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

Τριδιάστατη Εκτύπωση Υβριδικών Δομών για Βιοϊατρικές Εφαρμογές

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΝΤΕΡΒΙΣΙ

ΕΠΙΒΛΕΨΗ: Κ. ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ, Καθηγητής Ε.Μ.Π

ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2025

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Προηγμένων, Σύνθετων, Νανοϋλικών και Νανοτεχνολογίας (R-NanoLab), του Τομέα Επιστήμης και Τεχνικής των Υλικών της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Θα ήθελα, λοιπόν, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους τους ανθρώπους που στάθηκαν δίπλα μου και με βοήθησαν στην υλοποίηση της εργασίας αυτής.

Καταρχάς, επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κωνσταντίνο Χαριτίδη, ο οποίος μου έδειξε εμπιστοσύνη αναθέτοντάς μου ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και για τη στήριξη του καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον υποψήφιο διδάκτορα Κωνσταντίνο Ζαφείρη για την άψογη συνεργασία μας και την πολύτιμη καθοδήγηση που μου προσέφερε. Οι γνώσεις και οι συμβουλές του υπήρξαν καταλυτικές για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Ακόμη, οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Δρ. Παναγιώτη Καινούργιο, του οποίου η εμπειρία και η υποστήριξη υπήρξε σημαντική στο εργαστήριο και για την καθοδήγησή του στη διεξαγωγή των πειραμάτων διαλυτοποίησης.

Επιπλέον, επιθυμώ να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υποψήφια διδάκτορα Ελένη Γκάρτζου, για τη σημαντική της συνεισφορά στο χαρακτηρισμό της πορώδους δομής των 3D εκτυπωμένων δισκίων.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της ομάδας R-Nano, για το φιλικό και ευχάριστο κλίμα συνεργασίας και την ενθάρρυνση τους.

Τέλος, νιώθω μεγάλη ευγνωμοσύνη προς τους γονείς μου, οι οποίοι με στήριξαν αδιάκοπα καθ΄ όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας κι όχι μόνο, και από τους οποίους αντλούσα δύναμη και κουράγιο. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τις φίλες μου και φίλους μου για τη συμπαράσταση, την ενθάρρυνση, καθώς με βοήθησαν να διαχειριστώ όλες τις προκλήσεις που αντιμετώπισα.

Περίληψη

Η τριδιάστατη εκτύπωση είναι μία καινοτόμος τεχνολογία κατασκευής πρωτοτύπων, η οποία εξελίσσεται ραγδαία την τελευταία δεκαετίες. Μία από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές 3D εκτύπωσης είναι η κατασκευή με εναπόθεση τήγματος υλικού, κατά την οποία πραγματοποιείται εναπόθεση του τηγμένου υλικού που εξωθείται από τη μήτρα του εκτυπωτή σε μία πλατφόρμα εκτύπωσης, πάνω στην οποία στερεοποιείται ενώ η κατασκευή του αντικειμένου γίνεται στρώση προς στρώση. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά την 3D εκτύπωση είναι τα θερμοπλαστικά πολυμερή, όπως η πολυβινυλική αλκοόλη, το πολυγαλακτικό οξύ και άλλα. Κύριες εφαρμογές της 3D εκτύπωσης απαντώνται σε τομείς της αεροναυπηγικής, της αυτοκινητοβιομηχανίας και της βιοϊατρικής. Κατά την τελευταία περίπτωση είναι επιθυμητή η χρήση υδρογελών, οι οποίες όμως είναι δύσκολο ως προς την εκμετάλλευση τους καθώς, δεν δύναται να διατηρηθεί ακέραια η δομή κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της εκτύπωσης. Η πολυβινυλική αλκοόλη είναι ένα θερμοπλαστικό πολυμερές, το οποίο είναι υδατοδιαλυτό, βιοσυμβατό και βιοαποικοδομήσιμό, γεγονός που το καθιστά κατάλληλο υλικό για χρήση σε φαρμακετικά σκευάσματα.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο σχεδιασμός πειραμάτων μελέτης 3D εκτύπωσης με χρήση PVA και τη δημιουργία δισκίων για την ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου. Συγεκριμένα, πραγματοποιήθηκε μελέτη τριών παραμέτρων εκτύπωσης: πάχος ίνας, ύψος στρώσης και ταχύτητα εκτύπωσης, με τον αριθμό των πειραμάτων να είναι ίσος με 27. Η αξιολόγηση, των παραμέτρων των εκτυπωμένων δοκιμίων, που σχεδιάστηκαν μέσω FullControl XYZ, ως προς τη διαστατική ακρίβεια πραγματοποιήθηκε με χρήση του στερεοσκοπίου και της στατιστικής ανάλυσης (λογισμικό MINITAB). Με τη βοήθεια αυτής της αξιολόγησης επιλέχθηκαν οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων που θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή των χαπιών. Ακολούθως, αναπτύχθηκαν δισκία κυλινδρικού σχήματος για την ενσωμάτωση φαρμάκων με τη χρήση λογισμικού CAD, το Fusion 360. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η παρασκευή της υδρογέλης gellan gum, η οποία εξετάστηκε ως προς τα ρεολογικά χαρακτηριστικά της και την ικανότητα απελευθέρωσης δραστικής ουσίας, και η ενσωμάτωση της ιβουπροφαίνης, η οποία είναι η δραστική ουσία που προέκυψε από την απομόνωσή της από χάπια εμπορίου. Τέλος, το σύστημα υδρογέλης-ιβουπροφαίνης τοποθετήθηκε μέσα στα 3D εκτυπωμένα δισκία και πραγματοποιήθηκαν μελέτες διαλυτοποίησης για την αξιολόγηση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, με τη χρήση του οργάνου HPLC.

