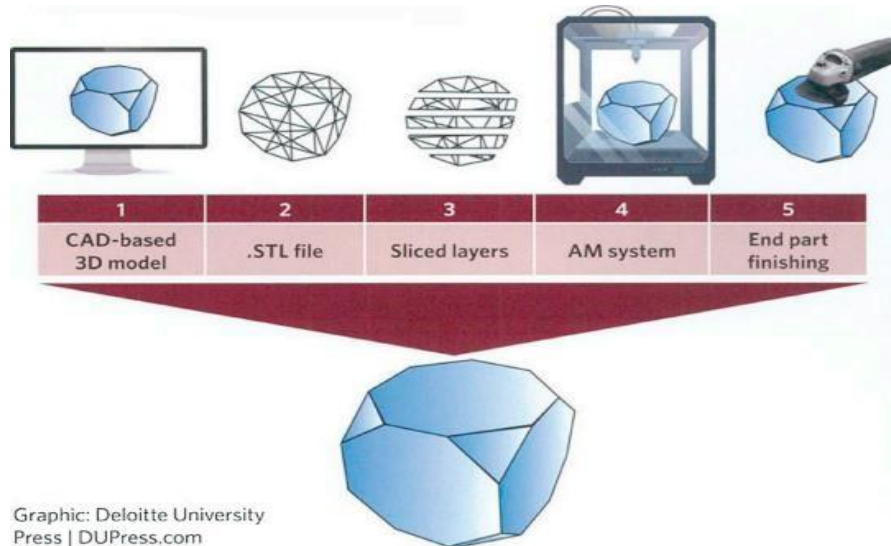
Αυτή η τεχνική, όπως φαίνεται στα σχήματα 1 και 2, χρησιμοποιεί τριδιάστατα CAD (Computer Aided Design) μοντέλα ή .stl αρχεία τα οποία διαθέτουν πληροφορίες για την γεωμετρία του αντικειμένου και το διατέμνουν σε στρώματα/επίπεδα. Τα αντικείμενα εκτυπώνονται με τον λεγόμενο επίπεδο ανά επίπεδο (layer-by-layer) τρόπο, ο οποίος δίνει την δυνατότητα στον χειριστή του εκτυπωτή να βελτιστοποιήσει την ανάλυση του αντικειμένου ρυθμίζοντας απλά το πάχος του στρώματος. Συνήθως όσο πιο λεπτό είναι το πάχος του στρώματος, τόσο πιο καλή και λεπτομερή ανάλυση επιτυγχάνεται. Τα επιλεχθέντα υλικά εναποθέτονται

σε συγκεκριμένα ορισμένα σημεία, ενώ η ενέργεια που εκπέμπεται από την μηχανή βοηθάει και αυτή με την σειρά της τα αρχικά υλικά να τήκονται πάνω στο ήδη ημιτελές εκτυπωμένο σώμα.⁽⁵⁾



Σχήμα 1. Στάδια διαδικασίας της προσθετικής κατασκευής.⁽⁷⁾

Τα τεχνολογικά συστήματα της Π.Κ. αλλάζουν συνέχεια, επαναπροσδιορίζονται, και εξατομικεύονται για να καλύψουν όσες πιο πολλές ανάγκες μπορούν, ενώ αρκετά συχνά βασίζονται σε πελάτες ή επιχειρήσεις που δραστηριοποιούνται στα αρχικά στάδια σχεδίασης του προϊόντος έτσι ώστε να πετύχουν αυτές τις αλλαγές.⁽⁵⁾ Πλέον υποστηρίζεται ότι αυτά τα συστήματα θα λειτουργήσουν ως η σπίθα που θα ανάψει την 4^η βιομηχανική επανάσταση (Industry 4.0), η οποία θα είναι βασισμένη σε cyber-physical συστήματα, ενώ παράλληλα δίνουν δουλειά σε 90 εκατομμύρια υπαλλήλους (είτε άμεσα είτε έμμεσα) μόνο εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.⁽⁶⁾



Σχήμα 2. Ροή διαδικασίας της προσθετικής κατασκευής.⁽¹⁰⁾

Οι ειδικοί προβλέπουν μεγάλες επενδύσεις κεφαλαίων σε αυτά τα συστήματα μέσα στην επόμενη δεκαετία οι οποίες θα μεγαλώσουν την αγορά μέχρι και έως 1 τρισεκατομμύριο δολάρια μέχρι το 2030⁽⁸⁾, ενώ αναφορές σαν αυτή της «Additive manufacturing: scientific and technological challenges» επισημαίνουν ότι τα ίδια συστήματα αναμένονται να φτάσουν το 50% της δυνατότητας τους στην αγορά το 2030 και μεταξύ 2058 και 2065 αναμένεται να έχουν φτάσει το 100% τους.⁽⁶⁾ Τέλος, η εμπορική επιτυχία της ΠΚ θα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την συνολική της

επιτυχία με τα προϊόντα να πρέπει να έχουν ανταγωνιστικό κόστος παραγωγής και οι ιδιότητες των υλικών να τηρούν πλήρως τις προδιαγραφές τους.⁽⁹⁾

1.1 Ιστορία της Προσθετικής Κατασκευής

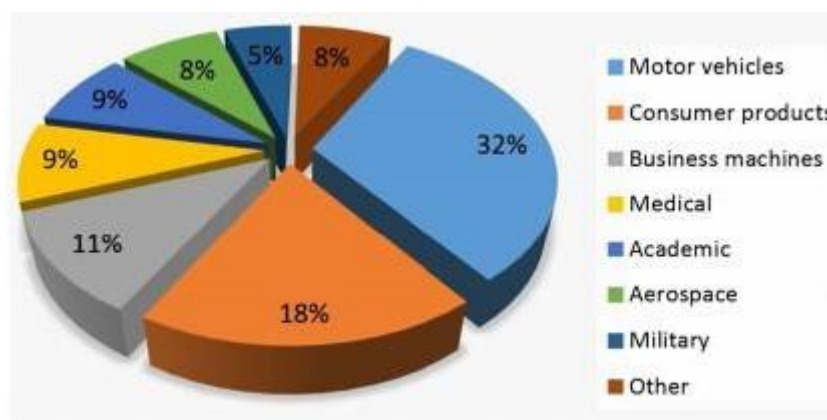
Τεχνολογίες όπως η φωτογλυπτική (1860s) και η τοπογραφία (1890s) διατέλεσαν ως πρόγονοι για την τεχνική του «photo glyph recording» (1951) η οποία «εκθέτει επιλεκτικά στρώματα ενός διαφανούς γαλακτώματος φωτογραφιών, ενώ σαρώνει διατομές του αντικειμένου που πρόκειται να αναπαραχθεί.»⁽⁵⁾ Το πρώτο άρθρο που γράφτηκε και εκδόθηκε για τα συστήματα της Π.Κ. ήταν από τον Dr. Hideo Kodama μέσα στην δεκαετία του 80 με τίτλο «*Three-Dimensional Data Display by Automatic Preparation of a Three Dimensional Model*»⁽¹¹⁾, ενώ ο ίδιος είχε κάνει αίτηση για να κατοχυρώσει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας την τεχνολογία του Rapid Prototyping, η οποία όμως είχε απορριφθεί.⁽¹²⁾

Η αγορά της Π.Κ. κατάφερε να αναπτυχθεί ραγδαία μέσα στην πρώτη δεκαετία εμφάνισης της (\$1 δις.), ενώ ο πρώτος στερεολιθογραφικός 3D εκτυπωτής κατασκευάστηκε από την *3D Systems* στα τέλη της δεκαετίας του 80.⁽⁶⁾ Ο Chuck Hall ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε λέιζερ υπεριώδους φωτός ώστε να σταθεροποιήσει λεπτά στρώματα φωτοευαίσθητου υγρού πολυμερούς το 1987, με σκοπό την ικανοποίηση των κριτηρίων που έχουν προαναφερθεί (μικρός κύκλος ζωής, άμεση παράδοση, κτλ.). Ενώ, ο Carl Deckard και ο Scott Crump ήταν αυτοί που κατοχύρωσαν με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το Selective Laser Sintering (SLS) το 1988 και το Fused Deposition Modeling (FDM) το 1989 αντίστοιχα. Το 2005, ένα ιδιαίτερα σημαντικό έτος για τις διαδικασίες τριδιάστατης εκτύπωσης, ο δόκτωρ Adrian Bowyer και η ομάδα του ανέπτυξαν το *Rep Rap*, ένα αυτοεπαναλαμβανόμενο σύστημα παραγωγής που ήταν ικανό να παράγει τα ίδια του τα εξαρτήματα.⁽¹⁾ Κάθε χρόνο μετά το άρθρο του Kodama νέες βασικές αρχές λειτουργίας για αυτά τα συστήματα δημιουργούνται, ενώ υπήρχε σημαντική βελτίωση στις παλιές.

1.2 Εφαρμογές της Προσθετικής Κατασκευής

Η Π.Κ. κατάφερε να γίνει ένα αποδεκτό και αποτελεσματικό είδος κατασκευής λόγω της ικανότητας της να μειώνει αποδοτικά τις διαδικασίες σχεδιασμού προϊόντος και ανάπτυξης χρόνου ζωής αυτού, χαρακτηριστικό της μεγάλης απήχησης που είχε από αυτοματοποιημένους κατασκευαστές για την επιτυχή εισαγωγή προϊόντων στην αγορά.⁽¹³⁾ Στην λίστα των βιομηχανιών (σχήμα 3) που έχουν υψηλά κέρδη και χρησιμοποιούν την προσθετική κατασκευή συμπεριλαμβάνονται οι βιομηχανίες της αυτοκινητικής, της αεροναυπηγικής, της ιατρικής, της οδοντιατρικής, των εργαλείων/καλουπιών, των καταναλώσιμων προϊόντων/ηλεκτρονικών, του στρατού και άλλες πολλές.⁽¹⁴⁾ Τέλος, έπειτα από εντατικοποιημένη έρευνα στους χώρους του εξοπλισμού, διαδικασιών, υλικών, και προγραμμάτων υπάρχει συνεχής βελτίωση σε

όλους τους τομείς της παραγωγικής διαδικασίας της Π.Κ., από την συλλογή της ιδέας του προϊόντος έως την πώληση του. ⁽³⁾



Σχήμα 3. Κατανομή εφαρμογών της προσθετικής κατασκευής.⁽¹⁾

1.3 Πλεονεκτήματα της Προσθετικής Κατασκευής

Το κύριο όφελος της Π.Κ. είναι ότι ξεπερνάει τους σχεδιαστικούς περιορισμούς που υπήρχαν στις παραδοσιακές τεχνικές με αποτέλεσμα την εκτύπωση περίπλοκων αντικειμένων με περίτεχνες γεωμετρίες, όντας παράλληλα ιδανική για χαμηλούς όγκους παραγωγής όταν χρειάζονται συχνές αλλαγές στα σχέδια των αντικειμένων. Αυτό συμβαίνει διότι είναι ευκολότερα «χειραγωγήσιμη» από τις συμβατικές τεχνικές και επειδή προσφέρει καλύτερη, δυναμικότερη και πιο άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των παραμέτρων της διαδικασίας παραγωγής και των τελικών ιδιοτήτων των προϊόντων.⁽¹⁾ Άλλα πλεονεκτήματα είναι: η παραγωγή αυτών των περίπλοκων γεωμετριών με περιορισμένο χρόνο και ανθρώπινο δυναμικό, η εξατομίκευση βασισμένη στις ανάγκες του εκάστοτε καταναλωτή, ο μικρός στόλος μηχανημάτων για την παραγωγή αντικειμένων (tool-less), η απόδοση ελαφριών αντικειμένων διότι μειώνεται το βάρος των αρχικών πρώτων υλών, το ότι είναι φιλικά προς το περιβάλλον, έχουν από μικρό έως ελάχιστο κόστος αποθήκευσης, και οι ευκαιρίες δουλειάς που δημιουργούν (σχεδιαστές, μηχανικοί, προγραμματιστές, τεχνικοί).⁽¹⁴⁾ Μικρότερες επιχειρήσεις και οι ίδιοι οι καταναλωτές μπορούν να επωφεληθούν από την χειραγώγηση της τέχνης της Π.Κ., καθώς εφαρμοσμένες και γενικές ερευνητικές διαδικασίες μπορούν να εμπλουτισθούν μέσω των νέων οικονομικών δεδομένων που προσφέρει αυτή.⁽⁵⁾ Επιπλέον, καθηγητές, μαθητές, και επιστήμονες επωφελούνται από την δημιουργία και δοκιμή σύντομων θεωρητικών μοντέλων και προσομοιώσεων τα οποία είναι βασισμένα και κατασκευασμένα μέσω των τεχνικών της.⁽¹⁵⁾

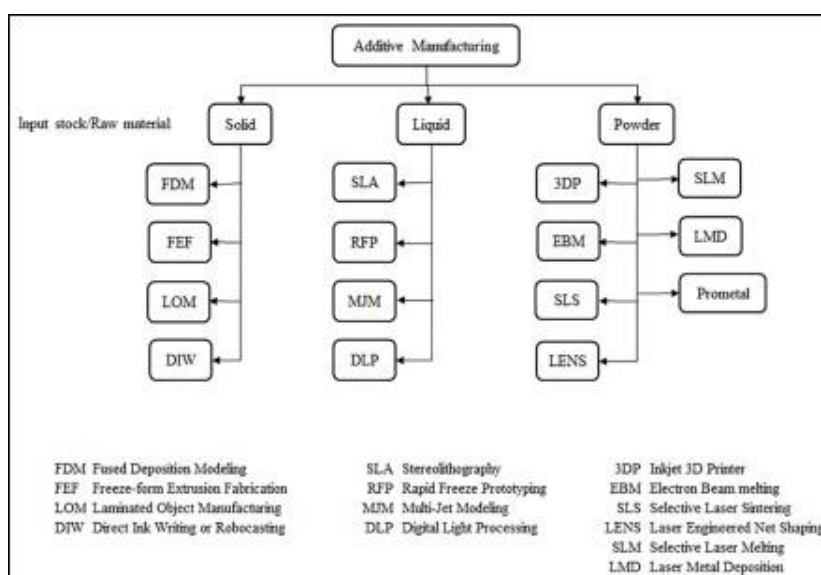
1.4 Μειονεκτήματα της Προσθετικής Κατασκευής

Τα δύο κύρια μειονεκτήματα της ΠΚ είναι η αμφισβητήσιμη ακρίβεια και οι μεγάλοι χρόνοι κατασκευής σε σύγκριση με τις συμβατικές τεχνικές. Άλλοι αρνητικοί παράγοντες είναι η ύπαρξη στηριγμάτων όντας αναγκαία για μια επιτυχή εκτύπωση, καθώς επίσης η περιορισμένη ποικιλία και το κόστος των πρώτων υλών που πληρούν

τις θεμιτές προϋποθέσεις για την εκάστοτε εφαρμογή. Το κόστος των εκτυπωτών είναι συνήθως υψηλό για παραγωγές μεγάλου όγκου, ενώ τα πολύ μεγάλα αντικείμενα δεν μπορούν να εκτυπωθούν με ευκολία. Η έντονη και χρονοβόρα καταβολή προσπάθειας για την κατασκευή σχεδιαστικών μοντέλων, η πνευματική ιδιοκτησία, και η ανεξέλεγκτη παραγωγή επικίνδυνων αντικειμένων είναι επίσης παραδείγματα ελαττωμάτων της Π.Κ.⁽¹⁴⁾ Εν συντομία, όπως δήλωσε ο Gao και η ομάδα του «υπάρχει έλλειψη ενός ολοκληρωμένου συνόλου αρχών σχεδιασμού, κατευθυντήριων γραμμών κατασκευής και τυποποίησης βέλτιστων πρακτικών.»⁽⁵⁾ Καμία τεχνική Π.Κ. δεν είναι τέλεια και ιδανική σε κάθε της άποψη. Άλλες είναι λιγότερο ενεργοβόρες, άλλες έχουν πιο ευρεία γκάμα διαθέσιμων υλικών, και άλλες αποδίδουν με καλύτερη ακρίβεια. Άρα η ύψιστη πρόκληση είναι η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής που θα καλύπτει τις ανάγκες της βιομηχανίας ή του καταναλωτή.

2. Κατηγοριοποίηση των Τεχνικών Προσθετικής Κατασκευής

Η κατηγοριοποίηση αυτών των διαδικασιών μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα μπορεί να γίνει είτε με βάση την αρχική κατάσταση των πρώτων υλών (στερεά, υγρή, ή σε σκόνη),⁽¹⁷⁾ είτε με την λειτουργική αρχή της τεχνικής,⁽¹⁸⁾ είτε με το σχήμα του τελικού αντικειμένου,⁽¹⁷⁾ είτε σύμφωνα με τους Pham και Dimon με βάση «τον μηχανισμό μεταφοράς δεδομένων του τριδιάστατου μοντέλου στην φυσική του δομή.»⁽¹⁹⁾ Παρά τους διάφορους τρόπους όμως ο πιο συχνός είναι ο πρώτος που αναφέρθηκε δηλαδή με βάση την αρχική κατάσταση των πρώτων υλών και που απεικονίζεται στο σχήμα 4.



Σχήμα 4. Κατηγοριοποίηση των τεχνικών της προσθετικής κατασκευής με βάση την αρχική κατάσταση της πρώτης ύλης.⁽¹⁾

Οι μέθοδοι με υγρή πρώτη ύλη χρησιμοποιούν πολυμερικές ρητίνες οι οποίες αλληλοεπιδρούν με κάποια πηγή ενέργειας (π.χ. λέιζερ υπεριώδους φωτός) για να

στερεοποιήσουν το υλικό. Αντίστοιχα, αυτές που χρησιμοποιούν στερεές σκόνης βασίζονται σε πηγές ενέργειας που τήκουν/συνδέουν τα σωματίδια της σκόνης μαζί χτίζοντας το επιθυμητό αντικείμενο. Τέλος, υπάρχουν και αυτές που λειτουργούν με στερεά σώματα ως πρώτη ύλη και όπως αναφέρει και ο Bahniini και η ομάδα του «αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούν στερεές πλάκες που μπορούν να κολλήσουν/δεθούν μεταξύ τους με την βοήθεια μιας ακτίνας λέιζερ ή κόλλας και χρησιμοποιούνται κυρίως σε διαδικασίες αφαίρεσης ή συναρμολόγησης αντικειμένων.⁽⁴⁾ Κάθε μέθοδος έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αλλά οι επιχειρήσεις που βασίζονται σε αυτές προσπαθούν με διάφορες προσφορές να προσελκύσουν πελάτες. Η ταχύτητα της μηχανής, το κόστος/εύρος των πρώτων υλών, η δυνατότητα χρωματισμού, και το κόστος του εκτυπωμένου πρωτότυπου είναι τα κύρια κριτήρια για την επιλογή της μεθόδου.⁽¹⁸⁾

Παρόλα αυτά, σε αυτή την εργασία ακολουθήθηκε η κατηγοριοποίηση της ASTM International που χωρίζει τις τεχνικές της ΠΚ σε 7 διαφορετικές κατηγορίες όπως φαίνεται και στον πίνακα 1 παρακάτω. Αυτές οι 7 κατηγορίες είναι: η εξώθηση υλικού (material extrusion), η σύντηξη σε πλατφόρμα σκόνης (powder bed fusion), ο φωτοπολυμερισμός (vat photopolymerization), η εκτόξευση υλικού (material jetting), η εκτόξευση συνδέτη (binder jetting), η ελασματοποίηση φύλλων (sheet lamination), και η κατευθυνόμενη εναπόθεση ενέργειας (directed energy deposition).⁽⁵⁾

Πίνακας 1. ASTM International κατηγοριοποίηση των τεχνικών της προσθετικής κατασκευής.⁽⁵⁾

CATEGORIES	TECHNOLOGIES	PRINTED "INK"	POWER SOURCE	STRENGTHS / DOWNSIDES
Material Extrusion	Fused Deposition Modeling (FDM)	Thermoplastics, Ceramic slurries, Metal pastes	Thermal Energy	<ul style="list-style-type: none"> • Inexpensive extrusion machine • Multi-material printing • Limited part resolution • Poor surface finish
	Contour Crafting			
Powder Bed Fusion	Selective Laser Sintering (SLS)	Polyamides / Polymer	High-powered Laser Beam	<ul style="list-style-type: none"> • High Accuracy and Details • Fully dense parts • High specific strength & stiffness • Powder handling & recycling • Support and anchor structure • Fully dense parts • High specific strength and stiffness
	Direct Metal Laser Sintering (DMLS)	Atomized metal powder (17-1 PH stainless steel, cobalt chromium, titanium Ti6Al-4V), ceramic powder		
	Selective Laser Melting (SLM)		Electron Beam	
	Electron Beam Melting (EBM)			
Vat Photopolymerization	Stereolithography (SLA)	Photopolymer, Ceramics (alumina, zirconia, PZT)	Ultraviolet Laser	<ul style="list-style-type: none"> • High building speed • Good part resolution • Overcuring, scanned line shape • High cost for supplies and materials
Material Jetting	Polyjet / Inkjet Printing	Photopolymer, Wax	Thermal Energy / Photocuring	<ul style="list-style-type: none"> • Multi-material printing • High surface finish • Low-strength material
Binder Jetting	Indirect Inkjet Printing (Binder 3DP)	Polymer Powder (Plaster, Resin), Ceramic powder, Metal powder	Thermal Energy	<ul style="list-style-type: none"> • Full-color objects printing • Require infiltration during post-processing • Wide material selection • High porosities on finished parts
Sheet Lamination	Laminated Object Manufacturing (LOM)	Plastic Film, Metallic Sheet, Ceramic Tape	Laser Beam	<ul style="list-style-type: none"> • High surface finish • Low material, machine, process cost • Debubing issues
Directed Energy Deposition	Laser Engineered Net Shaping (LENS) Electronic Beam Welding (EBW)	Molten metal powder	Laser Beam	<ul style="list-style-type: none"> • Repair of damaged / worn parts • Functionally graded material printing • Require post-processing machine

2.1 Φωτοπολυμερισμός - Vat Photopolymerization

Η τεχνική της προσθετικής κατασκευής που θα εστιάσουμε σε αυτή την εργασία είναι ο φωτοπολυμερισμός ή αλλιώς η στερεολιθογραφία. Υπάρχουν διαφορετικά είδη αυτής της τεχνικής με τα πιο γνωστά να είναι τα Stereolithography (SLA) και Digital Light Processing (DLP). Παρ' όλο τις μικρές διαφορές τους βασίζονται στην ίδια αρχή, η οποία είναι η επιλεκτική σκλήρυνση ενός υγρού φωτοπολυμερούς από μία πηγή θερμότητας με σκοπό την παραγωγή ενός τριδιάστατου αντικειμένου.⁽⁵¹⁾ Ο πρώτος που δημιούργησε και κατοχύρωσε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας τον SLA, που έμελλε να είναι και η πρώτη μέθοδος προσθετικής κατασκευής, ήταν ο Chuck Hall στα μέσα της δεκαετίας του 1980 που εκτύπωσε ένα αντικείμενο από φωτοπολυμερική ρητίνη σαρώνοντας επίπεδο ανά επίπεδο μία δέσμη λέιζερ πάνω από το δοχείο της.⁽⁵²⁾ Μέσα στα πρώτα 4 χρόνια από την δημιουργία του αρχικού SLA εκτυπωτή είχαν πουληθεί πάνω από 300 SLA-1, SLA-250, SLA-190 και SLA-500 μονάδες σε περίπου 20 χώρες και 5 ηπείρους.⁽⁵³⁾

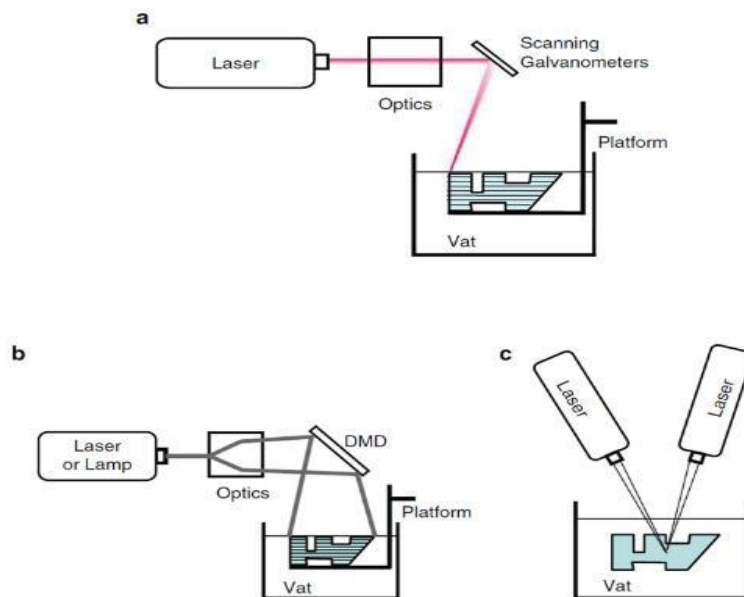
Η τεχνική του φωτοπολυμερισμού χρησιμοποιεί μια πηγή θερμότητας (συνήθως μία ακτίνα λέιζερ υπεριώδους φωτός), η οποία με βάση την επιθυμητή γεωμετρία σαρώνει συγκεκριμένα σημεία μέσα στο δοχείο. Έτσι, χτυπώντας το πολυμερικό υγρό του δοχείου (μέσα στο οποίο βρίσκεται κάποια φωτοεκκινητική ουσία) δημιουργούνται σταυροδεσμοί μεταξύ των δύο με τελικό σκοπό την παραγωγή μιας τριδιάστατης εικόνας. Θεωρείται ως η τελευταία λέξη της τεχνολογίας και είναι μια πολύ καλά εδραιωμένη τεχνική παραγωγής που μπορεί να δώσει μέχρι και 75 μm ακρίβεια στα εκτυπωμένα χαρακτηριστικά.⁽⁵⁴⁾

Κύριοι παράμετροι για την ποιότητα εκτύπωσης αυτών των συστημάτων θεωρούνται η ταχύτητα σάρωσης, η ένταση και η δύναμη της ακτίνας της δέσμης, ο χρόνος έκθεσης, η περιεκτικότητα σε φωτοαπορροφητές και άλλα πρόσθετα, η φύση του φωτοεκκινητή και η σύσταση της πολυμερικής ρητίνης γενικά. Ως εκτυπώσιμα υλικά μπορούν να θεωρούνται τα: πολυιμίδια, γραφένιο, ελαστομερή, κεραμικά, όπως επίσης και διάφορα συνθετικά φωτοπολυμερικά υλικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο χώρο της βιοϊατρικής (ιστομηχανική, φαρμακευτικά, και drug delivery) και της ενέργειας (πιεζοηλεκτρικά και ιονικά υγρά).⁽⁸⁾

Κάποια από τα πλεονεκτήματα της είναι ότι είναι μια γρήγορη, φθηνή και φιλική προς το περιβάλλον τεχνική που διαθέτει εξαιρετική ανάλυση και ακρίβεια στα χαρακτηριστικά της. Η ανάλυση προέρχεται από ένα οπτικό σύστημα (το οποίο δεν διαθέτει σχεδόν καμία άλλη τεχνική προσθετικής κατασκευής), και σε συνδυασμό με την μεγάλη αποδοτικότητα, προσαρμοστικότητα, και εξαιρετικό φινιρίσμα της, την καθιστούν ιδανική λύση για πολλές εφαρμογές.⁽⁵²⁾ Αντιθέτως, ως μειονεκτήματα θα πρέπει να θεωρούνται: ο περιορισμένος αριθμός διαθέσιμων υλικών που μπορούν να εκτυπωθούν με αυτή την μέθοδο καθώς πρέπει να τηρούνται κάποιες προϋποθέσεις όσων αφορά το ιξώδες της κάθε ρητίνης, η παρουσία αδιάλυτων (ή δυσκόλως διαλυμένων) σπυριγμάτων που υπάρχουν για την σωστή εκτύπωση του αντικειμένου,

το φινίρισμα των αντικειμένων αυτών, η υποβάθμιση των ιδιοτήτων των αντιδραστηρίων που μπορούν να προξενηθούν από την δέσμη του λέιζερ, και η ενδεχόμενη τοξικότητα των αντιδραστηρίων όταν βρίσκουν εφαρμογή σε ιατρικές ή βιολογικές περιπτώσεις. (8, 55)

Υπάρχουν 3 ειδών τύποι φωτοπολυμερικών τεχνικών όπως φαίνονται και στο σχήμα 11: το vector scanning (διανυσματική σάρωση), το mask projection (προβολή μάσκας) και το two photon polymerization (πολυμερισμός δύο φωτονίων). Η διανυσματική σάρωση, που είναι και η πιο γνωστή τεχνική, σαρώνει το δοχείο της ρητίνης με λέιζερ και όπου χτυπάει υπάρχει στερεοποίηση της ρητίνης σε αυτό το σημείο. Κάθε φορά που τελειώνει το εκάστοτε επίπεδο, η πλατφόρμα εκτύπωσης μετακινείται στο επόμενο ύψος. Η διαδικασία ξεκινάει από την αρχή για το νέο επίπεδο και επαναλαμβάνεται κατά τον ίδιο τρόπο μέχρι να εκτυπωθεί ολόκληρο το αντικείμενο. Η προβολή μάσκας, όπως λέει και το όνομα της, αντί να σαρώσει μία δέσμη από την πηγή ενέργειας χρησιμοποιεί μια «μάσκα» παράταξης από μικροκαθρέφτες για να εκθέσει και να πολυμερίσει ολόκληρο το επιθυμητό επίπεδο με μιας, καθιστώντας την έτσι ως μια γρηγορότερη τεχνική από την διανυσματική σάρωση. Οι δύο αυτές τεχνικές χρησιμοποιούν την απορρόφηση ενός μόνο φωτονίου από κάθε μόριο. Ο πολυμερισμός δύο φωτονίων χρησιμοποιεί την ταυτόχρονη απορρόφηση δυο μικρότερων ενεργειακά φωτονίων από κάθε μόριο. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνονται χαρακτηριστικά σε πολύ μικρές τάξεις μεγέθους (sub-micron). (52)



Σχήμα 11. Σχηματικά διαγράμματα των 3 διαφορετικών τύπων φωτοπολυμερικών τεχνικών: a) Διανυσματική Σάρωση, b) Προβολή Μάσκας, και c) Πολυμερισμός Δύο Φωτονίων. (52)

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, οι πιο σύνηθες τρόποι ακτινοβολίας για τα φωτοπολυμερή είναι οι ακτίνες λέιζερ υπεριώδους φωτός αλλά επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ακτίνες X, δέσμες ηλεκτρονίων, ακτίνες γ αλλά μέχρι και ορατό

φως. Οι πρώτες φωτοπολυμερικές ρητίνες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ακρυλικές και ενώ αντιδρούσαν εύκολα και απέδιδαν μικρότερη ευθραυστότητα, είχαν την τάση να παράγουν σχετικά άστοχα και ασθενή αντικείμενα λόγω των φαινομένων της συρρίκνωσης και κατσαρώματος (curling), ενώ η σκλήρυνση τους έφτανε μόλις το 46%.⁽⁵⁶⁾ Στην συνέχεια, γινόταν χρήση εποξικών ρητινών, οι οποίες ήταν γενικά πιο σκληρές, πιο ακριβής, και παρήγαγαν πιο ανθεκτικά κομμάτια. Αυτές οι ρητίνες είχαν μικρότερο ποσοστό συρρίκνωσης και κατσαρώματος, καθώς επίσης δεν αντιδρούσαν και με το ατμοσφαιρικό οξυγόνο όπως έκαναν οι ακρυλικές. Παρ' όλα αυτά είχαν και αυτές μειονεκτήματα, με κύρια αυτά της ευθραυστότητας στα τελικά αντικείμενα και την απορρόφηση υγρασίας, η οποία υγρασία μπορεί να αποτελέσει αποτρεπτικός παράγοντας κατά την διάρκεια του πολυμερισμού.⁽⁵⁶⁾ Για αυτό τον λόγο, οι πιο σύνηθες εμπορικές φωτοπολυμερικές ρητίνες είναι ένα μείγμα από ακρυλικές και εποξικές ρητίνες μαζί.

Ένας φωτοεκκινητής και ένας μονομερές μπορούν από μόνα τους να αποτελέσουν το πιο απλό σύστημα εκτυπώσιμης πολυμερικής ρητίνης, ενώ τις πιο πολλές φορές για την βελτιστοποίηση των εκτυπώσεων (κινητική της αντίδρασης και ιδιότητες του εκτυπωμένου αντικειμένου) χρησιμοποιούνται μέσα στο σύστημα και άλλες ουσίες όπως πολλαπλοί φωτοεκκινητές, απορροφητές φωτός, λειτουργικά πρόσθετα (κεραμική σκόνη), χρωστικές ουσίες, και άλλα μόρια που πολυμερίζονται.⁽⁵⁷⁾ Με την πάροδο των χρόνων και την εξέλιξη της έρευνας στο πεδίο του φωτοπολυμερισμού, βρέθηκε ότι το ζητούμενο πλέον ήταν να δημιουργηθούν ρητίνες που χρειάζονταν την μικρότερη δυνατή δόση ενέργειας ώστε να βρεθούν σε μία φάση γέλης. Έτσι, κατάφεραν και απέδειξαν ότι το πλέον σημαντικό μέγεθος είναι η κρίσιμη έκθεση (E_c) του πολυμερούς στη δέσμη ακτινοβολίας έτσι ώστε αυτό να μπορέσει να βρεθεί στην φάση της γέλης και να μπορέσει να εκτυπωθεί. Αυτή ακολουθεί τον τύπο του Jacobs,⁽⁵⁷⁾ ο οποίος βασίζεται στον νόμο του Beer-Lambert και είναι ο:

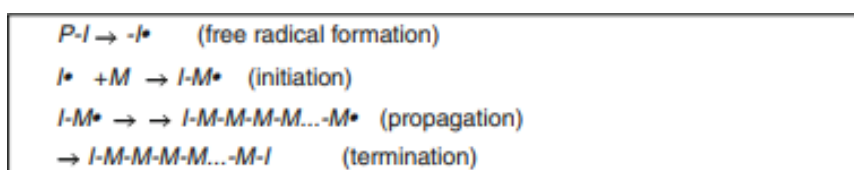
$$E_c = E_0 \exp\left(-\frac{C_d}{D_p}\right)$$

όπου: E_c = κρίσιμη έκθεση, E_0 = δόση ενέργειας στην επιφάνεια, C_d = βάθος της σκλήρυνσης, και D_p = βάθος διείσδυσης, το οποίο θεωρείται ως το βάθος μέσα στην ρητίνη όπου η ερεθιστική ένταση αντιστοιχεί και είναι ίση με το $1/e$ της ερεθιστικής έντασης στην επιφάνεια της ρητίνης.⁽⁵²⁾ Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι αυτή η εξίσωση ισχύει μόνο όταν η συγκέντρωση του φωτοεκκινητή και ο μοριακός συντελεστής απόσβεσης (ϵ) στο χρησιμοποιούμενο μήκος κύματος είναι οι μοναδικοί δύο παράγοντες που εξαρτώνται από την απορρόφηση του φωτός.⁽⁵⁷⁾

Υπάρχουν δύο ειδών διαφορετικές χημείες που συναντιούνται στις εμπορικές φωτοπολυμερικές ρητίνες. Αυτές είναι: με ελεύθερο ριζικό (ακρυλικές ρητίνες) και με κατιονικό φωτοπολυμερισμό (εποξικές ρητίνες). Ως επί των πλείστων, ο πολυμερισμός των ρητινών είναι μία εξώθερμη αντίδραση (περίπου 85 kJ/mol για ένα ακρυλικό μονομερές) και παρόλο τις μεγάλες θερμοκρασίες αντίδρασης που

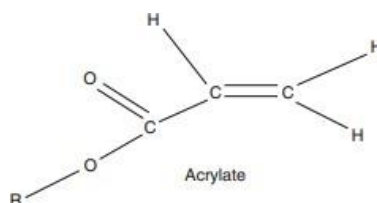
εκλύονται, οι θερμοκρασίες αυτές δεν επαρκούν για να δράσουν καταλυτικά στην αντίδραση. Για αυτό τον λόγο χρησιμοποιείται ένας φωτοεκκινητής.⁽⁵⁶⁾

Ο φωτοπολυμερισμός με τα ελεύθερα ριζικά (σχήμα 12) ξεκινά όταν ένα μόριο της φωτοεκκινητικής ουσίας απορροφήσει έναν αριθμό φωτονίων, με αποτέλεσμα να χωριστεί στα δύο δημιουργώντας έτσι ριζικά. Τα ριζικά με την σειρά τους αρχίζουν τον πολυμερισμό των ακρυλικών μονομερών σπάζοντας τον C = C δεσμό αυτών. Κατά μέσο όρο, ένα ριζικό παράγεται μετά την απορρόφηση δύο φωτονίων, ενώ αυτό το ίδιο ριζικό είναι αρκετό για να πολυμερίσει κοντά στα 1000 μονομερή.⁽⁵⁶⁾ Ο πολυμερισμός μπορεί να συνεχιστεί επ' άοριστων μέχρι το τερματικό βήμα, ως το οποίο εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες μονομερή θα έχουν δεθεί με ομοιοπολικούς δεσμούς.⁽⁵²⁾



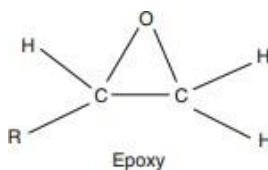
Σχήμα 12. Διαδικασία πολυμερισμού με ελεύθερα ριζικά.⁽⁵⁶⁾

Αυτά τα μονομερή, λόγω της φύσης των ακρυλικών ομάδων (σχήμα 13), χτίζουν το πολυμερικό μόριο γραμμικά προσθέτοντας του το κάθε μονομερές ξεχωριστά, ενώ η λεγόμενη δημιουργία σταυροδεσμών (cross-linking) γίνεται όταν οι πολυμερικές αλυσίδες έρθουν αρκετά κοντά μεταξύ τους.⁽⁵⁶⁾



Σχήμα 13. Μοριακή δομή ακρυλικών μονομερών.⁽⁵⁶⁾

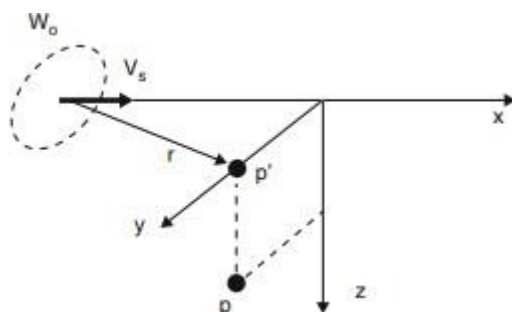
Τα κατιονικά συστήματα με την σειρά τους είναι αντίστοιχα με αυτά των ελεύθερων ριζικών, με την διαφορά ότι η φωτοεκκινητική ουσία με την βοήθεια της εκάστοτε δέσμης ενέργειας δημιουργεί ένα κατιόν που αντιδρά με το μονομερές για να φτιαχτεί το πολυμερές. Όπως φαίνεται και στην σχήμα 14, οι εποξικές ρητίνες από την φύση τους έχουν ένα δαχτυλίδι το οποίο κατά την διάρκεια της αντίδρασης ανοίγει και δημιουργεί σημεία όπου νέες αντιδράσεις μπορούν να λάβουν μέρος.⁽⁵⁶⁾



Σχήμα 14. Μοριακή δομή εποξικών μονομερών.⁽⁵⁶⁾

Ο τερματισμός του πολυμερισμού μπορεί να επιτευχθεί με 3 τρόπους: την επανασύνδεση (recombination), την δυσαναλογία (disproportionation), και την έμφραξη (occlusion). Η επανασύνδεση επιτυγχάνεται όταν δύο πολυμερικές αλυσίδες αντιδράσουν και ενωθούν μεταξύ τους, η δυσαναλογία επιτυγχάνεται όταν δύο ριζικά αντιδράσουν αλλά αποτύχουν να ενωθούν, ενώ η έμφραξη συμβαίνει όταν τα ριζικά εγκλωβιστούν εντός του στερεοποιημένου πολυμερούς. Αυτά τα ριζικά μπορούν να μόνον να αντιδράσουν είτε με οξυγόνο είτε με κάποιο άλλο μόριο.^(52,56)

Η ακτινοβολία και η έκθεση του συστήματος φωτοπολυμερισμού είναι επίσης ένα σημαντικό κεφάλαιο ως προς την κατανόηση αυτής της τεχνικής, γιατί μέσω του νόμου του Beer – Lambert μπορούμε να υπολογίσουμε την θεωρητική σχέση μεταξύ της έκθεσης και των χαρακτηριστικών της ρητίνης. Στα συστήματα διανυσματικής σάρωσης αρχικά υπάρχει η ακτινοβολία (irradiance), η οποία είναι η δύναμη της ακτινοβολίας του λέιζερ ανά μονάδα περιοχής και συμβολίζεται με $H(x,y,z)$.⁽⁵³⁾ Όπως φαίνεται και στο σχήμα 15, η ακτίνα του λέιζερ σαρώνει ένα σημείο πάνω στον άξονα x με μία αρχική ταχύτητα V_s .



Σχήμα 15. Γραμμή σάρωσης ακτίνας γκαουσιανού λέιζερ.⁽⁵⁶⁾

Ως σημείο αναφοράς θέτουμε το p' (θεωρούμε πως πάνω στον άξονα του x έχει τιμή ίση με το 0), ενώ ο άξονας z είναι κάθετος στην επιφάνεια της ρητίνης. Επίσης, θεωρείται ότι η ακτινοβολία στην επιφάνεια της ρητίνης έχει άμεση σχέση με την ακτινοβολία σε οποιοδήποτε σημείο (x,y,z) της ρητίνης.⁽⁵³⁾ Η εξίσωση ακτινοβολίας για κάθε γκαουσιανή δέσμη λέιζερ είναι η:

$$H(x, y, z) = H(x, y, 0)e^{-z/D_p}$$

όπου και πάλι μπορεί να προκύψει ότι το D_p (βάθος διείσδυσης) είναι ίσο με το $1/e$ της ερεθιστικής έντασης στην επιφάνεια της ρητίνης.⁽⁵²⁾ Η ακτινοβολία πάνω στον άξονα του x (εάν θεωρηθεί ότι η δέσμη ακτινοβολίας κινείται πάνω στον άξονα αυτό από το σημείο p' προς το σημείο p) ακολουθεί την εξίσωση:

$$H(x, y, 0) = H(x, y) = H_0 e^{-2x^2/W_0^2} e^{-2y^2/W_0^2}$$

όπου: $H_0=H(0,0)$ όταν $x=0$, και W_0 (η ακτίνα της δέσμης πάνω στην επιφάνεια της

ρητίνης σε mm) είναι το $1/e^2$ μισό γκαουσιανό πλάτος του σημείου του λέιζερ. Επιπλέον να σημειωθεί ότι το $H(x,0) = H_0e^{-2} = 0.1353H_0$ όταν $x = W_0$. Τέλος, η μέγιστη ακτινοβολία H_0 μπορεί να υπολογιστεί με χρήση των ανάλογων ολοκληρωμάτων και εξισώσεων.⁽⁵³⁾

Το δεύτερο μέγεθος, η έκθεση (exposure) p σε οποιοδήποτε αυθαίρετο σημείο είναι πιο σημαντικό μέγεθος από την ακτινοβολία, καθώς η έκθεση είναι ο βασικός παράγοντας που επηρεάζει την σκλήρυνση της ρητίνης. Όταν η τιμή της έκθεσης ξεπεράσει την τιμή της E_c (κρίσιμη έκθεση) τότε επιτυγχάνεται σκλήρυνση στην ρητίνη. Το μαθηματικό μέρος της έκθεσης ακολουθεί και σχετίζεται άμεσα με αυτό της ακτινοβολίας καθώς ο τελικός τύπος για τον προσδιορισμό της ακτινοβολίας σε οποιοδήποτε σημείο (x,y) είναι αυτός που ανάγεται για να δώσει την έκθεση στο ζητούμενο σημείο p .⁽⁵⁶⁾ Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση μεταξύ του σχήματος της ακτίνας δέσμης λέιζερ με την έκθεση και την ακτινοβολία της δέσμης.

2.1.1 Στερεολιθογραφία (Stereolithography – SLA)

Η στερεολιθογραφία (Stereolithography – SLA), της οποίας η διάταξη φαίνεται στο σχήμα 16, είναι από τις πιο γνωστές μεθόδους προσθετικής κατασκευής. Υπάγεται στην κατηγορία του φωτοπολυμερισμού και πιο συγκεκριμένα σε αυτή της διανυσματικής σάρωσης. Αυτό συμβαίνει επειδή χρησιμοποιεί μια ακτίνα δέσμης λέιζερ υπεριώδους φωτός για τον πολυμερισμό της ρητίνης. Αρχικά, το επιλεγμένο αντικείμενο εκτύπωσης βρίσκεται με μορφή .stl στον υπολογιστή για να μπορέσει το πρόγραμμα να το χωρίσει σε επίπεδα και να το εκτυπώσει. Έπειτα, γίνεται η επιλογή του προφίλ και των επιθυμητών παραμέτρων εκτύπωσης. Στη συνέχεια, η πλατφόρμα εκτύπωσης τοποθετείται από ένα μηχανικό βραχίονα μέσα στο δοχείο με την ρητίνη στην απόσταση επιθυμητού ύψους ανά επίπεδο. Το λέιζερ, το οποίο κατευθύνεται στα σημεία μέσω καθρεφτών, φτιάχνει το εκάστοτε επίπεδο με το να κάνει επιλεκτική σκλήρυνση και να στερεοποιεί την ρητίνη στο προκαθορισμένο από το πρόγραμμα μονοπάτι. Όταν τελειώνει η εκτύπωση του επιπέδου τότε ο βραχίονας σηκώνει την πλατφόρμα, η καθαριστική λεπίδα του εκτυπωτή ανακατεύει ή απομακρύνει από την ρητίνη τυχόν μη σχετικά πολυμερισμένα κομμάτια και μετά ξανακατεβαίνει για να συνεχίσει την ίδια διαδικασία. Μόλις εκτυπωθεί ολόκληρο το αντικείμενο, χρειάζεται το καθάρισμα του με κάποιο διαλύτη που προτείνει ο κατασκευαστής για την εμπορική ρητίνη και η εισαγωγή του σε θάλαμο υπεριώδους φωτός για την ολοκλήρωση του φινιρίσματος.⁽⁵⁸⁾ Αυτό γίνεται στο λεγόμενο closed mode του εκτυπωτή. Υπάρχει όμως και το open mode που επιτρέπει στον χρήστη την χρήση όποιας ρητίνης θέλει, ορίζοντας εκείνος τις εκτυπωτικές παραμέτρους όπως θέλει.



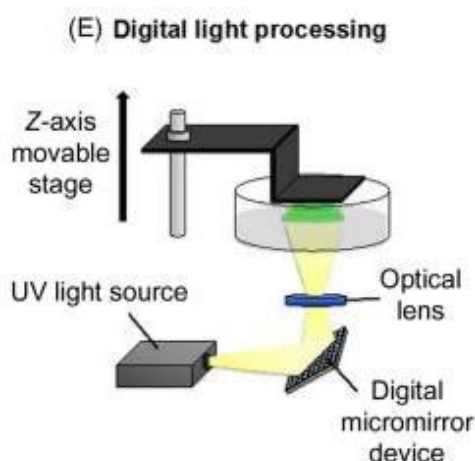
Σχήμα 16. Τμηματική διάταξη στερεολιθογραφικού τριδιάστατου εκτυπωτή.⁽⁵⁹⁾

Η τεχνική του SLA έχει διάφορα πλεονεκτήματα όπως λεπτομέρειες χαρακτηριστικών με αναλύσεις της τάξεως των 20 μm ή ακόμα και πιο κάτω,⁽⁶⁰⁾ την ανάμειξη της ρητίνης που θα εκτυπωθεί με οποιοδήποτε ενεργό συστατικό αρκεί αυτό να είναι αναμίξιμο (πολύ σημαντικό για βιοϊατρικές εφαρμογές)⁽⁶¹⁾, εύκολο φινίρισμα και σχετικά μεγάλες πλατφόρμες εκτυπώσεων.⁽⁶²⁾ Από την άλλη πλευρά, θεωρείται μια σχετικά αργή και χρονοβόρα τεχνική σε σχέση με άλλες επειδή χρησιμοποιεί μία μοναδική δέσμη λέιζερ. Έχει χαρακτηριστεί ως ασυνεχής διαδικασία διότι από την φύση τους βήματα όπως για παράδειγμα η σάρωση του λέιζερ, η ανανέωση της δεξαμενής με την ρητίνη, η μετακίνηση της πλατφόρμας από τον βραχίονα και άλλα παρόμοια βήματα πρέπει να είναι ξεχωριστά μεταξύ τους, ενώ η ποιότητα των τελικών αντικειμένων είναι αμφισβητούμενη λόγω της φύσης του SLA να εκτυπώνει μόνο ευθύγραμμα επίπεδα και όχι απότομες άκρες.⁽⁶⁰⁾ Επιπλέον, είναι μια σχετικά ακριβή τεχνική, έχει περιορισμένα υλικά που μπορούν να φωτοπολυμερίσουν (φωτοεκκινητές), ενώ συχνά χρειάζονται στηρίγματα κατά την εκτύπωση τα οποία μετά πρέπει να απομακρυνθούν είτε με φυσικό τρόπο είτε να διαλυθούν μέσα σε κάποιο διαλύτη, ενώ έχουν και αρκετά χρονοβόρο φινίρισμα.⁽⁶²⁾ Τέλος, εμφανίζονται και τα προβλήματα του κατσαρώματος (curling) και της κόλλησης μεταξύ των εκτυπωμένων επιπέδων.