Η αξιολόγηση για την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας επικεντρώθηκε στο διάγραμμα επί τοις εκατό απελευθέρωσης δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου, με τις καμπύλες να υποδεικνύουν την ραγδαία απελευθέρωση της ιβουπροφαίνης από δισκία, που όπως μελετήθηκαν στο μικροσκόπιο παρουσίαζαν μεγαλύτερες οπές (TR048020_20, TR048020_30 και TR036020_30), ενώ ένα δισκίο (TR036020_20), με τις μικρότερες οπές στη δομή του, παρουσίασε αποδέσμευση μηδενικής τάξης. Τα αποτελέσματα ενισχύθηκαν και με τη μελέτη της πορώδους δομής των δισκίων μέσω υπολογιστικής μικρο-τομογραφίας ακτινών Χ, κατά την οποία αποφάνθηκε ότι οι παράμετροι που μελετήθηκαν επιδρούν στην τελική δομή των δισκίων. Αναφορικά με την απελευθέρωση μηδενικής τάξης, αυτή ενδείκνυται για φαρμακευτική αγωγή καθώς, εξασφαλίζει σταθερή δόση φαρμάκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για συχνές δόσεις ενώ παράλληλα ελαχιστοποιούνται και οι παρενέργειες. Εν κατακλείδι, μελλοντικά το δισκίο με απελευθέρωση μηδενικής τάξης θα μπορούσε να μελετηθεί περαιτέρω για την ανάπτυξη δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης λόγω της αποτελεσματικότητάς του και της δυνατότητας για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας ασθενών.

Abstract

3D printing is an innovative prototype manufacturing technology that has been rapidly evolving over the last decades. One of the most popular 3D printing techniques is Fused Filament Fabrication, in which molten material is extruded from the printer's nozzle onto a printing platform, where it solidifies, and the object is constructed layer by layer. The materials used in 3D printing include thermoplastic polymers, such as polyvinyl alcohol, polylactic acid, and others. Basic applications of 3D printing are found in fields such as aerospace, automotive sector, and biomedicine. In the latter, hydrogels are highly desirable, but they are difficult to use because it is challenging to maintain the integrity of the structures during and after the printing process. Polyvinyl alcohol (PVA) is a thermoplastic polymer that is water-soluble, bio-compatible, and biodegradable, making it a suitable material for pharmaceutical formulations.

The purpose of this study is to design experimental procedures for 3D printing using PVA and to develop tablets for controlled drug release. Specifically, three printing parameters were investigated: extrusion width, layer height, and printing speed, with a total of 27 experiments conducted. The evaluation of the dimensional accuracy of the printed specimens, designed through FullControl XYZ, was carried out using stereoscopy and statistical analysis (MINITAB). Based on this evaluation, the optimal parameter values were selected for the fabrication of tablets. Subsequently, cylindrical tablets were developed for drug incorporation using CAD software, Fusion 360. Afterwards, gellan gum hydrogel was prepared, which was tested for its rheological properties and drug release capability and ibuprofen, which is the active pharmaceutical ingredient and was isolated from commercial tablets, was incorporated. Finally, the hydrogel-ibuprofen system was embedded into the 3D printed tablets, and dissolution studies were performed using HPLC to evaluate the drug release.

The drug release evaluation focused on the diagram of percent release of the active pharmaceutical ingredient versus time, whith the curves indicating rapid release from tablets, which as observed under the microscope, showed larger pores (TR048020_20, TR048020_30 and TR036020_30), while one tablet (TR036020_20), which had smaller pores in its structure, exhibited zero-order release. The results were also supported by the analysis of the porous structure of the tablets by means of computed X-ray micro-tomography, in which it was concluded that the studied parameters affect the final structure of the tablets. Regarding the zero-order release, it is recommended for pharmaceutical treatments as it ensures a steady drug dose for a longer period of time, reducing the need for frequent dosing while minimizing side effects. In conclusion, the tablet with zero-order release could be further studied in the future for the development of controlled-release tablets due to its efficiency and potential to optimize patient treatment.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η τριδιάστατη εκτύπωση (3D Printing) έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον, καθώς πρόκειται για μία καινοτόμο τεχνολογία κατασκευής πρωτοτύπων και προϊόντων που βρίσκει εφαρμογή σε διάφορους κλάδους (π.χ., αυτοκινητοβιομηχανία, αεροναυπηγική, ιατρική, φαρμακευτική). Ειδικότερα, είναι γνωστή και με τον όρο Προσθετική Κατασκευή (Additive Manufacturing, AM), κατά την οποία η κατασκευή των τρισδιάστατων αντικειμένων πραγματοποιείται μέσω της εναπόθεσης υλικού στρώση προς στρώση (layer-by-layer), με βάση ψηφιακά σχέδια. Διακρίνεται ιδιαίτερα έναντι των συμβατικών τεχνολογιών κατασκευής, εξαιτίας της πληθώρας πλεονεκτημάτων, μιας και επιτυγχάνει ταχεία κατασκευή πρωτοτύπων και συντόμευση του χρόνου κατασκευής. Επίσης, προσδίδει την ελευθερία σχεδιασμού, δηλαδή τη δυνατότητα δημιουργίας οποιουδήποτε αντικειμένου (συμπεριλαμβανομένων κι αυτών με πολύπλοκη γεωμετρία), και η απώλεια σε υλικό μπορεί να ελαχιστοποιηθεί [1,2]. Επιπλέον, υπό περιπτώσεις, η Προσθετική Κατασκευή συνάδει με τις αρχές της κυκλικής οικονομίας καθώς, δύναται να ανακυκλωθούν τα απόβλητα της διεργασίας (π.χ. υπολείμματα θερμοπλαστικών υλικών) και να δημιουργηθεί εκ νέου υλικό τροφοδοσίας (feedstock) για την κατασκευή νέων προϊόντων. Παράλληλα χαρακτηρίζεται από μειωμένο περιβαλλοντικό αποτύπωμα [3]. Επίσης, η κατασκευή των αντικειμένων μέσω της 3D εκτύπωσης είναι λιγότερο επιβλαβής για το περιβάλλον, σε σχέση με τις παραδοσιακές αφαιρετικές μεθόδους, καθώς χρησιμοποιούνται λιγότερο, ή και καθόλου επικίνδυνες χημικές ουσίες [4].