Κυριότεροι παράμετροι εκτύπωσης για την στερεολιθογραφία θεωρούνται το πάχος των επιπέδων, η ένταση της δέσμης, το άνοιγμα του hatch, η ταχύτητα σάρωσης, και ο χρόνος φινιρίσματος.^(63,64) Στερεολιθογραφικά εκτυπωμένα αντικείμενα βρίσκουν εφαρμογές στα πεδία της μηχανικής, της παιδείας, της ψυχαγωγίας, των κοσμημάτων,⁽⁵⁹⁾ αλλά και στο πεδίο της βιοϊατρικής, με πιο συγκεκριμένα παραδείγματα αυτά της ιστομηχανικής, των ικριωμάτων, και της κατασκευής στοματικών δόσεων στερεάς μορφής (δισκίων).⁽⁶¹⁾

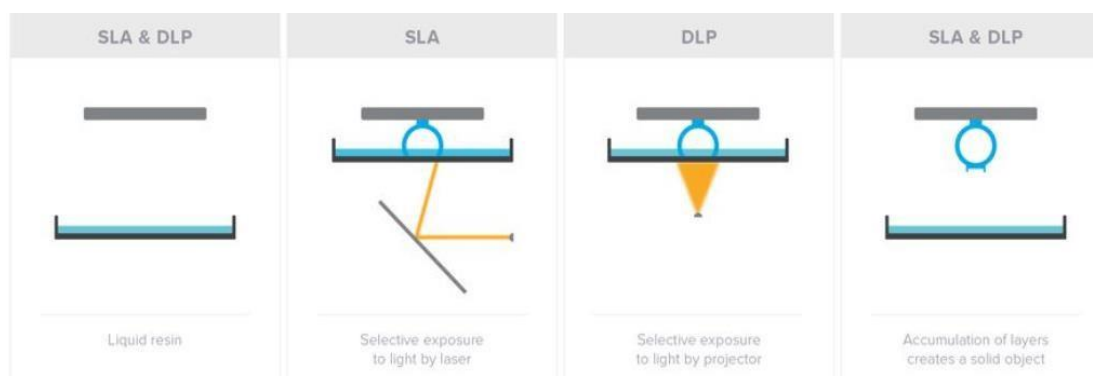
2.1.2 Ψηφιακή Επεξεργασία Φωτός (Digital Light Processing – DLP)

Μία ακόμα γνωστή μέθοδος φωτοπολυμερισμού είναι αυτής της ψηφιακής επεξεργασίας φωτός (Digital Light Processing – DLP), που απεικονίζεται στο σχήμα 17. Η μέθοδος της DLP υπάγεται σε αυτή του mask projection και είναι παρόμοια με αυτή της στερεολιθογραφίας, αλλά με κάποιες βασικές διαφορές. Η διαδικασία που ακολουθείται από τον εκτυπωτή είναι ακριβώς η ίδια με αυτή που περιεγράφηκε στο



Σχήμα 17. Διάταξη τριδιάστατου εκτυπωτή ψηφιακής επεξεργασίας φωτός⁽⁶⁵⁾

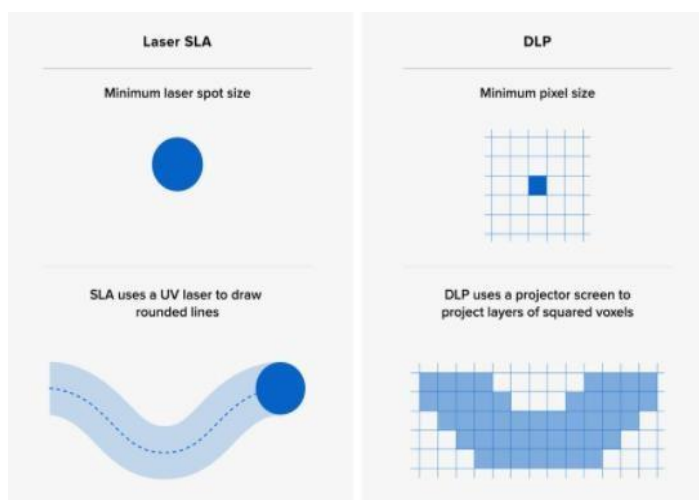
κομμάτι του SLA μιας και ακολουθούν τις ίδιες βασικές αρχές όπως φαίνεται και από το σχήμα 18. Η κύρια διαφορά είναι το ότι ο DLP εκτυπωτής δεν χρησιμοποιεί μία ακτίνα δέσμης λέιζερ αλλά προβάλλει με μια σειρά από ψηφιακούς μικροκαθρέφτες (Digital Micromirror Device - DMD) μια ολόκληρη «μάσκα» του επιπέδου που θέλει να εκτυπώσει.⁽⁶⁶⁾ Όπως και στον SLA, έτσι και εδώ η πηγή ενέργειας είναι από υπεριώδες φως, ενώ και το φινιρίσμα αλλά και το τελικό αντικείμενο είναι τα ίδια.



Σχήμα 18. Ομοιότητες και διαφορές μεταξύ SLA και DLP εκτυπωτή⁽⁶⁷⁾

Η DMD όπως προαναφέρθηκε είναι μία σειρά από ψηφιακούς μικροκαθρέφτες φτιαγμένους από αλουμίνιο, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι να δέχονται το φως από την πηγή ενέργειας (που περιέχει πληροφορίες για το 3D CAD μοντέλο του αντικειμένου) και να το κατευθύνουν έτσι ώστε να προβάλλεται μία ολόκληρη εικόνα του επιπέδου που θα εκτυπωθεί (σχήμα 19). Σε αντίθεση με τον SLA που

χρησιμοποιεί δέσμη λέιζερ, ο DLP χρησιμοποιεί για μονάδα ανάλυσης μικρά τετράγωνα pixels, ή αλλιώς όπως ονομάζονται «voxels», τα οποία περνάνε από τους οπτικούς φακούς του εκτυπωτή για να πολυμερίσουν την ρητίνη.⁽⁶⁸⁾



Σχήμα 19. Διαφορά στον τρόπο έκθεσης της πηγής ενέργειας μεταξύ SLA και DLP εκτυπωτή⁽⁶⁹⁾

Γενικά, ο SLA και ο DLP είναι ανάμεσα στους 3D εκτυπωτές υψηλής κατασκευαστικής ακρίβειας που υπάρχουν στην αγορά, με τον SLA να έχει ένα μικρό προβάδισμα βάσει ανάλυσης. Η ανάλυση του πρώτου φτάνει έως και 20 μm ενώ του δεύτερου φτάνει έως τα 40 μm.⁽⁶⁶⁾ Ο DLP υπερτερεί λόγω της μεγαλύτερης ταχύτητας εκτύπωσης που διαθέτει, στο ότι είναι πιο οικονομικός (βέβαια προηγμένοι εκτυπωτές και των δύο ειδών είναι εξίσου ακριβοί), και επίσης λόγω του ότι διαθέτει λιγότερα κινούμενα κομμάτια άρα και είναι πιο εύκολος στην χρήση, στην βαθμονόμηση και στην συντήρηση του. Αντιθέτως, ο DLP υστερεί σε όγκο εκτύπωσης όταν αυτός απαιτεί υψηλή ανάλυση, στην πιθανή ανομοιογένεια κατανομής του φωτός με αποτέλεσμα την μείωση της ακρίβειας σε σημεία που βρίσκονται έξω από το κέντρο της πλατφόρμας, και στο λεγόμενο voxel effect.^(67,69,70,71) Το voxel effect (σχήμα 20) αποδίδεται στην φύση των voxel που έχουν ορθογώνιο σχήμα. Κατά επέκταση υπάρχει πρόβλημα στην απόδοση των καμπυλωτών ακρών του αντικειμένου, οι οποίες μοιάζουν τετραγωνισμένες και στον z άξονα αλλά και στο x-y επίπεδο.⁽⁶⁹⁾ Ένας τρόπος επίλυσης αυτού του φαινομένου είναι το γυάλισμα της επιφάνειας με υαλόχαρτο.

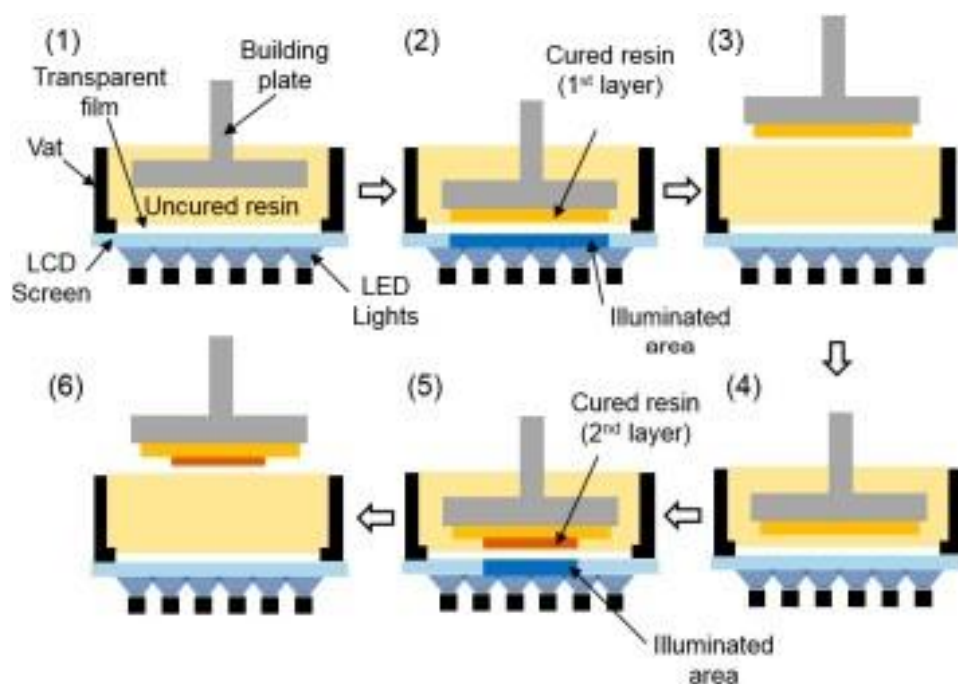


Σχήμα 20. Voxel effect⁽⁶⁹⁾

Παράμετροι όπως ο χρόνος της έκθεσης κάθε επιπέδου, η ένταση του υπεριώδους φωτός, και το ύψος του επιθυμητού επιπέδου μαζί με τις συγκεντρώσεις των πολυμερών και των φωτοεκκινητών παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στις ιδιότητες του τελικού αντικειμένου (μηχανική δυσκαμψία, πορώδες και άλλα).^(65,72) Ως εκτυπώσιμη ύλη μπορεί να θεωρηθεί πάλι ό,τι πολυμερές είναι αναμίξιμο.⁽⁶¹⁾ Οι εφαρμογές του ποικίλουν από δοκιμαστικά λειτουργικά πρωτότυπα, μοτίβα χύτευσης, προϊόντα λεπτομερή με πολύπλοκες γεωμετρίες (κοσμήματα, τέχνη), έως και οδοντιατρικά μοντέλα.⁽⁷⁰⁾ Τέλος, υπάρχει και η δυνατότητα ενσωμάτωσης βιοϋλικών, ζωντανών κυττάρων, και νανοσωματιδίων στην εκτυπώσιμη ρητίνη με σκοπό την εκτύπωση τριδιάστατων πολύπλοκων λειτουργικών μερών.⁽⁷³⁾

2.1.3 Φωτοπολυμερισμός μέσω Απεικόνισης Υγρών Κρυστάλλων (LCD - SLA)

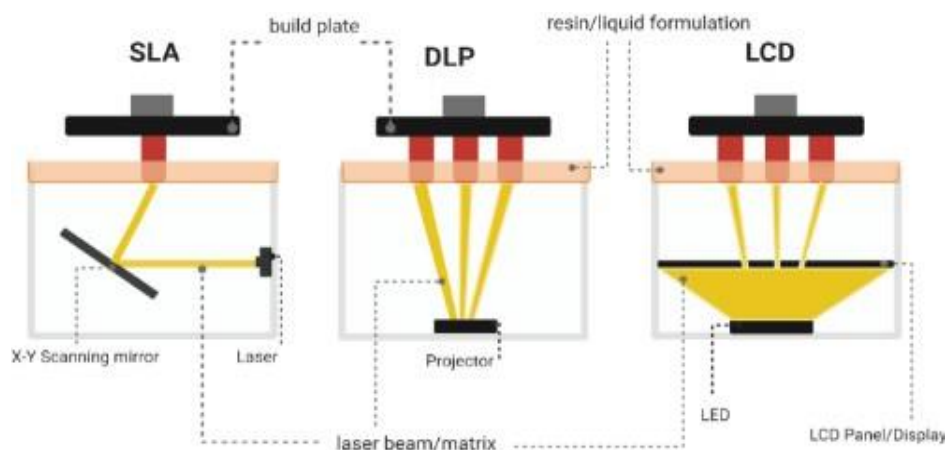
Ο φωτοπολυμερισμός μέσω απεικόνισης υγρών κρυστάλλων, σχήμα 21, είναι το τρίτο είδος συνεχώς αναπτυσσόμενου φωτοπολυμερισμού το οποίο τείνει να αντικαταστήσει τις δύο προαναφερθείς μεθόδους. Είναι παρόμοια με αυτή του DLP, διότι και εδώ προβάλλεται ολόκληρο το επίπεδο του .stl αρχείου κάθε φορά, με την κύρια διαφορά ότι οι LCD εκτυπωτές δεν χρησιμοποιούν διατάξεις με μικροκαθρέφτες, αλλά χρησιμοποιούν διόδους εκπομπής φωτός (Light Emitting Diodes - LEDs) ως την πηγή έκθεσης που περνούν μέσα από την LCD οθόνη για να φτάσουν και να πολυμερίσουν την ρητίνη. Έτσι απλοποιείται η διαδικασία και δεν υπάρχει πια ανάγκη για την χρήση καθρεφτών ή γαλβανόμετρων για την κατεύθυνση του φωτός.⁽⁷⁵⁾



Σχήμα 21. Διάταξη Ροής της Διαδικασίας εκτύπωσης του LCD – SLA⁽⁷⁵⁾

Η ίδια η LED οθόνη δρα ως μάσκα εμφανίζοντας ή μπλοκάροντας τα pixel που χρειάζονται για την δημιουργία του τρέχοντος επιπέδου,⁽⁷⁶⁾ ενώ οι υγροί κρύσταλλοι έχουν την ικανότητα να αλλάζουν την μοριακή τους διάταξη και να επιτρέπουν την διέλευση φωτός στην παρουσία ηλεκτρικού πεδίου.⁽⁷⁷⁾ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ίδια τα pixel να δρουν σαν μικρά παράθυρα που είτε μπλοκάρουν είτε αφήνουν το φως να περάσει.⁽⁷⁸⁾ Όπως και στην μέθοδο του DLP, από τις πιο σημαντικές παραμέτρους εκτύπωσης είναι ο χρόνος έκθεσης, η ποσότητα τροφοδοσίας και το μήκος κύματος στο οποίο γίνεται ο πολυμερισμός,⁽⁷⁹⁾ ενώ και οι μηχανικές ιδιότητες του τελικού εκτυπωμένου αντικειμένου βασίζονται και αυτές στις παραμέτρους εκτύπωσης.⁽⁸⁰⁾

Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι οι LCD εκτυπωτές έχουν την δυνατότητα κατασκευής αντικειμένων με ανάλυση χαρακτηριστικών έως και 150 μm στον οριζόντιο άξονα και 50 μm στον κάθετο άξονα.⁽⁷⁵⁾ Οι κύριες εφαρμογές αντικειμένων που έχουν εκτυπωθεί με LCD εκτύπωση είναι στα πεδία της οδοντιατρικής, των παιχνιδιών, και των κοσμημάτων.⁽⁷⁷⁾ Συγκριτικά με τις άλλες SLA μεθόδους, σχήμα 22, είναι αρκετά πιο φθηνή, είναι πιο απλουστευμένη (χωρίς καθρέφτες ή γαλβανόμετρα), δημιουργεί επίσης αντικείμενα υψηλής ανάλυσης, ενώ είναι πιο γρήγορη από την SLA και εξίσου γρήγορη με την DLP.^(74,77,80,81) Καταφέρνει όμως να είναι ανώτερη και να ξεπερνά την DLP λόγω του φιλτραρίσματος του φωτός που προσφέρουν οι LCD οθόνες και επίσης λόγω της εντελώς κάθετης προβολής του φωτός που αποτρέπει την παραμόρφωση που επιφέρει η πλάγια προβολή που παρέχεται από φακούς στα DLP συστήματα.⁽⁷⁸⁾ Είναι άξιο να σημειωθεί ότι η ανάλυση της LCD-SLA εκτύπωσης συνδέεται άμεσα με την ανάλυση των pixel της οθόνης LCD.⁽⁷⁵⁾



Σχήμα 22. Σύγκριση των μεθόδων SLA, DLP, και LCD.⁽⁷⁹⁾

Από την άλλη μεριά, οι LCD οθόνες έχουν μικρό χρόνο ζωής και χρειάζονται τακτική αλλαγή, ενώ η ένταση του φωτός τους είναι πολύ χαμηλή διότι μόνο το 10% αυτού μπορεί να διεισδύσει στην οθόνη με το υπόλοιπο 90% να απορροφάτε από αυτήν. Επίσης, υπάρχει μερική διαρροή φωτός κατά την διάρκεια των εναλλαγών των ηλεκτρικών πεδίων με αποτέλεσμα την μερική έκθεση των πρώτων επιπέδων της

ρητίνης στον πάτο της δεξαμενής. Αυτό συνεπάγει τον τακτικό καθαρισμό της δεξαμενής ρητίνης.⁽⁷⁷⁾ Άλλα μειονεκτήματα είναι η μη ομοιόμορφη ένταση φωτός της δέσμης ενέργειας και τα μεγάλα επίπεδα θερμότητας που εκλύονται από τις LED οθόνες με αποτέλεσμα την πιθανή υποβάθμιση της ρητίνης άμα δεν υπάρχουν αποτελεσματικά συστήματα ψύξης.^(78,82)

3. Βιοϊατρικές Εφαρμογές των Μεθόδων Τριδιάστατης Εκτύπωσης

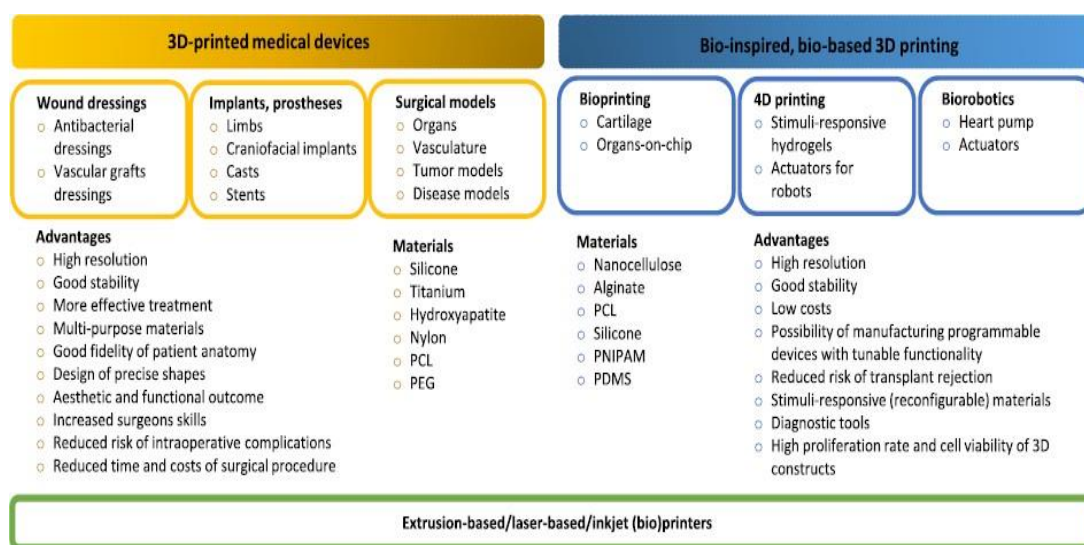
Τα τελευταία χρόνια, και πιο συγκεκριμένα την τελευταία δεκαετία, η χρήση της προσθετικής κατασκευής σε βιοϊατρικές εφαρμογές έχει αρχίσει και μεγαλώνει διαρκώς λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων που προσφέρει αυτή σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους παρασκευής. Τέτοια πλεονεκτήματα είναι η εξατομίκευση και προσωποποίηση ιατρικών και φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, η κατά παραγγελία (on-demand) κατασκευή και παραγωγή, η δυνατότητα κατασκευής πολύπλοκων αντικειμένων με μεγάλη ακρίβεια και το σχετικά μικρό τους κόστος.⁽⁸³⁾ Ακόμα πιο μεγάλο ενδιαφέρον έχει υπάρξει στον κλάδο της φαρμακευτικής και της προσθετικής μετά την έγκριση του πρώτου φαρμάκου που έχει κατασκευαστεί μέσω τριδιάστατης εκτύπωσης, τον Αύγουστο του 2015, από το FDA (Food and Drug Administration).⁽⁸⁴⁾ Δεν είναι τυχαίο άλλωστε ότι μέχρι το ίδιο έτος το FDA είχε εγκρίνει τουλάχιστον 85 ιατρικές συσκευές που είχαν εκτυπωθεί με τριδιάστατο τρόπο.⁽⁸⁵⁾

Η λεγόμενη «εξατομικευμένη ιατρική» βρίσκεται στο απόγειο της έρευνας της λόγω της εκτεταμένης ζήτησης για τεχνολογικές καινοτομίες και προσωποποιημένων αντικειμένων, οι οποίες καταλαμβάνουν ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών από εξατομικευμένα δισκία συγκεκριμένων δοσολογιών έως προσθετικά μέλη.⁽⁸⁶⁾

3.1 Βιοϊατρικές και Φαρμακευτικές Εφαρμογές

Πιο συγκεκριμένα, με μεθόδους τριδιάστατης εκτύπωσης έχουν κατασκευαστεί διάφορα αντικείμενα, κάποια από τα οποία αναφέρονται στο σχήμα 23, μαζί με τις πρώτες ύλες τους και τα πλεονεκτήματα που παρέχουν. Για παράδειγμα, επίδεσμοι πληγών, οι οποίοι διαθέτουν στην σύνθεσή τους αντιμικροβιακά νανοσωματίδια και θρεπτικούς παράγοντες για την επούλωση της πληγής αλλά δεν ενδείκνυνται για βιομηχανικές εφαρμογές⁽⁸⁶⁾ και μικροβελόνες που χρησιμοποιούνται ως διαδερματικά συστήματα παράδοσης φαρμάκων. Αυτές οι μικροβελόνες είναι σε τάξης μεγέθους μικρών ($\mu\text{m} - 10^{-6} \text{ m}$) και εφαρμόζονται στην επιφάνεια της μήτρας των ενεργών μορίων βοηθώντας ουσιαστικά τα μόρια αυτά να τρυπούν και να διεισδύουν τον επιθηλιακό ιστό πιο εύκολα. Πιστεύεται ότι είναι πιο αποτελεσματική μέθοδος παράδοσης φαρμάκων από ότι οι παρόμοιες με αυτή συμβατικές μεθόδους.⁽⁸³⁾

Εξατομικευμένα προσθετικά μέλη και εμφυτεύματα κατασκευάζονται βασιζόμενα σε αρχικές ανατομικές και παθολογικές μετρήσεις, μέσω των οποίων επιτυγχάνονται συγκεκριμένες μηχανικές και φυσικές ιδιότητες (ανάλογα με την περιοχή του σώματος που προορίζονται), καθώς επίσης και χωρικός και χρονικός έλεγχος των βιοδραστικών συστατικών τους.⁽⁸⁶⁾ Λόγου χάρη, υπάρχει ο εξωσκελετικός νάρθηκας *Cortex*, σχεδιασμένος και κατασκευασμένος από τον Jake Evill, ο οποίος ήταν ανθεκτικός, ελαφρύς, αδιάβροχος, και είχε φτιαχτεί από νάιλον,⁽⁸⁷⁾ και τα πρώτα τριδιάστατα εκτυπωμένα αυτιά το 2014.⁽⁸⁸⁾ Στόχος αυτών είναι να επαναφέρουν στον ασθενή φυσιολογική εμφάνιση και κινητικότητα, οι οποίες είχαν χαθεί μετά από κάποιο τραύμα ή ατύχημα. Τα εμφυτεύματα ακολουθούν τις ίδιες αρχές με τα προσθετικά μέλη και βασίζονται σε αξονικές (CT) ή μαγνητικές (MRI) τομογραφίες για την σωστή και ακριβής παρασκευή τους.⁽⁸⁶⁾



Σχήμα 23. Βιοϊατρικές εφαρμογές της τριδιάστατης εκτύπωσης⁽⁸⁶⁾

Συστήματα παράδοσης αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών, τα οποία χρησιμοποιούν εκτυπωτές μεγάλης ακρίβειας για την εκτύπωση νανοσωματιδίων με τα επιθυμητά μεγέθη. Βασικό μειονέκτημα όμως αποτελεί η έλλειψη μεγάλου εύρους διαθέσιμων εκτυπώσιμων υλικών για την συγκεκριμένη εφαρμογή.⁽⁸³⁾ Τέλος, υπάρχουν μοντέλα προσομοίωσης για χειρουργικές και εκπαιδευτικές επεμβάσεις, ομοιώματα, organs-on-chip, βιορομποτικά συστήματα⁽⁸⁶⁾ και στοματικές εξατομικευμένες δοσολογίες (oral dosage forms).

3.2 Συστήματα Εκτύπωσης Βιοϊατρικών Εφαρμογών

3.2.1 Φωτοπολυμερισμός – Στερεολιθογραφία (Stereolithography)

Ίσως από τις σημαντικότερες τεχνικές προσθετικής κατασκευής, αυτή της

στερεολιθογραφίας (SLA), παρουσιάζει λίγες φαρμακευτικές εφαρμογές. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν αναφορές στις οποίες έχουν φτιαχτεί φαρμακευτικά δισκία,⁽⁹¹⁾ υδρογέλες,⁽⁶¹⁾ αλλά και μοντέλα καρκινικών όγκων βασισμένα πάνω σε εικόνες προερχόμενες από ασθενείς.⁽⁹²⁾

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής πέρα από την υψηλή της ακρίβεια, είναι ότι οι φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να ενσωματωθούν μέσα στην εκτυπώσιμη ρητίνη και έτσι να εγκλωβιστούν μέσα στην πολυμερική μήτρα όταν αυτή στερεοποιηθεί κατά την εκτύπωση. Επιπλέον, εκ φύσεως της δεν υπάρχει ανάπτυξη θερμοκρασίας κατά την διάρκεια της εκτύπωσης οπότε είναι ιδανική για ουσίες που είναι ευάλωτες σε υψηλές θερμοκρασίες.⁽⁹¹⁾ Είναι πιο γρήγορη από τις FDM και SLS τεχνικές, ενώ επίσης μας δίνει την δυνατότητα να μετρήσουμε και την αλλαγή της κινητικής απελευθέρωσης των δραστικών όταν αλλάζουν οι γεωμετρικοί παράμετροι.⁽⁹³⁾ Από την άλλη πλευρά, πολύ συχνά οι ρητίνες που επιλέγονται είναι καρκινογόνες και μπορούν να θεωρούνται ως περιβαλλοντολογικός κίνδυνος, ενώ το γεγονός ότι είναι φωτοευαίσθητες τις καθιστά αβέβαιες σε θέματα μακροπρόθεσμης σταθερότητας.⁽⁹⁴⁾

3.2.1.1 Ψηφιακής Επεξεργασίας Φωτός (Digital Light Processing – DLP)

Παρόμοια τεχνική με αυτή της στερεολιθογραφίας με την διαφορά ότι χρησιμοποιεί την σειρά μικροκαθρεφτών DMD για την έκθεση ολόκληρου του επιπέδου, προσδίδοντας εξίσου πολύ μεγάλη ακρίβεια αλλά γρηγορότερους χρόνους εκτύπωσης. Παρότι δεν πρόκειται για διαδεδομένη τεχνική, έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά για την εναπόθεση βιοϋλικών σε ήδη εκτυπωμένα αντικείμενα διότι δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στην βιωσιμότητα και λειτουργία των κυττάρων.⁽⁹⁵⁾ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κατασκευή εύχρηστων βιοϊατρικών συσκευών που βοηθούν διαισθητικά στην διάγνωση, αντιμετώπιση αλλά και στην ιατρική διδασκαλία γενικότερα.⁽⁹⁶⁾

Εν συνεχεία, έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή βιοδιασπώμενων ανθρώπινων εμφυτευμάτων κατασκευασμένα κυρίως από ουσίες όπως κολλαγόνο, αλγινικό, εξωκυτταρική μήτρα (ECM), και κυτταρίνη,⁽⁹⁶⁾ καθώς επίσης και για την κατασκευή μη αποικοδομήσιμων ανθρώπινων εμφυτευμάτων που έχουν φτιαχτεί από κεραμικές πάστες με κύρια συστατικά την αλούμινα (Al_2O_3), την ζirkονία (ZrO_2), και την ντοπαρισμένη με ύττρια ζirkονία λόγω της αντίστασης τους στην φθορά και στις πολύ υψηλές θερμοκρασίες.⁽⁹⁷⁾ Επιπλέον, έχει ερευνηθεί η ανάπτυξη ελαστομερών με βιοδιασπώμενες ιδιότητες για την κατασκευή εξατομικευμένων βιοαπορροφήσιμων στεντ αεραγωγών,⁽⁹⁸⁾ η κατασκευή λειτουργικών συσκευών, καθώς και η

ιστομηχανική σε όργανα όπως η καρδιά, τα οστά, το συκώτι, ο νωτιαίος μυελός, και οι πνεύμονες.⁽⁹⁶⁾

3.2.1.2 Φωτοπολυμερισμός μέσω Απεικόνισης Υγρών Κρυστάλλων (LCD - SLA)

Τα LCD-SLA συστήματα 3D εκτύπωσης, λόγω της ανάπτυξης της τεχνολογίας τους, έχουν αποκτήσει έντονο ενδιαφέρον σε βιομηχανικούς κλάδους όπως αυτός της φαρμακευτικής.⁽⁹⁹⁾ Πιο συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε εφαρμογές ιστομηχανικής για την ανάπτυξη και κατασκευή βιοδιασπώμενων και βιοσυμβατών ελαστομερικών ικριωμάτων από ακρυλική πολυγλυκερόλη (PGSA), η οποία λόγω της ρεολογικής και μηχανικής φύσης της είναι κατάλληλη για στερεολιθογραφική εκτύπωση, ενώ ρυθμίζοντας παραμέτρους όπως ο χρόνος σκλήρυνσης, η πίεση, και η θερμοκρασία επιτυγχάνονται τα επιθυμητά αποτελέσματα.⁽¹⁰⁰⁾ Επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή υδρογελών χιτοζάνης αναμειγμένης με υπερθεικόνάτριο και χλωριούχο ρουθίνιο με σκοπό την δημιουργία μελανιών για εκτύπωση αντικειμένων σε βιοεφαρμογές, όπως καλύμματα πληγών και αναγέννηση ιστών.⁽¹⁰¹⁾

Άλλες εφαρμογές αποτελούν τα επιτυχημένα συστήματα multi-depth microfluidics κατασκευασμένα από πολυμεθυλοσιλοξάνιο με σκοπό τον έλεγχο της μορφολογίας και του μεγέθους σταγονιδίων για βιομηχανικές εφαρμογές⁽⁷⁵⁾ και η μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ συμπιεστικών ιδιοτήτων και παραμέτρων όπως το πάχος του επιπέδου και ο προσανατολισμός της εκτύπωσης σε υλικά μέρη ABS και FPU.⁽¹⁰²⁾ Επιπλέον, έχουν ερευνηθεί και μελετηθεί μέσω της χρήσης των εκτυπωτικών LCD-SLA συστημάτων οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων χρόνου σκλήρυνσης και εκτυπωτικής ανάλυσης για ρητίνες διαφορετικών χρωμάτων⁽¹⁰³⁾. Τέλος έχουν γίνει και επιτυχημένες προσπάθειες για την εκτύπωση και μελέτη συστημάτων ρυθμιζόμενης απελευθέρωσης έχοντας ως δραστική ουσία είτε ιμπουπροφένη,⁽⁷⁹⁾ είτε ασκορβικό οξύ.⁽¹⁰⁴⁾

3.3 Στοματικές Δόσεις Στερεάς Μορφής (Oral Dosage forms)

Αδιαμφισβήτητα οι φαρμακευτικές δόσεις που λαμβάνονται από ασθενείς για διάφορες ασθένειες και παθήσεις είναι από τις πιο σημαντικές προκλήσεις που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι επιστήμονες, καθώς από αυτές συχνά κρίνονται ακόμα και ζωές. Από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα έχουν αλλάξει κατά πολύ και ο τρόπος χορήγησης αλλά και η πολυπλοκότητα αυτών των φαρμακευτικών δόσεων. Για παράδειγμα, στην αρχαιότητα ήταν συχνή η χρήση αλοιφών και ροφημάτων τα οποία είχαν ως βασική τους ύλη τα βότανα, ενώ πλέον οι πιο γνωστές μορφές αυτών των δόσεων είναι τα δισκία/ταμπλέτες που εμπεριέχουν κάποια δραστική ουσία.

Οι αλλαγές που έχουν πραγματοποιηθεί στο πεδίο της φαρμακοβιομηχανίας

οφείλονται κατά κύριο λόγο σε παράγοντες όπως η ανάπτυξη ασθενειών,λώσεων και παθήσεων που χρήζουν διαφορετικής και πιο πολύπλοκης διαχείρισης από τα βότανα και τις αλοιφές, αλλά και οι μεταλλάξεις αυτών. Έτσι, υπήρξε κίνητρο και ανάγκη για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ειδών καταλήγοντας με την πάροδο των χρόνων στις φαρμακευτικές δόσεις που φτιάχνονται μέσω τριδιάστατης εκτύπωσης. Μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης επιτυγχάνονται και καλύπτονται βασικές αρχές για την ανάπτυξη νέων πιο εξελιγμένων δόσεων. Αυτές είναι η αυξημένη πολυπλοκότητα της γεωμετρίας της δόσης (επιτυγχάνεται από τον ψηφιακό έλεγχο της διάταξης της ύλης), η εξατομίκευση των δόσεων με την οποία πλέον μπορούμε να αλλάξουμε μέγεθος, σχήμα και την σύνθεση των δόσεων ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς, και την κατά παραγγελία κατασκευή που θα μπορεί να γίνει οπουδήποτε χωρίς να μεσολαβούν τρίτοι φορείς ή μηχανήματα.⁽⁸⁹⁾

3.3.1 Πολυφαρμακευτική (Polypharmacy)

Πολλοί ασθενείς ταλαιπωρούνται από παθήσεις όπως οι καρδιακές, οι αναπνευστικές, νευρολογικές, από HIV, και καρκίνο κατά τις οποίες οι ιατροί συνιστούν παραπάνω από μία φαρμακευτική δόση (πολλές φορές και παραπάνω από 2-3) που λειτουργούν συνδυαστικά για την καταπολέμηση της πάθησης.⁽⁹⁰⁾ Ο όρος της πολυφαρμακευτικής εξηγεί αυτή ακριβώς την κατάσταση κατά την οποία ο εκάστοτε ασθενής πρέπει να λαμβάνει παραπάνω από μια διαφορετική δόση δραστικής ουσίας για να πετύχει την εξάλειψη της ασθένειας/πάθησης που τον ταλαιπωρεί ή των πολλαπλών ασθενειών/παθήσεων που τον ταλαιπωρούν.⁽⁹³⁾ Άρα, υπήρχε και υπάρχει ακόμα η αυξημένη ανάγκη για την δημιουργία δισκίων πολλαπλών στιβάδων, τα οποία είναι μονά δισκία απαρτιζόμενα από πολλαπλές δραστικές ουσίες, που θα αντικαταστήσουν τον μεγάλο αριθμό ξεχωριστών δισκίων που θα πρέπει να λαμβάνει ο ασθενής.

Η διαρκώς αυξημένη αυτή ανάγκη σε συνδυασμό με την καλύτερη πλέον κατανόηση της φαρμακογονιδιακής και του διαρκώς γηράσκουν πληθυσμού οδηγεί σε αυξημένη απαίτηση βελτιστοποίησης των εξατομικευμένων δισκίων πολλαπλών στιβάδων.⁽¹⁰⁵⁾ Η προσθετική κατασκευή μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης είναι από τους πλέον ανερχόμενους τρόπους υλοποίησης αυτών των δισκίων διότι έχει την δυνατότητα να τα παράγει όντας προσαρμόσιμη σε ένα καταναμημένο μοντέλο κατασκευής.⁽¹⁰⁶⁾ Τέλος, έχει την δυνατότητα θεωρητικά να παράγει ό,τι σχήμα και μέγεθος θέλει, να επιτρέψει διαφορετικούς ρυθμούς απελευθέρωσης και να ξεχωρίσει ουσίες που δεν είναι συμβατές μεταξύ τους.

Το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο δισκίο που έχει εκτυπωθεί τριδιάστατα και είναι εγκεκριμένο από το FDA, το *Spritam*TM, έχει ως δραστική ουσία την λεβετιρακετάμη και αποσυντίθεται άμεσα από την στιγμή που θα εισέρθει στην στοματική κοιλότητα.⁽⁸⁴⁾ Επιπλέον, υπάρχει και το πρώτο τριδιάστατα εκτυπωμένο δισκίο πολλαπλών στιβάδων, το *Polycap*TM, που είναι ο συνδυασμός εντερικά επικαλυμμένης ασπιρίνης, ραμιπρίλης, ατενολόλης, σιμβαστατίνης και

υδροχλωροθειαζίδης και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό κατά πολλών καρδιακών κινδύνων. ⁽¹⁰⁷⁾

Με την ανάπτυξη αυτών των συστημάτων αποφεύγεται το φορτίο χαπιών (pill burden) που δημιουργείται όταν κάποιος ασθενής πρέπει να λαμβάνει πολλές στοματικές δόσεις στερεάς μορφής μέσα στην ημέρα. Η προσθετική κατασκευή δίνει την δυνατότητα εξατομικευμένης παραγωγής δισκίων σύμφωνα με παραμέτρους όπως ο τρόπος ζωής, η ηλικία, οι συννοσηρότητες, το ιστορικό, και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) του ενδιαφερόμενου ασθενή, ⁽⁹⁰⁾ ενώ η δόση της δραστικής ουσίας που θα εμπεριέχεται εντός του δισκίου θα μπορεί να αλλαχθεί βασιζόμενη σε υπολογιστικά μοντέλα που θα έχουν προκύψει από την υπολογισμένη κατανάλωση του υλικού μετά την εκτύπωση. ⁽⁸⁶⁾

3.3.2 Πλεονεκτήματα Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων

Τα οφέλη που προκύπτουν από την εφαρμογή των δισκίων πολλαπλών στιβάδων είναι πολλά. Αρχικά δίνει την δυνατότητα στους ασθενείς να μείνουν πιστοί σε φαρμακευτικές αγωγές είτε είναι μακροπρόθεσμες είτε μη, έχοντας δηλαδή καλύτερα ποσοστά τήρησης αυτής. Οι μακροπρόθεσμες αγωγές τείνουν να είναι βαρετές και ειδικά εάν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός στην ασθένεια/πάθηση και δεν καταλαβαίνει την άμεση επίδραση της αγωγής που του παρέχεται είναι πολύ συχνό το φαινόμενο να παραμελείτε η ημερήσια πρόσληψη της απαραίτητης δοσολογίας. ⁽¹⁰⁸⁾ Έρευνες έχουν δείξει ότι τα κύρια πλεονεκτήματα είναι η άνεση και η ευκολία που προσδίδει η λήψη ενός και μόνο χαπιού σε σχέση με την λήψη πολλαπλών, το μειωμένο κόστος παραγωγής και αγοράς, και μέσω της απλούστευσης που προσδίδει η μία δόση υπάρχει λιγότερη σύγχυση κάνοντας τους ασθενείς να νιώθουν μεγαλύτερη ασφάλεια. ⁽¹⁰⁹⁾ Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει μείωση των παραγόντων κινδύνων που κρύβει η εκάστοτε ασθένεια/πάθηση συμβάλλοντας στην καλύτερη ποιότητα ζωής. ⁽¹⁰⁸⁾

3.3.3 Μειονεκτήματα Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων

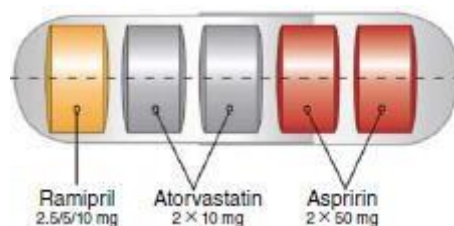
Από τα πιο σημαντικά εμπόδια στην υλοποίηση της ιδέας των τριδιάστατα εκτυπωμένων στοματικών δόσεων στερεάς μορφής είναι η εξαιρετικά πολύπλοκη φύση των φαρμακευτικών συνθέσεων για το δισκίο πολλαπλών στιβάδων. Τα υποψήφια δισκία θα πρέπει να πληρούν μια πληθώρα προϋποθέσεων όπως να είναι αποτελεσματικά, ανεκτικά από τον ανθρώπινο οργανισμό, φυσικοχημικά συμβατά με όλα τα επιμέρους συστατικά του δισκίου, και να έχουν προέλθει από κάποια κατευθυντήρια γραμμή φορέων όπως το FDA ή ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ). ⁽¹⁰⁹⁾ Σημαντικά μειονεκτήματα επίσης θεωρούνται η επίπτωση που μπορεί να έχει η δοσολογία της κάθε δραστικής ξεχωριστά (ο κάθε ασθενής μπορεί να χρήζει διαφορετικής δοσολογίας ανάλογα με τα κιλά ή την κατάσταση την οποία

βρίσκεται),⁽⁹³⁾ η δυσανεξία μιας δραστικής του δισκίου (εάν ο ασθενής έχει δυσανεξία σε μία δραστική τότε θα πρέπει να σταματήσει εντελώς την λήψη του δισκίου), η μαζική χρήση του φαρμάκου (η χρήση του από όλο και περισσότερους ασθενείς θα προκαλέσει θέματα στην παραγωγή του), και η χαμηλή δεκτικότητα των δισκίων πολλαπλών στιβάδων από ιατρούς παγκοσμίως.⁽¹⁰⁸⁾ Ως επιπλέον εμπόδια στην υλοποίηση μιας τόσο περίπλοκης ιδέας σαν αυτή των δισκίων πολλαπλών στιβάδων μπορούν να συνυπολογιστούν οι χρηματοοικονομικές επενδύσεις για έρευνα που θα πρέπει να γίνουν, η πιθανή αβεβαιότητα πρόσβασης στην αγορά σε περίπτωση αποτυχίας, και η πιο σφαιρική μόρφωση γύρω από το συγκεκριμένο αντικείμενο.⁽¹⁰⁹⁾

3.3.4 Διαφορετικά Είδη Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων (Polypills)

Για ένα δισκίο να θεωρηθεί ως δισκίο πολλαπλών στιβάδων θα πρέπει να φέρει τουλάχιστον δύο ή παραπάνω δραστικές ουσίες ή αλλιώς όπως λέγονται Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). Αυτό έχει ως επακόλουθο την ανάγκη για σχεδιασμό πρότυπων πολύπλοκων σχεδίων τα οποία θα μπορέσουν να συγχωνεύσουν όλες τις ξεχωριστές δραστικές ουσίες μέσα σε ένα δισκίο. Η άμεση συνέχεια προϋποθέτει ότι το κάθε ξεχωριστό συστατικό του (δραστικές ουσίες, συνδέτες, πολυμερικές μήτρες, και φωτοεκκινητές στην περίπτωση του φωτοπολυμερισμού) θα είναι φυσικοχημικά συμβατό με όλα τα υπόλοιπα που προαναφέρθηκαν έτσι ώστε να μπορέσουν οι δραστικές να διατηρήσουν τις βιολογικές και κινητικές τους φαρμακευτικές ιδιότητες.⁽¹⁰⁸⁾

Μία τέτοια τεχνική ήταν αυτή που χρησιμοποίησε η Ισπανική φαρμακευτική εταιρεία *Ferrer* η οποία κατασκεύασε το δισκίο πολλαπλών στιβάδων *Fuster-CNIC-Ferrer CV polypill* (με την εμπορική ονομασία *Trinomia®*, *Sincronium®* and *Iltria®*) για την καρδιαγγειακή νόσο με τρεις διαφορετικές δραστικές ουσίες όπως φαίνεται και στο σχήμα 24.

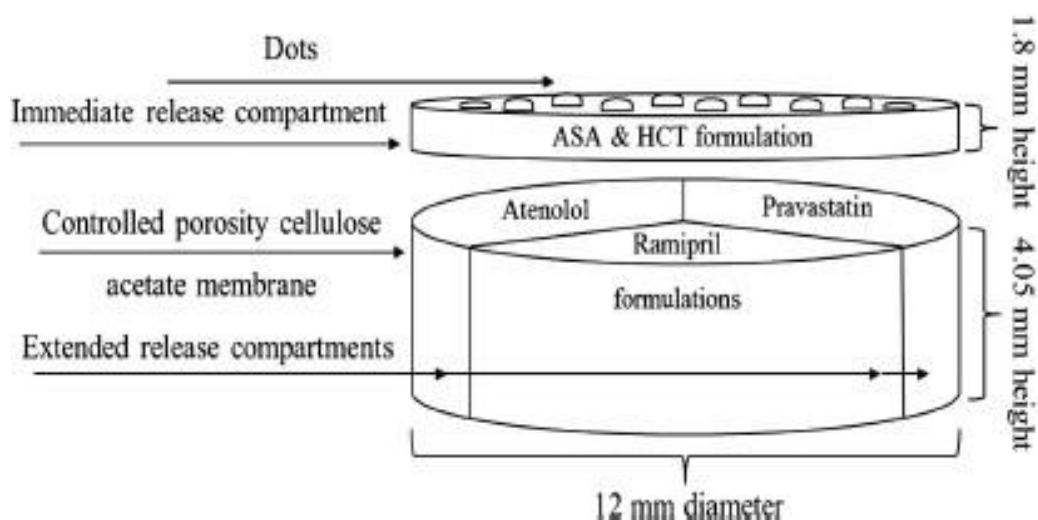


Σχήμα 24. Το δισκίο πολλαπλών στιβάδων της *Fuster-CNIC-Ferrer CV* (*Trinomia®*, *Sincronium®* and *Iltria®*)⁽¹¹⁰⁾

Ουσιαστικά, υπήρξε η συγχώνευση 5 διαφορετικών δισκίων (ραμιπρίλη {2,5/5/10 mg}, ατορβαστατίνη {2x10 mg} και ακετυλοσαλικυλικό οξύ {2x10 mg}) το καθένα μέσα σε διαφορετικό διαμέρισμα εντός της ίδιας κάψουλας.⁽¹¹⁰⁾ Παρ' όλα αυτά, τέτοιες τεχνικές θεωρούνται ως χρονοβόρες, εργασιακά έντονες, ενώ υπάρχει και ρίσκο για την εισαγωγή μόλυνσης εάν δεν είναι σωστός ο ποιοτικός έλεγχος της κάψουλας.⁽⁹⁰⁾

Το 2003 ο N. J. Wald και ο M. R. Law ήταν από τους πρωτοπόρους που υλοποίησαν και δοκίμασαν την ιδέα του δισκίου πολλαπλών στιβάδων δίνοντας του την ονομασία *Polypill*. Έφτιαξαν ένα σύστημα με 6 δραστικές ουσίες οι οποίες αποτελούνταν από μία στατίνη, 3 ουσίες που μειώνουν την υπέρταση, φολικό και ακετυλοσαλικυλικό οξύ με σκοπό να μειώσουν 4 παράγοντες κινδύνου όπως η χοληστερόλη, η λειτουργία των αιμοπεταλίων, η υπέρταση, και η ομοκυστεΐνη.⁽¹¹¹⁾

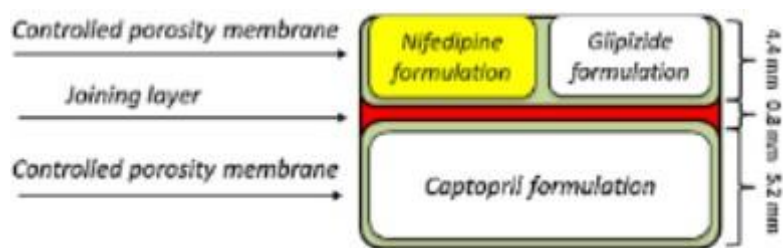
Ο Shaban A. Khaled και η ομάδα του το 2015 ανέπτυξαν ένα δισκίο πολλαπλών στιβάδων για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα 25.



Σχήμα 25. Σχηματικό δομικό διάγραμμα του δισκίου πολλαπλών στιβάδων με τις 5 δραστικές ουσίες (Πραβαστατίνη, Ατενολόλη, Ραμιπριλάτη, Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και Υδροχλωροθειαζίδη) του Shaban A. Khaled και της ομάδας του⁽¹⁰⁶⁾

Ήταν βασισμένο στο *PolycapTM* και αποτελούνταν από 5 δραστικές ουσίες, εκ των οποίων 3 είχαν παρατεταμένη αποδέσμευση (πραβαστατίνη, ατενολόλη, και ραμιπριλάτη) και οι άλλες δύο (ακετυλοσαλικυλικό οξύ και υδροχλωροθειαζίδη) είχαν ταχεία αποδέσμευση. Οι 3 δραστικές παρατεταμένης αποδέσμευσης είχαν χωριστεί η μία από την άλλη μέσω μιας πορώδους μεμβράνης κυτταρίνης, ενώ οι άλλες δύο βρίσκονταν μαζί στο ίδιο διαμέρισμα.⁽¹⁰⁶⁾

Το ίδιο έτος, ο ίδιος ερευνητής με την ομάδα του παρασκεύασε μέσω της εξωθητικής μεθόδου τριδιάστατης εκτύπωσης (extrusion-based 3D printing) ένα δισκίο 3 δραστικών (καπτοπρίλη, νιφεδιπίνη, και γλιπιζίδη) για διαβητικούς ασθενείς που υποφέρουν από υπέρταση, το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα 26.⁽¹¹²⁾



Σχήμα 26. Σχηματικό διάγραμμα του δισκίου πολλαπλών στιβάδων (Καπτοπρίλη, Νιφεδιπίνη, και Γλιπιζίδα) του Shaban A. Khaled και της ομάδας του⁽¹¹²⁾

Το 2019 η Pamela Robles-Martinez μαζί με την ομάδα της κατασκεύασαν ένα δισκίο (σχήμα 27) με 6 διαφορετικές δραστικές ουσίες (παρακεταμόλη, καφεΐνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, χλωραμφαινικόλη, ναπροξένη, και πρεδνιζολόνη). Ο σκοπός αυτού του έργου ήταν η μελέτη της επιρροής που έχουν παράμετροι όπως οι διαφορετικές γεωμετρίες εκτύπωσης και η σύσταση των αρχικών υλικών στις φυσικές ιδιότητες και στους ρυθμούς αποδέσμευσης του δισκίου.⁽⁹³⁾



Σχήμα 27. Σχηματικό διάγραμμα του δισκίου πολλαπλών στιβάδων (Παρακεταμόλη, Καφεΐνη, Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, Χλωραμφαινικόλη, Ναπροξένη, και Πρεδνιζολόνη) της Pamela Robles-Martinez και της ομάδας της⁽⁹³⁾

4. Υλικά

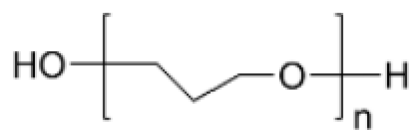
4.1 Σύστημα Πολυμερικής Ρητίνης

Το σύστημα της πολυμερικής ρητίνης που επιλέχθηκε αποτελούνταν από polyethylene glycol 300 (PEG300), polyethylene glycol diacrylate 700 (PEGDA 700), diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide (DPPO).