Σχήμα 1. *Εφαρμογές της Προσθετικής Κατασκευής [5].*

Η 3D εκτύπωση έχει αναδειχθεί σε μια κομβική τεχνολογία, προσφέροντας ένα ευρύ φάσμα μεθοδολογιών εκτύπωσης προσαρμοσμένων στις ειδικές απαιτήσεις διαφόρων εφαρμογών. Υπάρχουν διάφορες τεχνολογίες εκτύπωσης και οι δυνατότητές τους εξαρτώνται από τα χρησιμοποιούμενα υλικά. Σε γενικές γραμμές, πρόκειται για τεχνολογίες φωτός, σταγονιδίων και συστήματα που βασίζονται στην εξώθηση υλικού. Μερικά παραδείγματα αυτών των μεθοδολογιών είναι η εκτόξευση συνδετικού υλικού (Binder Jetting, BJ), η άμεση εναπόθεση ενέργειας (Direct Energy Deposition, DED), η επιλεκτική πυροσυσσωμάτωση με λέιζερ (Selective Laser Sintering, SLS) και η κατασκευή με εναπόθεση τήγματος υλικού (Fused Filament Fabrication). Από αυτές, η τελευταία αναδεικνύεται ως μια εξέχουσα και ευρέως αποδεκτή τεχνική. Συγκεκριμένα, η FFF λειτουργεί με βάση την αρχή της εξώθησης θερμοπλαστικού υλικού σε μορφή νήματος, μέσω ενός θερμαινόμενου ακροφυσίου σε μια πλατφόρμα κατασκευής, που στερεοποιείται στρώση προς στρώση για να σχηματίσει το επιθυμητό αντικείμενο. Η απλότητα, η αξιοπιστία και το χαμηλό κόστος της FFF την έχουν καταστήσει προσιτή σε ένα ευρύ φάσμα χρηστών. Δεδομένης της προσβασιμότητας και της ευελιξίας της, η ευρεία υιοθέτηση της FFF σε βιομηχανίες αποδεικνύει τόσο την πρακτική χρησιμότητά της, όσο την

οικονομική αποδοτικότητα της για την παραγωγή πρωτοτύπων, εξαρτημάτων και προϊόντων με λεπτομέρειες και με ακρίβεια [2,6].

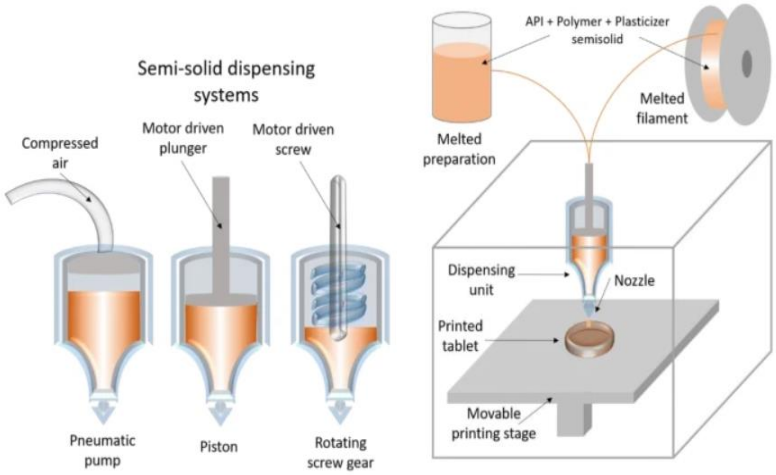
Η FFF χρησιμοποιεί ως πρώτη ύλη (δηλαδή υλικό τροφοδοσίας) τα θερμοπλαστικά πολυμερή υλικά. Αναλυτικότερα, ως θερμοπλαστικά καλούνται τα υλικά, τα οποία όταν θερμανθούν πάνω από μία συγκεκριμένη θερμοκρασία γίνονται πιο μαλακά, έπειτα τήκονται και στη συνέχεια, με την εφαρμογή πίεσης, εξωθούνται από το ακροφύσιο, ώστε να αποκτήσουν το επιθυμητό σχήμα. Η θερμοκρασία κατά την οποία γίνεται αυτή η αντιστρεπτή διαδικασία είναι είτε η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης, στην περίπτωση που τα υλικά είναι άμορφα, είτε η θερμοκρασία τήξης, εάν αυτά είναι κρυσταλλικά. Επιπλέον, μπορούν να είναι γραμμικά ή διακλαδωμένα και έχουν τη δυνατότητα να διατηρούν τη δομή τους ακόμη και αφότου μορφοποιηθούν. Τα θερμοπλαστικά πολυμερή χρησιμοποιούνται ευρέως ως υλικό εκτύπωσης, καθώς έχουν τη δυνατότητα να δρουν ως διατμητικό υλικό με εξαιρετική ιξωδοελαστική συμπεριφορά κατά τη θέρμανση και την ψύξη, οι οποίες είναι κρίσιμες ιδιότητες για την επίτευξη της σωστής μορφοποίησης του υλικού και κατ' επέκταση της κατασκευής του αντικειμένου. Μερικά παραδείγματα θερμοπλαστικών υλικών είναι το πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυγαλακτικό οξύ (PLA), πολυβινυλική αλκοόλη (PVA), πολυγαλακτικό οξύ (PLA), ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρένιο (ABS), καθώς και άλλα [7,8].

2. Θεωρητικό μέρος

2.1. Τεχνικές 3D εκτύπωσης

Η 3D εκτύπωση αναπτύχθηκε πριν περίπου τρεις δεκαετίες και περιλαμβάνει μια πληθώρα μεθόδων. Οι κυριότερες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής:

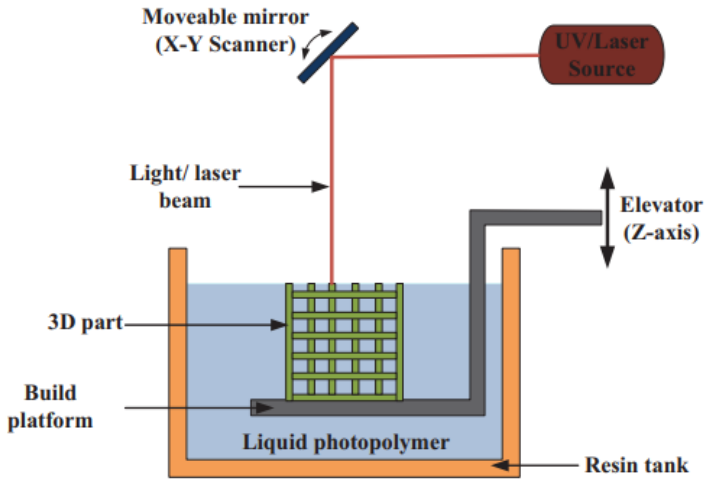
- *Εκτύπωση μέσω Ψεκασμού Συνδετικής Ουσίας (Binder Jet Printing, BJP)*, κατά την οποία πραγματοποιείται τοποθέτηση ενός στρώματος κλίνης σκόνης (powder bed) και στη συνέχεια έκχυση υγρού συνδετικού υλικού σε μια περιοχή που πρόκειται να στερεοποιηθεί για την παραγωγή του επιθυμητού τρισδιάστατου αντικειμένου [9].
- *Κατασκευή με Εναπόθεση Υλικού (Fused Filament Fabrication, FFF)*, κατά την οποία ένα νήμα από θερμοπλαστικό υλικό που κινείται μεταξύ δύο θερμαινόμενων κυλίνδρων και εξωθείται μέσω ενός ακροφυσίου για την παραγωγή των τριδιάστατων αντικειμένων. Η εκτύπωση πραγματοποιείται με τη χρήση λογισμικού μοντελοποίησης (Computer-Aided Design) CAD, για την επιλογή των διαστάσεων του αντικειμένου [9].
- *Εξώθηση Ημι-στερεού Υλικού (Semi-solid Extrusion, SSE)*, κατά την οποία πραγματοποιείται συνεχής εξώθηση ενός ημι-στερεού υλικού από σύριγγες με πίεση που συνήθως κυμαίνεται από 3 έως 5bar για την κατασκευή μιας τριδιάστατης δομής. Το υλικό ημι-στερεής κατάστασης εκτοξεύεται μέσω ενός ανοίγματος με τη βοήθεια πίεσης που ασκεί πεπιεσμένος αέρας, έμβολο ή εξωθητή, όπως φαίνεται και στο *Σχήμα 2*. Είναι μία τεχνική χαμηλής ανάλυσης (low resolution), όπου η διάμετρος του ανοίγματος που χρησιμοποιείται είναι αρκετά μεγάλη (0.4-0.8mm) και συχνά το κατασκευασμένο αντικείμενο μπορεί να μην αντέχει το βάρος των προηγούμενων στρωμάτων [10].