4.1.1 PEG300

Αρχικά, το PEG300 (polyethylene glycol – πολυαιθυλενογλυκόλη), του οποίου η χημική δομή του φαίνεται στο σχήμα 29, είναι μία ουδέτερο μονομερές αποτελούμενο από πολυαιθέρα, προέρχεται από το πετρέλαιο, το μοριακό του βάρος είναι 300 g/mol, είναι βιοσυμβατό, και διαλυτό στο νερό. Είναι εγκεκριμένο από το

FDA και έχει πολλές εφαρμογές με κύριες αυτές σε φαγητά, καλλυντικά, και φαρμακευτικά είδη.⁽¹¹⁷⁾ Κυρίως λόγω της μη τοξικότητας του και της ικανότητας του να δρα ως φορέας φαρμάκων, το PEG είναι πολύ διαδεδομένο στις φαρμακευτικές εφαρμογές, έχει την μικρότερη απορρόφηση κυττάρων ή πρωτεϊνών από κάθε άλλο γνωστό πολυμερές,⁽¹¹⁸⁾ και επειδή δρα και ως διαλυτοποιητικός παράγοντας. Θεωρείται πως η εισαγωγική του σε οποιοδήποτε σύστημα απελευθέρωσης φαρμάκων επηρεάζει και τον ρυθμό αποδέσμευσης της εκάστοτε δραστικής ουσίας.⁽⁹³⁾



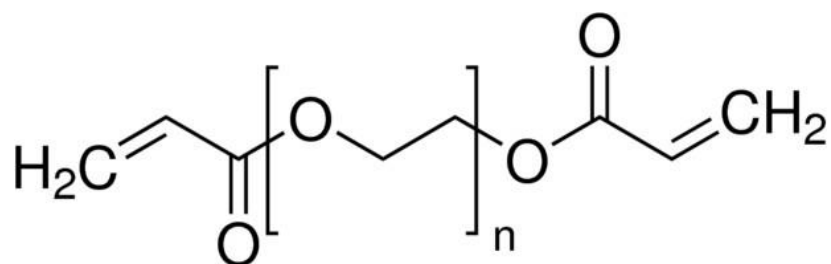
Σχήμα 29. Χημική δομή του μορίου PEG⁽¹¹⁷⁾

Ο όρος «PEGylation» χρησιμοποιείται για να εκφράσει τον ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ ενός μορίου PEG με ένα μόριο φαρμακευτικής ουσίας. Αυτός ο δεσμός έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία του προφαρμάκου. Το προφάρμακο είναι ένα αδρανές βιολογικό παράγωγο του αρχικού φαρμάκου το οποίο εντός του σώματος χρήζει ενζυματικής ενεργοποίησης έτσι ώστε να απελευθερώσει την δραστική ουσία.⁽¹¹⁹⁾ Το συνδετικό μόριο και η φύση αυτού είναι οι καθοριστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η οποία επιτυγχάνεται στον βέλτιστο βαθμό όταν βασιστεί είτε σε ενζυματική φαρμακοκινητική είτε στο pH του μέρους του σώματος για το οποίο προορίζεται.⁽¹¹⁸⁾

Το «PEGylation» των φαρμάκων έχει αρκετά πλεονεκτήματα όπως η μειωμένη ανοσολογική απόκριση κατά της δραστικής ουσίας, ο αυξημένος χρόνος κυκλοφορίας αυτής στο πλάσμα, το αυξημένο half-life των φαρμάκων,⁽¹¹⁹⁾ και προσδίδει στο προφάρμακο μεγαλύτερη διαλυτότητα στο νερό από αυτή που θα είχε το αρχικό φάρμακο εξηγώντας έτσι την δυνατότητα του προφαρμάκου για καλύτερη διανομή της δραστικής ουσίας στον οργανισμό.⁽¹¹⁸⁾ Τέλος, εξαλείφεται από τον οργανισμό είτε μέσω των νεφρών ή των κοπράνων⁽¹¹⁹⁾, ενώ το μήκος της αλυσίδας του PEG έχει επιπτώσεις και στις μηχανικές ιδιότητες της ρητίνης/υδρογέλης.⁽⁵⁷⁾

4.1.2 PEGDA

Το δεύτερο συστατικό της ρητίνης είναι το PEGDA (polyethylene glycol diacrylate – διακρυλική πολυαιθυλενογλυκόλη), ένα παράγωγο του PEG αλλά με δύο ακρυλικές ομάδες ενσωματωμένες στο μόριο του, το οποίο απεικονίζεται στο σχήμα 30. Η διακρυλική πολυαιθυλενογλυκόλη είναι ένα συνθετικό, βιοσυμβατό, υδρόφιλο, και μη νοσογόνο πολυμερές, που έχει την δυνατότητα επίσης να ενσωματώνει χημικά επάνω του διάφορα μόρια, κρίνοντας το κατάλληλο για φαρμακευτικές εφαρμογές όπως αυτής της διανομής φαρμακευτικών ουσιών.⁽¹²⁰⁾ Άλλες εφαρμογές σχετικές με τον βιοϊατρικό τομέα συμπεριλαμβάνουν την παρασκευή ρητινών και υδρογελών αλλά και την κατασκευή συσκευών microfluidics.⁽¹²¹⁾



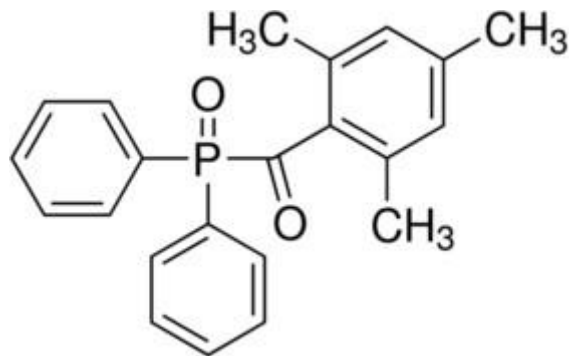
Σχήμα 30. Χημική δομή του μορίου PEGDA⁽¹²²⁾

Έχει την δυνατότητα να πολυμεριστεί και να δημιουργήσει σταυροδεσμούς (cross-linking) στην παρουσία κάποιου φωτοεκκινητή,⁽¹²³⁾ ενώ μπορεί να συντεθεί σε διαφορετικά μοριακά βάρη. Διαφοροποιώντας το μοριακό βάρος αυτής της ουσίας, διαφοροποιείται ανάλογα και η πυκνότητα των σταυροδεσμών και εν τέλει οι ιδιότητες των τελικών προϊόντων (πορώδες, σκληρότητα, ευθραυστότητα, swelling κτλ.).⁽⁶⁸⁾

Η βιολογική του ουδετερότητα το καθιστά ιδανικό για την παρασκευή υδρογελών με σκοπό την έρευνα παραγόντων που επηρεάζουν βασικές κυτταρικές λειτουργίες και των μηχανικών ιδιοτήτων αυτών.⁽¹²⁴⁾ Οι υδρογέλες που έχουν ως κύριο συστατικό το PEGDA έχουν κατά κύριο λόγο υψηλή περιεκτικότητα σε νερό, εμφανίζουν ελαστική συμπεριφορά, απαιτούν χαμηλή ενέργεια, και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν και ως ικρίωματα για εφαρμογές ιστομηχανικής.⁽¹²⁰⁾ Τέλος, χάρη στην παρουσία του σε αυτά τα συστήματα δίνεται η δυνατότητα του λιθογραφικού σχεδιασμού των επιθυμητών βιομηχανικών, βιοχημικών και αρχιτεκτονικών χαρακτηριστικών των υδρογελών που χρήζουν εξέτασης.⁽¹²⁵⁾

4.1.3 DPPO

Το τρίτο συστατικό της φωτοπολυμερικής ρητίνης, και ίσως το πιο σημαντικό, είναι αυτό του φωτοεκκινητή, ο οποίος μετατρέπει την φωτολυτική ενέργεια που εισέρχεται στο σύστημα σε μέρη που αντιδρούν μεταξύ τους δημιουργώντας σταυροδεσμούς ξεκινώντας έτσι τον πολυμερισμό.⁽⁵⁷⁾ Στην ερευνητική αυτή εργασία χρησιμοποιήθηκε ως φωτοεκκινητής το διφαινύλο (2,4,6-τριμεθυλοβενζοΐλο) φωσφινόξείδιο (TPO/DPPO - Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide), που απεικονίζεται στο σχήμα 31, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια της μονοακυλοφωσφίνης και χρησιμοποιείται συχνά σε μείγματα πολυμερικών μητρών για την σταθεροποίηση του χρώματος της ρητίνης αλλά και λόγω της επιτυχημένης σκλήρυνσης που προσδίδει.⁽¹²⁶⁾ Έχει διαφανές χρώμα το οποίο το καθιστά ιδανικό, συγκριτικά με άλλους αντίστοιχους μη διαφανείς φωτοεκκινητές, για χρήσεις όπου η οπτική διαπερατότητα και οι υψηλές μηχανικές αντοχές είναι απαραίτητες.⁽¹²⁷⁾

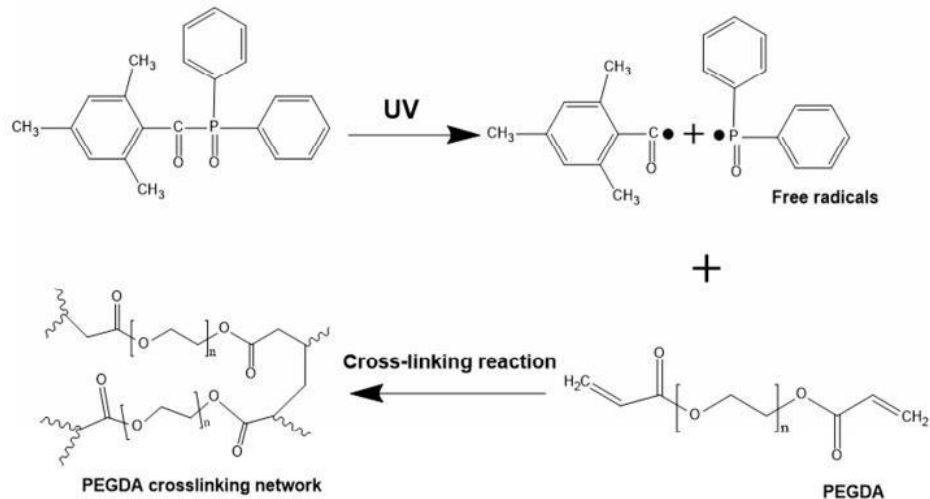


Σχήμα 31. Χημική δομή του μορίου DPPO⁽¹²⁶⁾

Ο κύριος λόγος επιλογής αυτής της ουσίας είναι διότι προάγει και ευνοεί τον πολυμερισμό με ελεύθερα ριζικά, δηλαδή τον μηχανισμό που χρησιμοποιεί και το PEGDA όντως ακρυλική ουσία. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας που πολυμερισμού το DPPO αποσυντίθεται παρουσία του υπεριώδους φωτός και δημιουργεί ελεύθερα ριζικά, τα οποία δρουν ως συνδετικοί κρίκοι για τον ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ του σταυροδέτη και των μονομερών.⁽¹²⁸⁾

Είναι φωτοεκκινητής Τύπου Norrish 1 ή όπως λέγεται αλλιώς άλφα- ανοίγματος, το οποίο σημαίνει ότι ανοίγει/χωρίζεται στην μέση όταν εκτεθεί στο κατάλληλο φως δημιουργώντας έτσι δύο ελεύθερα ριζικά για την εκκίνηση του πολυμερισμού.⁽¹²⁹⁾ Εκκινητές όπως τα ακυλοφωσφινικά οξείδια έχουν καλύτερη εφαρμογή σε συστήματα εκτύπωσης που διαθέτουν πηγή ενέργειας κοντά στα 400 nm, όπως αυτά των DLP και SLA. Αυτό συμβαίνει λόγω του ατόμου φωσφόρου που υπάρχει κοντά στον καρβονυλικό δεσμό, ο οποίος καταφέρνει και μειώνει την ενέργεια του συστήματος στην π^* κατάσταση, μετατοπίζοντας έτσι την $n \rightarrow \pi^*$ μετάβαση κοντά στα 400 nm.⁽⁵⁷⁾

Όπως είχε αναφερθεί και στο 2.7 υποκεφάλαιο, το PEGDA είναι μια ακρυλική ρητίνη, η οποία χρησιμοποιεί τον μηχανισμό πολυμερισμού των ελεύθερων ριζικών, για αυτό και είναι συμβατή ουσία με το DPPO. Στο σχήμα 32 παρουσιάζεται η διαδικασία δημιουργίας σταυροδεσμών μεταξύ DPPO-PEGDA και αποτελείται από δύο βήματα: α) η έκθεση της ουσίας σε μια πηγή ενέργειας που χωρίζει στα δύο το DPPO δημιουργώντας τα ελεύθερα ριζικά, και β) την αντίδραση των ριζικών με τα μόρια του μονομερούς ανοίγοντας των $C = C$ δεσμό στο PEGDA. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αντίδραση μεταξύ των δραστικών μονομερών στην δημιουργία μακρομορίων.⁽¹³⁰⁾ Ως επί των πλείστων, για να επιτευχθούν για υψηλά ποσοστά μετατροπής του $C = C$ δεσμού χρειάζονται και υψηλές συγκεντρώσεις φωτοεκκινητή.⁽¹³¹⁾



Σχήμα 32. Μηχανισμός αντίδρασης μεταξύ DPPO και PEGDA⁽¹³⁰⁾

Κατά την επιλογή φωτοεκκινητή σημαντικά κριτήρια είναι η διαλυτότητα του στο νερό, η βιοσυμβατότητα, η κυτταροτοξικότητα και η σταθερότητα αυτού,⁽¹³²⁾ ενώ πολύ σημαντικός παράγοντας για τις τελικές μηχανικές ιδιότητες του αντικειμένου αποτελεί η συγκέντρωση του φωτοεκκινητή στο μείγμα. Αυτό συμβαίνει γιατί διαφορετικές συγκεντρώσεις αποδίδουν διαφορετική πυκνότητα σταυροδεσμών, οι οποίοι είναι άμεσα συνδεδεμένοι με τις τελικές μηχανικές ιδιότητες του εκτυπωμένου αντικειμένου.⁽¹³³⁾

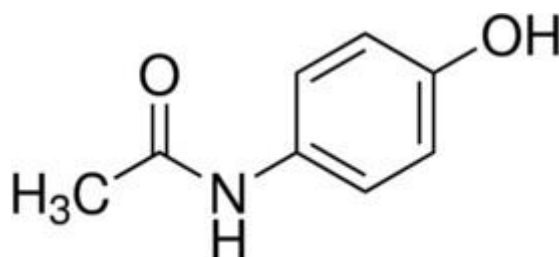
Για τον εντοπισμό και την διάγνωση της τοξικότητας του DPPO έχουν γίνει διάφορες κλινικές μελέτες κυρίως σε ζώα (hamster, κουνέλια, και ποντίκια) οι οποίες έχουν δείξει ότι αυτή η ουσία είναι μη γεννοτοξική, δεν προκαλεί μεταλλάξεις, και δεν απορροφάτε ή διεισδύει στον ανθρώπινο επιθηλιακό ιστό. Όμως, μπορεί να είναι ελαφρώς ερεθιστική για το δέρμα, σε μεγάλες ποσότητες δια στόματος είναι τοξική,⁽¹²⁹⁾ και πιο σημαντικά έχει χαρακτηριστεί ως κατηγορία 2 (αποδεικτικά στοιχεία υπάρχουν κυρίως από έρευνες σε ζωικούς οργανισμούς ή/και περιορισμένα στοιχεία από έρευνες σε ανθρώπινους οργανισμούς) για αναπαραγωγική τοξικότητα από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Κανονισμού Λειτουργίας (European Commission Regulation - EC).⁽¹²⁸⁾

4.2 Δραστικές Ουσίες (APIs)

4.2.1 Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη, ή όπως αλλιώς ονομάζεται 4-ακεταμινοφαίνη, είναι μια από τις πλέον γνωστές και διαδεδομένες δραστικές ουσίες που χορηγείτε «over the counter», δηλαδή χωρίς συνταγή. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 33, η παρακεταμόλη είναι ένα αρωματικό ακρυλικό αμίδιο με μοριακό βάρος 151,163 g/mol,⁽¹³⁴⁾ είναι η

πιο γνωστή εναλλακτική της ασπιρίνης (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), και θεωρείται ως βασικό ενεργό συστατικό πολλών αναλγητικών και φαρμάκων για το κρυολόγημα και τη γρίπη.⁽¹³⁵⁾ Αν και η πρώτη της κλινική χρήση έγινε το 1893 από τον Von Mering, η παρακεταμόλη δεν έγινε εμπορικά διαθέσιμη μέχρι το 1950 και 1956 στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Αυστραλία αντίστοιχα. Παρ' όλο που υπήρξε μια έντονη ανησυχία κατά τις δεκαετίες του 1960 και 1970 σχετικά με την τοξικότητα διαφόρων αναλγητικών ουσιών, η παρακεταμόλη λόγω του ασφαλούς προφίλ που έχει στις συνιστάμενες δόσεις συνεχίστηκε να χρησιμοποιείται κανονικά.⁽¹³⁷⁾



Σχήμα 33. Χημική δομή του μορίου Παρακεταμόλης ⁽¹³⁴⁾

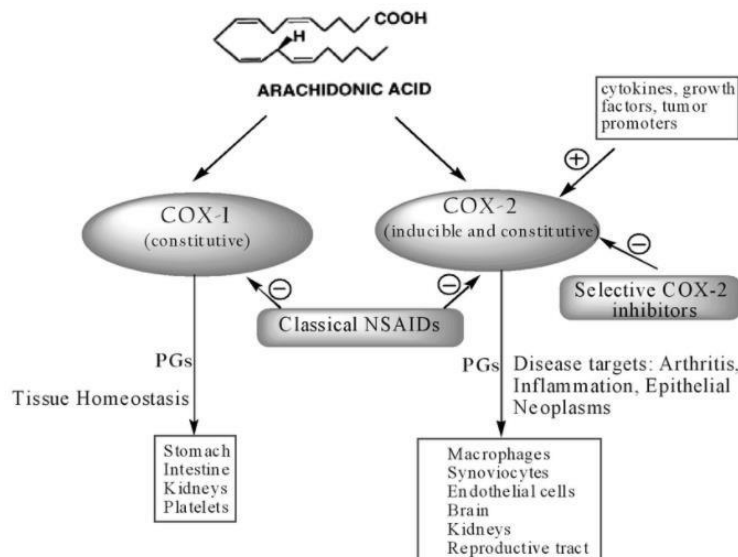
Σε αντίθεση με άλλα αναλγητικά όπως είναι η ιμπουπροφένη και η ασπιρίνη, η παρακεταμόλη δεν παρουσιάζει αντιφλεγμονώδης ιδιότητες με αποτέλεσμα να μην συγκαταλέγεται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). Έχει βρεθεί ότι δεν επηρεάζει αρνητικά την πήξη του αίματος, το στομάχι, τους αρτηριακούς πόρους του εμβρύου στις εγκύους, και τα νεφρά, ενώ επίσης δεν προκαλεί αλλαγή διάθεσης όπως κάνουν τα οπιοειδή αναλγητικά.⁽¹³⁵⁾

Έχει ερευνηθεί και διαπιστωθεί επιστημονικά ότι έχει αρκετές θεραπευτικές ιδιότητες με κύριες την αντιπυρετική και την αναλγητική, ενώ οι αντιρρευματικές και αντιφλεγμονώδης δράσεις της θεωρούνται σχεδόν αμελητέες. Τα μη οπιοειδή φάρμακα όπως η παρακεταμόλη, η ασπιρίνη και άλλοι COX-1, COX-2 (ειδικοί και μη) αναστολείς είναι ανάμεσα στα πιο ευρέως χρησιμοποιημένα φάρμακα. Χαρακτηριστικό ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2004 μόνο δαπανήθηκαν πάνω από 2,5 εκατομμύρια δολάρια σε «over-the-counter» μη οπιοειδή αναλγητικά, με την παρακεταμόλη να είναι ανάμεσα σε αυτά που πουλήθηκαν περισσότερο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνη της σαν δραστική ουσία, είτε σε συνδυασμό με άλλες για πυρετό, άλγη, πονοκεφάλους, ημικρανίες, νευραλγίες, πονόδοντους, πονόλαιμους, δυσμηνόρροιας, ωταλγίες, πόνους στην μέση και στον λαιμό, οσφυαλγίες, καύσης στομάχου, μυϊκά άλγη, και για ανακούφιση του πόνου κατά την διάρκεια της εμμηνόρροιας.^(137,138)

Αν και η παρακεταμόλη είναι εμπορικά διαθέσιμη εδώ και πάνω από μισό αιώνα και είναι ένα από τις πιο δημοφιλείς φάρμακα παγκοσμίως, ο ακριβής μηχανισμός αντίδρασης της δεν έχει βρεθεί, παρά μόνο υπάρχουν διάφορες τεκμηριωμένες θεωρίες για το πώς αυτή η ουσία δρα. Παρόλα αυτά έχει κατηγοριοποιηθεί ως επιλεκτικός COX-2 αναστολέας λόγω του οποίου κιάλας της αποδίδονται οι αναλγητικές και αντιπυρετικές της ιδιότητες σε συνδυασμό με

μηδενική τοξική της επίπτωση στον γαστρεντερικό σωλήνα και την μικρή της τάση να προκαλεί άσθμα σε ασθενείς στους οποίους προξενεί άσθμα και η ασπιρίνη.⁽¹³⁹⁾

Όταν ανακαλύφθηκε ότι τα Μ.Σ.Α.Φ. (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα) οφείλουν τις ιδιότητες τους στην αναστολή της συνθετάσης ενδοϋπεροξειδίου της προσταγλανδίνης ή αλλιώς όπως λέγεται κυκλοοξυγενάση (COX) τότε έγινε προσπάθεια να αποδειχθεί ότι και η παρακεταμόλη δρα ανασταλτικά ως προς την COX. Πράγματι αποδείχθηκε ότι οι αντιπυρετικές ιδιότητες της δραστικής αυτής οφείλονται στο γεγονός ότι αναστέλλει την COX στον εγκέφαλο.⁽¹³⁷⁾ Υπάρχουν τουλάχιστον 2 COX ισοένζυμα (COX-1 και COX-2, σχήμα 34) τα οποία καταλύουν το αραχιδονικό οξύ για να παράγουν την προσταγλανδίνη H₂ η οποία με την σειρά μετατρέπεται σε άλλα ένζυμα. Οι προσταγλανδίνες γενικά θεωρούνται ως μεσολαβητές που επηρεάζουν σχεδόν όλες τις παθολογικές και φυσιολογικές διεργασίες στο σώμα, ενώ είναι επίσης υπεύθυνες για φλεγμονές, πυρετό, και πόνο.⁽¹⁴⁰⁾ Για αυτό και είναι σημαντική η αναστολή των ενζύμων COX-1 και COX-2, ενώ υπάρχουν και αναφορές που προτείνουν μηχανισμούς δράσης βασιζόμενες σε ένα τρίτο ισοένζυμο κυκλοοξυγενάσης, το COX-3.⁽¹⁴¹⁾



Σχήμα 34. Διάγραμμα παρουσίασης των δράσεων των κυκλοοξυγενάσεων⁽¹⁴²⁾

Λίγο αργότερα αποδείχθηκε ότι η παρακεταμόλη είναι ικανή να αναστέλλει την COX αρκεί η περιβάλλον συγκέντρωση των υπεροξειδίων να είναι χαμηλή. Αυτό μπορεί κιόλας να εξηγήσει τον λόγο που η παρακεταμόλη έχει σχεδόν μηδενική δράση σε σημεία φλεγμονής, όπου η συγκέντρωση των υπεροξειδίων είναι πολύ υψηλή, ενώ έχει πολύ υψηλή δράση στον εγκέφαλο, όπου η συγκέντρωση των υπεροξειδίων είναι πολύ χαμηλή.⁽¹³⁹⁾ Άλλες θεωρίες προτείνουν ότι η παρακεταμόλη δεν έχει έλξη για τις τοποθεσίες δράσης της COX, αλλά αντ' αυτού καταφέρνει να μπλοκάρει και να εξουδετερώνει την δράση της μετατρέποντας την ενεργή οξειδωμένη μορφή της COX στην ανενεργή μορφή της.⁽¹⁴³⁾

Προσφάτως όμως, χρησιμοποιώντας διαφορετικές από τις συμβατικές

τεχνικές, οι ομάδες των Zygmunt και Bertolini ανακάλυψαν νέους μηχανισμούς δράσης της παρακεταμόλης. Αρχικά ο Zygmunt και η ομάδα του παρατήρησαν την δομική ομοιότητα μεταξύ του λιπαρού οξέος αμιδίου N-αραχιδοנוύλοφαινολαμίνη (AM404), ενός βιοενεργού μορίου που ανήκει στην κατηγορία των N-ακυλαμινών που έχει τις ίδιες θεραπευτικές ιδιότητες με τα κανναβινοειδή, και της παρακεταμόλης. Μάλιστα το AM404 είναι και αναστολέας της κυτταρικής πρόσληψης αναναμίδης, η οποία οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενδογενών κανναβινοειδών τα οποία με την σειρά τους εμπλέκονται στις σπονδυλικές οδούς του πόνου.⁽¹⁴⁴⁾ Εν τέλει κατάφεραν να αποδείξουν ότι μέσω της απακετυλίωσης της στην πρωτοταγή της αμίνη (π-αμινοφαινόλη), η παρακεταμόλη δημιουργεί σύζευξη με το αραχιδονικό οξύ και παράγει το AM404, με την βοήθεια του ενζύμου λιπαρού οξέος υδρολάσης αμιδίου (FAAH – Fatty Acid Amide Hydrolase).⁽¹⁴⁵⁾ Από την άλλη πλευρά, ο Bertolini και η ομάδα του είχαν μείνει έκπληκτοι με τις ομοιότητες μεταξύ των θεραπευτικών ιδιοτήτων της παρακεταμόλης και των κανναβινοειδών. Έτσι, μετά από μια σειρά πειραμάτων σε αρουραίους, κατάφεραν να δείξουν ότι η αναλγητική δράση της παρακεταμόλης εμποδίζεται εξ' ολοκλήρου όταν υπάρξει προεπεξεργασία κάποιου ανταγωνιστή υποδοχέα (είτε SR141716A ή AM281) σε τόση ποσότητα όση είναι αρκετή να εμποδίσει την αναλγητική δράση του επιλεκτικού CB1 υποδοχέα (HU210).⁽¹⁴⁶⁾

Το 1966 ανακαλύφθηκε ότι υπάρχει η δυνατότητα θανατηφόρας υπατικής βλάβης μετά από λήψη υπερβολικής δόσης παρακεταμόλης, γεγονός που κλόνησε το υποδειγματικό προφίλ ασφάλειας της. Αργότερα όμως ανακαλύφθηκε ότι η άμεση θεραπευτική αγωγή με N-ακετυλοκυστεΐνη (N-acetylcysteine) οδηγεί στην αποφυγή της θανατηφόρας αυτής επίπτωσης.⁽¹³⁷⁾

Αν και ο κάθε οργανισμός ενδέχεται να έχει τα δικά του όρια και ανοχή στην παρακεταμόλη, τα 7,5 g σε ενήλικες και τα 150 mg/kg στα παιδιά θεωρούνται ως οι μικρότερες ποσότητες που μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα στον ανθρώπινο οργανισμό. Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο συκώτι, με κύριους μεταβολίτες να είναι θειικά ή γλυκουρονίδη συζυγή. Περίπου 90% των μορίων της δραστικής υφίστανται θειική (20-46%) ή γλυκουρονίδη (40-67%) σύζευξη έτσι ώστε να σχηματίσουν αδρανείς και μη επιβλαβείς μεταβολίτες που εξέρχονται από το σώμα μέσω των ούρων.⁽¹³⁷⁾ Το υπόλοιπο περίπου 10% μετατρέπεται σε έναν υψηλά αντιδραστικό αλκυλιωτικό μεταβολίτη ο οποίος εξουδετερώνεται μόνο από τα αποθέματα γλουταθειόνης στον οργανισμό. Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης ο οργανισμός δεν έχει τα απαραίτητα αυτά αποθέματα για να εξουδετερώσει τον αλκυλιωτικό μεταβολίτη και επομένως δημιουργείται υπατική νέκρωση. Τα αποθέματα αυτά αναπληρώνονται με την χρήση ακετυλοκυστεΐνης που αναφέρθηκε και νωρίτερα.⁽¹⁴⁷⁾ Επιπλέον, είναι πιθανό να υπάρξουν αλληλεπιδράσεις εάν η παρακεταμόλη καταναλωθεί συνδυαστικά με: βαρβιτουρικά, αντιχολινεστεράσες, αλκοόλ, αλκοόλ, κουμαρινικά αντιπηκτικά, αντιεπιληπτικά ή στεροειδικά αντισυλληπτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), ιντερφερόνες, χλωραμφικενόλη, χολεστυραμίνη, λαμοτριγίνη, μετοκλοπραμίδα, δομπεριδόνη, φαινοβαρβιτάλη, προβεσενίδη, ενώ αντενδείκνυται η κατανάλωση της στην

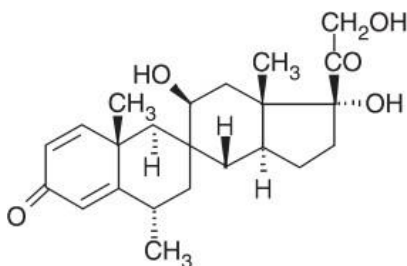
περίπτωση ανεπάρκειας του ενζύμου G6PD. ⁽¹³⁸⁾

Τέλος, υπάρχει και το ενδεχόμενο υπερευαισθησίας στην δραστική αυτή ουσία. Ενώ το ποσοστό των ανθρώπων που έχουν υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη είναι εξαιρετικά μικρό, σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να αγνοηθεί καθώς μπορεί να προξενήσει αναφυλακτικό σοκ και άλλα συμπτώματα. Γενικευμένα δεδομένα δεν υπάρχουν, αλλά οι περιπτώσεις αλλεργίας σε αυτή την δραστική ουσία και αυξάνονται σε σχέση με προηγούμενα χρόνια, ενώ ο μηχανισμός που οδηγεί στην υπερευαισθησία δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. ⁽¹⁴⁸⁾

Θεωρητικά, δυσμενής αντιδράσεις στην παρακεταμόλη θα πρέπει να έχουν κυρίως όσοι είναι δυσανεκτικοί στα Μ.Σ.Α.Φ., ενώ εάν κάποιος είναι αλλεργικός στην παρακεταμόλη τότε είναι πιθανό να παρουσιάζει αλλεργικά συμπτώματα και στην ασπιρίνη. ⁽¹⁴⁸⁾ Σύμφωνα με άλλες έρευνες είναι πιθανόν να υπάρχουν και άλλα είδη μηχανισμών που να οδηγούν στην υπερευαισθησία, όπως είναι αυτά στα οποία μεσολαβεί κάποιο αντίσωμα ορού ανοσοσφαιρίνης E (IgE). ^(149,150) Κάποια από τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμό, κατάρρευση, ρινοεπιπεφυκίτιδα, δύσπνοια, βήχα, πόνο στην κοιλιακή χώρα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και αναφυλαξία, ενώ η σοβαρότητα των συμπτωμάτων είναι υποκειμενική για τον κάθε ασθενή. ^(148,151) Υπάρχουν διάφορα τεστ που μπορούν να γίνουν για την διάγνωση της υπερευαισθησίας στην παρακεταμόλη όπως επιφανειακά δερματικά και διαδερμικά τεστ (αν και αυτά έχουν περιορισμένη αξιοπιστία για μόρια μικρού μοριακού βάρους όπως η παρακεταμόλη), στοματικές προκλήσεις είτε μίας είτε πολλαπλών φορών, και αλλεργικά τεστ ανοσοσφαιρίνης E (IgE). ⁽¹⁴⁸⁾ Ένας από τους πιο σύνηθες τρόπους αντιμετώπισης της υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας σε οποιαδήποτε δραστική ουσία είναι μέσω κορτικοστεροειδών φαρμάκων, όπως η μεθυλοπρενδίζολόνη.

4.2.2 Μεθυλοπρενδίζολόνη

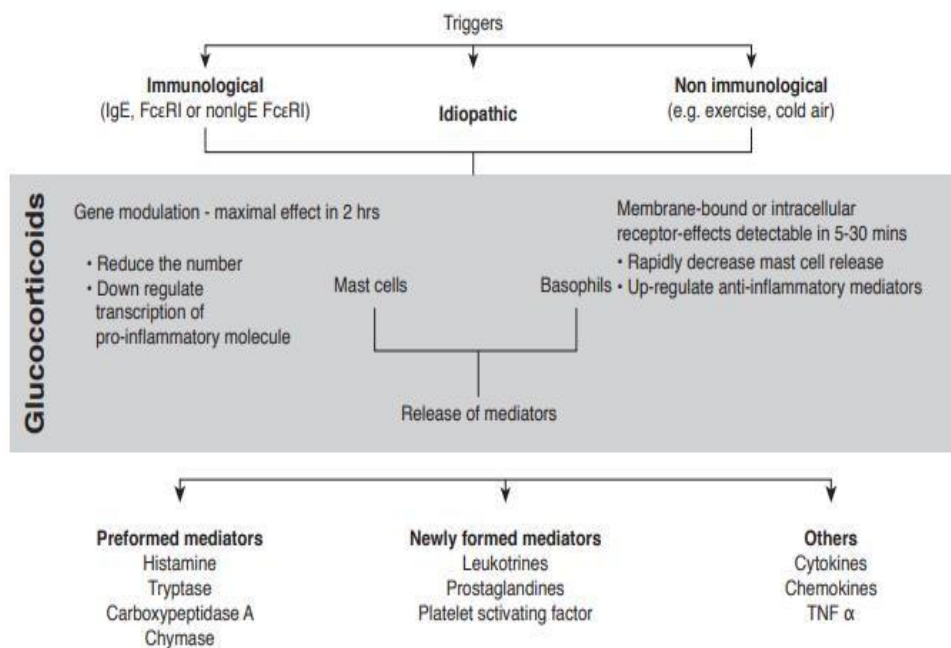
Η μεθυλοπρενδίζολόνη, σχήμα 35, είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές (χημική τροποποίηση του φυσικού γλυκοκορτικοστεροειδούς υδροκορτιζόνης) που έχει υψηλή στοματική βιοδιαθεσιμότητα, είναι ευρέως κατανεμημένο στους ιστούς του σώματος, και είναι ικανό να διασχίσει το φράγμα μεταξύ εγκεφάλου και αίματος. ⁽¹⁵²⁾ Αρχικά αυτή η δραστική ουσία (μοριακό βάρος 374,471 g/mol, Εικόνα 35) αναπτύχθηκε για τις μειωμένες ορυκτοκορτικοειδείς και αυξημένες αντιφλεγμονώδεις τις ιδιότητες σε σχέση με την πρωτότυπη γλυκοκορτικοειδής κορτιζόλη υδροκορτιζόνη. Η μεθυλοπρενδίζολόνη είναι 4 φορές πιο ισχυρή από την υδροκορτιζόνη ως προς τις αντιφλεγμονώδεις της ιδιότητες και 0,8 φορές λιγότερο ισχυρή ως προς την ορυκτοκορτικοειδής της δράση. ⁽¹⁵³⁾



Σχήμα 35. Χημική δομή του μορίου Μεθυλοπρενδίζολόνης ⁽¹⁵²⁾

Έχει διάφορα οφέλη όπως η αποκατάσταση της διαταραχής του φράγματος αίματος και η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ κυρίως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις υποτροπιασμών.⁽¹⁵²⁾ Άλλες δράσεις της δραστικής αυτής ουσίας είναι η λιπόλυση και η διέγερση του καταβολισμού πρωτεϊνών για την παραγωγή γλυκόζης που αυξάνει την αντοχή κατά του άγχους και η αύξηση των επιπέδων των ερυθροκυττάρων, των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, των ερυθροκυττάρων, και της αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, η διέγερση για την παραγωγή πεψίνης και γαστρικού οξέος, η μείωση των βασεόφιλων, ιωσηνόφιλων, των λεμφοκυττάρων, και των μονοκυττάρων βοηθώντας στην αντιμετώπιση λοιμώξεων, ενώ καταστέλλει σημαντικά την ανοσία και μειώνει σημαντικά τη φλεγμονώδη αντίδραση.⁽¹⁵⁴⁾ Εν συνεχεία, τα γλυκοκορτικοστεροειδή μέσω της αναστολής της φωσφολιπάσης A2 καταφέρουν και καταστέλλουν την απόκριση αραχιδονικού οξέος από μεμβράνες μαστοκυττάρων, προωθούν την απόπτωση κυττάρων, και βοηθούν στην σύνθεση λιποκορτίνης ή αννεξίνης που με την σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, τις φαγοκυτταρικές και μεταναστευτικές λειτουργίες, και την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων.⁽¹⁵⁵⁾

Η υπερευαισθησία και η αναφυλαξία που μπορούν να προκληθούν σε έναν οργανισμό προέρχονται από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, από τους διάφορους μεσολαβητές που απελευθερώνονται από αυτά, ενώ μπορούν να προξενηθούν από ανοσολογικές, ιδιοπαθής, ή μη ανοσολογικές πυροδοτήσεις (σχήμα 36). Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ισχυροί αντιαλλεργικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που μειώνουν την ωρίμανση, τον αριθμό, και την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, δημιουργούν σύμπλοκα ορμόνης-υποδοχέα όταν συνδέονται με ενδοκυττάριους υποδοχείς όπου τα σύμπλοκα αυτά μεταφέρονται μέσα στον πυρήνα, προσδένονται σε περιοχές του DNA και πυροδοτούν διάφορες βιολογικές αντιδράσεις.⁽¹⁵⁶⁾



Σχήμα 36. Παθογένεση της αναφυλαξίας και η δράση των γλυκοκορτικών ⁽¹⁵⁶⁾

Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους και κατά επέκταση οι αντιαλλεργικές τους ιδιότητες οφείλονται στο ότι δρουν ως παράγοντες μεταγραφής όπου ανάλογα με τον ιστό που βρίσκονται είτε αδρανοποιούν είτε ενεργοποιούν διάφορα γονίδια ή αλληλοεπιδρούν και υποβαθμίζουν άλλα προ-αντιφλεγμονώδες μόρια όπως οι παράγοντες μεταγραφής AP-1 ή ο NF-κB.⁽¹⁵⁷⁾ Επίσης έχει βρεθεί ότι μπορούν να δράσουν και να δημιουργήσουν σύμπλοκα με υποδοχείς είτε ενδοκυτταρικούς είτε ακόμα και πάνω στην ίδια την κυτταρική μεμβράνη τα οποία απευθείας μειώνουν την απελευθέρωση των μαστοκυττάρων ή αυξάνουν τον αριθμό των αντιφλεγμονωδών μεσολαβιτών.⁽¹⁵⁶⁾

Ένας μηχανισμός δράσης πιο συγκεκριμένος για την μεθυλοπρενιζολόνη έχει δείξει ότι μία από αυτές τις βιολογικές αντιδράσεις που γίνονται όταν προσδεθεί ένα σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα στο DNA είναι η αυξημένη σύνθεση μακροκορτινης. Αυτή η ουσία καταφέρει και αναστέλλει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος και κατά επέκταση την λευκοτριένη-8 και τις προσταγλανδίνες που είναι κάποιοι από τους πολλούς μεσάζοντες της φλεγμονής που δημιουργείται από την αναφυλαξία.⁽¹⁵⁴⁾ Η χρήση της μεθυλοπρενιζολόνης έχει βρεθεί ότι μειώνει την συγκέντρωση της λευκοτριένης μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο επιφέρει ικανοποιητικό βαθμό ανακούφισης από τον πόνο.⁽¹⁵⁸⁾

Πέρα από τις σημαντικές αντιαλλεργικές της ιδιότητες, η μεθυλοπρενιζολόνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ως μέρος θεραπείας κατά του COVID-19,⁽¹⁵⁹⁾ ως θεραπεία για τον οξύ τραυματισμό του νωτιαίου μυελού,⁽¹⁶⁰⁾ σε ασθενείς αιθουσαίας νευρίτιδας όπου χωρίς να βρίσκεται σε συνδυασμό με άλλη δραστική κατάφερε μακροπρόθεσμα να βελτιώσει σημαντικά την λειτουργία της περιφερικής αιθουσαίας,⁽¹⁶¹⁾ κατά της πολλαπλής σκλήρυνσης,⁽¹⁵²⁾ ως μέσω αναλγησίας κατά την νευραλγία, και ως μέσω αναπλήρωσης του νευρικού ιστού καταστέλλοντας

κυτταροτοξικές αποκρίσεις και οίδημα.⁽¹⁶²⁾

Άλλες περιπτώσεις πέρα από αυτές της υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τις οποίες ενδείκνυται η χρήση της μεθυλοπρενιζολόνης είναι: το βρογχικό άσθμα, το κακοήθες λέμφωμα, η πρωτοπαθής και δευτεροπαθείς επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η συγγενής δερματίτιδα εξ επαφής, η νεανική χρόνια αρθρίτιδα, η πνευμονική σαρκοείδωση, πολυμυοσίτιδα, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η δερματομυοσίτιδα, η πρόσθια ραγοειδίτιδα, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η κοινή πέμφιγα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η ιρίτιδα, η ρευματική πολυμυαλγία, η οπτική νευρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η καρδίτιδα λόγω του ρευματικού πυρετού, η ιριδοκυκλίτιδα, η οξεία λεμφοειδής λευχαιμία, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η κοχροειδής φυματίωση, το δευτερογενές εγκεφαλικό οίδημα από εγκεφαλικό όγκο, η πνευμονική εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, η νόσος του Crohn, το πολύμορφο ερύθημα, το αγγειονευρωτικό οίδημα, η φυματιώδης μηνιγγίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, το σύνδρομο Stevens-Johnson, και το δισκοειδές έκζεμα, ενώ αντενδείκνυται στις περιπτώσεις εμβολιασμού με ζώντα εξασθενημένα εμβόλια και συστηματικών λοιμώξεων και μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με διάφορες άλλες ουσίες.⁽¹⁵⁴⁾ Σε κάθε περίπτωση η μεθυλοπρενιζολόνη όπως και όλη η οικογένεια των γλυκοκορτικοειδών είναι ικανή για πολλές βιολογικές λειτουργίες και ανάλογα με την διάρκεια και την ποσότητα της θεραπείας μπορεί να αποδειχθεί είτε ωφέλιμη είτε δηλητηριώδης για τον οργανισμό.⁽¹⁵³⁾

II. Πειραματικό Μέρος

1. Υλικά

Η διακρυλική πολυαιθυλενογλυκόλη (PEGDA, μοριακό βάρος 700g/mol) και το διφαίνυλο (2,4,6-τριμεθυλοβενζοϋλο) φωσφινοξείδιο (TPO/DPPO, μοριακό βάρος 348,4g/mol) αγοράστηκαν από την πολυαιθυλενογλυκόλη Sigma Aldrich, UK, η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG300, μοριακό βάρος 300 g/mol) και η παρακεταμόλη (4-Acetamidophenol, μοριακό βάρος 151,16 g/mol) αγοράστηκαν από την Acros Organics, UK, η μεθυλοπρενδίζολόνη (methylprednisolone, μοριακό βάρος 374,47 g/mol) αγοράστηκε από την Farmalabor, It, ενώ οι PBS (Phosphate Buffer Saline) ταμπλέτες για την παρασκευή του ρυθμιστικού υγρού αποδέσμευσης (buffer dissolution media) αγοράστηκαν από την Fisher Bioreagents, U.S.

2. Μεθοδολογία

2.1 Παρασκευή του Φωτοπολυμερικού Διαλύματος

Το PEG300 και το PEGDA ήταν τα δύο μονομερή τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του φωτοπολυμερικού διαλύματος. Τα δύο αυτά μονομερή μετρήθηκαν και αναμείχθηκαν σε αναλογίες PEG300 : PEGDA 1:1 και 6.5:3.5 (v/v) σε έναν ογκομετρικό σωλήνα όγκου 100 mL. Έπειτα μεταφέρθηκαν σε ποτήρι ζέσεως ανάλογου όγκου και στο μείγμα προστέθηκε DPPO σε συγκέντρωση 1% (w/v). Το μείγμα αφέθηκε υπό μαγνητική ανάδευση όλο το βράδυ για την επίτευξη της ολικής διάλυσης του φωτοεκκινητή μέσα στο πολυμερικό διάλυμα. Ύστερα από 24h, προστέθηκε στο μείγμα η δραστική ουσία παρακεταμόλη σε ποσότητα 9% (w/w) του συνολικού βάρους του μείγματος (μονομερή + φωτοεκκινητή) και επίσης αφέθηκε όλο το βράδυ υπό ανάδευση μέχρι την πλήρη διάλυση αυτής μέσα στο μείγμα. Η ίδια ακριβώς διαδικασία ακολουθήθηκε και για την μεθυλοπρενδίζολόνη, με την διαφορά ότι εκείνη αναμείχθηκε σε ποσότητα 0.288% (w/w). Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκε αυτή η αναλογία 9% : 0.288% είναι διότι ακολουθήθηκε η ίδια αναλογία που δίνεται και στα εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα: 1 χάπι *Depon* (500mg) ως προς ένα χάπι *Medrol* (16mg). Έπειτα το μείγμα μονομερών-δραστικών ουσιών χρησιμοποιήθηκε για την πλήρωση του δοχείου εκτύπωσης.

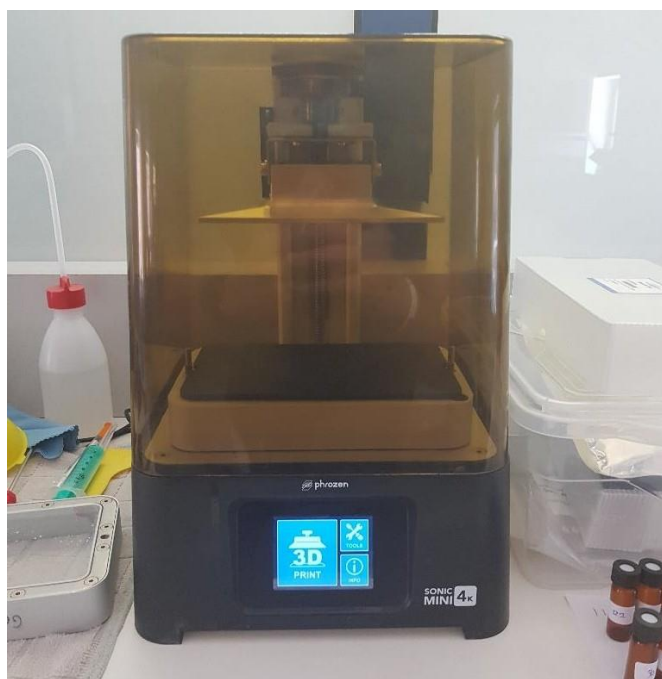
2.2 Ποιοτικός Προσδιορισμός Σημείου Κορεσμού της Παρακεταμόλης στο Μείγμα Ρητίνης

Δείγματα με ποσοότητες παρακεταμόλης στο 2%, 4%, 8%, 10%, και 12% w/w παρασκευάστηκαν και για τις δύο διαφορετικές συστάσεις των μονομερών και μετρήθηκε η απορρόφηση των δειγμάτων με UV-Vis έτσι ώστε να προσδιοριστεί ποιοτικά το σημείο κορεσμού της δραστικής ουσίας μέσα στην ρητίνη. Τα δείγματα

μετρήθηκαν σε φασματοφωτόμετρο Jasco V- 630 UV-VIS και σε μήκος κύματος $\lambda = 244 \text{ nm}$.

2.3 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακοτεχνικών Μορφών

Ο εκτυπωτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Phrozen Sonic Mini 4K 3D Printer (Εικόνα 1), ένας εκτυπωτής στερεολιθογραφίας που χρησιμοποιεί οθόνη υγρών κρυστάλλων (LCD) ως πηγή φωτός. Διαθέτει μονοχρωματική 4K LCD 6.1" οθόνη, η οποία έχει 3840 x 2160 ανάλυση με 35 microns XY ακρίβεια και χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας τη 405 nm ParaLED Matrix 2.0. Ο εκτυπωτής έχει την δυνατότητα να εκτυπώσει αντικείμενα πάχους στρώματος από 0.01mm ενώ επίσης έχει μπορεί να εκτυπώσει μέχρι και 80 mm ανά ώρα. Το πρότυπο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτύπωση βρέθηκε διαδικτυακά σε ιστοσελίδα έτοιμων CAD μοντέλων, ήταν σε μορφή (.obj) και είχε την φυσική μορφή ενός δισκίου στοματικής χρήσης.



Εικόνα 1. Ο 3D εκτυπωτής: Phrozen Sonic Mini 4K 3D LCD-SLA Printer

Οι διαστάσεις του χαπιού επιλέχθηκαν από έναν πίνακα διαθέσιμων μεγεθών κάψουλας⁽¹⁶³⁾ και πιο συγκεκριμένα επιλέχθηκε το νούμερο 3 (15.64mm x 6.93mm x 3.96mm) διότι ήταν θεμιτή η δημιουργία δισκίου μικρού μεγέθους για λόγους εύκολης πρόσληψης του. Για την 1:1 αναλογία το υλικό επιλέχθηκε ως Phrozen Aqua Grey 4K -50 μm και 3 ειδών δισκία εκτυπώθηκαν με τις εξής παραμέτρους (Πίνακας 2): 50 μm resolution – 15 δευτερόλεπτα χρόνος έκθεσης, 70 μm resolution– 15 δευτερόλεπτα χρόνος έκθεσης, και 70 μm resolution – 30 δευτερόλεπτα χρόνος έκθεσης. Το πρώτο στρώμα κάθε δισκίου δημιουργήθηκε με 45 δευτερόλεπτα έκθεσης, ώστε να υπάρχει καλή προσκόλληση στην πλατφόρμα εκτύπωσης. Αρχικά η εκτύπωση ξεκινούσε με το δοχείο ρητίνης που περιείχε την μεθυλοπρενιζολόνη,

μετά το πέρας εκτύπωσης των μισών στρωμάτων η εκτύπωση διακοπτόταν με το κουμπί «pause», η πλατφόρμα εκτύπωσης ανυψωνόταν, το δοχείο ρητίνης άλλαζε και εισέρχονταν αυτό που περιείχε την παρακεταμόλη, και η εκτύπωση συνεχιζόταν μέχρι το πέρας της. Η ίδια ακριβώς διαδικασία ακολουθήθηκε και για την αναλογία (PEGDA : PEG300 3.5 : 6.5). Για κάθε διαφορετικό σετ παραμέτρων εκτυπώθηκαν στην ίδια εκτυπωτική διαδικασία 8 δισκία.

Πίνακας 2. Παράμετροι εκτύπωσης των φαρμακευτικών δισκίων.

Αναλογία ρητίνης	Πάχος επιπέδου (μm)	Χρόνος έκθεσης (sec)
1:1	50	15
1:1	70	15
1:1	70	30
3.5 : 6.5	50	15
3.5 : 6.5	70	15
3.5 : 6.5	70	30

2.4 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης - Scanning electron microscopy (SEM) / Οπτική Στερεοσκοπία – Optical Stereoscopy

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) είναι μία από τις πλέον σύγχρονες, εύκολες και αξιόπιστες μεθόδους ανάλυσης δειγμάτων καθώς χρησιμοποιεί μία εστιασμένη δέσμη ηλεκτρονίων πολύ υψηλής ενέργειας για να αναπαράγει στην οθόνη του υπολογιστή που είναι συνδεδεμένο με το μικροσκόπιο εικόνες υψηλής ανάλυσης. Αυτό προκύπτει καθώς μέσω της αλληλεπίδρασης της επιφάνειας και του δείγματος παράγονται «σήματα» τα οποία συλλέγει και αναλύει το μικροσκόπιο και το λογισμικό του δίνοντας πληροφορίες που μπορούν να αφορούν την εξωτερική μορφολογία του, τον προσανατολισμό των υλικών μέσα στο δείγμα, όπως επίσης και την κρυσταλλική δομή του. Τα δεδομένα συλλέγονται από την ορισμένη περιοχή και αναλύονται από το λογισμικό δημιουργώντας εικόνες 2 διαστάσεων που εμφανίζουν χωρικές διακυμάνσεις. Πέρα από την δυνατότητα σάρωσης μιας περιοχής, το SEM δίνει την επιλογή πραγματοποίησης σάρωσης σε εστιασμένα σημεία του δείγματος ακόμα μικρότερου εμβαδού. Έτσι, δίνει την ευκαιρία πραγματοποίησης ποιοτικού ή ημι-ποσοτικού προσδιορισμού των χημικών συνθέσεων, κρυσταλλικών προσανατολισμών εντός του δοκιμίου αλλά και της κρυσταλλικής δομής αυτού. Οι δυνατότητες των ηλεκτρονικών μικροσκοπίων σάρωσης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα των ανιχνευτών που περιλαμβάνουν.

Η μορφολογία της επιφάνειας των δισκίων και οι διατομές των δύο διαφορετικών στιβάδων δραστικών ουσιών προσδιορίστηκαν μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπία σάρωσης και πιο συγκεκριμένα σε μικροσκόπιο Philips Quanta Inspect (FEI

Company) με νήμα βολφραμίου 25kV εξοπλισμένο με EDAX GENESIS (AME-TEX PROCESS & ANALYTICAL INSTRUMENT). Για τα οπτικά χαρακτηριστικά και την μέτρηση των διαστάσεων μήκους και πάχους των δισκίων πολλαπλών στιβάδων χρησιμοποιήθηκε το στερεοσκόπιο LEICA S9D, το οποίο προσφέρει μεγέθυνση μέχρι και 55x δίνοντας την δυνατότητα για υψηλή επιφανειακή ανάλυση και το λογισμικό του στερεοσκοπίου, LAS V4.13. Το ύψος του δισκίου μετρήθηκε με ψηφιακό παχύμετρο. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 3 φορές.

2.5 Δείκτης Διάθλασης Ρητινών

Η διαθλασιμετρία είναι η τεχνική μέτρησης της διάθλασης του φωτός καθώς αυτό περνάει μέσα από ένα οπτικό μέσο. Η διάθλαση του φωτός ορίζεται ως ο λόγος της ταχύτητας του φωτός σε κενό προς την ταχύτητα του φωτός εντός του μέσου που μετριέται, και δίνεται από τον τύπο $n_D = (V_{air}) / (V_{liquid})$. Ο δείκτης διάθλασης χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση αγνώστων ουσιών, για την μέτρηση καθαρότητας (purity) μιας ουσίας ή ακόμα για την μέτρηση περιεκτικότητας σωματιδίων που εμπεριέχονται στην ουσία.⁽¹⁶⁴⁾ Ο δείκτης διάθλασης n των φωτοπολυμερικών μειγμάτων προσδιορίστηκε με την χρήση διαθλασίμετρου (B&C 32400 ABBE) σε θερμοκρασία δωματίου 25 °C στο μήκος κύματος που αντιστοιχεί στα λ_{max} της παρακεταμόλης και της μεθυλοπρενδιζολόνης τα οποία είναι στα 243 nm και για τις δύο δραστικές. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 2 φορές.

2.6 Ρεολογία Ρητινών

Η ρεολογία των ρητινών είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της εκτύπωσης στις διαδικασίες προσθετικής κατασκευής, καθώς περιγράφει την παραμόρφωση και ροή του υλικού υπό την επιβολή εξωτερικών δυνάμεων.⁽¹⁶⁵⁾ Τα ρεόμετρα έχουν την δυνατότητα να μελετούν το ιξώδες, την παραμόρφωση ή την ροή τόσο σε νευτωνικά όσο και σε μη νευτωνικά δείγματα, παίρνοντας μετρήσεις ελεγχόμενης τάσης/ελεγχόμενου διατμητικού ρυθμού.⁽¹⁶⁶⁾ Σε δείγματα μη νευτωνικών δειγμάτων, το ιξώδες του δείγματος αυξάνεται όσο αυξάνονται και οι διατμητικές τάσεις, ενώ σε νευτωνικά δείγματα, το ιξώδες παραμένει σταθερό όσο αυξάνονται οι διατμητικές τάσεις.⁽¹²³⁾ Η δυναμική ρεολογία (μ) των ρευστών είναι ο συντελεστής αναλογικότητας μεταξύ διατμητικής τάσης (shear stress) και ρυθμού διάτμησης (shear rate) και εξαρτάται από παράγοντες όπως: η περιεκτικότητα σε στερεά σωματίδια (solid fraction), ο τύπος των στερεών σωματιδίων (μέγεθος και σχήμα), το υγρό νευτωνικό μέσο που περιέχονται, και το ρυθμό διάτμησης στον οποίο επιβάλλεται.⁽¹⁶⁷⁾

Γενικά, ρητίνες χαμηλού ιξώδους είναι απαραίτητες για την σωστή εκτύπωση του υλικού καθώς αφήνουν ένα νέο στρώμα ρητίνης να ρεύσει στο κενό που δημιουργείται μεταξύ του πυθμένα της δεξαμενής ρητίνης και του προηγούμενου εκτυπωμένου επιπέδου μετά την ανύψωση της πλατφόρμας εκτύπωσης. Με αυτό τον

τρόπο διατηρείται ο γρήγορος χρόνος εκτύπωσης με αποτέλεσμα να υπάρχει μια συνεχής ροή στην διαδικασία εκτύπωσης. Ιδανικά, το εκάστοτε μονομερές που αποτελεί μέρος της ρητίνης θα πρέπει να είναι χαμηλού-μεσαίου ιξώδους, καθώς πολύ υψηλά ιξώδη δημιουργούν προβλήματα κατά την διάρκεια της εκτύπωσης.⁽¹⁶⁸⁾ Το αποδεκτό εύρος για τιμές ιξώδους σε εφαρμογές SLA/DLP είναι κάτω από 20 Pa.s.⁽¹⁶⁹⁾

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ένα HAAKE™ MARS™ Rheometer (Thermo Scientific™) σε πλατφόρμα παράλληλων επιπέδων (parallel cylindric plates) διαμέτρου 25mm, εφαρμοσμένου κενού 1 mm, και θερμοκρασία 25 °C. Η διαδικασία του ελεγχόμενου ρυθμού διάτμησης (CSR) εφαρμόστηκε κατά την διάρκεια της κατασκευής της καμπύλης ροής αυξάνοντας τον ρυθμό διάτμησης από 0 έως 200 1/s με σκοπό την διαπίστωση των ρεολογικών απαιτήσεων των εν λόγω ρητινών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 2 φορές.

2.7 Νανοδιείσδυση

Η νανοδιείσδυση είναι από τις πλέον χαρακτηριστικές και διαδεδομένες μεθόδους χαρακτηρισμού των μηχανικών ιδιοτήτων των υλικών στη νανοκλίμακα καθώς μας δίνει την δυνατότητα να μετρήσουμε μεταξύ άλλων ιδιότητες όπως το μέτρο αποθήκευσης και απώλειας (storage and loss moduli), η σκληρότητα (hardness), η αντοχή στην θραύση (fracture toughness) και το μέτρο του Young (Young's modulus). Σε αυτή τη μελέτη μας ενδιαφέρει κυρίως η σκληρότητα και το μέτρο του Young των δισκίων, καθώς και το πως αυτά επηρεάζονται από τις διαφορετικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζονται μέσω της κάθετης διείσδυσης ενός θεωρητικά άκαμπτου εντυπωτή μέσα στο υλικό, στον οποίο εφαρμόζεται το απαραίτητο φορτίο ώστε να είναι επιτυχής η διείσδυση στο επιθυμητό βάθος. Μετά το πέρας εφαρμογής του φορτίου, καταγράφεται το αποτύπωμα η μετατόπιση του εντυπωτή στο δείγμα και εν συνεχεία μπορούν να προσδιοριστούν πειραματικά οι μηχανικές ιδιότητες του εκάστοτε υλικού.

Όταν η ακίδα (διαμάντι) βρεθεί πάνω από την επιθυμητή περιοχή του δείγματος, εφαρμόζεται σε αυτή φορτίο ακολουθώντας την επιλεγμένη πειραματική διαδικασία. Τέλος, το βάθος διείσδυσης της ακίδας προσδιορίζεται από χωρικό αισθητήρα μετατόπισης. Κατά την διείσδυση της ακίδας εντός του υλικού, υπολογίζεται το ποσοστό ακαμψίας (stiffness) της επαφής δείγματος-ακίδας. Μέσω της ακαμψίας υπολογίζεται το μέτρο ελαστικότητας (E), το βάθος διείσδυσης (h_c) και η σκληρότητα (H) του υλικού.⁽¹⁷⁰⁾

Για την μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων των δειγμάτων που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια αυτής της εργασίας, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή νανοδιείσδυσης Hysitron TriboLab® Nanomechanical Test Instrument, η οποία δίνει την δυνατότητα εφαρμογής φορτίων από 1 μ N μέχρι 30 mN και καταγράφει την μετατόπιση της ακίδας διαμαντιού ως συνάρτηση του εφαρμοζόμενου φορτίου με υψηλή ανάλυση φορτίου 1 nN και υψηλή ανάλυση μετατόπισης ίση με 0.04 nm.

2.8 Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR)

Η μέθοδος της υπέρυθρης φασματοσκοπίας (FTIR) είναι από τους πλέον διαδεδομένους χαρακτηρισμούς υλικών δίνοντας πληροφορίες για τη δομή αλλά και τους δεσμούς που αναπτύσσονται εντός των ίδιων των υλικών. Βασίζεται στην απορρόφηση της ακτινοβολίας των μορίων μιας χημικής ένωσης (αλληλεπίδραση με την ακτινοβολία), η οποία απορρόφηση οδηγεί τους χημικούς δεσμούς της ένωσης σε διέγερση σε υψηλότερα ενεργειακά επίπεδα δόνησης, είτε περιστροφικής είτε αξονικής. Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αλληλεπιδρά με το υπάρχον ή επίκτητο ηλεκτρικό δίπολο του μορίου και ως αποτέλεσμα εμφανίζονται απορροφήσεις στο φάσμα του υπεριώδους-ορατού. Κατά συνέπεια, οι θέσεις των ατόμων εντός του μορίου δεν είναι ποτέ εξ' ολοκλήρου καθορισμένες, παρά επηρεάζονται από τις διάφορες περιστροφές και δονήσεις γύρω από τους δεσμούς του μορίου.⁽¹⁷¹⁾ Οι βασικοί τύποι δονήσεων είναι οι δονήσεις τάσης (stretching vibrations) και οι δονήσεις κάμψης (bending vibrations). Οι δονήσεις κάμψης χωρίζονται επίσης και σε 4 άλλες υποκατηγορίες που είναι οι δονήσεις ψαλιδιού ή μη συμμετρικής παραμόρφωσης (scissoring or deformation vibrations), οι δονήσεις αιώρησης (rocking vibrations), οι δονήσεις σείσης (wagging vibrations), και οι δονήσεις συστροφής (twisting vibrations).

Η δομή και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ρητινών και των δραστικών ουσιών στα εκτυπωμένα δισκία μελετήθηκαν με την υπέρυθρη φασματοσκοπία με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR), χρησιμοποιώντας ένα Agilent, Cary 630 FTIR-ATR φασματογράφο. Το εύρος του φάσματος ήταν από τα 650 έως τα 4500 cm^{-1} , με ανάλυση 4, ενώ το φάσμα δημιουργήθηκε ως ένας μέσος όρος 32 σαρώσεων.

2.9 Ποσοστό Ενσωμάτωσης των Φαρμακευτικών Ουσιών στα Φαρμακευτικά Δισκία

Η μελέτη του ποσοστού ενσωμάτωσης των δραστικών ουσιών στα δισκία, η αναλογία διόγκωσης των δισκίων, αλλά και ο ρυθμός απελευθέρωσης των δραστικών ουσιών είναι καθοριστική για την ανάπτυξη των φαρμακευτικών δισκίων. Ως επί το πλείστον, η απελευθέρωση των δραστικών ουσιών από τα εκτυπωμένα δισκία που έχουν παρασκευαστεί από δύο PEG-based μονομερή γίνεται μέσω διάχυσης του φαρμάκου μέσα από το στρώμα τζελ που δημιουργείται περιφερειακά του δισκίου εξ' αιτίας της διείδυσης του νερού εντός αυτού.⁽¹⁷²⁾ Πολύ σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό απελευθέρωσης αποτελούν οι γεωμετρικοί παράγοντες όπως το εμβαδόν της επιφάνειας, ο όγκος, και η αναλογία εμβαδού επιφάνειας προς τον όγκο, η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας εντός της πολυμερικής μήτρας, όπως επίσης και η επιλογή και αναλογία των μονομερών της πολυμερικής μήτρας.^(115,123)

Ο προσδιορισμός του ποσοστού ενσωμάτωσης της εκάστοτε δραστικής ουσίας στα φαρμακευτικά δισκία (drug loading) είναι η πρώτη σημαντική μέτρηση για τον

χαρακτηρισμό των δισκίων, όπως επίσης και ο προσδιορισμός της αναλογίας διόγκωσης των δισκίων και του ρυθμού απελευθέρωσης των δραστικών ουσιών. Το ποσοστό ενσωμάτωσης των δραστικών ουσιών μπορεί να προσδιοριστεί είτε α) πριν την διαδικασία της εκτύπωσης και β) είτε μετά την παρασκευή των δισκίων.

Για τον προσδιορισμό της ποσότητας της δραστικής που ενσωματώθηκε, 0.200 g ρητινών και κονιορτοποιημένα με την χρήση γουδιού και γουδοχειριού δισκία τοποθετήθηκαν μέσα σε κωνικές φιάλες με 50 mL αιθανόλη σε υδατικό διάλυμα συνολικού όγκου 500 mL υπό ανάδευση για 24 ώρες. Η χρήση της αιθανόλης πραγματοποιήθηκε για να ενισχυθεί η διαλυτότητα των πρακτικά αδιάλυτων μέσα στο νερό δραστικών ουσιών. Δείγματα των 5 mL αποσπάστηκαν από τις κωνικές φιάλες, φιλτραρίστηκαν μέσω 0.45 μm φίλτρων (Millipore Ltd., Dublin, Ireland) και η ποσότητα της δραστικής μετρήθηκε με την χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (High-performance liquid chromatography – HPLC). Πιο συγκεκριμένα ένα Shimadzu SIL-20A Ht Hplc autosampler – IET συνδεδεμένο με ένα Varian Prostar UV/Vis detector. Η επικυρωμένη μέθοδος HPLC που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από μία στήλη C18 4.6 mm x 150 mm και κινητή φάση με σύστημα βαθμιαίας έκλουσης ορθοφωσφορικού οξέος, pH 2.7 (A) και ακετυλονιτρίλιο (B) στους 25 °C. Το σύστημα αποτελούνταν από: 0-7.5 λεπτό γραμμική αλλαγή από A-B (87:13 v/v) σε A-B (50:50 v/v) και κρατήθηκε μέχρι το 8.5 λεπτό. Έπειτα, 8.5-9.5 λεπτά γραμμική αλλαγή στις αρχικές συνθήκες. Ο ρυθμός ροής κρατήθηκε στα 1.5 mL/min και ο όγκος της έγχυσης ήταν 20 μL. Η έκλυση προγραμματίστηκε στο $\lambda=263\text{nm}$. Ο χρόνος ανάσχεσης της παρακεταμόλης ήταν 3 λεπτά, ενώ της μεθυλοπρενιζολόνης ήταν 8 λεπτά. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 2 φορές.

2.10 Αναλογία διόγκωσης

Η αναλογία διόγκωσης μετά το πέρας των μετρήσεων του ρυθμού απελευθέρωσης είναι επίσης μία σημαντική μέτρηση για τα δισκία πολλαπλών στιβάδων, η οποία μας δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τάσης του δισκίου να απορροφά νερό. Το βάρος των δισκίων μετρήθηκε αρχικά πριν ξεκινήσει η διαδικασία της απελευθέρωσης (W_I) και μετρήθηκε ξανά μετά το πέρας των 24 ωρών που κρατάνε οι μετρήσεις (W_F). Τα δισκία τοποθετήθηκαν αρχικά μέσα σε 0.1 M υδροχλωρικό οξύ (HCl) για δύο ώρες και μετά μεταφέρθηκαν σε pH 6.8 phosphate buffer solution (PBS) για 22 ώρες. Μετά το πέρας των μετρήσεων, τα δισκία απομακρύνθηκαν από τα δοχεία (vessels), απομακρύνθηκε η περίσσεια νερού στην επιφάνεια του δισκίου και μετά μετρήθηκε πάλι σε ηλεκτρονικό ζυγό. Η αναλογία διόγκωσης υπολογίστηκε από τον μαθηματικό τύπο $SR = W_F / W_I$. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 2 φορές.

2.11 Ρυθμός Απελευθέρωσης Δραστικών Ουσιών

Ο ρυθμός απελευθέρωσης των δραστικών ουσιών προσδιορίστηκε

χρησιμοποιώντας τη συσκευή διαλυτοποίησης Agilent 708-DS και την συσκευή αυτόματης δειγματοληψίας Agilent 850-DS (Εικόνα 2). Τα δισκία τοποθετήθηκαν αρχικά για 2 ώρες μέσα σε 600 mL διαλύματος 0.1M HCl προσομοιάζοντας έτσι το γαστρικό περιβάλλον. Μετά μεταφέρθηκαν σε 600 mL φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος pH 6.8,⁽¹⁷³⁾ σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της 10^{ης} έκδοσης της διεθνούς φαρμακοποιίας, για 22 ώρες έτσι ώστε να ολοκληρωθεί ένα συνολικό διάστημα 24 ωρών. Η ταχύτητα ανάδευσης ορίστηκε στα 50 rpm, η ποσότητα της δειγματοληψίας 5mL, η θερμοκρασία της μέτρησης στα 37 +/-0.5 °C και το πρόγραμμα ως apparatus 2 (USP II). Δύο δισκία μετρήθηκαν από κάθε διαφορετική παράμετρο. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 2 φορές.



Εικόνα 2. Ο σταθμός δειγματοληψίας Agilent 850-DS και η συσκευή διάλυσης (dissolution apparatus) Agilent 708-DS.

3. Αποτελέσματα

3.1 Διαδικασία Εκτύπωσης

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, ήταν η πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια εκτύπωσης δισκίων δύο ανταγωνιστικών δραστικών ουσιών με την χρήση LCD SLA εκτυπωτικού συστήματος. Μέσω του διαδικού χάρτη του προγράμματος πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η μεταφορά των γεωμετρικών πληροφοριών του CAD αρχείου στο λογισμικό του εκτυπωτή με αποτέλεσμα την επιτυχημένη εκτύπωση των αντικειμένων. Παρότι το συγκεκριμένο εκτυπωτικό σύστημα δεν έχει την δυνατότητα να εκτυπώσει ταυτόχρονα δύο διαφορετικά επίπεδα, έχει την δυνατότητα παύσης κατά την διάρκεια της εκτύπωσης, υψώνοντας την πλατφόρμα κατά τον άξονα Z, το οποίο επιτρέπει την αλλαγή της δεξαμενής ρητίνης. Με αυτό τον τρόπο, η εκτύπωση ξεκίνησε με την δεξαμενή που περιείχε την μεθυλοπρενιζολόνη εκτυπώνοντας το στρώμα αυτής, σταμάτησε επιτυχώς στο 50% της συνολικής εκτύπωσης, αλλάχθηκε η δεξαμενή της ρητίνης σε αυτή που περιείχε την παρακεταμόλη, και συνεχίστηκε ως το πέρας της εκτύπωσης. Με αυτό τον τρόπο, τα δισκία κατάφεραν να εκτυπωθούν μέσα σε χρόνους από 25 έως 40 λεπτά (αναλόγως τις εκτυπωτικές παραμέτρους που επιλέχθηκαν), έχοντας καλή και σταθερή προσκόλληση με την πλατφόρμα εκτύπωσης (Εικόνα 3 και 4).



Εικόνα 3. Εκτυπωμένες μορφές δοσολογίας δύο διαφορετικών δραστικών ουσιών στην πλατφόρμα εκτύπωσης.



Εικόνα 4. Εκτυπωμένες μορφές δοσολογίας δύο διαφορετικών δραστικών ουσιών.

3.2 Ποιοτικός Προσδιορισμός Σημείου Κορεσμού της Παρακεταμόλης στο Μείγμα Ρητίνης

Κατά την διάρκεια της βιβλιογραφικής ανασκόπησης βρέθηκε σε άλλες πειραματικές μελέτες ότι η ποσότητα της παρακεταμόλης ήταν 4% w/w,⁽¹¹⁵⁾ 5.9% w/w,⁽⁹¹⁾ ή 10%⁽⁹³⁾ μέσα σε παρόμοια μείγματα ρητίνης. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε προσπάθεια να πραγματοποιηθεί ποιοτικός προσδιορισμός του σημείου κορεσμού της παρακεταμόλης εντός των μειγμάτων ρητίνης, με την χρήση φασματοφωτομέτρου, με σκοπό την εύρεση της μέγιστης ποσότητας παρακεταμόλης που μπορεί να αναμειχθεί στο μείγμα. Τα αποτελέσματα (Πίνακας 3) έδειξαν ότι μετά το ποσοστό του 10% η απορρόφηση ήταν σταθερή ή ακόμα και φθίνουσα και για τα δύο μείγματα διαφορετικών αναλογιών.

Πίνακας 3. Πίνακας ποιοτικού προσδιορισμού παρακεταμόλης.

PEG300 : PEGDA 1:1		PEGDA : PEGDA 3.5 : 6.5	
Ποσοστό Παρακεταμόλης μέσαστο μείγμα	Abs	Ποσοστό Παρακεταμόλης μέσαστο μείγμα	Abs
2%	0.213231	2%	0.331519
4%	0.331067	4%	0.425712
8%	0.605952	8%	0.538917
10%	0.746241	10%	1.156860
11%	0.691237	11%	0.525722
12%	0.630803	12%	0.433826
13%	0.764184	13%	0.486225

Αυτό υποδεικνύει τον κορεσμό της δραστικής εντός του πολυμερικού μείγματος. Ως επακόλουθο, η ποσότητα του 9% θεωρήθηκε ως βέλτιστη και μέγιστη, ενώ κατά

την διάρκεια των αναμειξεων δεν παρατηρήθηκε η παρουσία ιζήματος με την συγκεκριμένη ποσότητα της δραστικής ουσίας.

3.3 Παρασκευή του Φωτοπολυμερικού Μείγματος

Η παρασκευή των φωτοπολυμερικών μειγμάτων και των δύο αναλογιών ήταν επιτυχημένη στην περίπτωση της παρακεμολής. Όλη η σκόνη της δραστικής ουσίας είχε διαλυθεί εντός μερικών ωρών, αλλά τα μείγματα αφέθηκαν υπό ανάδευση όλο το βράδυ για την διασφάλιση της ομοιογένειας της. Τα μείγματα και των δύο διαφορετικών αναλογιών PEGDA : PEG300 (1:1 και 3.5 : 6.5) ήταν διαυγή και παρουσίαζαν ικανοποιητικό για εκτύπωση ιξώδες (το οποίο θα αναλυθεί σε παρακάτω κεφάλαιο των αποτελεσμάτων), όπως ακριβώς και στην έρευνα των Wang και Goyannes.⁽⁹¹⁾ Η περίπτωση των μειγμάτων που περιείχαν την μεθυλοπρενδιζολόνη ήταν διαφορετική. Από τα πρώτα κιόλας λεπτά ήταν εμφανής ο πολυμερισμός (σε μικρές ποσότητες) της ρητίνης εντός του δοχείου ανάδευσης σημαίνοντας την πιθανή αντίδραση μεταξύ των συστατικών της ρητίνης (PEG300-PEGDA-DPPO) και της δραστικής ουσίας. Τα μείγματα αυτά, λόγω της αντίδρασης των ουσιών με την δραστική αλλά και λόγω της μικρής ποσότητας της, αφέθηκαν υπό ανάδευση για 3 ώρες. Οι εκ νέου συστάσεις των νέων ρητινών που προέκυψαν μετά την απρόσμενη αντίδραση ελέγχθηκαν με φασματοσκοπία υπέρυθρου φωτός. Ως επακόλουθο του πολυμερισμού, οι ρητίνες της μεθυλοπρενδιζολόνης έπρεπε να φιλτραριστούν πριν την φόρτωση τους στην δεξαμενή της εκτύπωσης. Τα μείγματα ήταν και πάλι διαυγή και το ιξώδες τους παρουσιάστηκε αντίστοιχο με αυτό των μειγμάτων που περιείχαν μέσα παρακεταμόλη.

3.4 Τριδιάστατη Εκτύπωση Φαρμακοτεχνικών Μορφών και Δείκτης Διάθλασης

Οι διαστάσεις των εκτυπωμένων δοσολογιών, μαζί με το βάρος τους, την ρεολογία και το δείκτη διάθλασης των μειγμάτων ρητίνης, είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες όταν αναφερόμαστε στην εκτυπωσιμότητα των ρητινών, και για αυτό το λόγο έπρεπε να αξιολογηθούν. Λόγω του μικρού μεγέθους των δισκίων, οι διαστάσεις πλάτους και μήκους τους μετρήθηκαν για κάθε επίπεδο δραστικής ξεχωριστά μέσω του λογισμικού του στερεοσκοπίου Leica S9D, ενώ το ύψος τους μετρήθηκε με ένα ψηφιακό παχύμετρο. Οι ορισμένες διαστάσεις του επιλεγμένου σχεδίου ήταν 15,64 mm x 6,93 mm x 3,96 mm. Όπως φαίνεται και στους πίνακες 4 και 5 που αφορά μόνο το τμήμα της παρακεταμόλης υπάρχει συνολικά μείωση από τις αρχικές διαστάσεις με απόκλιση της τάξεως του περίπου 5% σε πλάτος και μήκος. Ο λόγος αυτής της μείωσης των διαστάσεων είναι διότι τα δισκία εκτέθηκαν σε υψηλό χρόνο έκθεσης μέσα σε θάλαμο υπεριώδους φωτός ($\lambda=405$ nm, 19 Watt, 90-240 V), ο οποίος είναι πολύ σημαντικός για να δημιουργηθούν και οι τελευταίοι σταυροδεσμοί εντός του δισκίου με σκοπό να σκληρυνθεί εξ ολοκλήρου η ρητίνη από την οποία έχουν προέλθει οι εκτυπωμένες δόσεις. Λόγω της ενδεχόμενης

κυτταροτοξικότητας που μπορεί να υπάρξει σε περίπτωση μη ολικής σκλήρυνσης της ρητίνης και κατά επέκταση των φαρμακευτικών σκευασμάτων, έπρεπε να πραγματοποιηθεί κατάλληλη τελική επεξεργασία. Για αυτό το λόγο, υπήρξε βύθιση των δισκίων μέσα σε ισοπροπανόλη για 30 λεπτά και τοποθέτηση αυτών για 30 λεπτά μέσα στον θάλαμο σκλήρυνσης (15 λεπτά σε κάθε μεριά) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Πίνακας 4. Διαστατικές μετρήσεις τμήματος παρακεταμόλης.

Αναλογία ρητίνης	Πάχος επιπέδου (μm)	Χρόνος έκθεσης (sec)	Μήκος ±SD (mm)	Πλάτος ± SD (mm)	Ύψος ± SD (mm)
1:1	50	15	14.799 ± 0.126	6.593 ± 0.060	3.310 ± 0.177
1:1	70	15	14.749 ± 0.088	6.541 ± 0.084	3.443 ± 0.074
1:1	70	30	14.955 ± 0.072	7.123 ± 0.306	3.343 ± 0.169
3.5 : 6.5	50	15	14.553 ± 0.139	6.714 ± 0.067	3.243 ± 0.125
3.5 : 6.5	70	15	14.540 ± 0.197	6.522 ± 0.333	3.233 ± 0.134
3.5 : 6.5	70	30	14.552 ± 0.194	6.549 ± 0.057	3.073 ± 0.175

Πίνακας 5. Απόκλιση από τις αρχικές διαστάσεις των τμημάτων παρακεταμόλης.

Αναλογία ρητίνης	Πάχος επιπέδου (μm)	Χρόνος έκθεσης (sec)	% Απόκλιση μήκους	% Απόκλιση πλάτους	% Απόκλιση ύψους
1:1	50	15	5.38	4.86	16.41
1:1	70	15	5.70	5.62	13.06
1:1	70	30	4.38	-2.78	15.58
3.5 : 6.5	50	15	6.95	3.12	18.11
3.5 : 6.5	70	15	7.03	5.89	18.36
3.5 : 6.5	70	30	6.95	5.50	22.40

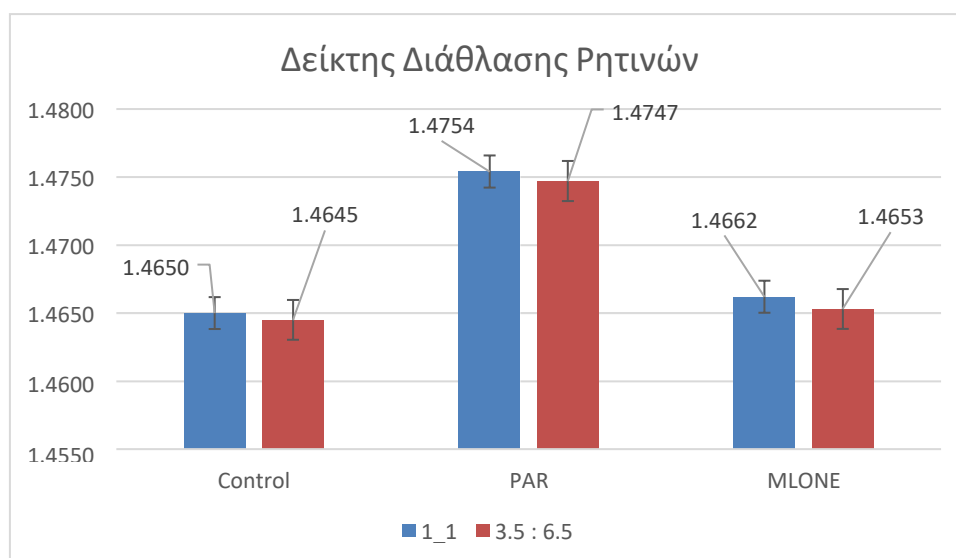
Έχει βρεθεί ότι μετά από έκθεση σε θαλάμους σκλήρυνσης παρουσιάζεται συρρίκνωση των διαστάσεων η οποία μάλιστα επηρεάζεται από παράγοντες όπως το πάχος του εκάστοτε επιπέδου αλλά και του συνολικού αντικειμένου, ο χρόνος έκθεσης του κάθε επιπέδου κατά την διάρκεια της εκτύπωσης αλλά και η ένταση μέσα στον θάλαμο σκλήρυνσης.⁽¹⁷⁴⁾ Επίσης, σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι ρητίνες που περιέχουν μέσα ακρυλικά μονομερή όπως είναι το PEGDA, τείνουν ορισμένες φορές να παρουσιάζουν φαινόμενα συρρίκνωσης κατά την διάρκεια της εκτύπωσης,⁽¹⁷⁵⁾ ενώ επίσης έχει εκτιμηθεί ότι το πολυμερές απορροφά ενέργεια και διαστέλλεται κατά την διάρκεια της εκτύπωσης του σε υψηλές θερμοκρασίες, ενώ κατά την έκθεση σε θερμοκρασία δωματίου συστέλλεται. Αυτές οι αλλαγές στον όγκο του αντικειμένου μπορούν να προκαλέσουν διαστατική αστάθεια.⁽¹⁷⁶⁾ Σε αυτήν την μελέτη, τα εκτυπωμένα δισκία της αναλογίας PEG300 : PEGDA 1:1 είναι πιο κοντά στις αρχικές διαστάσεις, ενώ το μικρότερο πάχος επιπέδου (50 μm) και ο μεγαλύτερος χρόνος έκθεσης (30 sec) φαίνεται ότι προσδίδουν εκτυπώσεις μεγαλύτερης διαστατικής ακρίβειας.

Στους πίνακες 7 και 8, εμφανίζονται τα αποτελέσματα από τις μετρήσεις στο

τμήμα που περιείχε την μεθυλοπρενιζολόνη, στο οποίο παρατηρείται αρκετά μεγάλη διαστατική απόκλιση, κυρίως στην διάσταση του πλάτους. Η αρχή λειτουργίας των διαδικασιών της στερεολιθογραφίας βασίζεται στο βάθος/πάχος σκλήρυνσης (curing depth, C_d), το οποίο εξαρτάται κυρίως από τον χρόνο έκθεσης, τα συστατικά της ρητίνης, και την ένταση του φωτός.⁽¹⁷⁷⁾ Για μια επιτυχημένη εκτύπωση πρέπει να ικανοποιηθούν οι απαραίτητες τιμές χρόνου έκθεσης και έντασης φωτός, οι οποίες είναι απαραίτητες έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί σκλήρυνση, ενώ ο υπερβολικός χρόνος έκθεσης και η υπερβολική ένταση του φωτός δημιουργούν προβλήματα στην εκτύπωση, όπως τα φαινόμενα υπερανάπτυξης (overgrowth) τα οποία προκαλούνται από την σκέδαση του φωτός (light scattering).⁽¹⁷⁸⁾ Αυτό, παρατηρήθηκε και στην περίπτωση του τμήματος της μεθυλοπρενιζολόνης. Αρχικά, η βελτιστοποίηση του χρόνου εκτύπωσης έγινε σε ρητίνη παρακεταμόλης. Στο μείγμα ρητίνης με παρακεταμόλη υπήρχε μια περιεκτικότητα της δραστικής της τάξεως του 9% w/w. Αντιθέτως στο μείγμα ρητίνης με μεθυλοπρενιζολόνη υπήρχε μια περιεκτικότητα δραστικής της τάξεως του 0.288%, για να διατηρηθεί η ίδια αναλογία που δίνεται και στα εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα, 1 δισκίο *Depon* (500 mg) ως προς ένα δισκίο *Medrol* (16 mg). Αυτό σημαίνει, όπως φαίνεται και στον πίνακα 6 και στο Διάγραμμα 1 με τις μετρήσεις του δείκτη διάθλασης, ότι ο δείκτης διάθλασης είναι μεγαλύτερος στην περίπτωση του μείγματος παρακεταμόλης από ότι του μείγματος μεθυλοπρενιζολόνης.

Πίνακας 6. Μετρήσεις δείκτη διάθλασης για τα μείγματα ρητινών.

#	Αναλογία	API	Δείκτης διάθλασης ± SD
A	1:1	Control	1.4650 ± 0.0001
B	1:1	PAR	1.4754 ± 0.0003
C	1:1	MLONE	1.4662 ± 0.0002
D	3.5 : 6.5	Control	1.4645 ± 0.0002
E	3.5 : 6.5	PAR	1.4747 ± 0.0004
F	3.5 : 6.5	MLONE	1.4653 ± 0.0002



Διάγραμμα 1. Μετρήσεις δείκτη διάθλασης για τα μείγματα ρητινών.

Μεγαλύτερος δείκτης διάθλασης υποδηλώνει την ύπαρξη μεγαλύτερης ποσότητας διασκορπισμένης ύλης μέσα στο μείγμα. Τα σωματίδια εντός του μείγματος προκαλούν σκέδαση φωτός με αποτέλεσμα το βάθος σκλήρυνσης να μειώνεται. Άρα, όσο πιο πολλά σωματίδια (ή στην προκειμένη περίπτωση όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση της δραστικής) μέσα στο μείγμα τόσο πιο έντονη η σκέδαση του φωτός, άρα και πιο μικρό το βάθος σκλήρυνσης.⁽¹⁷⁹⁾ Τα μείγματα της μεθυλοπρενδιζολόνης περιέχουν 30 φορές λιγότερα σωματίδια με αποτέλεσμα η σκέδαση του φωτός να είναι αρκετά πιο μικρή και το βάθος σκλήρυνσης να είναι αρκετά μεγαλύτερο. Επομένως, υπήρξε πολύ έντονα το φαινόμενο της υπερέκθεσης και της υπερανάπτυξης με αποτέλεσμα αυτό να αποτυπώνεται στις διαστατικές μετρήσεις και ιδιαίτερα σε αυτές του πλάτους.

Πίνακας 7. Διαστατικές μετρήσεις τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης.

Αναλογία ρητίνης	Πάχος επιπέδου (μm)	Χρόνος έκθεσης (sec)	Μήκος ± SD (mm)	Πλάτος ± SD (mm)	Ύψος ± SD (mm)
1:1	50	15	16.085 ± 0.143	9.2416 ± 0.308	3.310 ± 0.177
1:1	70	15	15.805 ± 0.084	8.8846 ± 0.134	3.443 ± 0.074
1:1	70	30	16.553 ± 0.193	10.014 ± 0.518	3.343 ± 0.169
3.5 : 6.5	50	15	15.800 ± 0.386	9.405 ± 0.383	3.243 ± 0.125
3.5 : 6.5	70	15	16.067 ± 0.465	9.744 ± 0.277	3.233 ± 0.134
3.5 : 6.5	70	30	16.976 ± 0.306	11.408 ± 1.096	3.073 ± 0.175

Πίνακας 8. Απόκλιση από τις αρχικές διαστάσεις των τμημάτων μεθυλοπρενδιζολόνης.

Αναλογία ρητίνης	Πάχος επιπέδου (μm)	Χρόνος έκθεσης (sec)	% Απόκλιση μήκους	% Απόκλιση πλάτους	% Απόκλιση ύψους
1:1	50	15	-2.85	-33.36	16.414
1:1	70	15	-1.05	-28.20	13.056
1:1	70	30	-5.84	-44.50	15.581
3.5 : 6.5	50	15	-1.02	-35.71	18.106
3.5 : 6.5	70	15	-2.73	-40.61	18.359
3.5 : 6.5	70	30	-8.54	-64.62	22.399







Η ύπαρξη αποκλίσεων μόνο στην διάσταση πλάτους αποδίδεται πιθανώς στην κατεύθυνση εκτύπωσης (τα δισκία εκτυπώθηκαν κάθετα στην δεξαμενή ρητίνης, Εικόνα 3), καθώς παρατηρήθηκε ότι όσο πιο κοντά ήταν το δισκίο στην μέση της πλατφόρμας τόσο πιο παραμορφωμένο ήταν το πλάτος του. Επίσης, σε συστήματα εκτύπωσης με χρήση οθονών ως πηγή φωτός παρατηρείται συνήθως ότι η ένταση του φωτός είναι πιο δυνατή στην μέση της πλατφόρμας και όχι τόσο δυνατή στις άκρες αυτής.⁽⁶⁷⁾ Για αυτό τον λόγο, οι πιο πετυχημένες εκτυπώσεις του τμήματος της μεθυλοπρενδιζολόνης έγιναν στις γωνίες της πλατφόρμας εκτύπωσης. Τέλος, παρατηρείται ότι τα εκτυπωμένα δισκία της αναλογίας PEGDA : PEG300 1:1 και ο μικρότερος χρόνος έκθεσης (15 sec) αποδίδουν μικρότερη απόκλιση από τις αρχικές

διαστάσεις, ενώ το πάχος προσφέρει διαφορετικές αποκλίσεις ανάλογα με την αναλογία που έχει επιλεγθεί.

3.5 Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Σάρωσης (SEM) / Οπτική Στερεοσκοπία

Τα οπτικά χαρακτηριστικά, η μορφολογία της επιφάνειας, αλλά και οι διατομές των δισκίων μελετήθηκαν με την χρήση στερεοσκοπίου και SEM. Τα οπτικά χαρακτηριστικά και η μορφολογία της επιφάνειας παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Οπτικά χαρακτηριστικά και μορφολογία της επιφάνειας των δισκίων.

Πάχος Επιπέδου (μm)	Χρόνος Εκθεσης (sec)	Αναλογία Ρητινών (PEGDA : PEG300)	
		1:1	3.5 : 6.5
50	15		
70	15		
70	30		

Το πρώτο και κύριο που παρατηρείται είναι η απόκλιση των διαστάσεων του εκτυπωμένου δισκίου σε σχέση με τις αρχικές διαστάσεις της σχεδιασμένης γεωμετρίας του τμήματος της μεθυλοπρενδιζολόνης. Εν συνεχεία, μεταξύ 50 μm και 70 μm παρατηρείται έντονη διαφορά στα χαρακτηριστικά που βρίσκονται στην επιφάνεια του δισκίου και αυτό οφείλεται στο πάχος του επιπέδου που επιλέχθηκε για την κάθε εκτύπωση. Όσο πιο μικρό είναι το πάχος του επιπέδου, το πρόγραμμα θα χωρίζει σε πιο πολλά επίπεδα το δισκίο άρα θα δημιουργεί και πιο πολλούς κυματισμούς (ripples) στην επιφάνεια τους. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της επιφάνειας των δισκίων δείχνουν να είναι καλύτερα στις περιπτώσεις της 1:1 σύστασης. Τέλος παρατηρείται ότι οι βέλτιστες λεπτομέρειες στην κορυφή του

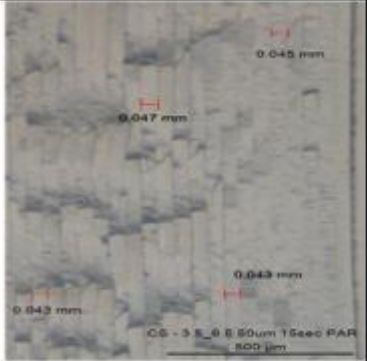
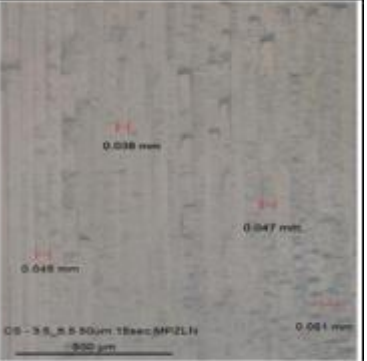

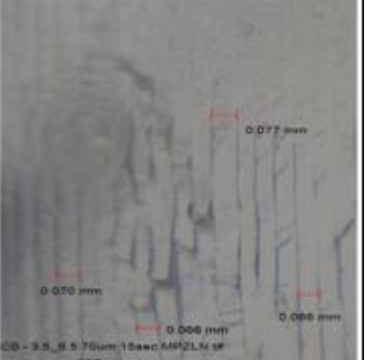
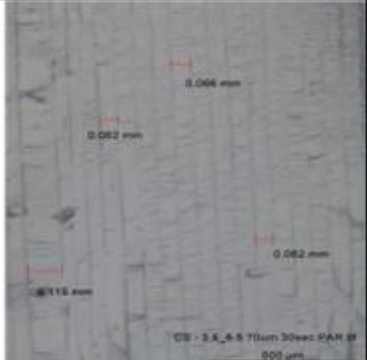
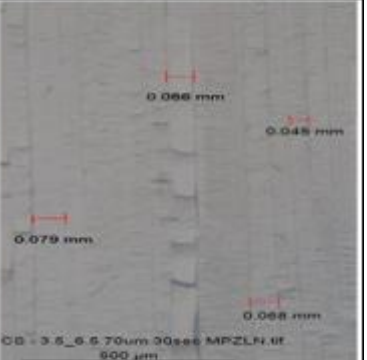
δισκίου παρουσιάζονται στον χρόνο των 15 δευτερολέπτων. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης οι μορφολογίες διατομής των δισκίων που απεικονίζονται στους πίνακες 10 και 11 παρακάτω για το κάθε μείγμα διαφορετικών αναλογιών ξεχωριστά, αρχίζοντας από το μείγμα αναλογίας PEG300 : PEGDA 1:1.

Πίνακας 10. Μορφολογία διατομής και για τα δύο τμήματα δραστικών για τα δισκία αναλογίας 1:1.

Πάχος Επιπέδου (μm)	Χρόνος Έκθεσης (sec)	Αναλογία Ρητινών - PEGDA : PEG300 1:1	
		Τμήμα Παρακεταμόλης	Τμήμα Μεθυλοπρενδιζολόνης
50	15		
70	15		
70	30		

Με βάση τις εικόνες, τα επίπεδα είναι ευκόλως διακριτά, συμπαγή, και χωρίς πορώδες, γεγονός που εξακριβώνεται και από τις εικόνες SEM. Παρατηρείται ότι με ίδιες παραμέτρους εκτύπωσης, η διαφορετική σύσταση των ρητινών (με βάση τις δραστικές) προάγει την διαφοροποίηση του πάχους στρώσεων.

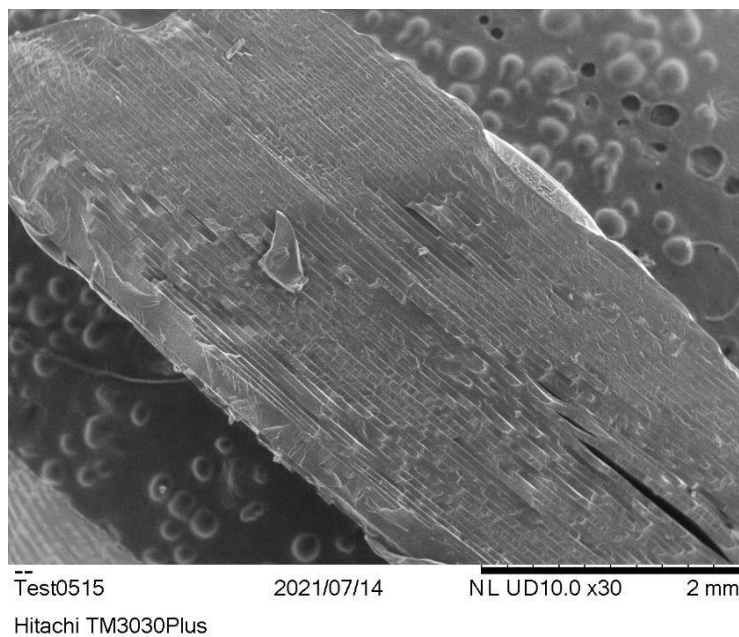
Πίνακας 11. Μορφολογία διατομής και για τα δύο τμήματα δραστικών για τα δισκία αναλογίας 3.5 : 6.5.