Σχήμα 2. *Διαδικασία Εκτύπωσης μέσω Εξώθησης Ημι-Στερεού Υλικού [10].*

- *Επιλεκτική Συσσωμάτωση με Λέιζερ (Selective Laser Sintering, SLS)*, ή αλλιώς προσέγγιση σύντηξης κλίνης σκόνης. Σε αυτή την μέθοδο γίνεται χρήση λέιζερ, το οποίο παρακολουθείται μέσω υπολογιστή, για την επιλεκτική πυροσυσσωμάτωση της κλίνης σκόνης ώστε να σχηματίζει διάφορα σχήματα, των οποίων η ακαμψία παράγει στερεά αντικείμενα. Η τεχνική αυτή είναι αρκετά ευπροσάρμοστη και παράγει πληθώρα κλινών σκόνης, που μπορεί να είναι κεραμική, μεταλλική ή πολυμερική [9].
- *Στερεολιθογραφία (Stereolithography, SLA)*, ή αλλιώς φωτοπολυμερισμός Vat (vat photopolymerization). Σε αυτή την περίπτωση ένα δοχείο γεμάτο με μια ρητίνη σε μορφή

παχύρρευστου υγρού, η οποία είναι ευαίσθητη στην υπεριώδη ακτινοβολία, περνάει από ένα ακροφύσιο και εκτίθεται γρήγορα στο φάσμα του φωτός, οπότε σκληραίνει, εξαιτίας φωτοχημικών αντιδράσεων, για να προκύψει ένα στερεό αντικείμενο, όπως φαίνεται στο παρακάτω *Σχήμα 3*. Το πάχος του σκληρυμένου στρώματος εξαρτάται από την ενέργεια της δέσμης λέιζερ UV που εκτίθενται τα μονομέρη και τα ολιγομερή. Η ταχεία υψηλής ανάλυσης, κλιμακούμενη τριδιάστατη εκτύπωση με χρήση πολύ(N-ισοπροπυλακριλαμιδίου) για την παρασκευή υδρογελών που ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα (stimuli-responsive hydrogels) μπορεί να διευκολύνει διάφορες φαρμακευτικές εφαρμογές στη χορήγηση φαρμάκων [9,10].



Σχήμα 3. *Διαδικασία Στερεολιθογραφίας (SLA) [10].*

Οι παραπάνω τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα πλήθος φαρμακευτικών και βιοϊατρικών εφαρμογών, παρουσιάζοντας τόσο μερικά πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω *Πίνακα 1*:

Πίνακας 1. *Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα τεχνολογιών τριδιάστατης εκτύπωσης σε φαρμακευτικές και βιοϊατρικές εφαρμογές.*

Τεχνική 3D εκτύπωσης	**Πλεονεκτήματα**	**Μειονεκτήματα**
SLA	Υψηλή ικανότητα στην παραγωγή μικρής κλίμακας αντικειμένων.	Τα συστήματα λέιζερ είναι ακριβά. Τα λέιζερ μπορεί να καταστρέψουν τα ζωντανά κύτταρα. Είναι περιορισμένος ο αριθμός των υλικών που σκληραίνονται με την υπεριώδη ακτινοβολία (UV-curable).
SSE	Κατάλληλη για θερμο-ευαίσθητα φάρμακα. Οικονομικά αποδεκτή για μαζική παραγωγή.	Απαιτούνται ειδικά ρεολογικά χαρακτηριστικά. Πιθανότητα απόφραξης του ακροφυσίου. Χαμηλή αντοχή και ανθεκτικότητα.

BJP	Δυνατότητα παραγωγής πορώδους αντικειμένου. Δεν απαιτείται στήριξη.	Περιορισμένη επιλογή υλικών. Χαμηλή δομική ακεραιότητα.
FDM	Τα αντικείμενα μπορούν να παραχθούν με φθηνά συστήματα.	Κατά τα στάδια επεξεργασίας, παράγονται τραχιές επιφάνειες. Χαμηλή ανάλυση.