Πάχος Επιπέδου (μm)	Χρόνος Έκθεσης (sec)	Αναλογία Ρητινών - PEGDA : PEG300 3.5 : 6.5	
		Τμήμα Παρακεταμόλης	Τμήμα Μεθυλοπρενδίζολόνης
50	15		
70	15		
70	30		

Ενδεικτικά, για το τμήμα παρακεταμόλης, το πάχος των επιπέδων των δισκίων διακουμίνεται κοντά σε αυτό που είχε επιλεγεί για την εκτύπωση, χωρίς ιδιαίτερη απόκλιση. Αντιθέτως, στην περίπτωση του τμήματος της μεθυλοπρενδίζολόνης τόσο η διακύμανση όσο και η απόκλιση είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Ο λόγος που υπάρχουν αυτές οι διακυμάνσεις στις διαστάσεις των επιπέδων είναι λόγω της σκέδασης του φωτός και της υπερανάπτυξης που παρουσιάστηκε στην ρητίνη της μεθυλοπρενδίζολόνης. Επιπλέον, δεν φαίνεται να

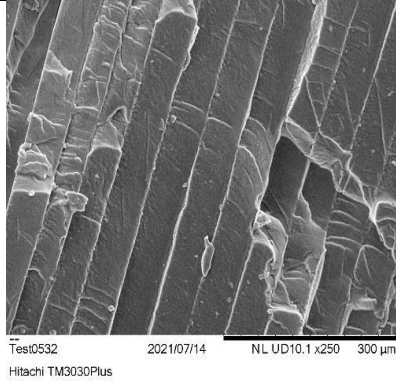
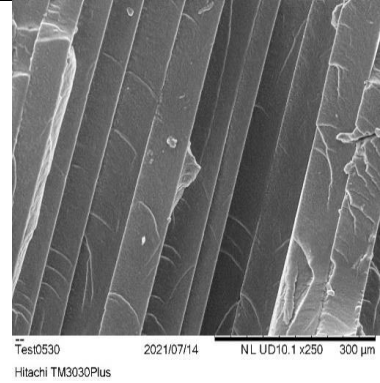
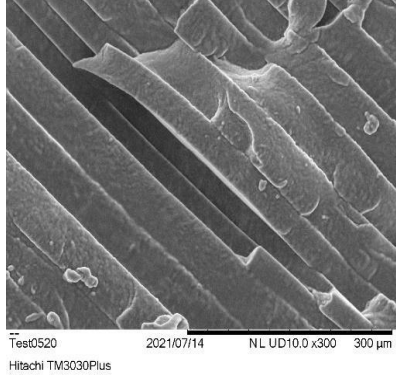
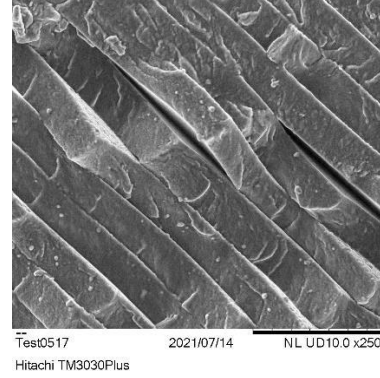
παρουσιάζεται συγχώνευση των επιπέδων (interlayer fusion) σε κανένα από τα δύο τμήματα δραστικών. Τέλος, παρατηρείται από τις φωτογραφίες ότι τα δείγματα φέρουν ρωγμές, οι οποίες προξενήθηκαν κατά την απόσχιση τους η οποία πραγματοποιήθηκε με λεπίδα. Επίσης, παρατηρείται ότι κατά την διατομή των δισκίων παρατηρούνται ρωγμές απόσχισης εντός των επιπέδων, απόρροια των ικανών μηχανικών ιδιοτήτων που αποδίδουν οι χρόνοι έκθεσης που επιλέχθηκαν. Αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα έχουν προσκολληθεί καλά μεταξύ τους κατά την διάρκεια της εκτύπωσης και «αντιστέκονται» κατά την διάρκεια της απόσχισης. Οι ίδιες παρατηρήσεις έγιναν και για τις διατομές των δισκίων αναλογίας 3.5 : 6.5 που παρουσιάζονται στον πίνακα 11.

Για την περαιτέρω μελέτη της μικροδομής των δισκίων έγινε η χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (SEM). Η Εικόνα 5 και ο Πίνακας 12 είναι μια συνέχεια των εικόνων χαρακτηρισμού του στερεοσκοπίου που δείχνουν πόσο συμπαγές και χωρίς πορώδες είναι οι μικροδομές των δισκίων.



Εικόνα 5. Εικόνα SEM της διατομής δισκίου (3.5 :6.5 70 μm 15 sec) πολλαπλών στιβάδων.

Πίνακας 12. Εικόνες SEM της μορφολογίας των διατομών των δισκίων.

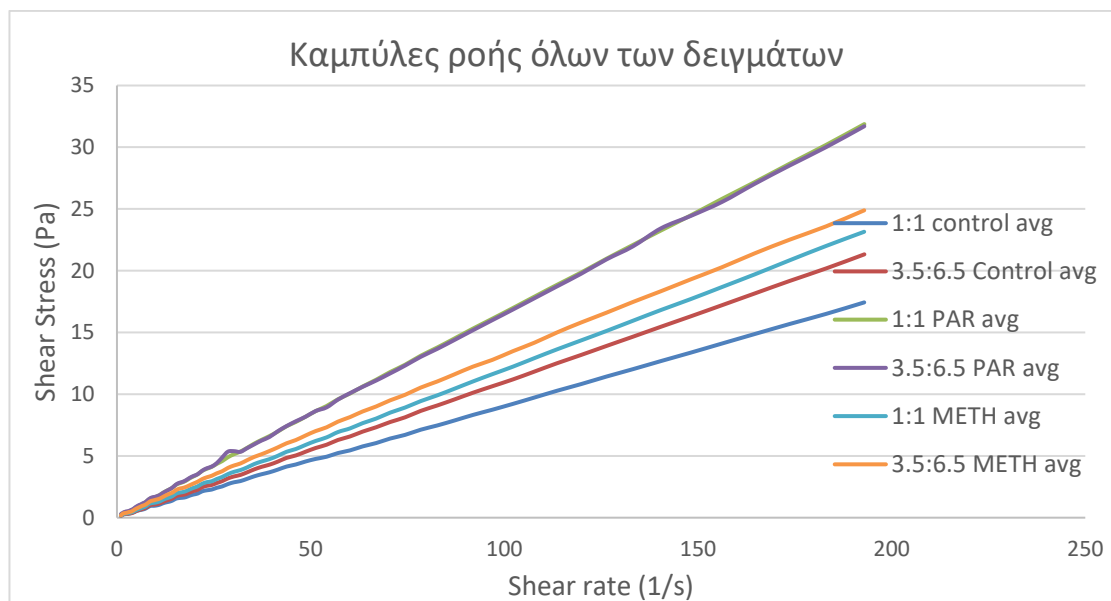
Αναλογία Ρητινών	Zoom	Τμήμα Παρακεταμόλης	Τμήμα Μεθυλοπρενδιζολόνης
1:1	250x		
3.5 : 6.5	250x		

Χαρακτηριστικό είναι στην Εικόνα 5 το κατώτατο επίπεδο του δισκίου που βρίσκεται στο τμήμα της μεθυλοπρενδιζολόνης, έχοντας πάχος πάνω από 70 μm. Το συγκεκριμένο επίπεδο, είναι το πρώτο εκτυπωμένο επίπεδο, το οποίο χρειάζεται μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης από τα υπόλοιπα ώστε να υπάρξει επαρκής προσκόλληση αυτού πάνω στην πλατφόρμα εκτύπωσης και να μπορέσει να συνεχιστεί με επιτυχία η εκτύπωση. Τα επιλεγμένα 45 δευτερόλεπτα έκθεσης είχαν ως αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη του συγκεκριμένου επιπέδου και κατά επέκταση την μεγάλη διαστατική απόκλιση από το αρχικό πάχος επιπέδου. Τέλος, στις εικόνες SEM αποτυπώνεται καλύτερα η παρατήρηση των μικρορωγμών απόσχισης, ως αποτέλεσμα της επαρκούς προσκόλλησης των μεταξύ επιπέδων αλλά και της αντίστασης αυτών στην απόσχιση του δισκίου.

3.6 Ρεολογία Ρητινών

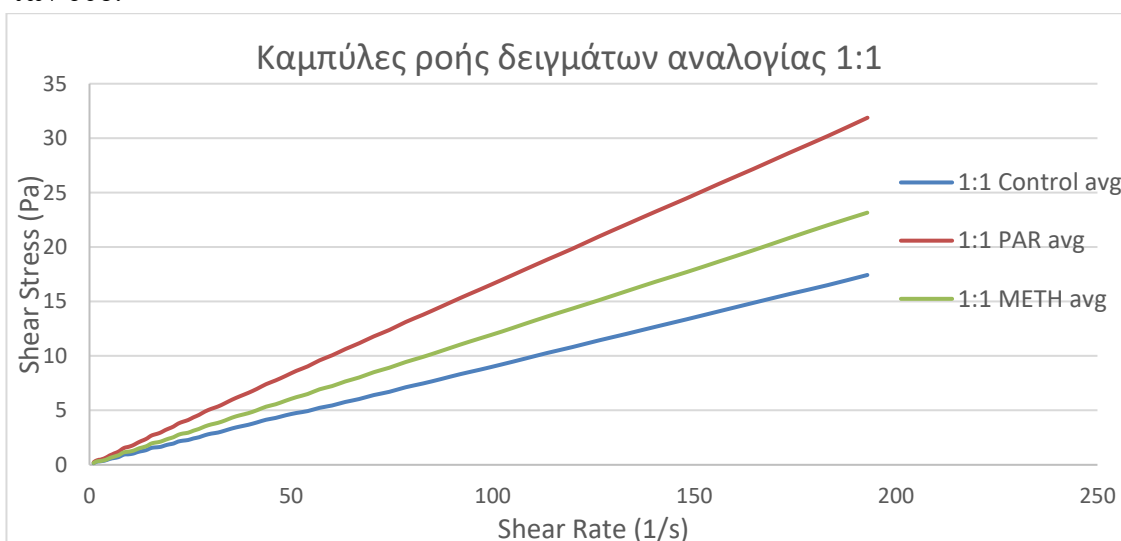
Στο Διάγραμμα 2 απεικονίζονται οι καμπύλες ροής για όλα τα δείγματα, ενώ στα διαγράμματα 3 και 4 απεικονίζονται οι καμπύλες ροής των 1:1 και 3.5 : 6.5 δειγμάτων αντίστοιχα. Αρχικά παρατηρείται ότι τα μείγματα και των δύο αναλογιών που περιέχουν παρακεταμόλη, παρουσιάζουν ίδια συμπεριφορά ροής. Επιπλέον, έχουν και τις μεγαλύτερες τιμές διατμητικών τάσεων, λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας δραστικής που περιέχουν (9% w/w).⁽¹⁸⁰⁾ Αντιστοίχως, τα 2 δείγματα

αναφοράς έχουν τις μικρότερες τιμές, ενώ οι ρητίνες που περιέχουν την μεθυλοπρενιζολόνη έχουν ενδιάμεσες τιμές.

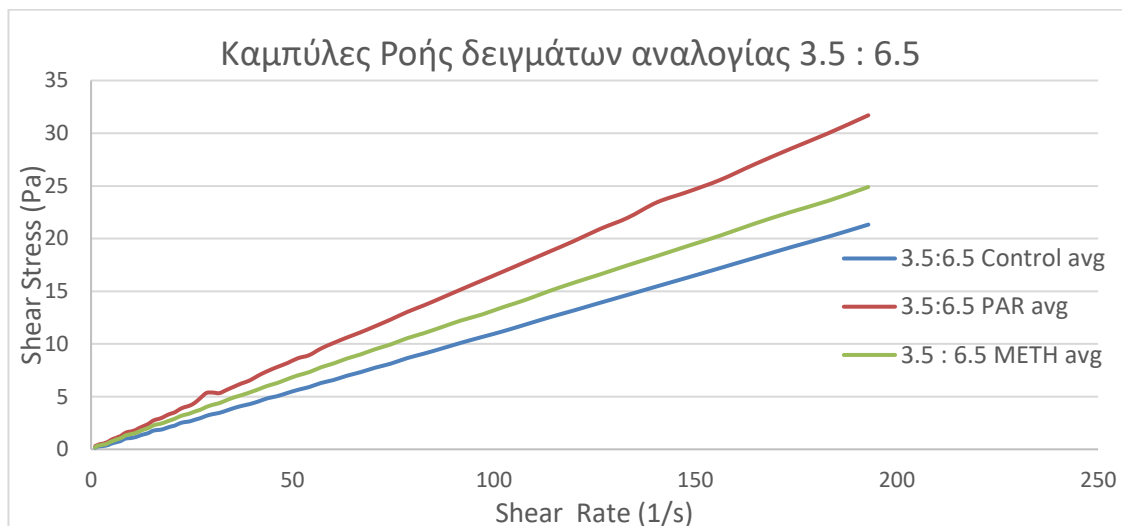


Διάγραμμα 2. Καμπύλες ροής για όλα τα δείγματα.

Το είδος της ροής είναι ίδιο για όλα τα δείγματα (αρχικά μη νευτώνική και μετέπειτα νευτώνική ροή), ενώ παρατηρείται ελάχιστη αλλαγή στις τελικές τιμές των διατμητικών τάσεων μεταξύ των διαφορετικών αναλογιών για τα δείγματα της αναφοράς και της μεθυλοπρενιζολόνης. Πιθανώς αυτό να σχετίζεται με τις διαφορετικές αναλογίες στα μείγματα της ρητίνης. Στην περίπτωση της ρητίνης παρακεταμόλης, η οποία περιέχει αρκετά μεγαλύτερη ποσότητα σωματιδίων, δεν παρατηρείται κάτι αντίστοιχο. Αυτό, ίσως σημαίνει ότι ο παράγοντας της περιεκτικότητας δραστικής είναι πιο σημαντικός από τον παράγοντα της αναλογίας των μονομερών και για αυτό δεν εμφανίζεται κάποια διαφορά στην τελική τιμή αυτών των δύο.



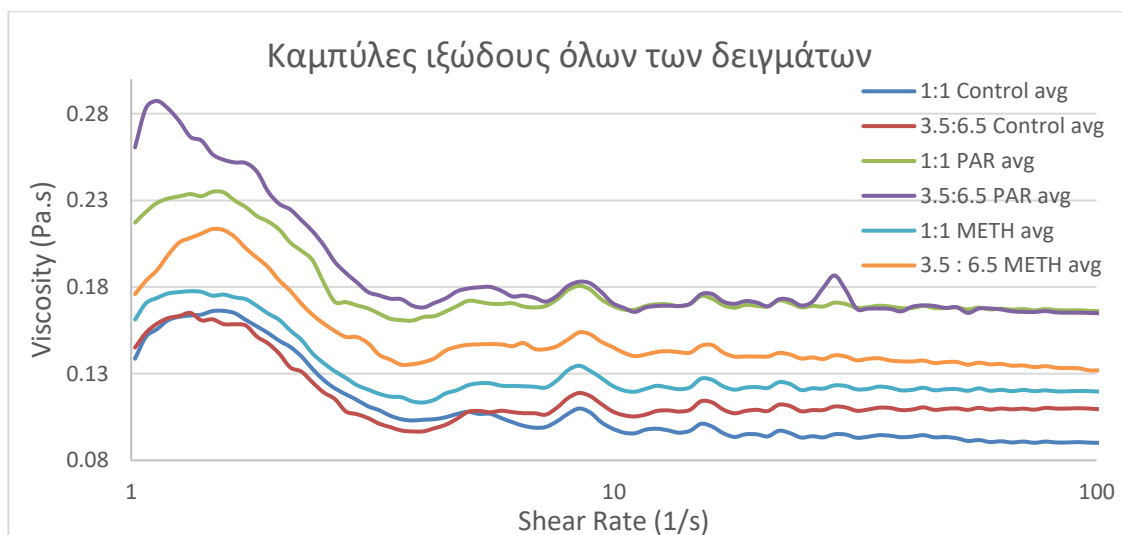
Διάγραμμα 3. Καμπύλες ροής για τα δείγματα της αναλογίας 1:1.



Διάγραμμα 4. Καμπύλες ροής για τα δείγματα της αναλογίας 3.5 : 6.5.

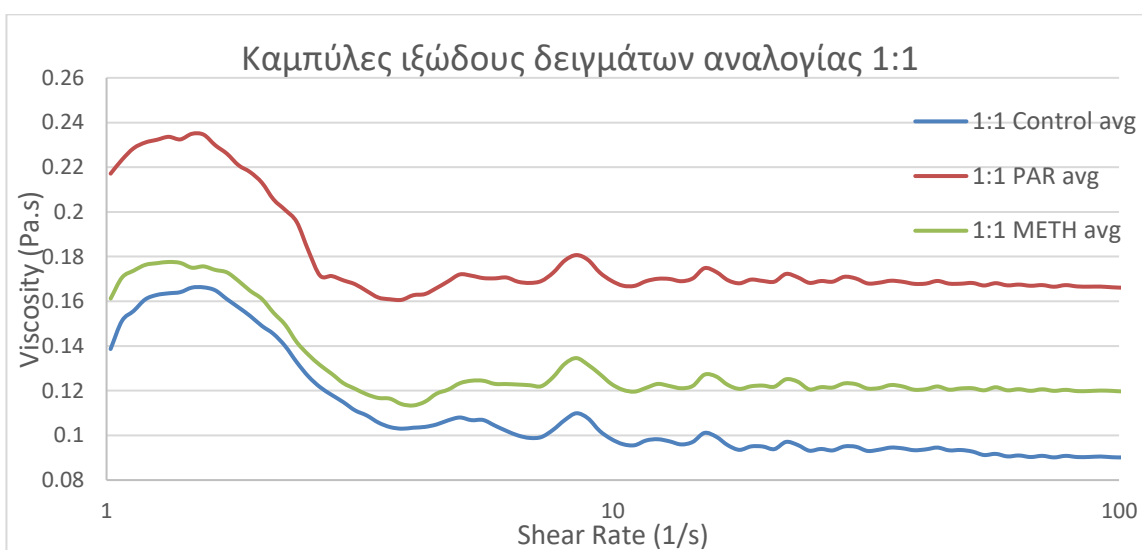
Τέλος, παρατηρείται και σε αυτά τα διαγράμματα ότι οι τιμές των δειγμάτων που περιείχαν παρακεταμόλη έχουν υψηλότερες τιμές διατμητικών τάσεων, ενώ τα δείγματα αναφοράς είχαν τις χαμηλότερες. Αυτό συμβαίνει διότι όσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα σε σωματίδια, στην δική μας περίπτωση ποσότητα δραστικής ουσίας, τόσο πιο μεγάλες είναι οι διατμητικές τάσεις και το ιξώδες.⁽¹⁸¹⁾

Στο Διάγραμμα 5 παρουσιάζονται οι καμπύλες ιξώδους για όλα τα δείγματα, ενώ στα Διαγράμματα 6 και 7 απεικονίζονται οι καμπύλες ιξώδους των 1:1 και 3.5 : 6.5 δειγμάτων αντίστοιχα. Αρχικά παρατηρείται σε όλα τα δείγματα ότι η εισαγωγή των δραστικών ουσιών αλλάζει το ιξώδες, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ενώ δεν επηρεάζει την ρεολογική συμπεριφορά των δειγμάτων.

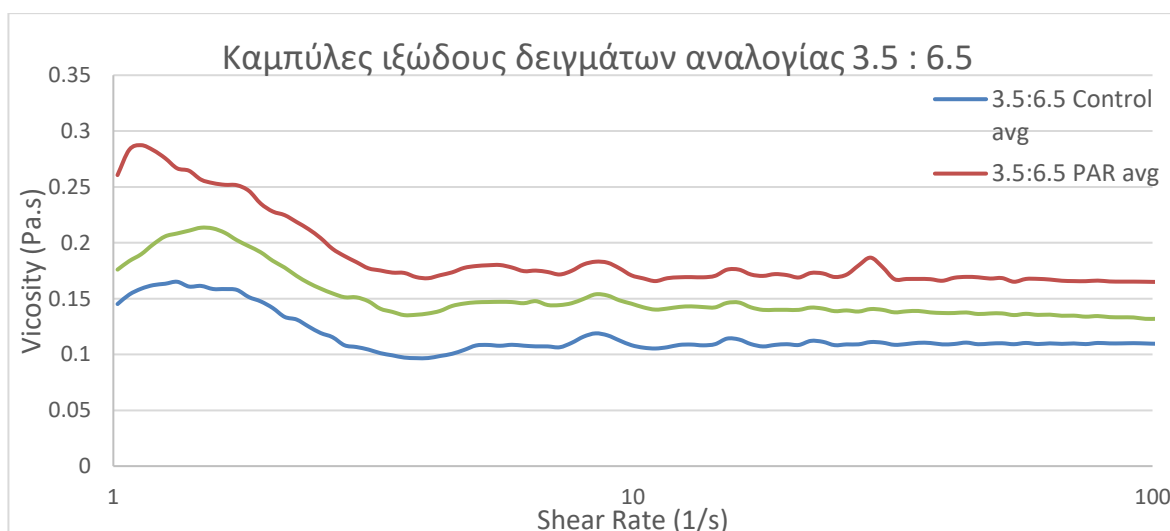


Διάγραμμα 5. Καμπύλες ιξώδους για όλα τα δείγματα.

Όλα τα δείγματα παρουσιάζουν αρχικά μη νευτωνική, η οποία μετά μετατρέπεται σε νευτωνική, ενώ παρουσιάζεται και διατμητική λέπτυνση (shear thinning), όπως ακριβώς και στην μελέτη του Krokobabi'c et al.⁽¹²³⁾ Επιπλέον, οι τιμές ιξώδους για όλα τα εξεταζόμενα δείγματα φαίνεται πως σταθεροποιείται ύστερα από την επιβολή ρυθμού διάτμησης 10 s^{-1} έως και το τέλος της μέτρησης (200 s^{-1}). Μεγαλύτερο ιξώδες παρουσιάζουν τα μείγματα που περιέχουν παρακεταμόλη, μεσαίας τάξης τα δείγματα με μεθυλοπρενδιζολόνη, και χαμηλότερο ιξώδες παρουσιάζουν τα δείγματα αναφοράς, γεγονός αναμενόμενο λόγω της διαφορετικής συγκέντρωσης σκόνης δραστικής μέσα στην ρητίνη. Η αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής επιφέρει αύξηση στην τιμή του ιξώδους του αντίστοιχου δείγματος.



Διάγραμμα 6. Καμπύλες ιξώδους για τα δείγματα της αναλογίας 1:1.



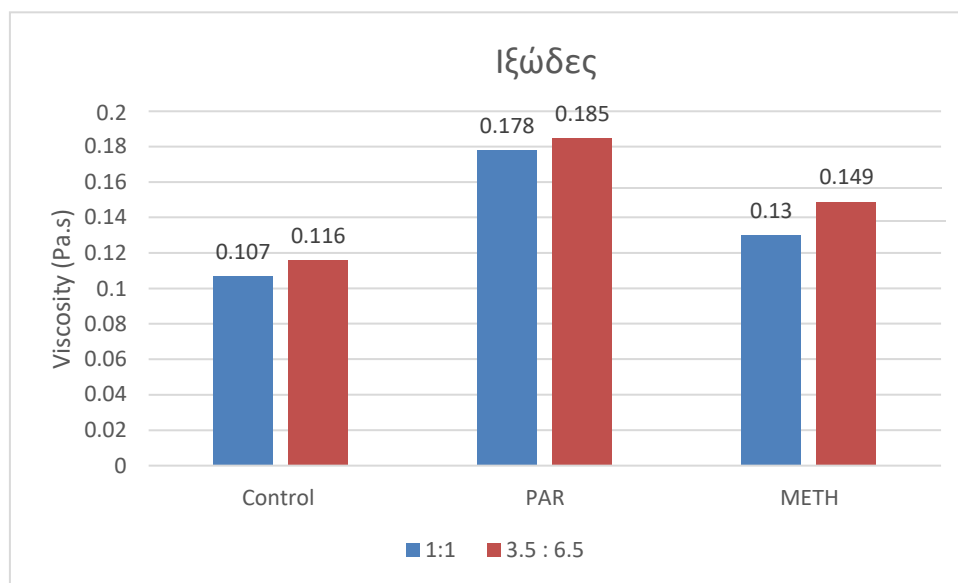
Διάγραμμα 7. Καμπύλες ιξώδους για τα δείγματα της αναλογίας 3.5 : 6.5.

Επίσης, παρατηρείται ότι οι τιμές του ιξώδους είναι ελάχιστα υψηλότερες για τα δείγματα 3.5 : 6.5 σε σύγκριση με τα αντίστοιχα τους στην αναλογία 1:1, όπως

φαίνεται και στον πίνακα 13 και στο Διάγραμμα 8. Σε αυτά παρουσιάζονται οι μέσοι όροι τιμών ιξώδους για κάθε δείγμα ρητίνης. Αυτό αποτελεί αποτέλεσμα που δεν συμφωνεί με την βιβλιογραφική ανασκόπηση που έχει πραγματοποιηθεί, καθώς θα έπρεπε οι ρητίνες της 1:1 αναλογίας να έχουν μεγαλύτερο ιξώδες, λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας PEGDA700 που περιέχουν. Το PEGDA700 έχει μεγαλύτερο μοριακό βάρος από το PEG300 και τα μεγαλύτερα μοριακά βάρη δημιουργούν ρητίνες υψηλότερου ιξώδους.⁽¹⁶⁹⁾ Όλες οι τιμές των ρητινών βρίσκονται εντός του εύρους τιμών που είναι αποδεκτές για επιτυχή εκτύπωση σε SLA/DLP εκτυπωτικά συστήματα.^(172,182)

Πίνακας 13. Μέσος όρος τιμών ιξώδους για όλα τα δείγματα.

Δείγμα	Ιξώδες (Pa.s)
1:1 Control avg	0.107 ± 0.023
1:1 PAR avg	0.178 ± 0.021
1:1 METH avg	0.130 ± 0.018
3.5 : 6.5 Control avg	0.116 ± 0.017
3.5 : 6.5 PAR avg	0.185 ± 0.033
3.5 : 6.5 METH avg	0.149 ± 0.022



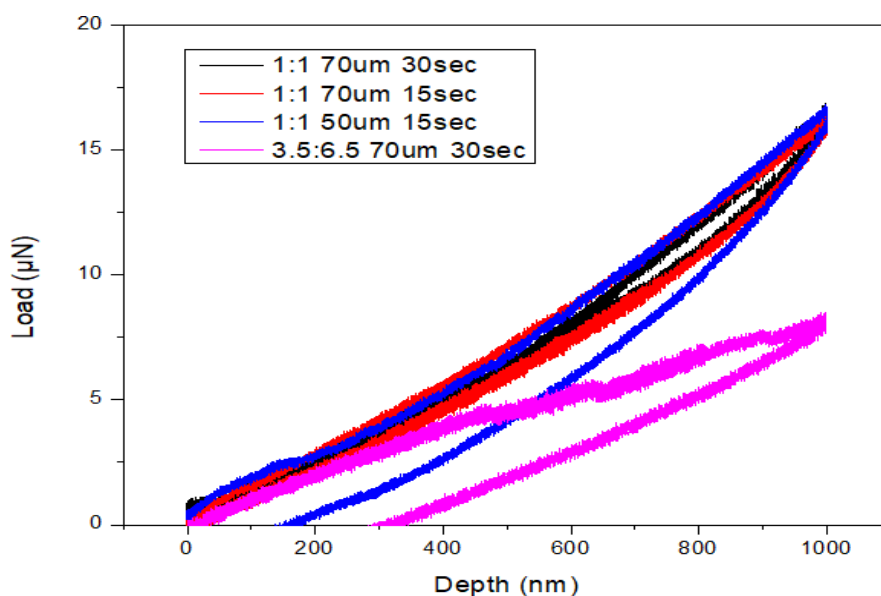
Διάγραμμα 8. Μέσος όρος τιμών ιξώδους για όλα τα δείγματα.

3.7 Νανοδιείσδυση

- Τμήμα Παρακεταμόλης

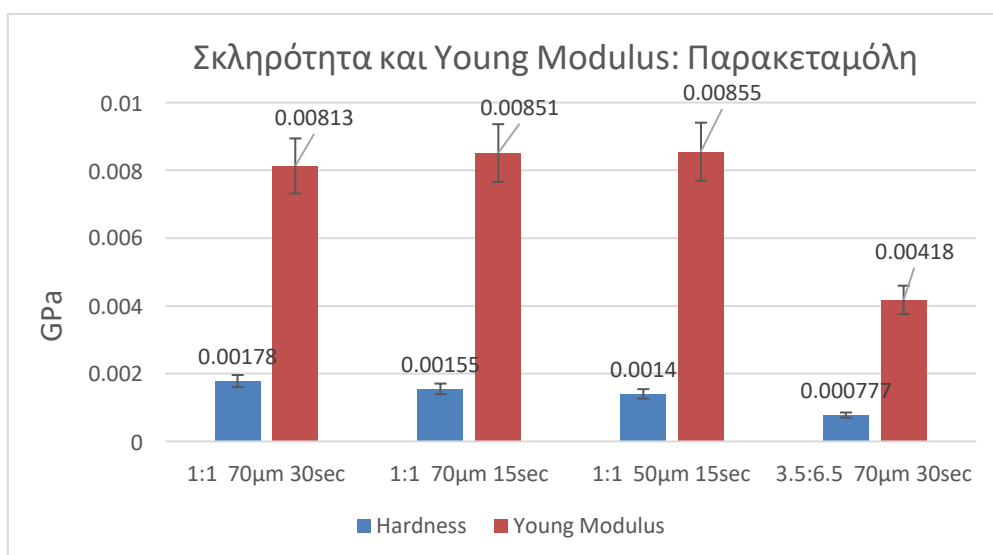
Αρχικά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπήρξε δυσκολία κατά τη διεκπεραίωση των

μετρήσεων νανοδιείσδυσης λόγω της δύσκολης προσκόλλησης των δισκίων στον δειγματολήπτη. Όπως φαίνεται στα Διαγράμματα 9 και 10 που παρουσιάζεται η καμπύλη φόρτισης-αποφόρτισης και οι τιμές σκληρότητας και μέτρου Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης αντίστοιχα, παρατηρείται αρχικά ότι όλα τα δισκία της 1:1 αναλογίας παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά και παρόμοιες καμπύλες φόρτισης- αποφόρτισης κατά την διάρκεια της μέτρησης, ενώ το δισκίο της 3.5 : 6.5 αναλογίας παρουσιάζει μικρότερο επιβαλλόμενο φορτίο. Αυτό συμβαίνει λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού PEGDA μέσα στο μείγμα της ρητίνης το οποίο παρέχει ένα ισχυρό πολυμερικό δίκτυο με μεγαλύτερα ποσοστά σταυροδεσμών με αποτέλεσμα την καλύτερη μηχανική αντοχή των δισκίων. Αυτό το φαινόμενο συμφωνεί με τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν κατά την βιβλιογραφική ανασκόπηση.⁽¹⁸³⁾ Από το Διάγραμμα 9 διαπιστώνεται ότι στα δισκία 1:1 50 μm 15 sec και 3.5 : 6.5 70 μm 30 sec υπάρχει πλαστική παραμόρφωση ($\Delta_{\text{depth}} \gg 1$), ενώ στα δισκία 1:1 70 μm 15 sec και 1:1 70 μm 30 sec υπάρχει ελαστική παραμόρφωση ($\Delta_{\text{depth}} \sim 1$). Πιθανώς, το μεγαλύτερο ποσοστό PEGDA δίνει την δυνατότητα στο υλικό να επιστρέψει πιο εύκολα στην αρχική του κατάσταση. Το δισκίο της αναλογίας 3.5 : 6.5 παρουσιάζει χαμηλότερη μηχανική αντοχή (~6 μN) σε σχέση με τα δισκία της αναλογίας 1:1 (~17μN) και μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση ($\Delta_{\text{depth}} = 300$ nm) λόγω της περιεκτικότητας του σε μικρότερη ποσότητα PEGDA. Αναφορικά με το 1:1, το μέγεθος πάχους επιπέδου 50 μm σημαίνει ότι το δισκίο κατά την εκτύπωση του έχει διαμηθεί σε περισσότερα επίπεδα. Συνεπώς υπάρχει αναμένονται περισσότερες ατέλειες στις διειπιφάνειες των στρώσεων. Σε αυτές τις ατέλειες είναι πιθανό να οφείλεται η πλαστική συμπεριφορά του 1:1 50 μm 15 sec.



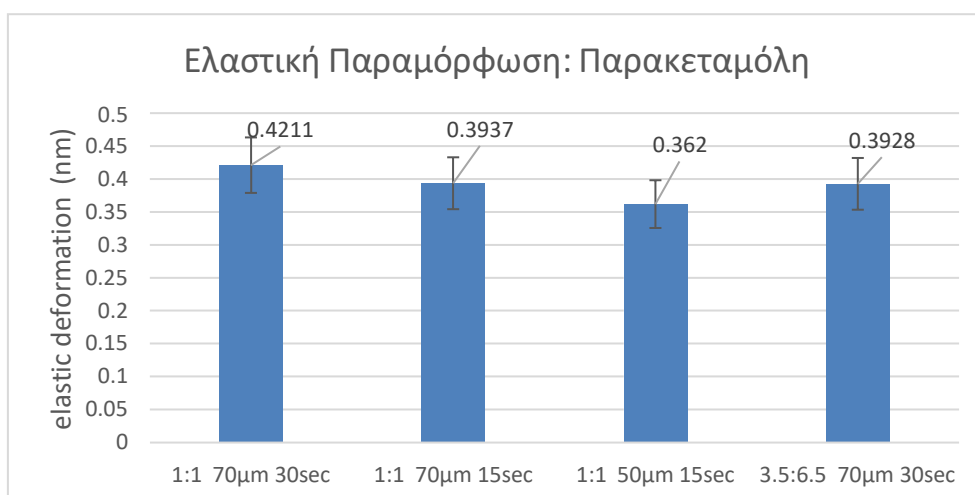
Διάγραμμα 9: Καμπύλη φόρτισης-αποφόρτισης για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα των τιμών σκληρότητας και μέτρου του Young, που παρουσιάζονται με τις αντίστοιχες τους στο Διάγραμμα 10. Τα δισκία αναλογίας 1:1 (~1.6 MPa) έχουν υψηλότερη σκληρότητα από αυτά της 3.5 : 6.5 (~0.8 MPa), ενώ το πάχος του επιπέδου εκτύπωσης και ο χρόνος έκθεσης του κάθε επιπέδου δεν φαίνεται να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στις μετρήσεις αυτές, όπως επιβεβαιώνεται και από την βιβλιογραφική αναζήτηση.⁽⁷⁹⁾ Υψηλότερη σκληρότητα παρατηρείται στα δισκία χρόνου έκθεσης 30 δευτερόλεπτων λόγω της πιο ολοκληρωμένης σκλήρυνσης που επιτυγχάνεται στο κάθε επίπεδο. Επίσης, ελάχιστα πιο υψηλή σκληρότητα παρατηρείται και στα δισκία του μεγαλύτερου πάχους εκτύπωσης πιθανώς λόγω των λιγότερων ατελειών που μπορεί να δημιουργούνται μεταξύ των στρωματικών διεπιφανειών. Τέλος, παρατηρείται ότι τα δισκία 1:1 έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην παραμόρφωση (μεγαλύτερο μέτρο του Young ~8.3 MPa) από αυτά της 3.5: 6.5 αναλογίας (~4.2 MPa) και ότι οι εκτυπωτικές παράμετροι επιφέρουν ελάχιστη διαφορά στην αντίσταση αυτή.

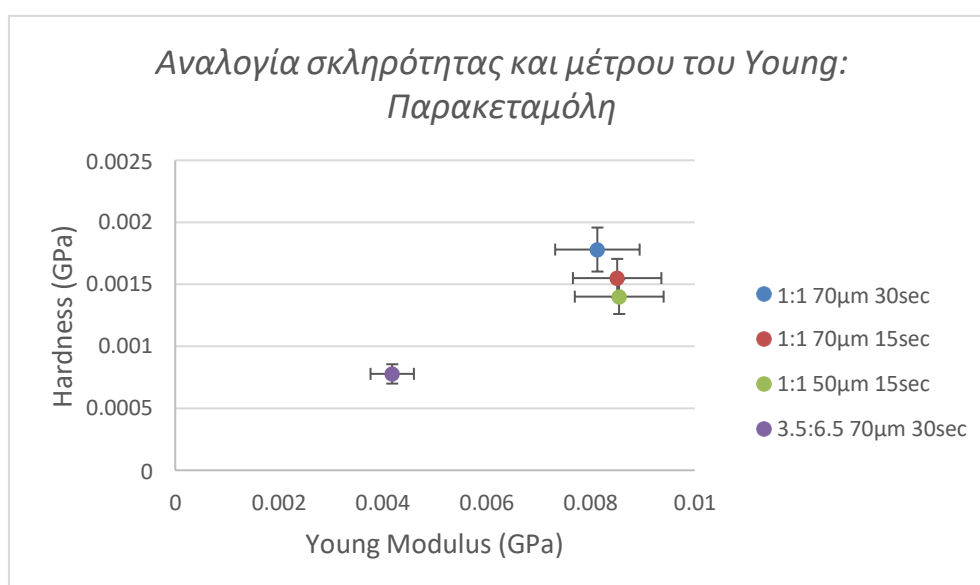


Διάγραμμα 10. Τιμές σκληρότητας και μέτρου Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης.

Στα διαγράμματα 11 και 12 παρουσιάζονται οι τιμές ελαστικής παραμόρφωσης και οι τιμές αναλογίας σκληρότητας και μέτρου του Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης αντίστοιχα. Επιβεβαιώνεται και από το Διάγραμμα 11 (και τις τιμές που αναγράφονται πάνω σε αυτό) ότι τα δισκία 1:1 50 μm 15 sec και 3.5 : 6.5 70 μm 30 sec δισκία παρουσιάζουν μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση από τα δισκία 1:1 70 μm 15 sec και 1:1 70 μm 30 sec. Τέλος, οι αναλογίες σκληρότητας και μέτρου του Young είναι υψηλότερες για τα δισκία της 1:1 αναλογίας, ενώ οι παράμετροι εκτύπωσης δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη επιρροή σε αυτές τις τιμές.



Διάγραμμα 11. Τιμές ελαστικής παραμόρφωσης για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης.

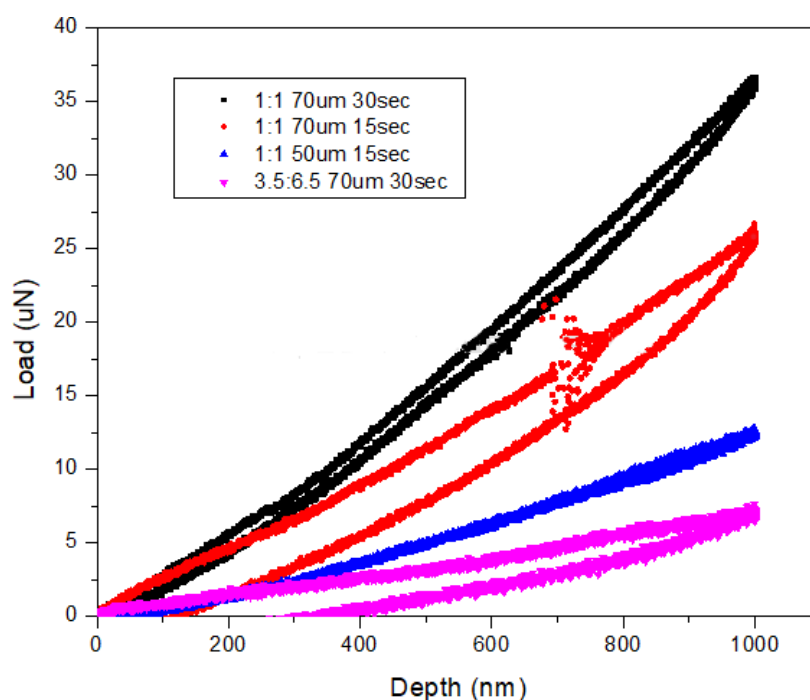


Διάγραμμα 12. Τιμές αναλογίας σκληρότητας και μέτρου του Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος παρακεταμόλης.

- Τμήμα Μεθυλοπρενδιζολόνης

Παρόμοια δυσκολία με αυτή που παρουσιάστηκε κατά την διάρκεια των μετρήσεων της νανοδιείσδυσης και στο τμήμα της παρακεταμόλης λόγω της δύσκολης προσκόλλησης των δισκίων στον δειγματολήπτη παρουσιάστηκε και για το τμήμα της μεθυλοπρενδιζολόνης. Όπως φαίνεται στα διαγράμματα 13 και 14 που παρουσιάζονται η καμπύλη φόρτισης-αποφόρτισης και οι τιμές σκληρότητας και μέτρου Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης

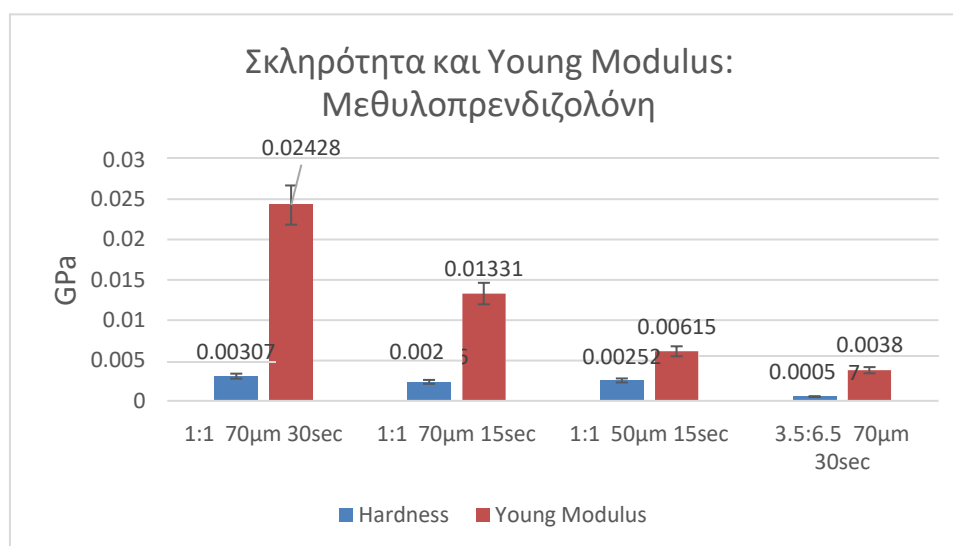
αντίστοιχα, παρατηρείται διαφορετική συμπεριφορά (τόσο συνολικά, όσο και για κάθε δισκίο ξεχωριστά) από αυτή που παρουσιάστηκε στο τμήμα της παρακεταμόλης. Αρχικά, παρατηρείται ότι οι τιμές του μέγιστου επιβαλλόμενου φορτίου για τα δισκία 1:1 είναι υψηλότερες (~10-35 μN), ενώ παραμένουν οι ίδιες για τα δισκία 3.5 : 6.5 (~6 μN). Σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση, θα έπρεπε να υπάρχουν μεγαλύτερες τιμές μέγιστου επιβαλλόμενου φορτίου^(123,184) και μέτρου του Young,⁽¹⁸⁰⁾ για τα δισκία με την μεγαλύτερη ποσότητα σε σωματίδια, δηλαδή για τα τμήματα της παρακεταμόλης (9% w/w σε αντίθεση με τα τμήματα μεθυλοπρενιζολόνης 0.288%). Αυτή η διαφοροποίηση οφείλεται στον μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης του επιπέδου βάσης, διότι κατά την διάρκεια της εκτύπωσης το τμήμα της μεθυλοπρενιζολόνης εκτυπώθηκε πρώτα (bottom layer exposure – 45 δευτερόλεπτα) και στην πιθανή χημική αντίδραση που πραγματοποιήθηκε κατά την ανάμειξη της δραστικής με το μείγμα ρητίνης. Επίσης, παρατηρείται πλαστική παραμόρφωση για τα δισκία 1:1 70 μm 15 sec και 3.5 : 6.5 70 μm 30 sec ($\Delta_{\text{depth}} \gg 1$), ενώ παρατηρείται ελαστική παραμόρφωση για τα δισκία 1:1 50 μm 15 sec και 1:1 70 μm 30 sec ($\Delta_{\text{depth}} \sim 1$). Και σε αυτή την περίπτωση, το δισκίο της αναλογίας 3.5 : 6.5 παρουσιάζει χαμηλότερη μηχανική αντοχή και μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση λόγω της περιεκτικότητας του σε μικρότερη ποσότητα PEGDA.⁽¹⁸³⁾



Διάγραμμα 13: Καμπύλη φόρτισης-αποφόρτισης για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενιζολόνης.

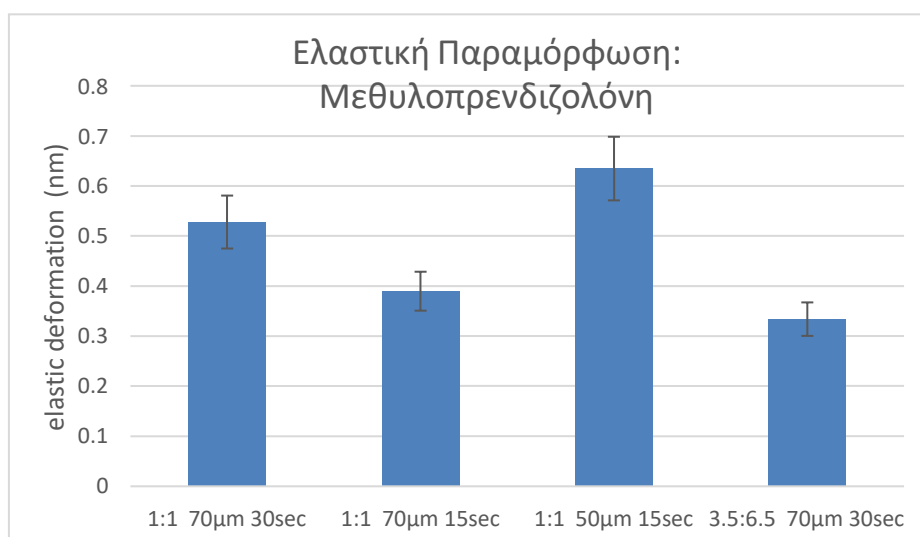
Όπως και στο τμήμα της παρακεταμόλης, έτσι και εδώ παρουσιάζεται υψηλότερη σκληρότητα στα δισκία της 1:1 αναλογίας (~2.3-3.1 MPa), ενώ οι τιμές των διαφορετικών παραμέτρων εκτύπωσης (πάχος επιπέδου εκτύπωσης και χρόνος έκθεσης κάθε επιπέδου) δεν φαίνεται να επηρεάζουν στις τιμές των μετρήσεων αυτών. Στην περίπτωση των τμημάτων της μεθυλοπρενιζολόνης

παρατηρείται διαφορετική συμπεριφορά στις τιμές του μέτρου Young για το εκάστοτε δισκίο συγκριτικά με αυτά της παρακεταμόλης, ενώ και πάλι συνολικά τα δισκία της 1:1 αναλογίας (~6.1-24.3 MPa) έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην παραμόρφωση από αυτά της 3.5 : 6.5 αναλογίας (~3.8 MPa). Συνολικά, οι τιμές σκληρότητας του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης είναι στο ίδιο μέγεθος τάξης με αυτό της παρακεταμόλης, ενώ οι τιμές του μέτρου Young είναι υψηλότερες για το τμήμα μεθυλοπρενδιζολόνης. Επίσης, στο τμήμα της μεθυλοπρενδιζολόνης, ο χρόνος έκθεσης και το πάχος του επιπέδου προκαλούν μεγαλύτερη διαφοροποίηση στις τιμές του μέτρου του Young. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται να με την χημική σύνδεση που έχει λάβει χώρα εντός του τμήματος της δεύτερης δραστικής.

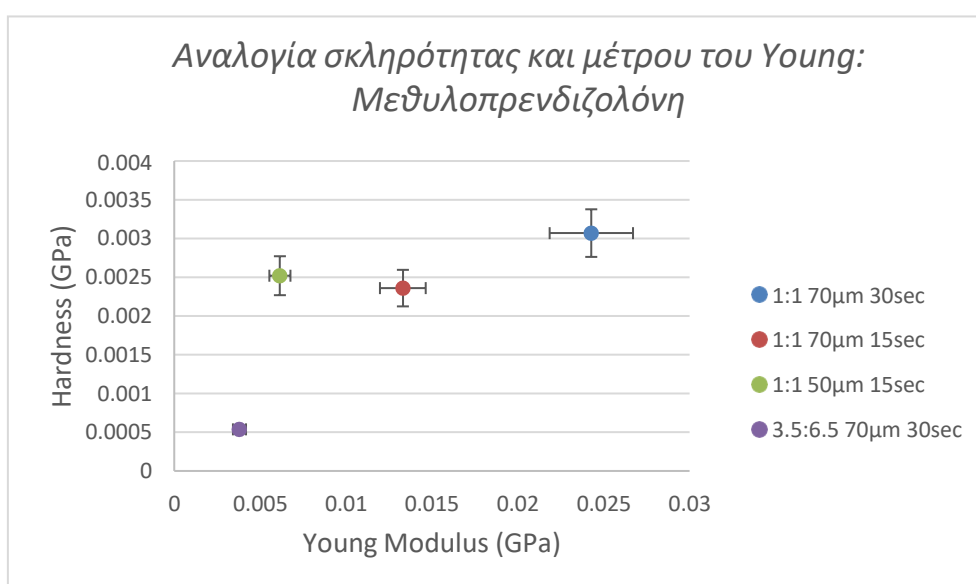


Διάγραμμα 14. Τιμές σκληρότητας και μέτρου Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης.

Στα διαγράμματα 15 και 16 παρουσιάζονται οι τιμές ελαστικής παραμόρφωσης και οι τιμές αναλογίας σκληρότητας και μέτρου του Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης αντίστοιχα. Όπως και στην περίπτωση των τμημάτων παρακεταμόλης, έτσι και εδώ, επιβεβαιώνεται και από το Διάγραμμα 16 ότι τα δισκία 1:1 70 µm 15 sec και 3.5 : 6.5 70 µm 30 sec δισκία παρουσιάζουν μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση από τα δισκία 1:1 70 µm 15 sec και 1:1 70 µm 30 sec. Στο συγκεκριμένο τμήμα, τα δισκία 1:1 50 µm 15 sec χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ελαστική παραμόρφωση, ενώ στο τμήμα παρακεταμόλης, στα ίδια ακριβώς δισκία παρατηρούνται η μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση. Ίσως αυτό το αποτέλεσμα να σχετίζεται να και με την πιθανή χημική αντίδραση που έλαβε χώρα κατά την διάρκεια ανάμειξης της δεύτερης δραστικής. Τέλος, οι αναλογίες σκληρότητας και μέτρου του Young φαίνεται να επηρεάζονται από τις διαφορετικές παράμετρους που μελετήθηκαν.



Διάγραμμα 15. Τιμές ελαστικής παραμόρφωσης για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης.

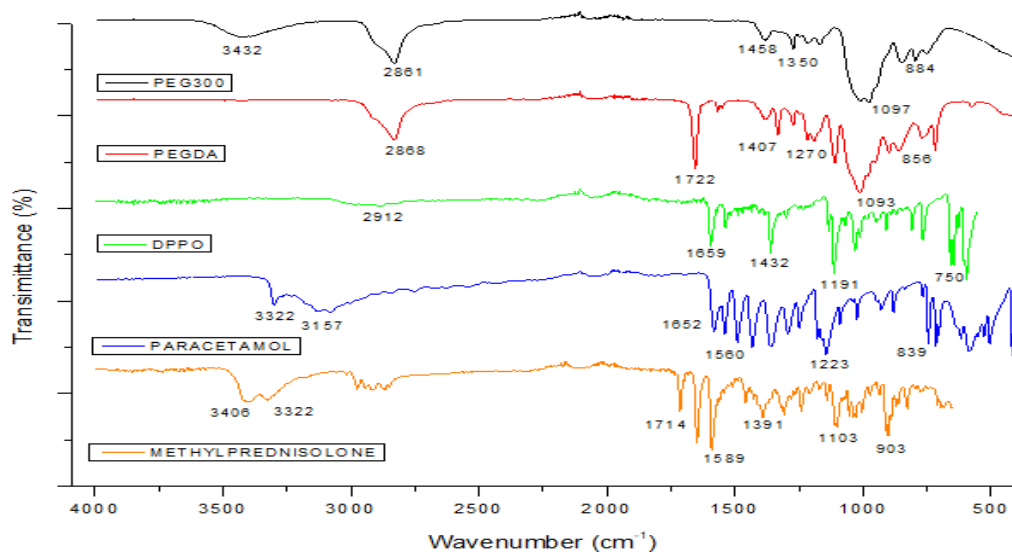


Διάγραμμα 16. Τιμές αναλογίας σκληρότητας και μέτρου του Young για τα εκτυπωμένα δισκία του τμήματος μεθυλοπρενδιζολόνης.

3.8 Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier - FT-IR

Στην Εικόνα 6 παρουσιάζονται τα φάσματα υπέρυθρης φασματοσκοπίας των καθαρών ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την εργασία. Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί σύγκριση, για την κάθε δραστική ουσία ξεχωριστά, των φάσματα που προέκυψαν μετά από τις αλλαγές στην αναλογία των ρητινών (PEG300 +

PEGDA + DPPO), στο πάχος επιπέδου εκτύπωσης (50 μm και 70 μm), και στον χρόνο έκθεσης (15 sec και 30 sec) του κάθε επιπέδου κατά την διάρκεια της εκτύπωσης.



Εικόνα 6. FT-IR φάσματα των καθαρών ενώσεων.

Στα φάσματα των καθαρών χημικών ενώσεων των αντιδραστηρίων παρατηρούνται όλες οι χαρακτηριστικές κορυφές της εκάστοτε ένωσης, οι οποίες φαίνονται και στον Πίνακα 14. Πιο συγκεκριμένα, στο φάσμα του PEG300 παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές στα 3432 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού O-H), 2861 cm^{-1} (συμμετρικές και ασυμμετρικές δονήσεις τάσης του δεσμού C-H), 1097 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-O-C), 1458 και 1350 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H), και 884 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H εκτός του επιπέδου ισορροπίας).^(79,185,186) Στο φάσμα του PEGDA παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές στα 2868 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-H), 1722 cm^{-1} (συμμετρικές δονήσεις τάσης του δεσμού C=O), 1624 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C=C), 1407 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H), 1270 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-O), και 1093 και 856 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-O-C).^(172, 187)

Εν συνεχεία, στο φάσμα του DPPO παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές στα 2912 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-H), 1659 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C=C), 1432 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H), 1191 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού P=O), και 750 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού P-C).⁽¹²⁸⁾ Στο φάσμα της παρακεταμόλης παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές στα 3322 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού O-H), 3157 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού N-H), 1652 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C=O), 1560 και 1223 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-N-H), και 893 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-H αρωματικού δαχτυλίου).^(188,189) Τέλος, στο φάσμα της καθαρής μεθυλοπρενιζολόνης παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές κορυφές στα 3406 και 3322 cm^{-1} (δονήσεις τάσης

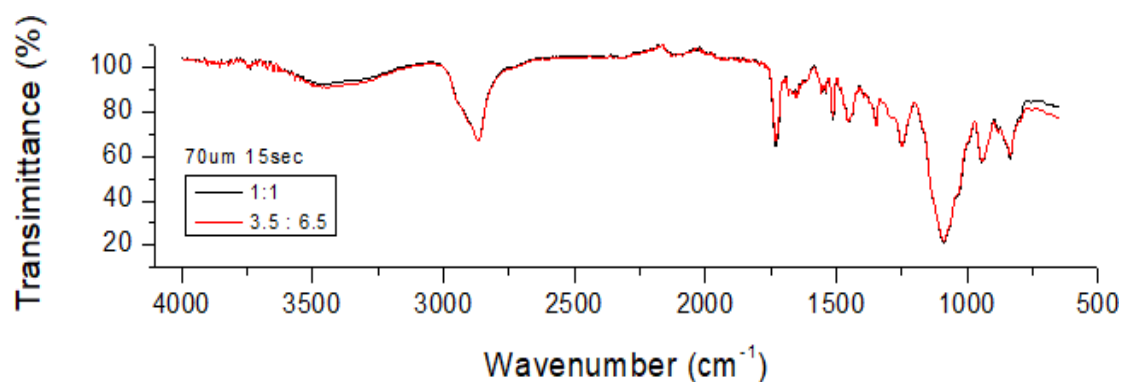
του δεσμού O-H), 1714 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C=O), 1589 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C=C), 1391 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού O-H), 903 cm^{-1} (δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H), και στην περιοχή γύρω γύρω από τα 1103 cm^{-1} βρίσκονται διάφορες δονήσεις τάσης και κάμψης του δεσμού C-C.^(190,191)

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικές κορυφές στα φάσματα FT-IR των καθαρών αρχικών αντιδραστηρίων.

Ένωση	Δονήσεις χαρακτηριστικών δεσμών					Αναφορές
PEG300	3432 cm^{-1} (O-H)	2861 cm^{-1} (-C-H)	1458 cm^{-1} (C-H)	1350 cm^{-1} (C-H)	884 cm^{-1} (C-H)	79,185, 186
PEGDA700	2868 cm^{-1} (C-H)	1722 cm^{-1} (C=O)	1624 cm^{-1} (C=C)	1270 cm^{-1} (C-O)	1093 και 856 cm^{-1} (C-O-C)	172,187
DPPO	2912 cm^{-1} (C-H)	1659 cm^{-1} (C=C)	1432 cm^{-1} (C-H)	1191 cm^{-1} (P=O)	750 cm^{-1} (P-C)	128
PARACETAMOL	3322 cm^{-1} (O-H)	3157 cm^{-1} (N-H)	1652 cm^{-1} (C=O)	1560 και 1223 cm^{-1} (C-N-H)	893 cm^{-1} (C-H)	188,189
METHYLPREDNI SOLONE	3406 και 3322 cm^{-1} (O-H)	1714 cm^{-1} (C=O)	1589 cm^{-1} (C=C)	1391 cm^{-1} (O-H)	903 cm^{-1} (C-H)	190,191

• Συγκρίσεις

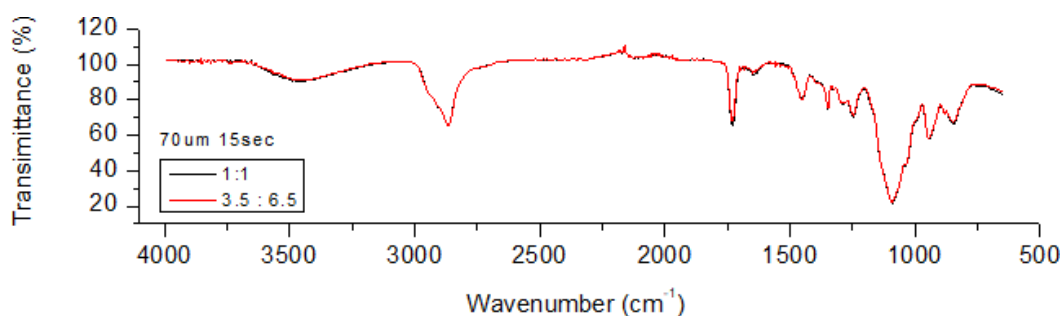
- Σύγκριση με βάση την αναλογία ρητινών
 - Παρακεταμόλη



Εικόνα 7. Φάσματα FT-IR σύγκρισης των διαφορετικών αναλογιών στα μείγματα παρακεταμόλης, κρατώντας σταθερές τις παραμέτρους εκτύπωσης (πάχος επιπέδου και χρόνος έκθεσης).

Αρχικά παρατηρείται ότι αρκετές από τις κορυφές που εμφανίζονται στο φάσμα της καθαρής παρακεταμόλης εξακολουθούν και υπάρχουν και στα φάσματα PPS 1:1 (PhotoPolymer Solution 1:1) και PPS 3.5 : 6.5 (PhotoPolymer Solution 3.5 : 6.5) των Εικόνων 11 και 12 αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας την μη αντίδραση της δραστικής με τα συστατικά του πολυμερικού μείγματος κατά την διάρκεια της ανάδευσης τους. Επίσης, παρατηρείται μείωση στην ένταση των κορυφών στους 1624 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C=C) του PEGDA και στους 750 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού P-C -φωσφόρου – άνθρακα-), καθώς είναι δύο από τους δεσμούς που αντιδρούν κατά την διάρκεια της σκλήρυνσης. Όσον αφορά στη σύγκριση των φασμάτων (Εικόνα 7), αυτά είναι όμοια μεταξύ τους, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η αναλογία των ρητινών δεν επηρεάζει τη χημική δομή των ενώσεων κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης. Το ίδιο παρατηρείται και στα φάσματα συγκρίσεων της αλλαγής σύστασης (1:1 και 3.5 : 6.5) και για τα υπόλοιπα δισκία.

- Μεθυλοπρενδιζολόνη

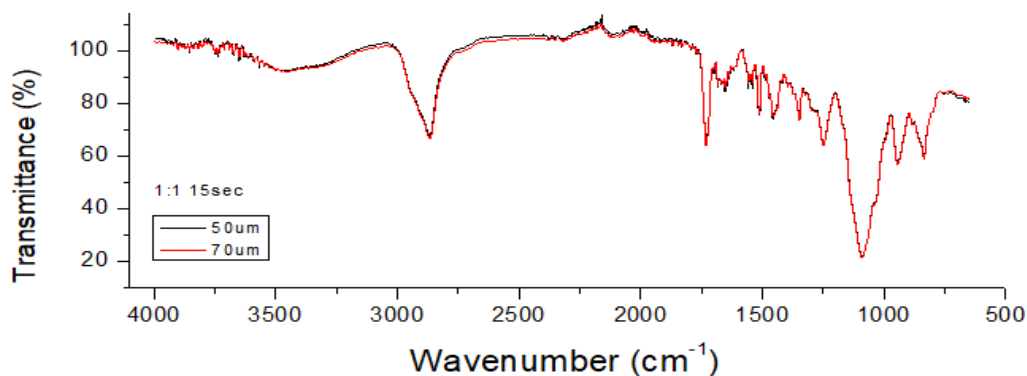


Εικόνα 8. Φάσματα σύγκρισης των διαφορετικών αναλογιών στα μείγματα μεθυλοπρενδιζολόνης, κρατώντας σταθερές τις παραμέτρους εκτύπωσης (πάχος επιπέδου και χρόνος έκθεσης).

Παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν και για την σύγκριση των φασμάτων της Εικόνας 8. Αρχικά, πολλές από τις κορυφές της μεθυλοπρενδιζολόνης φαίνεται να μην εμφανίζονται στο φάσμα. Αυτό, σε συνδυασμό με την παρατήρηση πολυμερισμού μικρής ποσότητας του μείγματος κατά την διασπορά και ανάμειξη της δραστικής αυτής στο μείγμα ρητινών, πιθανώς να σημαίνει την αντίδραση της δραστικής κατά την διάρκεια παρασκευής των ρητινών. Επίσης, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο λόγω της μικρής συγκέντρωσης (0.288%) της δραστικής εντός του πολυμερικού μείγματος να παρουσιάζονται φαινόμενα υπερκάλυψης (overlapping) και για αυτό να μην παρατηρούνται ορισμένες χαρακτηριστικές κορυφές. Τα φάσματα είναι και σε αυτή την περίπτωση όμοια. Συνεπώς, η αναλογία των ρητινών δεν αλλάζει την χημική δομή και σύσταση κατά την εκτύπωση. Το ίδιο

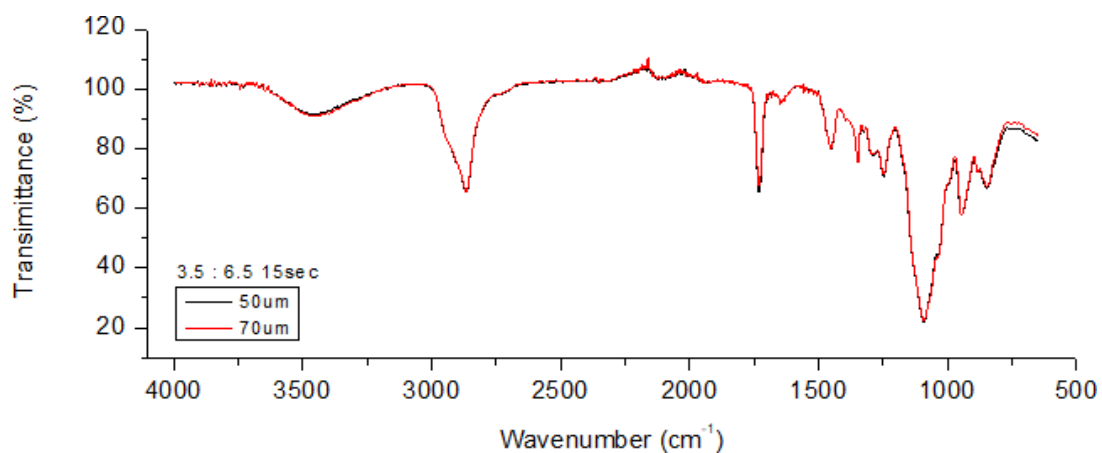
παρατηρείτε και στα φάσματα συγκρίσεων της αλλαγής σύστασης και για τα υπόλοιπα δισκία.

- Σύγκριση με βάση το πάχος επιπέδου εκτύπωσης
 - Παρακεταμόλη



Εικόνα 9. Φάσματα σύγκρισης του διαφορετικού πάχους επιπέδου εκτύπωσης στα μείγματα παρακεταμόλης, κρατώντας σταθερές τις παραμέτρους αναλογίας ρητινών και χρόνου έκθεσης.

- Μεθυλοπρενδίζολόνη



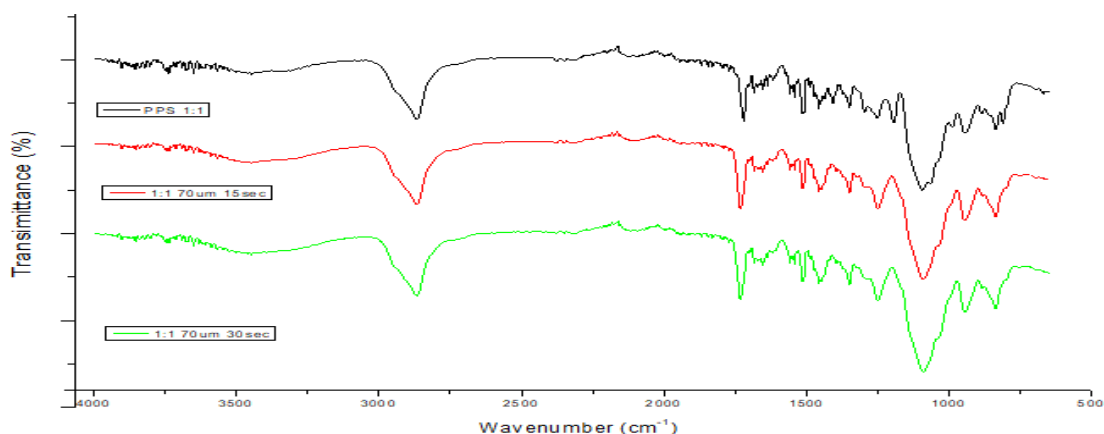
Εικόνα 10. Φάσματα FT-IR σύγκρισης του διαφορετικού πάχους επιπέδου εκτύπωσης στα μείγματα μεθυλοπρενδίζολόνης, κρατώντας σταθερές τις παραμέτρους αναλογίας ρητινών και χρόνου έκθεσης.

Όπως φαίνεται στις Εικόνες 9 και 10, το πάχος επιπέδου της εκτύπωσης δεν παρουσιάζει κάποια αλλαγή στην χημική δομή των δισκίων της παρακεταμόλης και της μεθιλοπρενιζολόνης, ενώ το ίδιο παρατηρείται και στα φάσματα συγκρίσεων της αλλαγής του πάχους επιπέδου και για τα υπόλοιπα δισκία.

- Σύγκριση με βάση τον χρόνο έκθεσης εκτύπωσης

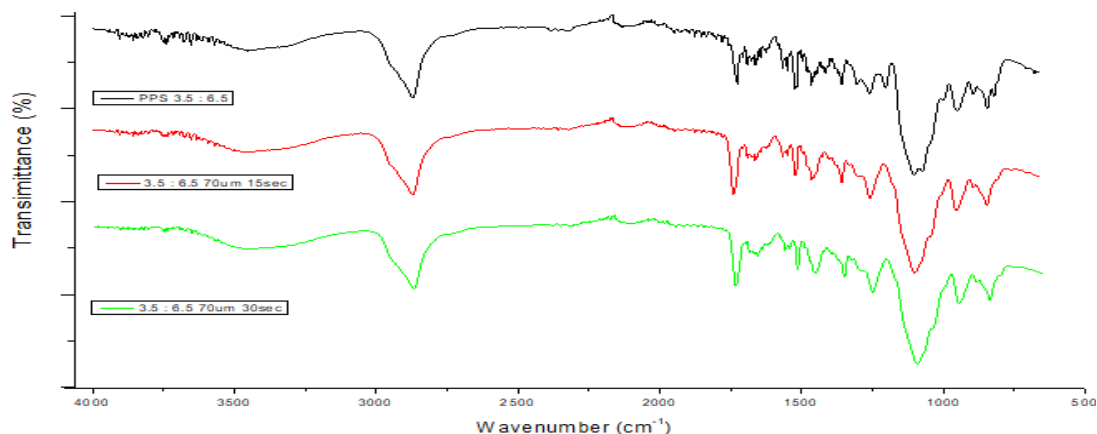
- Παρακεταμόλη

- 1:1



Εικόνα 11. Φάσματα FT-IR σύγκρισης του διαφορετικού χρόνου έκθεσης εκτύπωσης σταμείγματα παρακεταμόλης για την αναλογίας ρητινών 1:1.

- 3.5 : 6.5



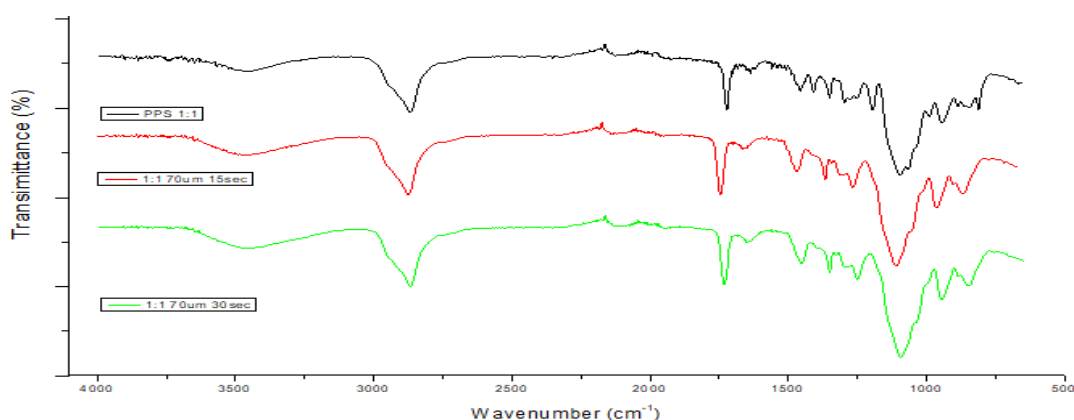
Εικόνα 12. Φάσματα FT-IR σύγκρισης του διαφορετικού χρόνου έκθεσης εκτύπωσης σταμείγματα παρακεταμόλης για την αναλογίας ρητινών 3.5 : 6.5.

Σε αυτά τα φάσματα σύγκρισης των δισκίων παρακεταμόλης, Εικόνες 11 και 12, μεταξύ των διαφορετικών χρόνων έκθεσης παρατηρείται αρχικά ότι υπάρχουν και άλλες δονήσεις πέραν από αυτές στα 1624 και 750 cm⁻¹ που δεν εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης και στις δύο διαφορετικές συστάσεις (PPS 1:1 και 3.5 :

6.5). Αυτές είναι στα 1397, 1291 και 1190 cm^{-1} και αποδίδονται σε δονήσεις τάσης του δεσμού C-O-C (PEG300), δονήσεις κάμψης του δεσμού C-H (PEGDA) και δονήσεις τάσης του δεσμού C-O (PEGDA). Κατά τα άλλα, παρατηρείται ότι δεν παρουσιάζεται διαφορά στην χημική δομή των δισκίων κατά το διαφορετικό χρόνο έκθεσης τους είτε στην 1:1 είτε στην 3.5 : 6.5 αναλογία.

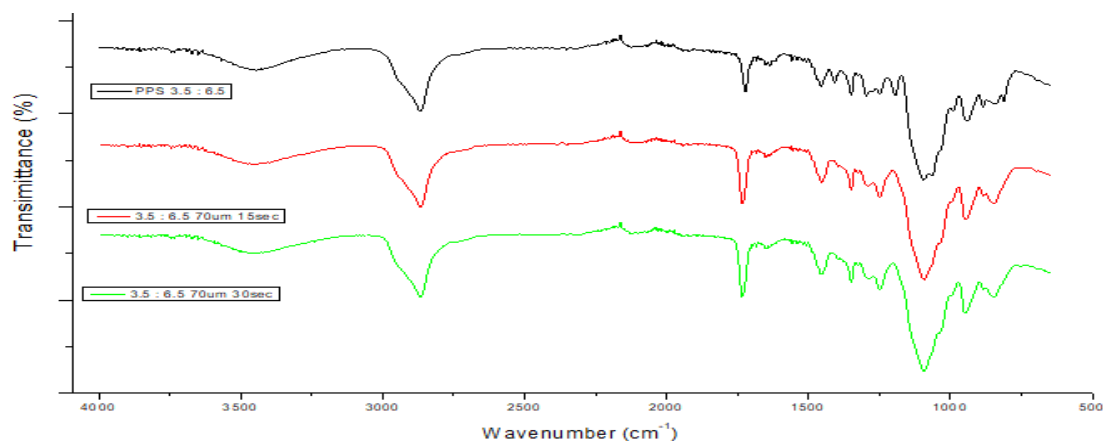
- Μεθυλοπρενδιζολόνη

- 1:1



Εικόνα 13. Φάσματα FT-IR σύγκρισης του διαφορετικού χρόνου έκθεσης εκτόπωσης στα μείγματα μεθυλοπρενδιζολόνης για την αναλογίας ρητινών 1:1.

- 3.5 : 6.5



Εικόνα 14. Φάσματα FT-IR σύγκρισης του διαφορετικού χρόνου έκθεσης εκτόπωσης στα μείγματα μεθυλοπρενδιζολόνης για την αναλογίας ρητινών 3.5 : 6.5.

Στα φάσματα σύγκρισης του χρόνου έκθεσης, Εικόνες 13 και 14, για τα δισκία μεθυλοπρενδιζολόνης επίσης δεν παρουσιάζεται κάποια διαφορά στην δομή των δισκίων.

3.9 Ποσοστό Ενσωμάτωσης των Φαρμακευτικών Ουσιών στα Φαρμακευτικά Δισκία

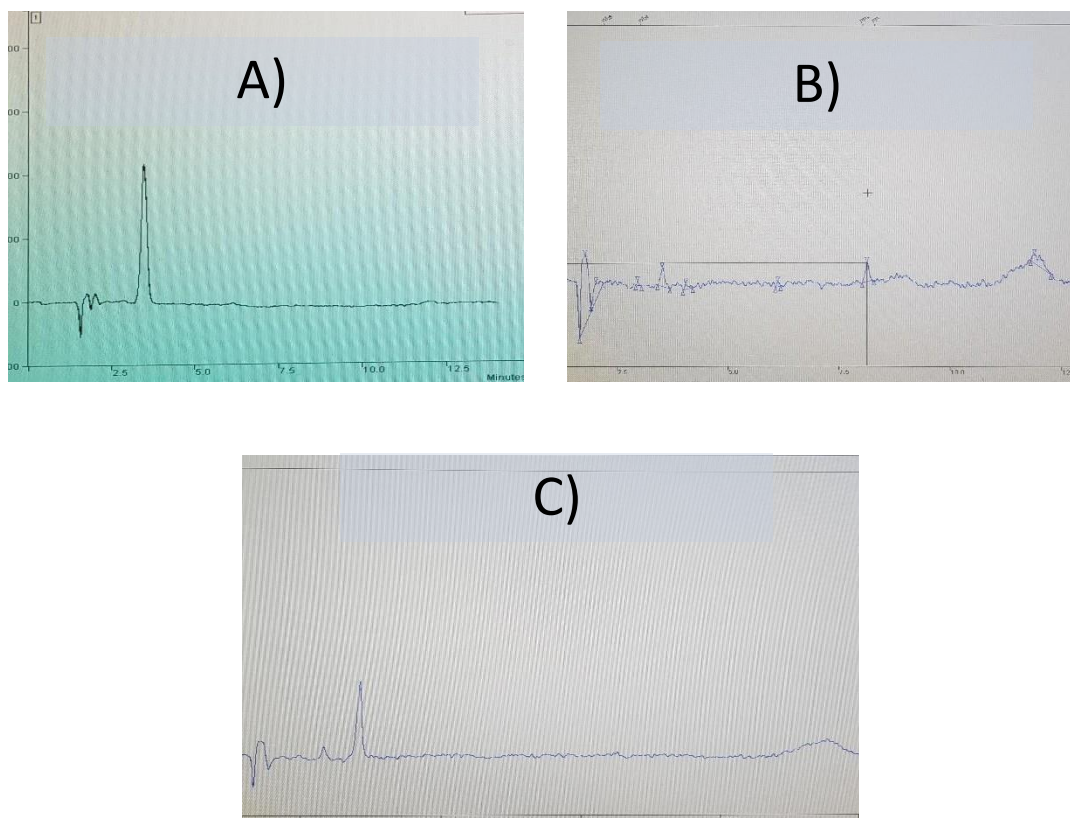
Η ενσωμάτωση της παρακεταμόλης στην πολυμερική ρητίνη ήταν στην τάξη του 97-98% και για τις δύο αναλογίες ρητινών (1:1 και 3.5 : 6.5), αγγίζοντας σχεδόν το 100%, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η παρακεταμόλη δεν αντιδράει με τα συστατικά της ρητίνης, το οποίο διασταυρώθηκε και με τις μετρήσεις FTIR. Η μικρή απόκλιση αυτή μπορεί να οφείλεται σε μη ολοκληρωμένη ανάδευση του μείγματος πριν την μέτρηση ή σε απώλειες. Η ενσωμάτωση της δραστικής μετά την εκτύπωση κυμαίνεται σε ποσοστό 90%, με το 1:1 50 μm 15 sec δισκίο να έχει ενσωμάτωση σε ποσοστό σχεδόν 84%, όπως φαίνεται και στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 15. Ποσοστά φόρτωσης της δραστικής μετά την εκτύπωση.

Τύπος δισκίου	Ενσωμάτωση Δραστικής \pm SD (%)
1:1 50 μm 15 sec	83.9 \pm 5.8%
1:1 70 μm 15 sec	91.5 \pm 1.3%
1:1 70 μm 30 sec	89.2 \pm 3.1%
3.5 : 6.5 70 μm 30 sec	88.7 \pm 0.42%

Σύμφωνα με την βρετανική φαρμακοποιία το γενικό αποδεκτό εύρος του ποσοστού της ποσότητας της δραστικής που τελικά ενσωματώνεται στα δισκία των δραστικών ουσιών είναι στο 85-115%,⁽⁹³⁾ ενώ σε άλλες έρευνες που έχουν γίνει συγκεκριμένα με την παρακεταμόλη το ποσοστό τους έχει βρεθεί να είναι κοντά στο 95% σημαίνοντας ότι δεν υπάρχει υποβάθμιση της παρακεταμόλης κατά την διάρκεια της εκτύπωσης, και πως η μικρή απόκλιση μπορεί να σχετίζεται με την μη ολοκληρωμένη διάχυση της παρακεταμόλης από την πολυμερική μήτρα στο ρυθμιστικό διάλυμα^(91,183) ή ακόμα και σε απώλειες κατά την μεταφοράς της από τον ζυγό στο δοχείο ανάδευσης. Η παρακεταμόλη δεν υποβαθμίζεται σε υψηλές θερμοκρασίες,⁽¹⁹²⁾ άρα και κατά επέκταση στις θερμοκρασίες που αναπτύσσονται κατά την εκτύπωση. Επομένως, η μείωση του ποσοστού αποδίδεται στα 30 λεπτά βύθισης των δισκίων σε λουτρό ισοπροπανόλης που πραγματοποιήθηκε κατά την διαδικασία αφαίρεσης της μη πολυμερισμένης ρητίνης που βρίσκονταν στα δισκία ακριβώς μετά την απομάκρυνση τους από την δεξαμενή ρητίνης.

Η μεθυλοπρενδιζολόνη μετά από ανάλυση με χρήση HPLC ήταν ανιχνεύσιμη στα δείγματα ρητινών (Εικόνα 15B, χρόνος ανάλυσης 8 λεπτά), ενώ δεν ήταν ανιχνεύσιμη στα δείγματα των δισκίων (Εικόνα 15C, δεν εμφανίζεται κάποια κορυφή στα 8 λεπτά). Δοκιμές για την ανίχνευση της δεύτερης δραστικής πραγματοποιήθηκαν τόσο σε δισκία διπλής στιβάδας όσο και σε δισκία που εκτυπώθηκαν περιέχοντας μόνο μεθυλοπρενδιζολόνη με τα αποτελέσματα να είναι τα ίδια. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς η δραστική αντιδρά και υποβαθμίζεται κατά την διάρκεια της εκτύπωσης. Για αυτό τον λόγο οι μετρήσεις του ποσοστού ενσωμάτωσης δραστικής ουσίας, της αναλογίας διόγκωσης και του ρυθμού απελευθέρωσης πραγματοποιήθηκαν σε δισκία που περιείχαν μόνο παρακεταμόλη (Εικόνα 15A, χρόνος ανάλυσης 3 λεπτά).



Εικόνα 15. Μετρήσεις HPLC σε Α) δισκίο παρακεταμόλης, Β) ρητίνη μεθυλοπρενδιζολόνης, και Γ) δισκίο μεθυλοπρενδιζολόνης

3.10 Αναλογία διόγκωσης

Μία δεύτερη σημαντική μέτρηση που γίνεται σε περιπτώσεις φαρμακευτικών δοσολογιών είναι αυτή της αναλογίας διόγκωσης (αναλογία του βάρους του δισκίου μετά το πέρας των μετρήσεων απελευθέρωσης προς το αρχικό του βάρος), η οποία μας δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τάσης του δισκίου να απορροφά νερό. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16. Ποσοστό διόγκωσης των δισκίων παρακεταμόλης μετά το πέρας 24 ωρών σε ρυθμιστικό διάλυμα.

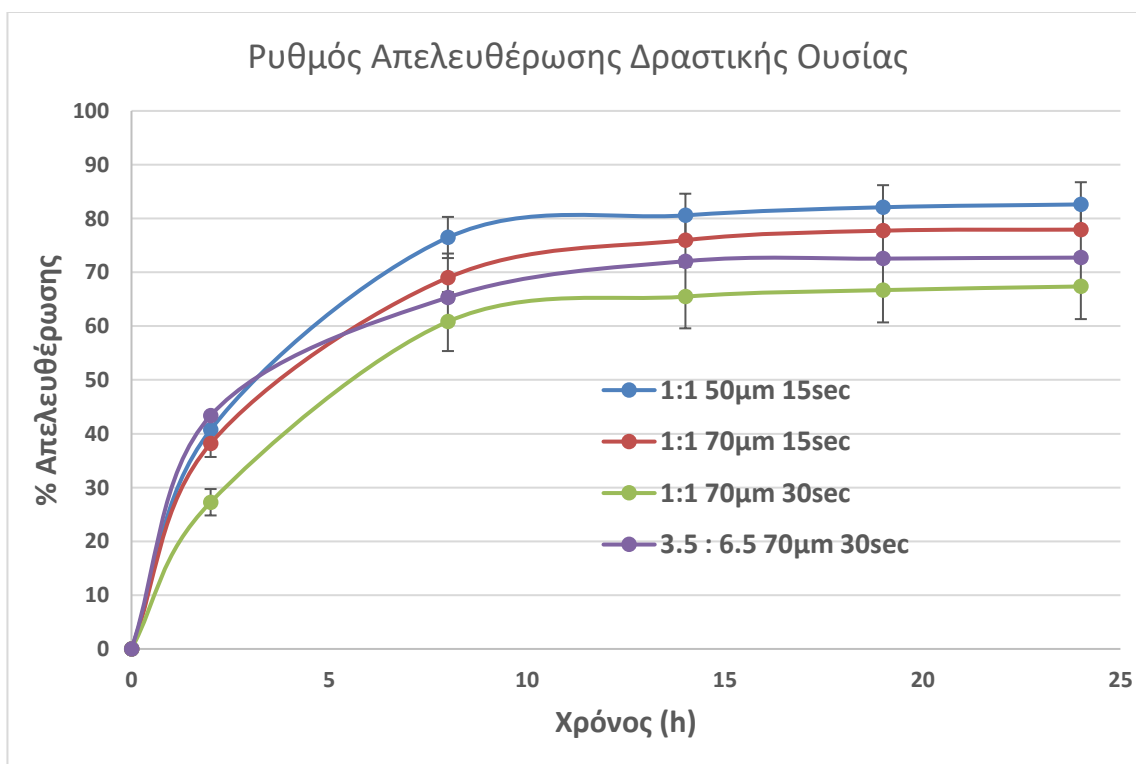
Τύπος Δισκίου	Βάρος πριν την διόγκωση (g)	Βάρος μετά την διόγκωση (g)	Διόγκωση (%)
1:1 50 um 15 sec	0.3372 ± 0.0072	0.4398 ± 0.0230	30.40 ± 2.72
1:1 70 um 15 sec	0.3318 ± 0.0100	0.4361 ± 0.0190	31.42 ± 2.80
1:1 70 um 30 sec	0.3532 ± 0.0053	0.4654 ± 0.0138	31.74 ± 0.89
3.5 : 6.5 70um 30 sec	0.3388 ± 0.0069	0.4818 ± 0.0281	42.22 ± 7.09

Η διόγκωση των δισκίων της 1:1 ρητίνης είναι της τάξεως του 30%, ενώ αυτό της 3.5 : 6.5 ρητίνης είναι της τάξεως του 40%. Αυτό συμβαίνει διότι υπάρχει μείωση της ποσότητας του PEGDA (που συνεπάγεται μικρότερο ποσοστό σταυροδεσμών) και

αύξηση εκείνης του PEG300, το οποίο είναι ένας παράγοντας σχηματισμού πόρων εντός της δομής του υλικού, άρα υπάρχει μεγαλύτερος διαθέσιμος χώρος εναπόθεσης νερού για τα δισκία που έχουν αυτή την αναλογία.⁽¹⁷⁸⁾ Σε αντίστοιχη μελέτη που έχει γίνει από την Robles-Martinez που χρησιμοποιήθηκε η ίδια πολυμερική μήτρα σε συνδυασμό με παρακεταμόλη, η αναλογία διόγκωσης ήταν της τάξης του 21%.⁽⁹³⁾ Η απόκλιση αυτή μπορεί να οφείλεται στο ότι στην μελέτη της Robles-Martinez υπήρχε μικρότερο διαθέσιμο εμβαδόν επιφάνειας για απορρόφηση νερού, από ότι υπήρχε σε αυτή την περίπτωση. Σε άλλη παρόμοια έρευνα από την Clark et al. που πάλι χρησιμοποιήθηκε PEGDA ως μονομερές η αντίστοιχη αναλογία διόγκωσης ήταν κοντά στο 45%.⁽¹⁹³⁾

3.11 Ρυθμός Απελευθέρωσης Δραστικών Ουσιών

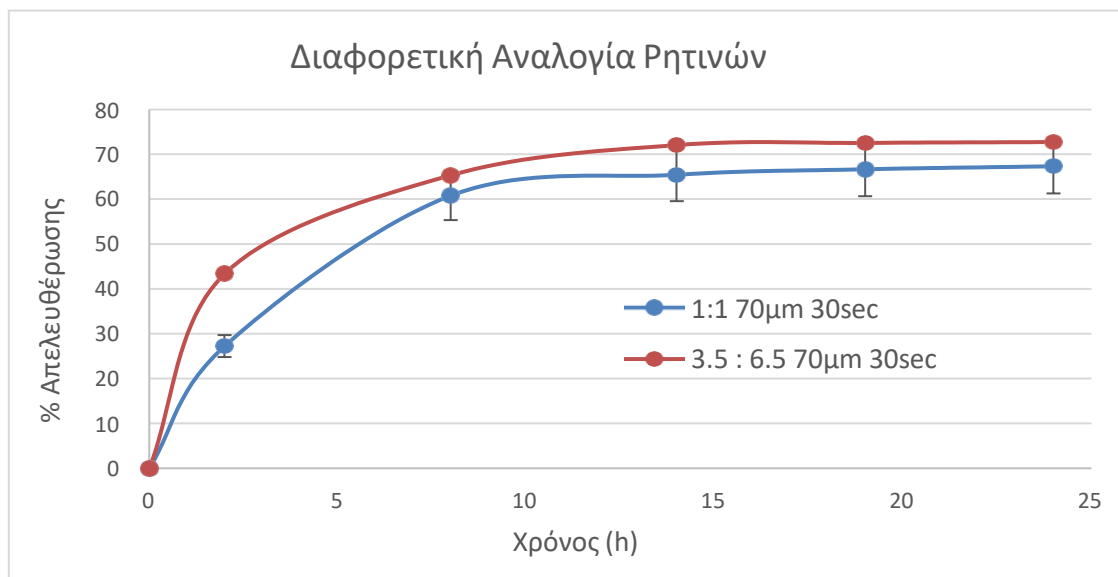
Το πιο σημαντικό κομμάτι της μελέτης φαρμακευτικών δισκίων είναι αυτό της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, η οποία εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους όπως έχει ήδη προαναφερθεί. Στη συγκεκριμένη έρευνα μελετήθηκαν οι παράμετροι της αναλογίας των μονομερών στο μείγμα ρητίνης, καθώς και οι παράγοντες εκτύπωσης α. χρόνος έκθεσης και β. πάχος επιπέδου. Η μελέτη απελευθέρωσης πραγματοποιήθηκε στη συσκευή διαλυτοποίησης Agilent 708-DS στους 37 °C και σε pH 1.2 και 6.8. Τα συνολικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Διάγραμμα 17.



Διάγραμμα 17. Μελέτη απελευθέρωσης της παρακεταμόλης από τα διαφορετικά δισκία.

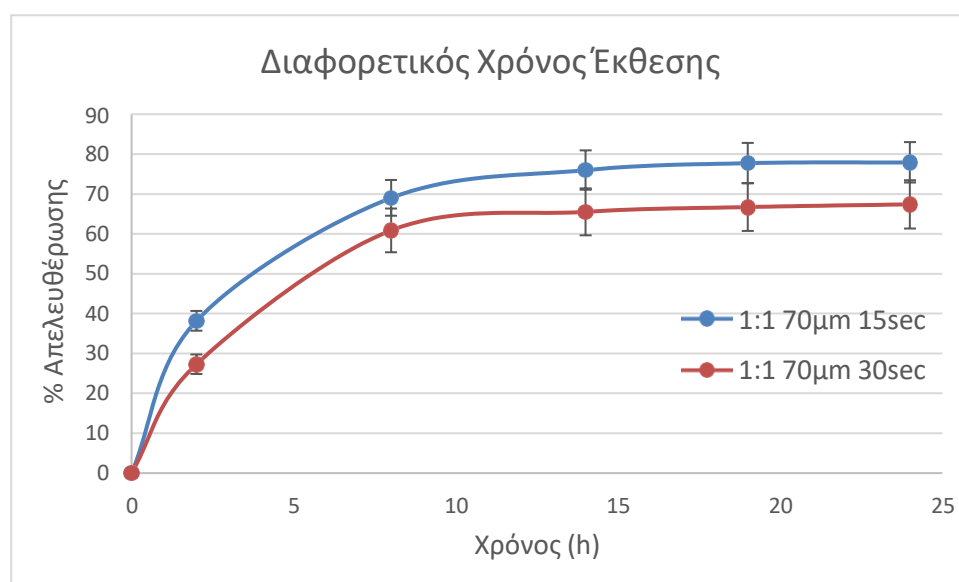
Από το συγκριτικό Διάγραμμα παρατηρείται ότι από όλα τα δισκία η παρακεταμόλη παρουσίασε ταχεία απελευθέρωση στις πρώτες περίπου 2 ώρες, η οποία άρχισε να σταθεροποιείται και να φτάνει σε “plateau” με τα τις 10 ώρες. Στις 24 ώρες απελευθερώθηκε σε ποσοστό περίπου 70 με 80%, ενώ άλλες ερευνητικές μελέτες που χρησιμοποίησαν την παρακεταμόλη ως την δραστική ουσία και τα ίδια ή παρόμοια συστατικά για την φωτοπολυμερική ρητίνη παρουσίασαν απελευθέρωση της δραστικής σε ποσοστό 95% ^(91,93) και 88% στις ίδιες συνθήκες.⁽¹⁰⁵⁾ Παρουσιάστηκαν ωστόσο διαφορές στους χρόνους έκθεσης που εφαρμόστηκαν σε κάθε μελέτη, διότι στους SLA εκτυπωτές δεν είναι δυνατός ο έλεγχος του χρόνου έκθεσης και του πάχους στρώσης, ενώ στους LCD-SLA εκτυπωτές αυτή η δυνατότητα υπάρχει.

Συνολικά, ο μικρότερος ρυθμός απελευθέρωσης παρατηρείται στο δισκίο που έχει τον μεγαλύτερο βαθμό σταυροδεσμών (μεγαλύτερη ποσότητα PEGDA και μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης) και συνεπώς την πιο αργή απελευθέρωση της δραστικής ουσίας,^(123,183) ενώ ο μεγαλύτερος στο δισκίο που έχει το μικρότερο πάχος επιπέδου και χρόνο έκθεσης (Διαγράμματα 19 & 20, αντίστοιχα). Στο Διάγραμμα 18 συγκρίνεται η απελευθέρωση από τα δισκία στα οποία διαφέρουν μόνο οι αναλογίες των μονομερών στην σύσταση της ρητίνης, κρατώντας ίδιες τις παραμέτρους εκτύπωσης. Η εισαγωγή του PEG300 στο πολυμερικό μείγμα σε συνδυασμό με την υδρόφιλη φύση του και την μη ικανότητα του να δημιουργεί σταυροδεσμούς μειώνει τις ενδομοριακές δυνάμεις μεταξύ των πολυμερικών αλυσίδων του εκτυπωμένου δισκίου δίνοντας την δυνατότητα για μεγαλύτερη απελευθέρωση δραστικής.⁽¹⁰⁵⁾ Επομένως, το δισκίο της 3.5 : 6.5 αναλογίας ρητίνης έχει ταχύτερο ρυθμό απελευθέρωσης συγκριτικά με το δισκίο της 1:1 αναλογίας ρητίνης.



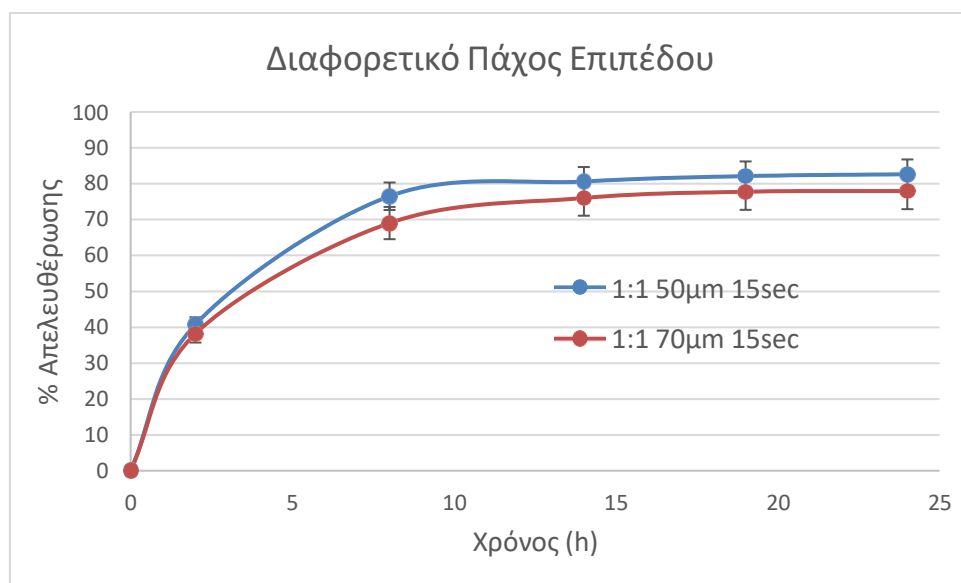
Διάγραμμα 18. Μελέτη απελευθέρωσης της παρακεταμόλης από τα δισκία διαφορετικών αναλογιών ρητινών.

Στο Διάγραμμα 19 παρουσιάζεται ο ρυθμός απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας για διαφορετικούς χρόνους έκθεσης κατά την διάρκεια της εκτύπωσης, καθώς η χρονική διάρκεια επηρεάζει άμεσα την επιτυχή ανάπτυξη σταυροδεσμών εντός του πολυμερικού υλικού. Ο κατάλληλος χρόνος έκθεσης μπορεί να προσφέρει βέλτιστο ποσοστό ανάπτυξης σταυροδεσμών, ενώ πολύ μικρός ή πολύ μεγάλος χρόνος έκθεσης έχουν αρνητικό αντίκτυπο στο ποσοστό αυτών και στις μηχανικές ιδιότητες του υλικού. Στο Διάγραμμα 19 παρατηρείται ότι ο μεγαλύτερος χρόνος έκθεσης παρουσιάζει συνολικά μικρότερο ποσοστό απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας κατά τη διάρκεια των 24 ωρών. Συνεπώς, το δισκίο με τον μικρότερο χρόνο έκθεσης (15 δευτερόλεπτα) έχει μεγαλύτερο ποσοστό απελευθέρωσης από αυτό των 30 δευτερολέπτων. Αυτό συμβαίνει πιθανώς γιατί στον χρόνο των 15 δευτερολέπτων δεν έχουν δημιουργηθεί τόσοι πολλοί ή ισχυροί σταυροδεσμοί, που να μην επιτρέπουν την απελευθέρωση της δραστικής.



Διάγραμμα 19. Ρυθμοί απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας από τα δισκία αναλογίας ρητινών 1:1 για διαφορετικό χρόνο έκθεσης.

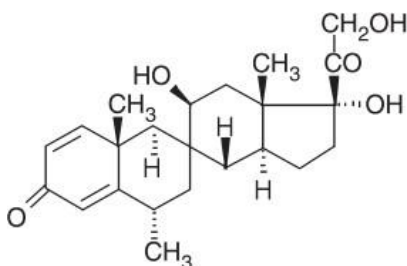
Τέλος, ο τελευταίος παράγοντας που μελετήθηκε είναι αυτός του πάχους του επιπέδου εκτύπωσης (50 μm και 70 μm) ο οποίος αποτυπώνεται στο Διάγραμμα 20. Ο συγκεκριμένος παράγοντας από ότι παρατηρείται και στο διάγραμμα έχει το μικρότερο αντίκτυπο στις διαφορές του ρυθμού απελευθέρωσης καθώς δεν επηρεάζει κάπου το ποσοστό επιτυχών σταυροδεσμών εντός του υλικού, παρά μόνο το χωρίζει ανάλογα το επιλεγμένο πάχος σε περισσότερα ή λιγότερα επίπεδα. Μεταξύ των διαφορετικών εκτυπωμένων επιπέδων, στην διεπιφάνεια τους, είναι πιθανόν να έχουν δημιουργηθεί ατέλειες και μικροπορώδες, με αποτέλεσμα τη διαρροή/απελευθέρωση της δραστικής. Δεδομένου ότι τα δισκία με πάχος επιπέδου 50 μm έχουν πιο πολλά επίπεδα άρα και πιο πολλές διεπιφάνειες και ατέλειες θα μπορούσε να αποδοθεί εκεί ο ελαφρώς ταχύτερος ρυθμός απελευθέρωσης από αυτά με πάχος επιπέδου 70 μm.



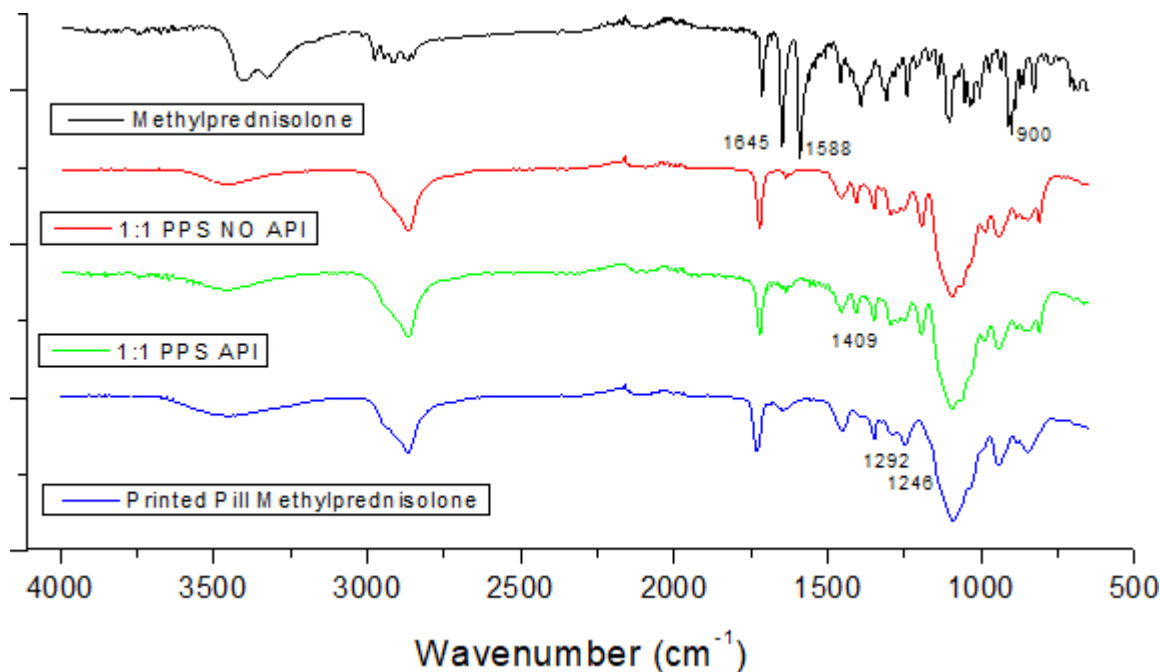
Διάγραμμα 20. Ρυθμοί απελευθέρωσης των δισκίων με διαφορετικό πάχος επιπέδου.

3.12 Μελέτη Απρόσμενης Αντίδρασης της Μεθυλοπρενδιζολόνης

Κατά τη διάρκεια της ανάδευσης, παρατηρήθηκε ο πολυμερισμός μικρής ποσότητας ρητίνης που εμπειρείχε την δραστική ουσία μεθυλοπρενδιζολόνη, Σχήμα 37, οδηγώντας στο αρχικό συμπέρασμα ότι υπάρχει απρόσμενη αντίδραση εντός του μείγματος, χωρίς αυτό να έχει αναφερθεί σε μελέτες που έχει χρησιμοποιηθεί παρόμοια δραστική (πρενδιζολόνη),⁽⁹³⁾ της δραστικής ουσίας με κάποιο από τα συστατικά του μείγματος. Παρόμοιες απρόσμενες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί και από άλλες ερευνητικές μελέτες.⁽¹⁹⁴⁾ Η φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR) χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση αυτού του αρχικού συμπεράσματος. Στην Εικόνα 16, αποτυπώνονται οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των δειγμάτων που περιέχουν μεθυλοπρενδιζολόνη.



Σχήμα 37. Χημική δομή του μορίου Μεθυλοπρενδιζολόνης⁽¹⁵²⁾



Εικόνα 16. Φάσματα σύγκρισης δειγμάτων που περιέχουν μεθυλοπρενδίζολόνης.

Παρατηρούνται διαφορές στη χημική δομή των δειγμάτων, οι οποίες αποτυπώνονται στα φάσματα της Εικόνας 16. Αρχικά, παρατηρείται η απουσία χαρακτηριστικών κορυφών της μεθυλοπρενδίζολόνης, με κύριες τις 1645, 1588, και 900 cm^{-1} . Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των μετρήσεων HPLC και του ανιχνεύσιμου ποσοστού της δραστικής ουσίας μέσα στο φωτοπολυμερικό μείγμα, μπορούμε να συμπεραίνουμε ότι η απουσία χαρακτηριστικών κορυφών μπορεί πιθανών να αποδίδεται σε φαινόμενα υπερκάλυψης (overlapping) των κορυφών της μεθυλοπρενδίζολόνης από κορυφές που αποδίδονται στο φωτοπολυμερικό μείγμα. Επιπλέον, δεν παρατηρούνται αλλαγές μεταξύ του φωτοπολυμερικού μείγματος χωρίς την δραστική (PPS NO API) και του φωτοπολυμερικού μείγματος με την δραστική (PPS API).

Αντιθέτως, στο φάσμα του εκτυπωμένου δισκίου (Printed Pill Methylprednisolone) παρατηρείται η απουσία της κορυφής στα 1409 cm^{-1} από το φάσμα της ρητίνης που περιέχει την δραστική πριν γίνει η εκτύπωση και η αλλαγή στις κορυφές 1292 και 1246 cm^{-1} . Αυτές οι κορυφές, όπως μπορεί να παρατηρηθεί και από τις Εικόνες 11 και 12 στην παράγραφο 3.8 (διαφορές μεταξύ φωτοπολυμερικού μείγματος παρακεταμόλης και εκτυπωμένου δισκίου παρακεταμόλης), είναι κορυφές που αποδίδονται σε δεσμούς που δημιουργούνται κατά την διάρκεια της εκτύπωσης. Επίσης, σύμφωνα με την βιβλιογραφία έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση υδατικών μειγμάτων πρενδίζολόνης (παρόμοια δομή με την μεθυλοπρενδίζολόνη) σε φως μπορεί να προκαλέσει τον μερικό φωτομετασχηματισμό τους.⁽¹⁹⁵⁾ Συνεπώς, είναι πιθανό να υπήρξε ελάχιστη έκθεση του φωτοπολυμερικού μείγματος μεθυλοπρενδίζολόνης κατά την ανάδευση της στο φως που να δικαιολογεί τον πολυμερισμό που παρατηρήθηκε.

Μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και των αποτελεσμάτων των μετρήσεων FTIR και HPLC μπορούμε να συμπεράνουμε την αντίδραση σε μικρό ποσοστό κατά

την ανάμειξη της, αλλά η δραστική παραμένει ανιχνεύσιμη στην μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας. Άρα, είναι πιθανό η έκθεση της μεθυλοπρενδιζολόνης στη δέσμη λέιζερ (405 nm - φάσμα υπεριώδους φωτός) να προκαλεί την υποβάθμισή της και για αυτό να μην είναι ανιχνεύσιμη στις μετρήσεις των εκτυπωμένων δισκίων.

III. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, πραγματοποιήθηκε ο επιτυχής σχεδιασμός και παρασκευή δισκίων πολλαπλών φαρμακευτικών δραστικών ουσιών για εφαρμογές ελεγχόμενης αποδέσμευσης μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης. Τα διαφορετικά πρόδρομα μείγματα ρητίνης αποτελούνταν από τα μονομερή PEGDA700 και PEG300, τον φωτοεκκινητή DPPO, και τις δραστικές ουσίες, παρακεταμόλη και μεθυλοπρενδιζολόνη. Πρόκειται για μία μιμητική σύνθεση των συμβατικών δισκίων πολλαπλών στιβάδων, με την διαφοροποίηση ότι μέσω των εφαρμογών τριδιάστατης εκτύπωσης δίνεται η ευκαιρία ανάπτυξης της εξατομικευμένης πολυφαρμακευτικής για τον κάθε ασθενή. Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα δισκία που παρασκευάστηκαν οδήγησε σε επιθυμητά αποτελέσματα όσον αφορά την ανάπτυξη της στιβάδας της παρακεταμόλης. Αντιθέτως, υπήρξαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην παρασκευή της στιβάδας της μεθυλοπρενδιζολόνης, τα οποία προήλθαν από την απρόσμενη φωτουποβάθμιση αυτής μετά την έκθεση του μείγματος της στο υπεριώδες φως, κατά την διάρκεια της εκτύπωσης.

Η τριδιάστατη εκτύπωση φωτοπολυμερισμού εμπεριέχει πληθώρα παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τόσο το εκτυπωτικό αποτέλεσμα όσο και το αποτέλεσμα του ρυθμού απελευθέρωσης των ουσιών από τα δισκία που ήταν και το κύριο ζητούμενο της ερευνητικής μελέτης αυτής. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν να μελετηθούν οι εκτυπωτικοί παράμετροι του χρόνου έκθεσης και του πάχους κάθε επιπέδου καθώς και ο παράγοντας της διαφορετικής αναλογίας μεταξύ των μονομερών του πολυμερικού μείγματος για την κάθε στιβάδα δραστικής ξεχωριστά. Οι χρόνοι έκθεσης που επιλέχθηκαν ήταν αυτοί των 15 και 30 δευτερολέπτων για κάθε επίπεδο, ενώ ο χρόνος έκθεσης του πρώτου επιπέδου κρατήθηκε σταθερός στα 45 δευτερόλεπτα. Για τα δύο διαφορετικά πάχη επιπέδου επιλέχθηκαν τα 50 μm και τα 70 μm , ενώ τέλος οι δύο διαφορετικές αναλογίες των μονομερών της πολυμερικής ρητίνης ήταν οι PEG300 : PEGDA 1:1 και PEG300 : PEGDA 6.5 : 3.5. Ο φωτοεκκινητής DPPO βρισκόταν σε συγκέντρωση 1% (w/v), η παρακεταμόλη σε συγκέντρωση 9% (w/w), και η μεθυλοπρενδιζολόνη σε συγκέντρωση 0.288% (w/w). Επιπλέον, δεδομένης της απουσίας βιβλιογραφικού υποβάθρου για την τελική επεξεργασία των δισκίων του εν λόγω μελανιού, επιλέχθηκε η εμβύθιση των δισκίων σε λουτρό ισοπροπανόλης για 30 λεπτά και στην συνέχεια η εισαγωγή τους σε θάλαμο σκλήρυνσης για άλλα 30 λεπτά (15 λεπτά η κάθε πλευρά του δισκίου), με σκοπό την βέλτιστη σκλήρυνση των δισκίων.

Η μελέτη των διαστάσεων των εκτυπωμένων δισκίων του τμήματος παρακεταμόλης έδειξε μειωμένες διαστάσεις με απόκλιση της τάξεως του 5% σε μήκος και πλάτος λόγω της έκθεσης των δισκίων σε θάλαμο σκλήρυνσης. Η

αντίστοιχη μελέτη των διαστάσεων για το τμήμα της μεθυλοπρενδιζολόνης έδειξε αυξημένες διαστάσεις με απόκλιση της τάξεως του 5% σε μήκος και 30% σε πλάτος. Το ύψος των δισκίων παρουσίαζε μειωμένες διαστάσεις με απόκλιση της τάξεως του 15%. Ο λόγος της μεγαλύτερης απόκλισης για τα τμήματα της μεθυλοπρενδιζολόνης είναι απόρροια της βελτιστοποίησης των εκτυπωτικών παραμέτρων που έγιναν με βάση της ρητίνης παρακεταμόλης, με αποτέλεσμα την δημιουργία υπερέκθεσης και υπερανάπτυξης στα τμήματα της μεθυλοπρενδιζολόνης. Και στα δύο τμήματα, τα εκτυπωμένα δισκία της αναλογίας PEG300 : PEGDA 1:1 είναι πιο κοντά στις αρχικές διαστάσεις ενώ το μικρότερο πάχος επιπέδου (50 μm) και ο μεγαλύτερος χρόνος έκθεσης (30 sec) προσδίδουν εκτυπώσεις μεγαλύτερης διαστατικής ακρίβειας. Η μελέτη των μορφολογικών χαρακτηριστικών και της εσωτερικής δομής έδειξε ότι τα επίπεδα είναι ευκόλως διακριτά, χωρίς πορώδες, συμπαγή, και έχουν προσκολληθεί ικανοποιητικά μεταξύ τους, ενώ παρατηρήθηκε ότι κρατώντας σταθερούς της παραμέτρους εκτύπωσης, η διαφορετική σύσταση των ρητινών (με βάση τις δραστικές) προάγει την διαφοροποίηση του πάχους των στρώσεων. Επιπλέον, δεν παρουσιάζεται συγχώνευση των επιπέδων (interlayer fusion) σε κανένα από τα δύο τμήματα δραστικών, ενώ τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της επιφάνειας των δισκίων είναι καλύτερα στις περιπτώσεις της 1:1 σύστασης.

Η μελέτη των ρεολογικών ιδιοτήτων έδειξε ότι όλες οι τιμές των ρητινών βρίσκονται εντός του εύρους τιμών που είναι αποδεκτές για επιτυχή εκτύπωση σε συστήματα SLA/DLP. Οι ρητίνες παρουσιάζουν αρχικά, μη νευτωνική συμπεριφορά, η οποία μετατρέπεται σε νευτωνική, ενώ παρουσιάζεται και διατμητική λέπτυνση (shear thinning). Η ρητίνη παρακεταμόλης έχει τις μεγαλύτερες τιμές διατμητικών τάσεων, λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας δραστικής που περιέχει. Η εισαγωγή των δραστικών ουσιών αλλάζει το μέγεθος του ιξώδους, αλλά δεν επηρεάζει την ρεολογική συμπεριφορά των δειγμάτων. Μεγαλύτερο ιξώδες παρουσιάζουν τα μείγματα που περιέχουν παρακεταμόλη, μεσαίας τάξης τα δείγματα με μεθυλοπρενδιζολόνη, και χαμηλότερο ιξώδες παρουσιάζουν τα δείγματα αναφοράς.

Η μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων 3D εκτυπωμένων δισκίων και για τα δύο τμήματα της, έδειξαν ότι τα δισκία της 3.5 : 6.5 αναλογίας παρουσιάζει μικρότερο επιβαλλόμενο φορτίο, χαμηλότερη μηχανική αντοχή, χαμηλότερη σκληρότητα, μικρότερη αντίσταση στην παραμόρφωση και μεγαλύτερη πλαστική παραμόρφωση, από αυτά της 1:1 αναλογίας. Επίσης, τα δισκία που εκτυπώθηκαν με μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης και μεγαλύτερο πάχος επιπέδου έχουν υψηλότερη μηχανική αντοχή, μεγαλύτερη αντοχή στην παραμόρφωση και υψηλότερη σκληρότητα λόγω της καλύτερης σκλήρυνσης και των λιγότερων ατελειών που παρουσιάζουν αντίστοιχα. Η μελέτη μέσω υπέρυθρης φασματοσκοπίας έδειξε και για τα δύο τμήματα ότι η χημική δομή και σύσταση των δισκίων δεν επηρεάζεται από τις παραμέτρους αναλογία και εκτύπωσης.

Οι μελέτες ενσωμάτωσης δραστικής, αναλογίας διόγκωσης, και ρυθμού απελευθέρωσης πραγματοποιήθηκαν μόνο σε δισκία παρακεταμόλης, καθώς η μεθυλοπρενδιζολόνη δεν ήταν ανιχνεύσιμη στα εκτυπωμένα δισκία. Η φόρτωση της παρακεταμόλης στο μείγμα ρητίνης ήταν κοντά στο 100%, ενώ στα εκτυπωμένα δισκία ήταν της τάξης του 85-90% λόγω της απελευθέρωσης παρακεταμόλης μέσα στο λουτρό ισοπροπανόλης. Η αναλογία διόγκωσης ήταν στις τάξεις του 30% για την 1:1 αναλογία και στις τάξεις του 40% στην 3.5 : 6.5 αναλογία, λόγω της μεγαλύτερης ποσότητας PEG300 που παρέχει μεγαλύτερο διαθέσιμο χώρο εναπόθεσης νερού εντός των δισκίων αυτής της αναλογίας. Ο συνολικός ρυθμός απελευθέρωσης παρουσίασε τιμές 70-80% για όλα τα δισκία μετά το πέρας 24 ωρών μέσα στα ρυθμιστικά διαλύματα. Ταχύτερους ρυθμούς απελευθέρωσης παρουσιάζουν οι παράμετροι του μικρότερου χρόνου έκθεσης, μικρότερου πάχους επιπέδου, και της 3.5 : 6.5 αναλογίας. Τέλος, έγινε μελέτη της απρόσμενης αντίδρασης της μεθυλοπρενδιζολόνης κατά την διάρκεια της εκτύπωσης, που είχε σαν αποτέλεσμα την μη ανίχνευση της στις μετρήσεις του ρυθμού απελευθέρωσης.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

- Ενσωμάτωση της μεθυλοπρενδιζολόνης σε σύστημα υδρογέλης, συμβατό με την πολυμερική μήτρα, με σκοπό την προστασία της δραστικής ουσίας από το υπεριώδες φως του εκτυπωτικού συστήματος.
- Επιλογή και χρήση τρίτης ή πολλαπλών δραστικών ουσιών με σκοπό την ανάπτυξη πολύπλοκων συστημάτων πολυφαρμακευτικής.
- Ανάπτυξη και 3D εκτύπωση δισκίων με την χρήση προσθέτων (π.χ. νερό) στο μείγμα πολυμερικής ρητίνης, ή την χρήση διαφορετικών μονομερών με σκοπό την μελέτη διαφοροποίησης του ρυθμού αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών.
- Τριδιάστατη εκτύπωση δισκίων με γεωμετρία και αρχιτεκτονική μεγαλύτερης πολυπλοκότητας για την περαιτέρω μελέτη του ρυθμού αποδέσμευσης των διαφορετικών δραστικών ουσιών.
- Μελέτη της βιοσυμβατότητας των 3D των εκτυπωμένων δισκίων πολλαπλών στιβάδων.

IV. Παραρτήματα

Παράρτημα 1 - Χαρακτηριστικά Προσθετικής Κατασκευής

- Προσανατολισμός Αντικειμένου στην Προσθετική Κατασκευή

Από τους πιο κρίσιμους παράγοντες για την σωστή και ακριβή εκτύπωση του αντικειμένου είναι αυτός του προσανατολισμού του, ο οποίος βελτιώνει την ποιότητα της επιφάνειας, την διαστατική ακρίβεια του αντικειμένου παράλληλα με την μείωση του χρόνου εκτύπωσης και του μεγέθους των στηριγμάτων που μπορεί να χρειάζεται. Όλα αυτά συνεπάγονται στην τελική μείωση του κόστους της παραγωγικής διαδικασίας.⁽¹⁶⁾

- Χρόνος Κατασκευής και Υπολογισμός Κόστους στην Προσθετική Κατασκευή

Παράμετροι όπως το μέγεθος του αντικειμένου, ο προσανατολισμός της κατασκευής, η ταχύτητα εκτύπωσης, και το μέγεθος του κάθε επιπέδου έχουν σημαντική επιρροή πάνω στον χρόνο κατασκευής του αντικειμένου, ενώ το ύψος αυτού κατά τον z άξονα είναι η παράμετρος που καθορίζει τον τύπο κατασκευής που θα ακολουθηθεί.⁽⁵⁾ Ως αποτέλεσμα, είναι ευκόλως εννοούμενο ότι τα μικρότερα ύψη κατασκευής είναι θεμιτά ώστε να μειωθεί και ο χρόνος εκτύπωσης, ανεξαρτήτως από την τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί από τον χειριστή.

Ο υπολογισμός κόστους μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι συγκρίνοντας τις τεχνικές Π.Κ. με άλλες παραδοσιακές όπως είναι οι κατεργασίες και η έγχυση σε καλούπι (Injection Molding), όπου είναι δυνατό να προσδιοριστεί ποια διαδικασία είναι λιγότερο δαπανηρή. Ο δεύτερος τρόπος χρησιμοποιεί τον υπολογισμό της χρήσης των πόρων που γίνεται σε κάθε στάδιο της παραγωγής.⁽¹⁾ Γενικότερα, το κόστος είναι μία πολύ σημαντική παράμετρος και για αυτό τον λόγο πολλά μοντέλα υπολογισμού αυτού έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία χρόνια.

- Περιβαλλοντολογικές Επιπτώσεις της Προσθετικής Κατασκευής

Κατά την πάροδο των χρόνων και την ανάπτυξη της ΠΚ πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την κατανάλωση ενέργειας που απαιτείται για αυτές τις τεχνικές, με τους επιστήμονες να ερευνούν τις διαφοροποιήσεις στις ενεργειακές επιπτώσεις αλλάζοντας διάφορες εκτυπωτικές παραμέτρους. Επιπλέον, ένα άλλο πολύ σημαντικό θέμα που χρήζει επίλυσης είναι αυτό των χημικών αντιδραστηρίων

που χρησιμοποιούνται. Αυτά, τις περισσότερες φορές είναι επιβλαβή τόσο για το ανθρώπινο είδος όσο και για το περιβάλλον γενικότερα. Οι ερευνητές καταφέρνουν να αποφύγουν το μεγαλύτερο μέρος του κινδύνου που προκαλείται από αυτά τα αντιδραστήρια λόγω των υγειονομικών πρωτοκόλλων που υπάρχουν και οφείλουν να ακολουθούν, ενώ θα πρέπει να υπάρξει η κατάλληλη έρευνα ώστε να πραγματοποιηθούν πιο αυστηρά υγειονομικά πρωτόκολλα και για την προστασία του περιβάλλοντος.

- Επιπτώσεις της Προσθετικής Κατασκευής στην Βιομηχανοποίηση

Η Π.Κ. έχει αλλάξει κατά πολύ τον τρόπο που η βιομηχανοποίηση λειτουργούσε. Βιομηχανίες που συνδέονταν με την ενέργεια, την αεροναυπηγική, την ιατρική, την αρχιτεκτονική, την αυτοκινητική και άλλες έχουν αλλάξει ή τροποποιήσει τον τρόπο λειτουργίας τους για να προσαρμοστούν στις νέες συνθήκες που επιβάλλει αυτό το είδος κατασκευής. Αν και ακόμα υπάρχει πολύς χώρος για βελτίωση και ανάπτυξη από πολλές απόψεις (πρώτες ύλες, τα όργανα, οι σχεδιαστικές και οι καινοφανείς μέθοδοι), οι προαναφερθείς κλάδοι την χρησιμοποιούν γιατί προσφέρει παραγωγή χαμηλού όγκου και κόστους σε συνδυασμό με πολυσύνθετα σχέδια.⁽⁵⁾

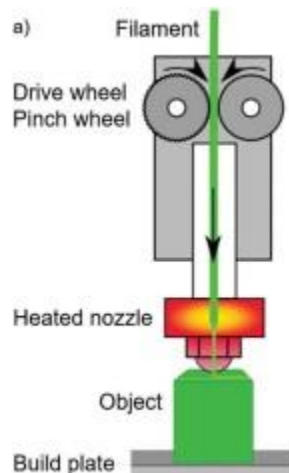
Παράρτημα 2 - Τεχνικές Προσθετικής Κατασκευής

- Εξώθηση Υλικού (Material Extrusion)

Η εξώθηση υλικού ορίζεται από την *Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies* ως «μια διαδικασία προσθετικής κατασκευής κατά την οποία το υλικό διανέμετε επιλεκτικά μέσω ενός στομίου ή ακροφυσίου.»⁽²⁰⁾ Η αρχή της εκτύπωσης (σχήμα 5) επιτρέπει στο επιθυμητό υλικό (συνήθως σε μορφή νήματος) να εκβάλλεται μέσω ενός θερμαινόμενου στομίου που ελέγχεται από τον υπολογιστή. Έτσι εναποτίθεται στην πλατφόρμα εκτύπωσης επίπεδο ανά επίπεδο, με τα επίπεδα αυτά να συγκολλούνται μεταξύ τους μέσω θέρμανσης.⁽²¹⁾ Η πλατφόρμα έχει την ευελιξία να ανεβαίνει και να κατεβαίνει μετατρέποντας έτσι το δυσδιάστατο αντικείμενο σε τριδιάστατο με ελεγχόμενη σύνθεση και αρχιτεκτονική,⁽²²⁾ ενώ είναι επίσης μια αρκετά διαδεδομένη τεχνική για όσους ασχολούνται με την τριδιάστατη εκτύπωση στον ελεύθερο τους χρόνο.⁽²³⁾

Το μοντέλο εναπόθεσης τήγματος (Fused Deposition Modeling – FDM) είναι η πιο γνωστή μέθοδος εξώθησης υλικού και εφευρέθηκε και κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1988 από τον Scott Crump. Βασίζεται στην παραγωγική διαδικασία που αναφέρθηκε στην παραπάνω παράγραφο και σε μηχανισμούς θερμοσύντηξης, οι οποίοι ελέγχουν την θερμοκρασία του νήματος έτσι ώστε αυτό να είναι πάντα ακριβώς ένα βαθμό Fahrenheit κάτω από το σημείο τήξης του.⁽²¹⁾ Υπάρχουν ποικίλοι παράμετροι που επηρεάζουν τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος όπως το πάχος του επιπέδου, η θερμοκρασία του ακροφυσίου και της πλατφόρμας εκτύπωσης, το πάχος του ράστερ, η ταχύτητα εκτύπωσης, το κενό αέρος, και ο προσανατολισμός του ράστερ. Όπως επίσης πολύ σημαντικός παράγοντας είναι ο προσανατολισμός της κατασκευής ο οποίος μπορεί να αλλάξει την εφελκυστική αντοχή του αντικειμένου επηρεάζοντας τις ανισοτροπικές του ιδιότητες.⁽²⁴⁾

Συγκριτικά με άλλες μεθόδους τριδιάστατης εκτύπωσης το FDM είναι μια γρήγορη και φθηνή μέθοδος, αλλά το γεγονός ότι χρησιμοποιεί θερμοπλαστικά νήματα και η ειδική τήξη που απαιτεί το κάθε υλικό είναι βασικοί περιορισμοί από την στιγμή που τα νήματα (PC, ABS, and PLA) πρέπει να παραμένουν θερμικά και μηχανικά ευσταθή.⁽¹⁰⁾ Βιομηχανίες που χρειάζονται εξατομικευμένα και/ή χαμηλού όγκου παραγωγή έχουν ήδη επηρεαστεί και θα συνεχίζουν να επηρεάζονται από την τεχνική εξώθησης υλικού και την μέθοδο του FDM.⁽²⁵⁾ Όταν το 2009 έληξε το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας του FDM δημιουργήθηκε η κατασκευή τηγμένου νήματος (Fused Filament Fabrication – FFF) που χρησιμοποιείται όμως κυρίως από άτομα που περνούν έτσι τον ελεύθερο τους χρόνο. Η FDM είναι καταλληλότερη για βιομηχανικού βαθμού εφαρμογές διότι προσφέρει καλύτερη ποιότητα και τα αντικείμενα της μπορούν να αντέξουν μεγαλύτερα μηχανικά φορτία.⁽²⁶⁾



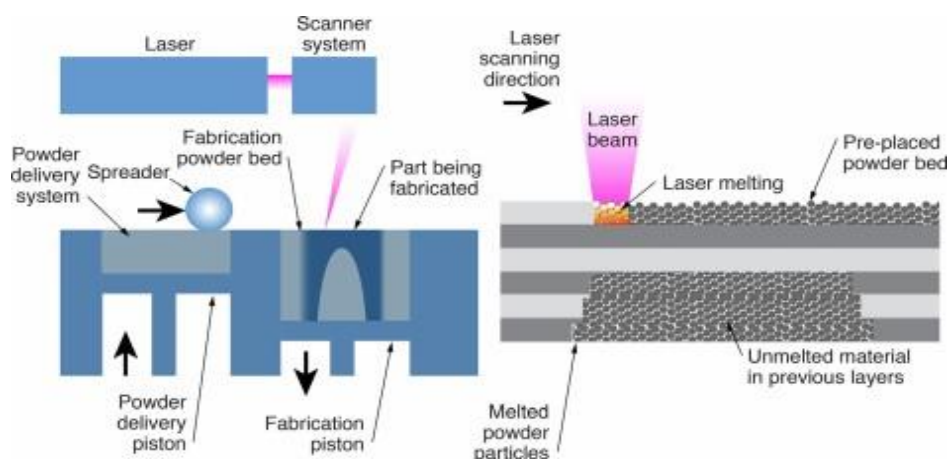
Σχήμα 5. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής εξώθησης υλικού.⁽²⁵⁾

- Σύντηξη σε Πλατφόρμα Σκόνης (Powder Bed Fusion)

Η σύντηξη σε πλατφόρμα σκόνης (PBF) είναι ίσως η πιο γνωστή τεχνική για την παραγωγή μεταλλικών κομματιών προσθετικής κατασκευής επειδή προσφέρει μεγάλη διαστατική ακρίβεια και καλύτερη ποιότητα επιφάνειας συγκριτικά με άλλες τεχνικές.⁽²⁷⁾ Εκτός αυτού διαθέτει μεγαλύτερη ποικιλία εφαρμόσιμων υλικών (πολυμερή, κεραμικά, μέταλλα, και σύνθετα υλικά) και είναι ιδανική για την παραγωγή αντικειμένων με μικρομεσαίο μέγεθος, χαμηλό όγκο, και σύνθετες γεωμετρίες όπως αυτά που χρησιμοποιούνται για βιοϊατρικές, αεροναυπηγικές, και αυτοκινητικές εφαρμογές.⁽²⁸⁾ Διαφορετικοί παράγοντες όπως η ταχύτητα σάρωσης, το σύστημα χειρισμού της σκόνης, το πάχος του στρώματος, η δύναμη του λέιζερ, οι διαστάσεις του εκτυπωτή και το μέγεθος της κατασκευής έχουν επιρροή στις τελικές ιδιότητες του αντικειμένου,⁽²⁹⁾ ενώ πολύ συχνά το ίδιο το αντικείμενο θα χρειαστεί να υποστεί κάποιου είδους επιφανειακής τροποποίησης για να αλλαχθεί η υφή της επιφάνειας του για καλλωπιστικούς ή αποδοτικούς λόγους.⁽²⁷⁾ Αυτό αποδίδεται στο μεγαλύτερο μειονέκτημα της τεχνικής του PBF που είναι η κακή ποιότητα της επιφάνειας, ενώ οι επιφανειακές τροποποιήσεις είναι είτε μηχανικές, χημικές, ή θερμικές.⁽³⁰⁾

Όλες οι μέθοδοι αυτής της τεχνικής έχουν κοινά χαρακτηριστικά και ακολουθούν τις ίδιες βασικές αρχές αλλά ανάλογα με την πηγή ενέργειας που χρησιμοποιείται αλλάζουν κάποιες λεπτομέρειες ως προς την επίτευξη του σκοπού τους. Όλες χρησιμοποιούν μία ή και περισσότερες πηγές ενέργειας για να τήξουν τα σωματίδια μεταξύ τους, μηχανισμούς για την ρύθμιση των επιπέδων σκόνης, και μία μέθοδο ελέγχου της τήξης μεταξύ των διαφορετικών επιπέδων.⁽²⁸⁾ Η διάταξη τους είναι παρόμοια με αυτή στο σχήμα 6, και μπορεί να θεωρηθεί ότι χωρίζεται σε δύο συστήματα: το σύστημα διανομής σκόνης και το σύστημα διανομής ενέργειας. Το σύστημα διανομής σκόνης είναι υπεύθυνο για τον συνεχή εφοδιασμό της πρώτης

ύλης στο δοχείο σκόνης, ενώ το σύστημα διανομής ενέργειας αποτελείται από την πηγή ενέργειας και το σύστημα σάρωσης το οποίο προσφέρει διαφορετικές στρατηγικές σάρωσης για να διανέμει το εστιασμένο σημείο ως προς κάθε κατεύθυνση της πλατφόρμας. Η πυκνότητα της σκόνης, η υπολειπόμενη τάση, και οι μηχανικές ιδιότητες του αντικειμένου βασίζονται κατά πολύ στην στρατηγική σάρωσης που χρησιμοποιείται. ⁽³¹⁾



Σχήμα 6. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής σύντηξη σε πλατφόρμα σκόνης ⁽³¹⁾

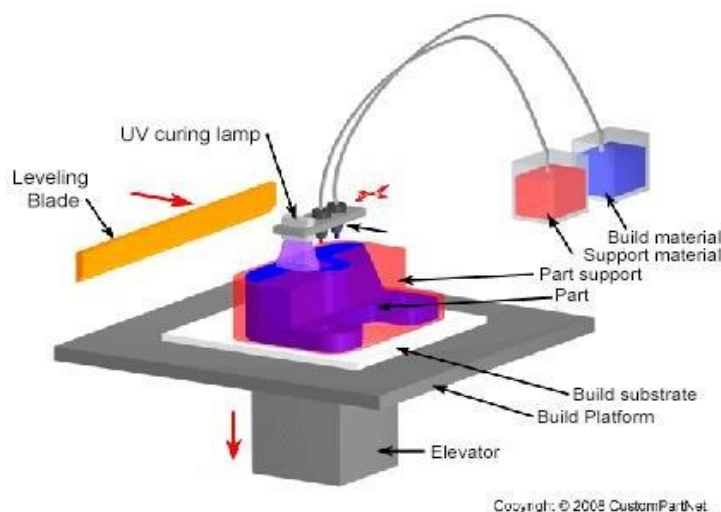
Οι τρεις πιο γνωστές παραγωγικές μέθοδοι PBF είναι αυτές της επιλεκτικής πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ (Selective Laser Sintering – SLS), της επιλεκτικής σύντηξης με λέιζερ (Selective Laser Melting - SLM), και της σύντηξης με δέσμη ηλεκτρονίων (Electron Beam Melting - EBM). Η πρώτη χρησιμοποιεί μια δέσμη λέιζερ για την ένωση της σκόνης του υλικού και να κατασκευάσει το επιθυμητό αντικείμενο, το οποίο μετά καθαρίζεται είτε με αέρα είτε με μία βούρτσα. Η δεύτερη τήκει εντελώς την σκόνη για να φτιάξει αμιγώς μεταλλικά μέρη, και η τρίτη χρησιμοποιεί μια ισχυρή δέσμη ηλεκτρονίων ως πηγή σύντηξης των σωματιδίων σκόνης. Από αυτές, προτιμότερη είναι η EMB διότι θεωρείται πιο γρήγορη και λιγότερο ενεργοβόρα. ⁽³²⁾

- Εκτόξευση Υλικού (Material Jetting)

Η εκτόξευση υλικού (σχήμα 7) είναι μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική τριδιάστατης εκτύπωσης που χρησιμοποιεί μια σειρά από πιεζοεκτυπωτικές κεφαλές που επιλεκτικά εναποθέτουν σταγονίδια υγρών πολυμερών (ρητινών ή κεριών) σε συγκεκριμένα σημεία της πλατφόρμας, τα οποία μετά υφίστανται σκλήρυνση από μια πηγή φωτός. ⁽³³⁾

Υπάρχουν δύο ειδών τρόποι με τους οποίους γίνεται η εναπόθεση των σταγονιδίων: είτε με συνεχή ροή, είτε με κατά παράδοση πτώση (Drop on Demand – DOD). Η δεύτερη, που χρησιμοποιεί χαμηλού ιξώδους υλικά που συμπεριφέρονται

σαν μελάνια χωρίς την πρόσθεση διαλυμάτων, έχει αποκτήσει ιδιαίτερη προσοχή τα τελευταία χρόνια λόγω των σύνθετων προϊόντων με υψηλή ανάλυση ($<100 \mu\text{m}$) που μπορεί να εκτυπώσει,⁽³⁴⁾ των μηδενικών αποβλήτων που έχει (τα σταγονίδια μπορούν να ανακυκλωθούν) και της μεγάλης ακρίβειας εναπόθεσης που διαθέτει.⁽³⁵⁾ Επιπλέον, άλλο ένα σημαντικό και ενδιαφέρον πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι διατηρεί την συνολική μάζα και γεωμετρία του αντικειμένου άθικτη, ενώ ο χειριστής αλλάζει τις πρώτες ύλες και την ακαμψία αυτών.⁽³³⁾



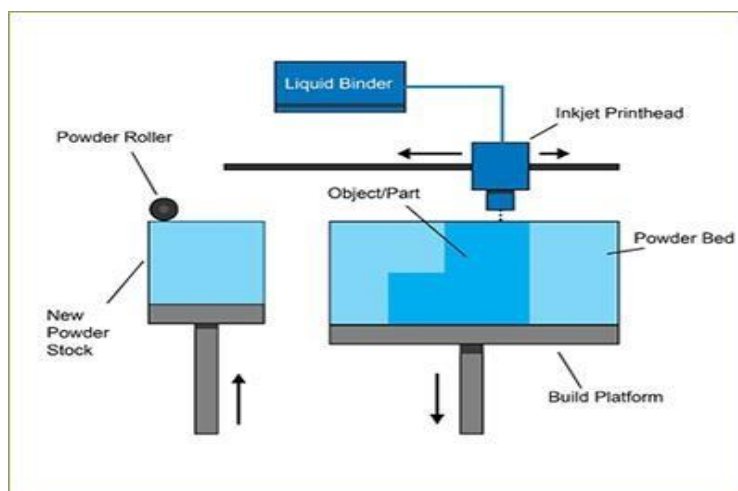
Σχήμα 7. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής εκτόξευσης υλικού.⁽³⁸⁾

Οι μέθοδοι της εκτόξευσης υλικού έχουν γίνει η αφορμή για έρευνες σε πεδία όπως αυτά του χαρακτηρισμού των ιδιοτήτων και της γεωμετρίας των υλικών. Τα αντικείμενα που έχουν εκτυπωθεί με αυτή την τεχνική χρησιμοποιούνται ως κριτήρια για εφαρμογές ιστομηχανικής, καθημερινά αντικείμενα ρουχισμού, ή ακόμα και για ανατομικούς νάρθηκες.⁽³⁶⁾ Αν και ο προσανατολισμός της εκτύπωσης επηρεάζει τις μηχανικές αντοχές, την ποιότητα εκτύπωσης, και την διαστατική ακρίβεια, συνήθως επιλέγεται αυτός που ελαχιστοποιεί τον χρόνο κατασκευής και κατανάλωσης υλικού παρά τα όποια δυσμενή αποτελέσματα μπορεί να επιφέρει.⁽³⁷⁾ Τέλος, δύο από τους αρκετά σημαντικούς περιορισμούς της είναι η επιθεώρηση της επιφάνειας και η παρακολούθηση των ιδιοτήτων του υλικού.⁽³³⁾

- Εκτόξευση Συνδέτη (Binder Jetting)

Η εκτόξευση συνδέτη (σχήμα 8) είναι μία τεχνική βασισμένη σε πρώτες ύλες στερεάς μορφής που επιλεκτικά εναποθέτει έναν συνδετικό φορέα σε μία πλατφόρμα σκόνης για να δημιουργήσει ένα τριδιάστατο αντικείμενο, το οποίο κατά την διάρκεια της κατασκευής του χαρακτηρίζεται ως πράσινο σώμα (green body). Μετά το πέρας εκτύπωσης ενός επιπέδου η πλατφόρμα κατέβει, ένα νέο στρώμα σκόνης απλώνεται πάνω σε αυτή, η πλατφόρμα ανεβαίνει και η διαδικασία συνεχίζεται με την

εκτύπωση ενός νέου στρώματος. Ο συνδετικός φορέας, συνήθως σε υγρή μορφή, δρα ως κόλλα και προσκολλά τα ξεχωριστά επίπεδα μεταξύ τους δημιουργώντας έτσι διατμημένα στρώματα.⁽³⁹⁾ Παρ' όλα τα πλεονεκτήματα που έχει όπως η ευρεία γκάμα κεραμικών, μεταλλικών, πολυμερικών αλλά και βιοϋλικών πρώτων υλών (σχεδόν οτιδήποτε είναι σε μορφή σκόνης μπορεί να εκτυπωθεί), το υψηλό κόστος κατασκευής και το έντονο και χρονοβόρο φινίρισμα τους αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς στην χρήση του.⁽⁴⁰⁾



Σχήμα 8. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής εκτόξευση συνδέτη.
(43)

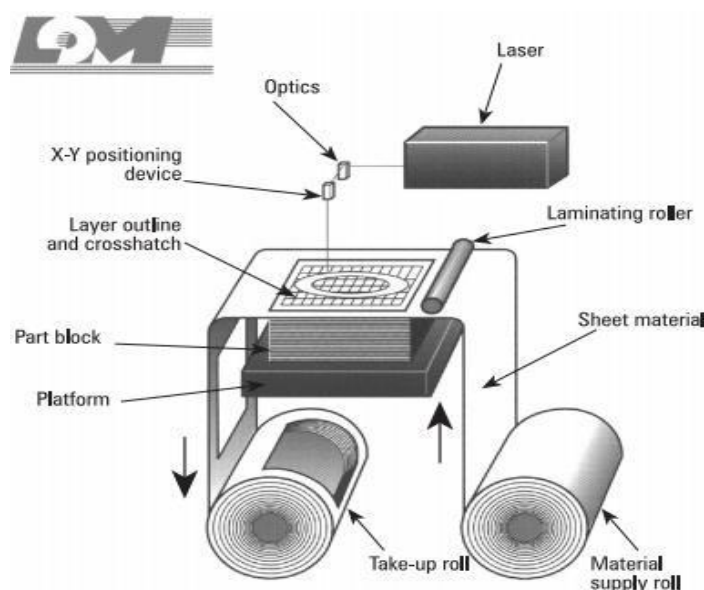
Το εκτυπωμένο αντικείμενο πρέπει να πυροσυσσωματωθεί για να πυρολυστεί ο συνδέτης και να ενώσει έτσι τα ξεχωριστά ατομικά μέρη του μέσω ατομικής διάχυσης.⁽⁴¹⁾ Στις περισσότερες περιπτώσεις πάντως το πράσινο σώμα πρέπει να πιεστεί ισοστατικά από μία πρέσα για καλύτερη συμπίεση πριν την διαδικασία της πυροσυσσωμάτωσης.⁽⁴²⁾ Παρ' όλα αυτά, μεγάλα πορώδη εμφανίζονται ακόμα και μετά το φινίρισμα. Παράμετροι όπως το είδος της πρώτης ύλης, το σχήμα της πλατφόρμας εκτύπωσης και οι μέθοδοι φινιρίσματος είναι σημαντικοί για τις τελικές ιδιότητες. Βεβαίως, χρειάζεται αρκετή έρευνα ακόμα ώστε να μπορέσουν να κατανοηθούν οι ακριβείς δυνατότητες της τεχνικής αυτής, αν και ήδη βρίσκει εφαρμογές στα πεδία της ιατρικής, των χυτών, και των ηλεκτρονικών.⁽⁴⁰⁾

- Ελασματοποίηση Φύλλων (Sheet Lamination)

Η πιο γνωστή μέθοδος ελασματοποίησης φύλλων είναι αυτή της κατασκευής ελασματοποιημένων αντικειμένων (Laminated Object Manufacturing - LOM, σχήμα 9) όπου ένα κυλιόμενο κινούμενο φύλλο από το επιθυμητό στερεό υλικό κόβεται από μία δέσμη λέιζερ CO₂, ακολουθώντας την επιθυμητή γεωμετρία. Ανάμεσα στα επίπεδα τοποθετείται μία θερμικά ευαίσθητη κόλλα η οποία ενεργοποιείται όταν ένας θερμός κύλινδρος συμπιέζει τα φύλλα μαζί.⁽³⁾ Η LOM έχει αρκετά οφέλη όπως μηδενικό φινίρισμα, χαμηλό κόστος, και καμία αλλαγή φάσης του υλικού κατά την

εκτύπωση.⁽¹⁵⁾

Αφ' ετέρου όμως θεωρείται ως μία ιδιαίτερα σπάταλη μέθοδος γιατί καταναλώνει περίσσεια πρώτης ύλης για την κάθε εκτύπωση μη λογαριάζοντας επίσης και την περιβαλλοντολογική επίπτωση αυτής, συνεπάγοντας έτσι την χρήση της σε περιορισμένες εφαρμογές.⁽⁴⁴⁾ Κάποιες από τις βασικές παραμέτρους είναι η ένταση και η δύναμη της δέσμης λέιζερ, και η ταχύτητα και θερμοκρασία της πηγής θέρμανσης, ενώ τα αντικείμενα που παράγονται με αυτή την μέθοδο χρησιμοποιούνται κυρίως για εφαρμογές όπως αυτές της απλής και σε άμμο χύτευσης, κατασκευής αντικειμένων για θερμικούς σχηματισμούς, και κατασκευής καλουπιών για έγχυση.⁽⁴⁵⁾



Σχήμα 9. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής ελασματοποίησης φύλλων.

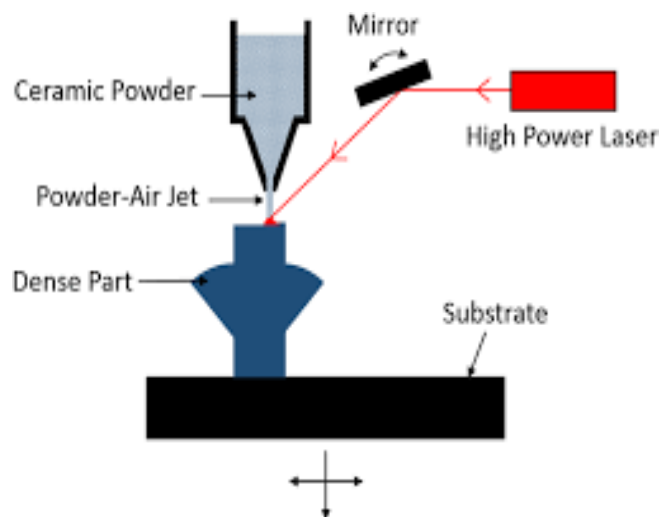
(45)

- Κατευθυνόμενη Εναπόθεση Ενέργειας (Directed Energy Deposition)

Η κατευθυνόμενη εναπόθεση ενέργειας (DED) είναι ακόμα μία τεχνική προσθετικής κατασκευής που κατασκευάζει αντικείμενα επίπεδο ανά επίπεδο, με την πιο γνωστή της μέθοδο να είναι αυτή της μηχανικής διαμόρφωσης με λέιζερ (Laser Engineered Net Shaping - LENS). Αυτή, όπως παρατηρείται στο σχήμα 10, χρησιμοποιεί μία υψηλής έντασης πηγή ενέργειας για να δημιουργήσει μία "πισίνα" μάζας μέσα στην οποία βρίσκονται λιωμένα νήματα ή κάποιου είδους μεταλλικής ή κεραμικής σκόνης. Πιο συγκεκριμένα, η λιωμένη μάζα εκτοξεύεται από ένα στόμιο, το οποίο μετακινείται από ένα πολυαξονικό βραχίονα προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, ακολουθώντας την γεωμετρία του επιθυμητού αντικειμένου.⁽⁴⁶⁾ Φαινομενικά μπορεί να εκτυπώσει οποιοδήποτε σύστημα μετάλλου-αλόης, ενώ επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την επιδιόρθωση ή την προσθήκη εξαρτημάτων στο ήδη υπάρχον αντικείμενο με σκοπό την μείωση των περιβαλλοντολογικών του

επιπτώσεων ή την αύξηση της διάρκειας ζωής του. ^(47, 48)

Μερικά από τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι: τα μικρότερα ποσοστά στρέβλωσης και παραμόρφωσης, η μεγάλη ακρίβεια στην επιθυμητή γεωμετρία, ο ακριβής θερμικός έλεγχος, η κατανάλωση χαμηλών ποσοστών θερμικής ενέργειας, η δημιουργία εξαιρετικών μεταλλουργικών ενώσεων, και η άψογη μηχανική απόδοση.⁽⁴⁹⁾ Από την άλλη πλευρά, τα αντικείμενα που εκτυπώνονται με αυτή την τεχνική παρουσιάζουν συχνά ελαττώματα όπως υψηλό πορώδες και αλλαγές στην χημική σύνθεση των πρώτων υλών,⁽⁴⁷⁾ απαιτούν προηγμένο σύστημα ελέγχου,⁽⁴⁹⁾ έχουν μακρύτερους χρόνους επεξεργασίας, και μεγαλύτερη θερμική απώλεια που μπορεί να συμβάλλει στην δημιουργία πολλαπλών σφαλμάτων.⁽⁴⁶⁾



Σχήμα 10. Διαδικασία τριδιάστατης εκτύπωσης της τεχνικής κατευθυνόμενης εναπόθεσης ενέργειας.⁽⁵⁰⁾

Παράρτημα 3 - Συστήματα Εκτύπωσης Βιοιατρικών Εφαρμογών

- Εναπόθεση Συνδέτη (Binder Deposition)

Οι εκτυπωτές αυτοί ψεκάζουν συστήματα πρόδρομων ουσιώντα οποία εμπεριέχουν είτε συνδέτες είτε φαρμακευτικές ουσίες σε πολύ μικρές σταγόνες με συγκεκριμένη κίνηση, ταχύτητα, και μεγέθη στο δοχείο σκόνης. Οι μέθοδοι στερεοποίησης αυτής της τεχνικής είναι ίδιοι με αυτούς της υγρής κοκκοποίησης (wet granulation), ενώ η ασύνδετη σκόνη δρα και ως στήριγμα για τις εκτυπωμένες δομές.⁽⁸⁹⁾

- Εκτόξευση σε Πλατφόρμα Σκόνης (Powder Bed Jetting)

Η πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για τη παραγωγή φαρμακευτικής δόσης μέσω τριδιάστατης εκτύπωσης ήταν αυτή της εκτόξευσης σε πλατφόρμα σκόνης (powder bed jetting). Η γενική ιδέα είναι ότι οι φαρμακευτικές ουσίες μπορούν είτε να διαλυθούν είτε να διασπαρθούν μέσα στο μελάνι ή στην σκόνη που έχει η πλατφόρμα εκτύπωσης. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι μπορούν να υπάρχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις φαρμάκων ή και διαφορετικά φάρμακα σε διαφορετικά σημεία της σκόνης της πλατφόρμας. Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να επιτύχουμε τη δημιουργία διαφορετικών χωρίων εντός του σκευάσματος, τα οποία θα περιέχουν διαφορετική σύνθεση ή διαφορετικό τρόπο δράσης.⁽⁸⁶⁾

- Σύντηξη σε Πλατφόρμα Σκόνης (Powder Bed Fusion)

Η τεχνική σύντηξης σε πλατφόρμα σκόνης (powder bed fusion) χρησιμοποιεί για πηγή ενέργειας μία δέσμη λέιζερ και περιλαμβάνει την πυροσυσσωμάτωση ή την σύνδεση σωματιδίων με υψηλό σημείο τήξης με συνδέτες χαμηλού σημείου τήξης. Με αυτή την τεχνική έχουν την δυνατότητα να παραχθούν βιοσυμβατές χρωστικές για σωματικές σαρώσεις και τομογραφίες, ενώ επίσης είναι δυνατή η εκτύπωση κατασκευασμάτων με βάση το πολυγαλακτικό οξύ (PLA).⁽⁸⁹⁾

- Μοντέλο Εναπόθεσης Τήγματος (Fused Deposition Modeling)

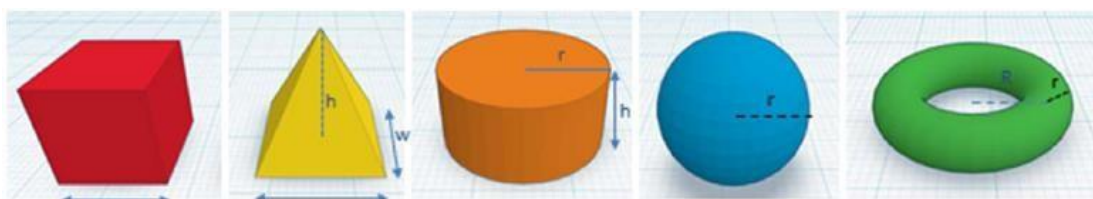
Η τεχνική του FDM, η πιο διαδεδομένη τεχνική για βιοϊατρικές εφαρμογές, χρησιμοποιεί θερμοπλαστικά πολυμερή για την παραγωγή εξατομικευμένων στοματικών δοσολογιών. Για την επιτυχημένη εξώθηση από το προφύσιο, το πολυμερές θα πρέπει να έχει τις σωστές ρεολογικές ιδιότητες, ενώ όπως αναφέρει ο Sheng Qi και οι συνεργάτες του «το φάρμακο μπορεί να ενσωματωθεί είτε μέσω εμποτισμού του νήματος πολυμερούς χρησιμοποιώντας διαλύματα φαρμάκου είτε με την χρήση της τεχνικής εξώθησης θερμού τήγματος για την παραγωγή του νήματος πριν από την εκτύπωση FDM.»⁽⁹⁰⁾ Η ενσωμάτωση και η γεωμετρία της δοσολογίας μπορούν να αλλάξουν την διασπορά και την δόση του φαρμάκου προσδίδοντας έτσι μια ευελιξία στην χρήση των δοσολογιών αυτών.

Παράρτημα 4 - Παράγοντες που Επηρεάζουν τις Ιδιότητες των Δισκίων Πολλαπλών Στιβάδων

Η πιο σημαντική παράμετρος που πρέπει να αξιολογηθεί μετά την εκτύπωση της δόσης στερεάς μορφής όντας εξίσου σημαντική με την βιοσυμβατότητα και τη τοξικότητα αυτής, είναι ο ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ή των δραστικών που εμπεριέχονται μέσα σε αυτό. Υπάρχουν διαφορετικά είδη ρυθμών αποδέσμευσης τα οποία είναι επιθυμητά ανάλογα με την τελική τους εφαρμογή. Υπάρχει η άμεση απελευθέρωση, η συνεχής απελευθέρωση (ο ρυθμός είναι ο ίδιος από την αρχή μέχρι το τέλος), η αυξανόμενη απελευθέρωση (σταδιακή απελευθέρωση όλο και μεγαλύτερης δόσης δραστικής), η μειωμένη απελευθέρωση (ο ρυθμός ενώ ξεκινάει με συνεχή ρυθμό κυρίως για λόγους τοξικότητας στην συνέχεια μειώνεται), και η παλμική απελευθέρωση (είδος πολύπλοκου ρυθμού αποδέσμευσης που συσχετίζεται με τους βιολογικούς κύκλους του ασθενή).⁽⁸³⁾

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τις φυσικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και κατά επέκταση την απελευθέρωση. Κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες είναι τα αρχικά υλικά και το σύστημα εκτύπωσης που έχουν επιλεγεί, οι αναλογίες των συστατικών της μήτρας (για παράδειγμα μεγαλύτερο cross-linking θα οδηγήσει σε μειωμένο ρυθμό αποδέσμευσης), το περιεχόμενο νερού και τα πρόσθετα που έχουν συμπεριληφθεί στο δισκίο (ορισμένα πρόσθετα δρουν ως κονιοποιητές απελευθερώνοντας την δραστική ουσία άμεσα), καθώς επίσης και το σχήμα, οι διαστάσεις, η γεωμετρία και το πορώδες του τελικού δισκίου. ^(106,113,114,115)

Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες, αν όχι ο πιο σημαντικός, είναι αυτός της γεωμετρίας/σχήματος του τελικού αντικειμένου. Διαφορετικά σχήματα και γεωμετρίες (σχήμα 28), όπως μελετήθηκαν από τον Alvaro Goyanes και την ομάδα του, έχουν διαφορετικούς ρυθμούς απελευθέρωσης. Ο διαφορετικός ρυθμός αποδέσμευσης αποδίδεται κυρίως στο εμβαδόν της επιφάνειας τους που είναι εκτεθειμένη στο μέσο απελευθέρωσης, είτε αυτό είναι κάποιο διάλυμα σε εργαστηριακή δοκιμή είτε είναι το στομάχι ενός ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος του εμβαδού της επιφάνειας προς τον όγκο του αντικειμένου είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας, εάν όλες οι υπόλοιπες παράμετροι που επισημάνθηκαν νωρίτερα κρατηθούν σταθερές. Όσο πιο μεγάλος είναι αυτός ο λόγος, τόσο πιο γρήγορη είναι η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας.⁽¹¹⁶⁾



Σχήμα 28. Τριδιάστατη αποτύπωση των γεωμετριών που χρησιμοποίησε ο Alvaro Goyanes και η ομάδα του για τον καθορισμό του ρυθμού απελευθέρωσης του καθενός (από δεξιά προς τα αριστερά: κύβος, πυραμίδα, κύλινδρος, σφαίρα, και δαχτυλίδι)⁽¹¹⁶⁾

Παρά τα πολλά θετικά που μπορούν να προσφέρουν στα βιοϊατρικά και φαρμακευτικά πεδία, τα δισκία πολλαπλών στιβάδων έχουν ακόμα αρκετό μέλλον μπροστά τους μέχρι να υλοποιηθούν, να εγκριθούν από τους αρμόδιους φορείς όπως το F.D.A και το W.H.O. (World Health Organization – Π.Ο.Υ.), και να γίνουν εμπορικά διαθέσιμα. Ειδικά η έγκριση από τον Π.Ο.Υ. θα έβαζε ουσιαστικά «το νερό στο αυλάκι» για την έγκριση τους.⁽¹⁰⁹⁾ Επίσης, θα πρέπει να υπάρξει συνεχείς εντατική έρευνα γύρω από τις αλληλοεπιδράσεις των θεραπευτικών ιδιοτήτων των δραστικών του χαπιού με παράγοντες όπως ο καθημερινός τρόπος ζωής των ασθενών, οι διατροφικές τους συνήθειες, και η καθημερινή τους άσκηση, ενώ θα πρέπει να βρεθεί λύση για την εξατομίκευση των δοσολογιών του χαπιού για τον εκάστοτε ασθενή.⁽¹⁰⁸⁾

Ο έλεγχος της εκτυπωτικής συμπεριφοράς (printability) των κατάλληλων αρχικών υλών, ο έλεγχος των παραμέτρων της διαδικασίας εκτύπωσης, και ο περιορισμός των ελαττωμάτων είτε αυτά προέρχονται από φυσικοχημικές ιδιότητες των πρώτων υλών είτε από τον εξοπλισμό εκτύπωσης⁽⁸⁹⁾ είναι παράγοντες που χρήζουν ιδιαίτερης ερευνητικής μελέτης και θα πρέπει να απαλειφθούν, έτσι ώστε να υπάρξουν κατευθυντήριες γραμμές από φορείς της παγκόσμιας υγείας και διεθνή πρωτόκολλα με σκοπό την έκδοση προτύπων κατασκευής και ελέγχου.⁽⁸⁶⁾

VI. Βιβλιογραφία

1. Abdulhameed, O., Al-Ahmari, A., Ameen, W., & Mian, S. H. (2019). Additive manufacturing: Challenges, trends, and applications. *Advances in Mechanical Engineering*, 11(2). <https://doi.org/10.1177/1687814018822880>
2. Zhu, Z., Dhokia, V. G., Nassehi, A., & Newman, S. T. (2013). A review of hybrid manufacturing processes - State of the art and future perspectives. *International Journal of Computer Integrated Manufacturing*, 26(7), 596–615. <https://doi.org/10.1080/0951192X.2012.749530>
3. Guo, N., & Leu, M. C. (2013, September). Additive manufacturing: Technology, applications and research needs. *Frontiers of Mechanical Engineering*. <https://doi.org/10.1007/s11465-013-0248-8>
4. Bahnini, I., Rivette, M., Rechia, A., Siadat, A., & Elmesbahi, A. (2018). Additive manufacturing technology: the status, applications, and prospects. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 97(1–4), 147–161. <https://doi.org/10.1007/s00170-018-1932-y>
5. Gao, W., Zhang, Y., Ramanujan, D., Ramani, K., Chen, Y., Williams, C. B., ... Zavattieri, P. D. (2015). The status, challenges, and future of additive manufacturing in engineering. *CAD Computer Aided Design*, 69, 65–89. <https://doi.org/10.1016/j.cad.2015.04.001>
6. Tofail, S. A. M., Koumoulos, E. P., Bandyopadhyay, A., Bose, S., O'Donoghue, L., & Charitidis, C. (2018, January 1). Additive manufacturing: scientific and technological challenges, market uptake and opportunities. *Materials Today*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.07.001>
7. Zeltmann, S. E., Gupta, N., Tsoutsos, N. G., Maniatakos, M., Rajendran, J., & Karri, R. (2016). Manufacturing and Security Challenges in 3D Printing. *JOM*, 68(7), 1872–1881. <https://doi.org/10.1007/s11837-016-1937-7>
8. Appuhamillage, G. A., Chartrain, N., Meenakshisundaram, V., Feller, K. D., Williams, C. B., & Long, T. E. (2019, August 21). 110th Anniversary: Vat Photopolymerization-Based Additive Manufacturing: Current Trends and Future Directions in Materials Design. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b02679>
9. Grace, B. (2016, February 1). Additive Manufacturing Tackling Standards & Certification. <https://knowledge.ulprospector.com/3740/pe-additive-manufacturing-tackling-standards-certification/>

10. Dizon, J. R. C., Espera, A. H., Chen, Q., & Advincula, R. C. (2018, March 1). Mechanical characterization of 3D-printed polymers. *Additive Manufacturing*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2017.12.002>
11. Kodama, H. (1981). Automatic method for fabricating a three-dimensional plastic model with photo-hardening polymer. *Review of Scientific Instruments*, 52(11), 1770–1773. <https://doi.org/10.1063/1.1136492>
12. Flynt, J. (2020). *A Detailed History of 3D Printing*. Retrieved 4 22, 2021, from <https://3dinsider.com/3d-printing-history/>
13. Negi, S., Dhiman, S., & Sharma, R. K. (2013). Basics, applications and future of additive manufacturing technologies: A review. *Journal of Manufacturing Technology Research*, 5(1–2), 75–96. https://www.researchgate.net/publication/281004567_Basics_applications_and_future_of_additive_manufacturing_technologies_A_review
14. Kouloulos, E. P. (2020). Advanced (Nano)manufacturing. Research Unit of Advanced, Composite, Nano Materials & Nanotechnology R-NanoLab, School of Chemical Engineering.
15. Wong, K. V., & Hernandez, A. (2012). A Review of Additive Manufacturing. *ISRN Mechanical Engineering*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/208760>
16. Pandey, P. M., Venkata Reddy, N., & Dhande, S. G. (2007). Part deposition orientation studies in layered manufacturing. *Journal of Materials Processing Technology*, 185(1–3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2006.03.120>
17. Kruth, J. P. (1991). Material Incess Manufacturing by Rapid Prototyping Techniques. *CIRP Annals - Manufacturing Technology*, 40(2), 603–614. [https://doi.org/10.1016/S0007-8506\(07\)61136-6](https://doi.org/10.1016/S0007-8506(07)61136-6)
18. 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>
19. Pham, D. T., & Dimov, S. S. (2003). Rapid prototyping and rapid tooling - The key enablers for rapid manufacturing. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*, 217(1), 1–24. <https://doi.org/10.1243/095440603762554578>

20. ASTM. (2012). ASTM F2792 - 12a Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies, (Withdrawn 2015). Retrieved from <https://www.astm.org/Standards/F2792.htm>
21. Wales. (1991). Fast, Precise, Safe Prototypes with FDM. Minneapolis, MN. Retrieved from <http://utw10945.utweb.utexas.edu/Manuscripts/1991/1991-15-Wales.pdf>
22. Vaezi, M., Seitz, H., & Yang, S. (2013). A review on 3D micro-additive manufacturing technologies. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/s00170-012-4605-2>
23. *Material Extrusion*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from About Additive Manufacturing, Additive Manufacturing Research Group, Loughborough University: <https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/materialextrusion/>
24. Sood, A. K., Ohdar, R. K., & Mahapatra, S. S. (2010). Parametric appraisal of mechanical property of fused deposition modelling processed parts. *Materials and Design*, 31(1), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2009.06.016>
25. Seppala, J. E., Hoon Han, S., Hillgartner, K. E., Davis, C. S., & Migler, K. B. (2017). Weld formation during material extrusion additive manufacturing. *Soft Matter*, 13(38), 6761–6769. <https://doi.org/10.1039/c7sm00950j>
26. *FFF vs FDM 3D Printing Explained. What is the Difference?* (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from ForgeLabs: <https://forge labs.com/fff-vs-fdm-what-is-the-difference/>
27. Lou, S., Jiang, X., Sun, W., Zeng, W., Pagani, L., & Scott, P. J. (2019). Characterisation methods for powder bed fusion processed surface topography. *Precision Engineering*, 57, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.precisioneng.2018.09.007>
28. Gibson I., Rosen D., Stucker B. (2015) Powder Bed Fusion Processes. In: Additive Manufacturing Technologies. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2113-3_5
29. Khorasani, A. M., Gibson, I., Veetil, J. K., & Ghasemi, A. H. (2020). A review of technological improvements in laser-based powder bed fusion of metal printers. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 108(1–2), 191–209. <https://doi.org/10.1007/s00170-020-05361-3>
30. Kruth, J., Yasa, E., & Deckers, J. (2008). Roughness Improvement in selective laser melting. *Dept. of Mechanical Engineering*, Heverlee, Belgium. Retrieved from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Roughness-Improvement-in->

[selective-laser-melting-Kruth-Yasa/fc9b1a9de3930acd9824d46be3ecb392a74c1d80](https://doi.org/10.1063/1.4937809)

31. King, W. E., Anderson, A. T., Ferencz, R. M., Hodge, N. E., Kamath, C., Khairallah, S. A., & Rubenchik, A. M. (2015). Laser powder bed fusion additive manufacturing of metals; physics, computational, and materials challenges. *Applied Physics Reviews*, 2(4), 041304.
<https://doi.org/10.1063/1.4937809>
32. *Introduction to 3D printing - additive processes*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021
<https://make.3dexperience.3ds.com/processes/powder-bed-fusion>
33. Sturm, L. D., Albakri, M. I., Tarazaga, P. A., & Williams, C. B. (2019). In situ monitoring of material jetting additive manufacturing process via impedance based measurements. *Additive Manufacturing*, 28, 456–463.
<https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.05.022>
34. Hongyi Yang, Jingying Charlotte Lim, Yuchan Liu, Xiaoying Qi, Yee Ling Yap, Vishwesh Dikshit, Wai Yee Yeong & Jun Wei (2017) Performance evaluation of ProJet multi-material jetting 3D printer, *Virtual and Physical Prototyping*, 12:1, 95-103, DOI: [10.1080/17452759.2016.1242915](https://doi.org/10.1080/17452759.2016.1242915)
35. Smith, P. J., & Morrin, A. (2012). Reactive inkjet printing. *Journal of Materials Chemistry*, 22(22), 10965–10970.
<https://doi.org/10.1039/c2jm30649b>
36. Yap, Y. L., Wang, C., Sing, S. L., Dikshit, V., Yeong, W. Y., & Wei, J. (2017). Material jetting additive manufacturing: An experimental study using designed metrological benchmarks. *Precision Engineering*, 50, 275–285.
<https://doi.org/10.1016/j.precisioneng.2017.05.015>
37. Cazón, A., Morer, P., & Matey, L. (2014). PolyJet technology for product prototyping: Tensile strength and surface roughness properties. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture*, 228(12), 1664–1675.
<https://doi.org/10.1177/0954405413518515>
38. *Material Jetting*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from About Additive Manufacturing, Additive Manufacturing Research Group, Loughborough University:
<https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/materialjetting/>
39. Gonzalez, J. A., Mireles, J., Lin, Y., & Wicker, R. B. (2016). Characterization

- of ceramic components fabricated using binder jetting additive manufacturing technology. *Ceramics International*, 42(9), 10559–10564.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.03.079>
40. Ziaee, M., & Crane, N. B. (2019, August 1). Binder jetting: A review of process, materials, and methods. *Additive Manufacturing*. Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.05.031>
41. Bai, Y., & Williams, C. B. (2015). An exploration of binder jetting of copper. *Rapid Prototyping Journal*, 21(2), 177–185.
<https://doi.org/10.1108/RPJ-12-2014-0180>
42. Halloran, John. (1999). Free Form Fabrication of Ceramics. *British Ceramic Transactions*. 98. 299-303. 10.1179/096797899680633.
https://www.researchgate.net/publication/233598569_Free_Form_Fabrication_of_Ceramics
43. *Binder Jetting*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from About Additive Manufacturing, Additive Manufacturing Research Group, Loughborough University:
<https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/binderjetting/>
44. Campbell, I., Bourell, D., & Gibson, I. (2012). Additive manufacturing: rapid prototyping comes of age. *Rapid Prototyping Journal*, 18(4), 255–258.
<https://doi.org/10.1108/13552541211231563>
45. Park, J., Tari, M. J., & Hahn, H. T. (2000). Characterization of the laminated object manufacturing (LOM) process. *Rapid Prototyping Journal*, 6(1), 36–49.
<https://doi.org/10.1108/13552540010309868>
46. Heigel, J. C., Michaleris, P., & Reutzel, E. W. (2015). Thermo-mechanical model development and validation of directed energy deposition additive manufacturing of Ti-6Al-4V. *Additive Manufacturing*, 5, 9–19.
<https://doi.org/10.1016/j.addma.2014.10.003>
47. Dass, A., & Moridi, A. (2019). State of the art in directed energy deposition: From additive manufacturing to materials design. *Coatings*. MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/COATINGS9070418>
48. *Directed Energy Deposition*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from About Additive Manufacturing, Additive Manufacturing Research Group, Loughborough University:

<https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/directedenergydeposition/>

49. Saboori, A., Aversa, A., Marchese, G., Biamino, S., Lombardi, M., & Fino, P. (2019, August 1). Application of directed energy deposition-based additive manufacturing in repair. *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/app9163316>
50. Feilden, Ezra. (2017). Additive Manufacturing of Ceramics and Ceramic Composites via Robocasting. 10.13140/RG.2.2.29343.25765. https://www.researchgate.net/publication/323398955_Additive_Manufacturing_of_Ceramics_and_Ceramic_Composites_via_Robocasting
51. Παπαχατζής. (2020, 05 10). Διαδικασίες Τριδιάστατης Εκτύπωσης. Retrieved 04 23, 2021, from Rhodes 3D Printing Services. Retrieved from <https://r3d.gr/2020/05/10/diakasies-3d-ektypwsi/>
52. Chartrain, N. A., Williams, C. B., & Whittington, A. R. (2018, July 1). A review on fabricating tissue scaffolds using vat photopolymerization. *Acta Biomaterialia*. Acta Materialia Inc. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.05.010>
53. Jacobs, P. F. (1992). Fundamentals of Stereolithography. *Society of Manufacturing Engineers*, (July), 196–211. Retrieved from <https://repositories.lib.utexas.edu/handle/2152/64400>
54. Lambert, P. M., Campaigne, E. A., & Williams, C. B. (2013). Design considerations for mask projection microstereolithography systems. In *24th International SFF Symposium - An Additive Manufacturing Conference, SFF 2013* (pp. 111–130). University of Texas at Austin (freeform). Retrieved from <http://utw10945.utweb.utexas.edu/Manuscripts/2013/2013-09-Lambert.pdf>
55. Wilts, E. M., Pekkanen, A. M., White, B. T., Meenakshisundaram, V., Aduba, D. C., Williams, C. B., & Long, T. E. (2019). Vat photopolymerization of charged monomers: 3D printing with supramolecular interactions. *Polymer Chemistry*, 10(12), 1442–1451. <https://doi.org/10.1039/c8py01792a>
56. Gibson I., Rosen D., Stucker B. (2015) Vat Photopolymerization Processes. In: Additive Manufacturing Technologies. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2113-3_4
57. Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., & Mühlaupt, R. (2017, August 9). Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chemical Reviews*. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00074>

58. Αλκαΐος, Β. Μ. (n.d.). *Introduction to SLA 3D printing*. Retrieved 04 23, 2021, from 3D HUBS. <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-sla-3d-printing/#what>
59. *Guide to Stereolithography (SLA) 3D Printing*. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from FormLabs. <https://formlabs.com/blog/ultimate-guide-to-stereolithography-sla-3d-printing/>
60. Manapat, J. Z., Chen, Q., Ye, P., & Advincula, R. C. (2017, September 1). 3D Printing of Polymer Nanocomposites via Stereolithography. *Macromolecular Materials and Engineering*. Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/mame.201600553>
61. Martinez, P. R., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2017). Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 313–317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>
62. *Vat Photopolymerisation*. (n.d.). Retrieved 4 22, 2021, from About Additive Manufacturing, Additive Manufacturing Research Group, Loughborough University: <https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/vatphotopolymerisation/>
63. Lee, E. D., Sim, J. H., Kweon, H. J., & Paik, I. H. (2004). Determination of process parameters in stereolithography using neural network. *KSME International Journal*, 18(3), 443–452. <https://doi.org/10.1007/BF02996109>
64. Chockalingam, K., Jawahar, N., Ramanathan, K. N., & Banerjee, P. S. (2006). Optimization of stereolithography process parameters for part strength using design of experiments. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 29(1–2), 79–88. <https://doi.org/10.1007/s00170-004-2307-0>
65. Huh, J. T., Yoo, J. J., Atala, A., & Lee, S. J. (2020). Three-dimensional bioprinting for tissue engineering. In *Principles of Tissue Engineering* (pp. 1391–1415). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818422-6.00076-9>
66. Husar, B., Hatzenbichler, M., Mironov, V., Liska, R., Stampfl, J., & Ovsianikov, A. (2014). Photopolymerization-based additive manufacturing for the development of 3D porous scaffolds. *Biomaterials for Bone Regeneration: Novel Techniques and Applications* (pp. 149–201). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1533/9780857098104.2.149>

67. *Comparison: SLA vs DLP*. (2018, 09 8). Retrieved 04 23, 2021, from 3D Hub. <https://www.3dhub.gr/comparison-sla-vs-dlp/>
68. Hribar, K. C., Soman, P., Warner, J., Chung, P., & Chen, S. (2014, January 21). Light-assisted direct-write of 3D functional biomaterials. *Lab on a Chip*. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c3lc50634g>
69. *SLA vs. DLP: Guide to Resin 3D Printers*. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from FormLabs. <https://formlabs.com/blog/resin-3d-printer-comparison-sla-vs-dlp/>
70. *Digital Light Processing (DLP)*. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from Think 3D India. <https://www.think3d.in/digital-light-processing-dlp-3d-printing-service-india>
71. Pires, R. (2019, 10 12). *SLA vs DLP: The Differences – Simply Explained*. Retrieved 04 23, 2021, from All3DP. Retrieved From: <https://all3dp.com/2/dlp-vs-sla-3d-printing-technologies-shootout/>
72. Kim, S., Bruyas, A., Pan, C. C., Stahl, A. M., & Yang, Y. (2019). Vascularized tissue regenerative engineering using 3D bioprinting technology. In *Encyclopedia of Biomedical Engineering* (Vol. 1–3, pp. 696–706). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99902-1>
73. Ma, X., Qu, X., Zhu, W., Li, Y. S., Yuan, S., Zhang, H., ... Chen, S. (2016). Deterministically patterned biomimetic human iPSC-derived hepatic model via rapid 3D bioprinting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(8), 2206–2211. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524510113>
74. 3dsourced. (2020, 07 23). *SLA vs DLP vs LCD 3D Printing: Which Is Best?* Retrieved from 3DSOURCED. Retrieved From: <https://www.3dsourced.com/3d-printing-technologies/sla-vs-dlp-3d-printing/>
75. Mohamed, M. G. A., Kumar, H., Wang, Z., Martin, N., Mills, B., & Kim, K. (2019). Rapid and inexpensive fabrication of multi-depth microfluidic device using high-resolution LCD stereolithographic 3D printing. *Journal of Manufacturing and Materials Processing*, 3(1). <https://doi.org/10.3390/jmmp3010026>
76. Gregurić, L. (2019, 10 29). *LCD vs DLP 3D Printing: The Differences*. Retrieved from ALL3DP. Retrieved From: https://m.all3dp.com/2/lcd-vs-dlp-3d-printing-technologies-compared/?_ga=2.164118591.1085087499.1619600049-16379236.1615208680#google_vignette

77. Quan, H., Zhang, T., Xu, H., Luo, S., Nie, J., & Zhu, X. (2020, March 1). Photo-curing 3D printing technique and its challenges. *Bioactive Materials*. KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.12.003>
78. *Resin 3D Printers: SLA, DLP and LED-LCD*. (2020, 09 10). Retrieved from filament2print. Retrieved from: https://filament2print.com/gb/blog/99_resin-3d-printers-SLA-DLP-LED-LCD.html
79. Madžarević, M., & Ibrić, S. (2021). Evaluation of exposure time and visible light irradiation in LCD 3D printing of ibuprofen extended release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105688>
80. Karumuri, R. T., Dave, H. K., Rajpurohit, S. R., & Prajapati, A. R. (2021). Study on Compression Properties of ABS and FPU Parts Printed Using SLA. In *Lecture Notes in Mechanical Engineering* (pp. 319–328). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/978-981-15-9117-4_24
81. Wang, Z., Martin, N., Hini, D., Mills, B., & Kim, K. (2017). Rapid fabrication of multilayer microfluidic devices using the liquid crystal display-based stereolithography 3D printing system. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 4(3), 156–164. <https://doi.org/10.1089/3dp.2017.0028>
82. Yoon, S. H., Park, I. B., Kim, M. S., Jo, K. H., & Lee, S. H. (2013). Development of Projection Scanbeam-SLA using Liquid Crystal Display and Visible Light Emitting Diode. *Journal of the Korean Society of Precision Engineering*, 30(3), 340–348. <https://doi.org/10.7736/kspe.2013.30.3.340>
83. Park, B. J., Choi, H. J., Moon, S. J., Kim, S. J., Bajracharya, R., Min, J. Y., & Han, H. K. (2019, November 1). Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>
84. *SPRITAM (levetiracetam) Tablets*. (2016, 05 27). Retrieved 04 23, 2021, from U.S FOOD % DRUG ADMINISTRATION. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000TOC.cfm
85. Rindelaub, J. D., Baird, Z., Lindner, B. A., & Strantz, A. A. (2019). Identifying extractable profiles from 3D printed medical devices. *PLoS ONE*, 14(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217137>

86. Jamróz, W., Szafraniec, J., Kurek, M., & Jachowicz, R. (2018, September 1). 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
87. Evil, J. (2013). *Cortex*. Retrieved 04 23, 2021, from EVILL. Retrieved from: <https://www.evilldesign.com/cortex>
88. Lee, J. S., Hong, J. M., Jung, J. W., Shim, J. H., Oh, J. H., & Cho, D. W. (2014). 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication*, 6(2). <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/2/024103>
89. Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2017, January 1). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>
90. Qi, S., Nasereddin, J., & Alqahtani, F. (2018). Personalized Polypills Produced by Fused Deposition Modeling 3D Printing. In *3D and 4D Printing in Biomedical Applications* (pp. 273–295). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://doi.org/10.1002/9783527813704.ch11>
91. Wang, J., Goyanes, A., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2016). Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1–2), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>
92. Nagarjan Tukur, Shivalinge Gowda KP, Syed Mansoor Ahmed. Rapid Prototype Technique in Medical Field. *Research J. Pharm. and Tech.* 1(4): Oct.-Dec. 2008; Page 341-344. Retrieved From <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2008-1-4-62>
93. Robles-Martinez, P., Xu, X., Trenfield, S. J., Awad, A., Goyanes, A., Telford, R., ... Gaisford, S. (2019). 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>
94. Tan, D., Nokhodchi, A., & Maniruzzaman, M. (2018). 3D and 4D Printing Technologies: Innovative Process Engineering and Smart Additive Manufacturing. In *3D and 4D Printing in Biomedical Applications* (pp. 25–52). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://doi.org/10.1002/9783527813704.ch2>

95. Akbari, S., Zhang, Y.-F., Wang, D., & Ge, Q. (2018). 4D Printing and Its Biomedical Applications. In *3D and 4D Printing in Biomedical Applications* (pp. 343–372). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <https://doi.org/10.1002/9783527813704.ch14>
96. Zhang, J., Hu, Q., Wang, S., Tao, J., & Gou, M. (2020). Digital light processing based three-dimensional printing for medical applications. *International Journal of Bioprinting*, 6(1), 12–27. <https://doi.org/10.18063/ijb.v6i1.242>
97. Varghese, G., Moral, M., Castro-García, M., López-López, J. J., Marín-Rueda, J. R., Yagüe-Alcaraz, V., ... Canales-Vázquez, J. (2018). Fabrication and characterisation of ceramics via low-cost DLP 3D printing. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 57(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.bsecv.2017.09.004>
98. Paunović, N., Bao, Y., Coulter, F. B., Masania, K., Geks, A. K., Klein, K., ... Leroux, J. C. (2021). Digital light 3D printing of customized bioresorbable airway stents with elastomeric properties. *Science Advances*, 7(6). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe9499>
99. Fei, G., Wei, T., Shi, Q., Guo, Y., Oprins, H., & Yang, S. (2019). Preliminary study on hybrid manufacturing of the electronic-mechanical integrated systems (EMIS) via the LCD stereolithography technology. In *Solid Freeform Fabrication 2019: Proceedings of the 30th Annual International Solid Freeform Fabrication Symposium - An Additive Manufacturing Conference, SFF 2019* (pp. 2028–2036). The University of Texas at Austin. https://www.researchgate.net/publication/335228131_Preliminary_Study_on_Hybrid_Manufacturing_of_the_Electrical-Mechanical_Integrated_Systems_EMIS_Assisted_by_the_LCD_Stereolithography_Technology
100. De Souza, Beatriz Luiza, "LCD 3D Printing of a Photocurable Elastomer for Tissue Engineering" (2018). *Electronic Theses and Dissertations*. 2644. <https://openprairie.sdstate.edu/etd/2644>
101. Hidaka, M.; Kojima, M.; Nakahata, M.; Sakai, S. Visible Light-Curable Chitosan Ink for Extrusion-Based and Vat Polymerization-Based 3D Bioprintings. *Polymers* **2021**, *13*, 1382. <https://doi.org/10.3390/polym13091382>
- Karumuri, R. T., Dave, H. K., Rajpurohit, S. R., & Prajapati, A. R.(2021).

- Study on Compression Properties of ABS and FPU Parts Printed Using SLA. In *Lecture Notes in Mechanical Engineering* (pp. 319–328). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/978-981-15-9117-4_24
102. Wang, Z., Martin, N., Hini, D., Mills, B., & Kim, K. (2017). Rapid fabrication of multilayer microfluidic devices using the liquid crystal display-based stereolithography 3D printing system. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 4(3), 156–164. <https://doi.org/10.1089/3dp.2017.0028>
 103. Karakurt, I., Aydoğdu, A., Çıkrıkçı, S., Orozco, J., & Lin, L. (2020). Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 584. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>
 104. Healy, A. V., Fuenmayor, E., Doran, P., Geever, L. M., Higginbotham, C. L., & Lyons, J. G. (2019). Additive manufacturing of personalized pharmaceutical dosage forms via stereolithography. *Pharmaceutics*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120645>
 105. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>
 106. Patel, A., Shah, T., Shah, G., Jha, V., Ghosh, C., Desai, J., ... Chakraborty, B. S. (2010). Preservation of bioavailability of ingredients and lack of drug-drug interactions in a novel five-ingredient Polypill (polycapTM): A five-arm phase i crossover trial in healthy volunteers. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 10(2), 95–103. <https://doi.org/10.2165/11532170-000000000-00000>
 107. Roy, A., Naik, N., & Srinath Reddy, K. (2017, May 1). Strengths and Limitations of Using the Polypill in Cardiovascular Prevention. *Current Cardiology Reports*. Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0853-y>
 108. Webster, R., Castellano, J. M., & Onuma, O. K. (2017, March 11). Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *The Lancet*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30558-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30558-5)
 109. Tamargo, J., Castellano, J. M., & Fuster, V. (2015). The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *International Journal of Cardiology*, 201, S15–S23. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(15\)31028-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(15)31028-7)

110. Wald, N. J., & Law, M. R. (2003). A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *British Medical Journal*, 326(7404), 1419–1423. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419>
111. Khaled, S. A., Burley, J. C., Alexander, M. R., Yang, J., & Roberts, C. J. (2015). 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(2), 643–650. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.067>
112. Alhijaj, M., Belton, P., & Qi, S. (2016). An investigation into the use of polymer blends to improve the printability of and regulate drug release from pharmaceutical solid dispersions prepared via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108, 111–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.08.016>
113. Karasulu, H. Y., Ertan, G., & Köse, T. (2000). Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49(2), 177–182. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(99\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(99)00082-X)
114. Martinez, P. R., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2018). Influence of Geometry on the Drug Release Profiles of Stereolithographic (SLA) 3D-Printed Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3355–3361. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1075-3>
115. 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>
116. PEG300. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from MedChemExpress. https://www.medchemexpress.com/Glycols_polyethylene.html
117. Navath, R. S., Wang, B., Kannan, S., Romero, R., & Kannan, R. M. (2010). Stimuli-responsive star poly(ethylene glycol) drug conjugates for improved intracellular delivery of the drug in neuroinflammation. *Journal of Controlled Release*, 142(3), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.035>
118. Milton Harris, J., & Chess, R. B. (2003, March). Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nature Reviews Drug Discovery*. <https://doi.org/10.1038/nrd1033>

119. Yasmin, M., Gupta, M., & Shukla, J. P. (2011). Molecular interactions and structural effects on mixing pentanol in polyethylene glycol diacrylate and polyethylene glycol dimethacrylate. *Journal of Molecular Liquids*, *164*(3), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2011.09.018>
120. Dizon, J. R. C., Chen, Q., Valino, A. D., & Advincula, R. C. (2019). Thermo-mechanical and swelling properties of three-dimensional-printed poly (ethylene glycol) diacrylate/silica nanocomposites. *MRS Communications*, *9*(1), 209–217. <https://doi.org/10.1557/mrc.2018.188>
121. *Poly(ethylene glycol) diacrylate*. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from SigmaAldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/455008?lang=en®ion=GR>
122. Krkobabić, M., Medarević, D., Pešić, N., Vasiljević, D., Ivković, B., & Ibrić, S. (2020). Digital light processing (DLP) 3D printing of atomoxetine hydrochloride tablets using photoreactive suspensions. *Pharmaceutics*, *12*(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090833>
123. Yasar, O., Orock, A., Tarantini, S., White, J., & Khandaker, M. (2013). Mechanical characterization of polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) for tissue engineering applications. In *Conference Proceedings of the Society for Experimental Mechanics Series* (Vol. 5, pp. 189–195). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4427-5_27
124. Cuchiara, M. P., Allen, A. C. B., Chen, T. M., Miller, J. S., & West, J. L. (2010). Multilayer microfluidic PEGDA hydrogels. *Biomaterials*, *31*(21), 5491–5497. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.031>
125. Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide. (n.d.). Retrieved 04 23, 2021, from SigmaAldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/415952?lang=en®ion=GR>
126. Bagheri, A., & Jin, J. (2019). Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Applied Polymer Materials*, *1*(4), 593–611. <https://doi.org/10.1021/acsapm.8b00165>
127. McElroy, D. M., Geever, L. M., Higginbotham, C. L., & Devery, S. M. (2014). The effect of photoinitiator concentration on the physicochemical properties of hydrogel contact lenses. In *Applied Mechanics and Materials* (Vol. 679, pp. 118–127). Trans Tech Publications Ltd.

<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.679.118>

128. Lilienblum, Werner & Rapporteur,. (2014). Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the Safety of Trimethylbenzoyl-diphenylphosphineoxide (TPO) in Cosmetic Products, 27 March 2014, SCCS/1528/14.
https://www.researchgate.net/publication/302543372_Scientific_Committee_on_Consumer_Safety_SCCS_Opinion_on_the_Safety_of_Trimethylbenzoyl-diphenylphosphineoxide_TPO_in_Cosmetic_Products_27_March_2014_SCCS152814
129. Yang, W., Yu, H., Liang, W., Wang, Y., & Liu, L. (2015). Rapid fabrication of hydrogel microstructures using UV-induced projection printing. *Micromachines*, 6(12), 1903–1913.
<https://doi.org/10.3390/mi6121464>
130. Steyrer, B., Neubauer, P., Liska, R., & Stampfl, J. (2017). Visible light photoinitiator for 3D-printing of tough methacrylate resins. *Materials*, 10(12).
<https://doi.org/10.3390/ma10121445>
131. Geever, T., Killion, J., Grehan, L., Geever, L. M., Chadwick, E., & Higginbotham, C. (2014). Effect of photoinitiator concentration on the properties of polyethylene glycol based hydrogels for potential regenerative medicine applications. *Advances in Environmental Biology*, 8(24), 7–17.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-Photoinitiator-Concentration-on-the-of-Geever-Killion/4282f9cd05409dab3b2f7db152034a84a608f422>
132. Khandaker, M., Orock, A., Tarantini, S., White, J., & Yasar, O. (2016). Biomechanical Performances of Networked Polyethylene Glycol Diacrylate: Effect of Photoinitiator Concentration, Temperature, and Incubation Time. *International Journal of Biomaterials*, 2016.
<https://doi.org/10.1155/2016/3208312>
133. 4-Acetaminophenol. (n.d.). Retrieved from SigmaAldrich. Retrieved From:
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/a7302?lang=en®ion=GR>
134. Bosch, M. E., Sánchez, A. J. R., Rojas, F. S., & Ojeda, C. B. (2006, September 26). Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.007>

135. Prescott, L. F. (2000). Paracetamol: Past, present, and future. *American Journal of Therapeutics*, 7(2), 143–147. <https://doi.org/10.1097/00045391-200007020-00011>
136. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006, September). Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>
137. Παρακεταμόλη. Γαληνός – Οδηγός Φαρμάκων. Retrieved From: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/paracetamol/usage>
138. Graham, G. G., & Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00008>
139. Fitzpatrick, F. (2005). Cyclooxygenase Enzymes: Regulation and Function. *Current Pharmaceutical Design*, 10(6), 577–588. <https://doi.org/10.2174/1381612043453144>
140. Botting, R., & Ayoub, S. S. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. In *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (Vol. 72, pp. 85–87). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.10.005>
141. Zarghi, A., & Arfaei, S. (2011, December). Selective COX-2 inhibitors: A review of their structure-activity relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2011.1047>
142. Lucas, R., Warner, T. D., Vojnovic, I., & Mitchell, J. A. (2005). Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *The FASEB Journal*, 19(6), 1–15. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2437fje>
143. Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013, June). The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>
144. Högestätt, E. D., Jönsson, B. A. G., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., ... Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, 280(36), 31405–31412.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M501489200>

145. Ottani, A., Leone, S., Sandrini, M., Ferrari, A., & Bertolini, A. (2006). The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, *531*(1–3), 280–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.015>
146. Forrest, J. A. H., Clements, J. A., & Prescott, L. F. (1982). Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*, *7*(2), 93–107. <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001>
147. Rutkowski, K., Nasser, S. M., & Ewan, P. W. (2012). Paracetamol hypersensitivity: Clinical features, mechanism and role of specific IgE. *International Archives of Allergy and Immunology*, *159*(1), 60–64. <https://doi.org/10.1159/000335213>
148. Couto, M., Gaspar, Â., & Morais-Almeida, M. (2012). Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, *44*(4), 163–166. Retrieved From: https://www.researchgate.net/publication/232646734_Selective_anaphylaxis_to_paracetamol_in_a_child
149. Vidal, C., Perez-Carral, C., Gonzalez-Quintel, A. (1997). Paracetamol (Acetaminophen) Hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *79*(4), 320-321. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63021-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63021-9)
150. Leung, R., Plomley, R., & Czarny, D. (1992). Paracetamol anaphylaxis. *Clinical and Experimental Allergy*, *22*(9), 831–833. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb02827.x>
151. Sloka, J. S., & Stefanelli, M. (2005, August). The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1190oa>
152. Hall, E. D. (1992). The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.1.0013>
153. *Μεθυλοπρενδίζολόνη*. Γαληνός – Οδηγός Φαρμάκων. Retrieved From: <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/methylprednisolone/usage>
154. Kounis, N. G., Koniari, I., Soufras, G. D., & Chourdakis, E. (2018). Anaphylactic shock with methylprednisolone, Kounis syndrome and

- hypersensitivity to corticosteroids: A clinical paradox. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0579-5>
155. Liyanage, C. K., Galappatthy, P., & Seneviratne, S. L. (2017, September 1). Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. Paris : Meditions Carline. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.15>
156. Opong, E., Flink, N., & Cato, A. C. B. (2013). Molecular mechanisms of glucocorticoid action in mast cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 380(1–2), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.05.014>
157. Kotani, N., Kushikata, T., Hashimoto, H., Kimura, F., Muraoka, M., Yodono, M., ... Matsuki, A. (2000). Intrathecal Methylprednisolone for Intractable Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 343(21), 1514–1519. <https://doi.org/10.1056/nejm200011233432102>
158. Liu, J., Zheng, X., Huang, Y., Shan, H., & Huang, J. (2020). Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 325–327. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.021>
159. Breslin, K., & Agrawal, D. (2012, November). The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: A review of the evidence, controversies, and recommendations. *Pediatric Emergency Care*. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182724434>
160. Strupp, M., Zingler, V. C., Arbusow, V., Niklas, D., Maag, K. P., Dieterich, M., ... Brandt, T. (2004). Methylprednisolone, Valacyclovir, or the Combination for Vestibular Neuritis. *New England Journal of Medicine*, 351(4), 354–361. <https://doi.org/10.1056/nejmoa033280>
161. Kotani, N., Kushikata, T., Hashimoto, H., Kimura, F., Muraoka, M., Yodono, M., ... Matsuki, A. (2000). Intrathecal Methylprednisolone for Intractable Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 343(21), 1514–1519. <https://doi.org/10.1056/nejm200011233432102>
162. *Capsule Size Chart*. (n.d.). Retrieved from LFA TABLET PRESSES. Retrieved from: <https://www.lfatabletpresses.com/capsule-size-chart>
163. Refractometry. (n.d.). Wellesley College Lab Manual Home. Retrieved from: http://academics.wellesley.edu/Chemistry/chem211lab/Orgo_Lab_Manual/Appendix/Instruments/Refractometry/refractometry.html

164. Schwab, A., Levato, R., D'Este, M., Piluso, S., Eglin, D., & Malda, J. (2020, October 14). Printability and Shape Fidelity of Bioinks in 3D Bioprinting. *Chemical Reviews*. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00084>
165. Τσολακίδου, Χ. (2019). Μελέτη Ιξώδους Επιλεγμένων Ρευστών και Νανορευστών. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
166. Konijn, B. J., Sanderink, O. B. J., & Kruyt, N. P. (2014). Experimental study of the viscosity of suspensions: Effect of solid fraction, particle size and suspending liquid. *Powder Technology*, 266, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.05.044>
167. Stansbury, J. W., & Idacavage, M. J. (2016). 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. In *Dental Materials* (Vol. 32, pp. 54–64). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.09.018>
168. De Souza, Beatriz Luiza, "LCD 3D Printing of a Photocurable Elastomer for Tissue Engineering" (2018). Electronic Theses and Dissertations. 2644. <https://openprairie.sdstate.edu/etd/2644>
169. ΖΑΦΕΙΡΗΣ, Κ. (2019). ΤΡΙΔΙΑΣΤΑΤΗ ΕΚΤΥΠΩΣΗ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΙΚΡΙΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ. ΑΘΗΝΑ: ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ.
170. Κουή, Μ., Αβδελίδης, Ν., Θεοδωρακέας, Π., Χειλάκου, Ε. 2015. Φασματοσκοπία Υπερύθρου Μετασχηματισμού Fourier με Αποσβένουσα Ολική Ανάκλαση. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Κουή, Μ., Αβδελίδης, Ν., Θεοδωρακέας, Π., Χειλάκου, Ε. 2015. *Μη καταστρεπτικές και φασματοσκοπικές μέθοδοι εξέτασης των υλικών*. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 7. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/6175>
<https://repository.kallipos.gr/handle/11419/6175>
171. Kadry, H., Wadnap, S., Xu, C., & Ahsan, F. (2019). Digital light processing (DLP)3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>

172. 5.5 Dissolution test for solid oral dosage forms. (2020). Retrieved from The International Pharmacopoeia - Tenth Edition. Retrieved from: <https://digicollections.net/phint/pdf/b/7.5.6.5.5-Dissolution-test-for-solid-oral-dosage-forms.pdf>
173. Wu, D., Zhao, Z., Zhang, Q., Qi, H. J., & Fang, D. (2019). Mechanics of shape distortion of DLP 3D printed structures during UV post-curing. *Soft Matter*, 15(30), 6151–6159. <https://doi.org/10.1039/c9sm00725c>
174. Bagheri, A., & Jin, J. (2019). Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Applied Polymer Materials*, 1(4), 593–611. <https://doi.org/10.1021/acsapm.8b00165>
175. Huang, Y. M. (2003). Curl distortion analysis during photopolymerisation of stereolithography using dynamic finite element method. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 21(8), 586–595. <https://doi.org/10.1007/s00170-002-1317-z>
176. Guerra, A. J., Lammel-Lindemann, J., Katko, A., Kleinfehn, A., Rodriguez, C. A., Catalani, L. H., ... Dean, D. (2019). Optimization of photocrosslinkable resin components and 3D printing process parameters. *Acta Biomaterialia*, 97, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.07.045>
177. Yang, Y., Zhou, Y., Lin, X., Yang, Q., & Yang, G. (2020). Printability of external and internal structures based on digital light processing 3D printing technique. *Pharmaceutics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030207>
178. Huh, J. T., Moon, Y. W., Park, J., Atala, A., Yoo, J. J., & Lee, S. J. (2021). Combinations of photoinitiator and UV absorber for cell-based digital light processing (DLP) bioprinting. *Biofabrication*, 13(3). <https://doi.org/10.1088/1758-5090/abfd7a>
179. Dizon, J. R. C., Chen, Q., Valino, A. D., & Advincula, R. C. (2019). Thermo-mechanical and swelling properties of three-dimensional-printed poly (ethylene glycol) diacrylate/silica nanocomposites. *MRS Communications*, 9(1), 209–217. <https://doi.org/10.1557/mrc.2018.188>
180. Griffith, M. L., & Halloran, J. W. (1996). Freeform fabrication of

- ceramics via stereolithography. *Journal of the American Ceramic Society*, 79(10), 2601–2608. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1996.tb09022.x>
181. Luo, Y., Le Fer, G., Dean, D., & Becker, M. L. (2019). 3D Printing of Poly(propylene fumarate) Oligomers: Evaluation of Resin Viscosity, Printing Characteristics and Mechanical Properties. *Biomacromolecules*, 20(4), 1699–1708. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00076> [3D Printing of](#)
182. Krkobabić, M., Medarević, D., Cvijić, S., Grujić, B., & Ibrić, S. (2019). Hydrophilic excipients in digital light processing (DLP) printing of sustained release tablets: Impact on internal structure and drug dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, 572. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118790>
183. Mu, Q., Wang, L., Dunn, C. K., Kuang, X., Duan, F., Zhang, Z., ... Wang, T. (2017). Digital light processing 3D printing of conductive complex structures. *Additive Manufacturing*, 18, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2017.08.011>
184. Banerjee, A., Blasiak, B., Pasquier, E., Tomanek, B., & Trudel, S. (2017). Synthesis, characterization, and evaluation of PEGylated first-row transition metal ferrite nanoparticles as: T 2 contrast agents for high-field MRI. *RSC Advances*, 7(61), 38125–38134. <https://doi.org/10.1039/c7ra05495e>
185. Shameli, K., Ahmad, M. B., Jazayeri, S. D., Sedaghat, S., Shabanzadeh, P., Jahangirian, H., ... Abdollahi, Y. (2012). Synthesis and characterization of polyethylene glycol mediated silver nanoparticles by the green method. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(6), 6639–6650. <https://doi.org/10.3390/ijms13066639>
186. Peter, M., & Tayalia, P. (2016). An alternative technique for patterning cells on poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogels. *RSC Advances*, 6(47), 40878–40885. <https://doi.org/10.1039/c6ra08852j>
187. RSC. (2017). Synthesis of Paracetamol by Acetylation. *The Royal Society of Chemistry*. Retrieved from <http://www.rsc.org/suppdata/books/184973/9781849739634/bk9781849739634-chapter 3.1.pdf>

188. Khaled, S. A., Alexander, M. R., Irvine, D. J., Wildman, R. D., Wallace, M. J., Sharpe, S., ... Roberts, C. J. (2018). Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3403–3413. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1107-z>
189. Jagdale, S., & Chandekar, A. (2017). Optimization of chitosan and cellulose acetate phthalate controlled delivery of methylprednisolone for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(2), 203–213. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.025>
190. Ledeti, I., Bengescu, C., Cîrcioban, D., Vlase, G., Vlase, T., Tomoroga, C., ... Murariu, M. (2020). Solid-state stability and kinetic study of three glucocorticoid hormones: prednisolone, prednisone and cortisone. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 141(3), 1053–1065. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09534-w>
191. Naveed, S., Ishaq, H., & Urooj, S. (2016). Degradation study of different brands of paracetamol by UV spectroscopy. *Journal of Coastal Life Medicine*, 4(5), 377–379. <https://doi.org/10.12980/jclm.4.2016j5-230>
192. Clark, E. A., Alexander, M. R., Irvine, D. J., Roberts, C. J., Wallace, M. J., Sharpe, S., ... Wildman, R. D. (2017). 3D printing of tablets using inkjet with UV photoinitiation. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.085>
193. Xu, X., Robles-Martinez, P., Madla, C. M., Joubert, F., Goyanes, A., Basit, A. W., & Gaisford, S. (2020). Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Additive Manufacturing*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101071>
194. DellaGreca, M., Fiorentino, A., Isidori, M., Lavorgna, M., Previtera, L., Rubino, M., & Temussi, F. (2004). Toxicity of prednisolone, dexamethasone and their photochemical derivatives on aquatic organisms. *Chemosphere*, 54(5), 629–637. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2003.09.008>
195. Takács, M., Ekiz-Gücer, N., Reisch, J., & Gergely-Zobin, A. (1991).

[The light sensitivity of corticosteroids in crystalline form. Photochemical studies. 59. (1)]. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 66(5–6), 137–13740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1784580/>