2.2. Τεχνική Fused Filament Fabrication (FFF)

2.2.1. Αρχή λειτουργίας και οργανολογία

Η τεχνική Fused Filament Fabrication (FFF), ή αλλιώς κατασκευή μέσω εναπόθεσης τήγματος υλικού νήματος είναι μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές 3D εκτύπωσης για τη δημιουργία εξατομικευμένων αντικειμένων με γρήγορο και αποτελεσματικό τρόπο. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην αρχή της τήξης του υλικού και της εναπόθεσης σε διαδοχικές στρώσεις σε μία πλατφόρμα εκτύπωσης. Συγκεκριμένα, νήμα πολυμερούς θερμαίνεται και εκβάλλεται από ένα ακροφύσιο σε μια πλατφόρμα. Όταν το πολυμερές έρθει σε επαφή με την πλατφόρμα, στερεοποιείται. Κύριο κριτήριο για την επιλογή υλικού που θα χρησιμοποιηθεί στην τεχνική αυτή είναι η υψηλή θερμική σταθερότητα του. Γενικά, οι μέθοδοι που είναι βασισμένοι στην εκβολή του υλικού έχουν εφαρμογή στην φαρμακευτική, στην κατασκευή ικριωμάτων, στη μηχανική οστικών ιστών, στις καρδιαγγειακές ιατρικές συσκευές, κ.ά [11,12].

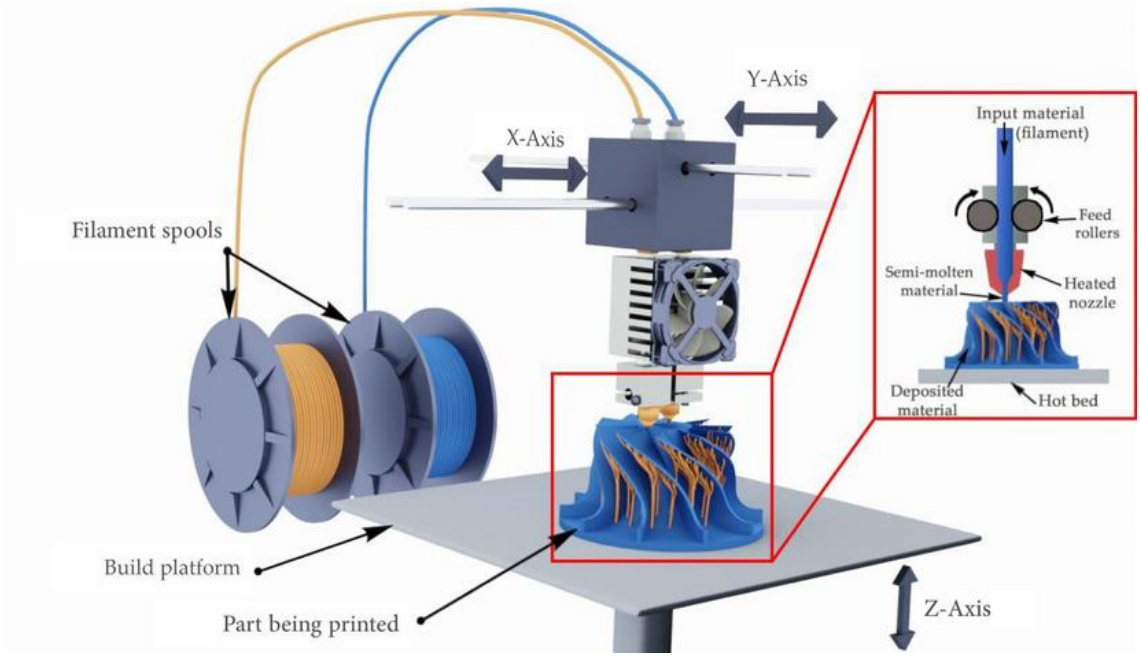
Τα κύρια μέρη ενός εκτυπωτή FFF είναι τα εξής: (1) το κύριο σώμα, (2) η πλατφόρμα εκτύπωσης, (3) η κεφαλή εκτύπωσης, (4) το ηλεκτρονικό σύστημα ελέγχου. Αρχικά, το κύριο σώμα αφορά την προστασία και στήριξη των μερών του εκτυπωτή, μέσω ενός σκελετού και στοιχείων μετάδοσης της κίνησης σε τρεις άξονες X, Y, και Z. Ακόμη, η πλατφόρμα εκτύπωσης είναι η επιφάνεια πάνω στην οποία πραγματοποιείται η κατασκευή του αντικειμένου με εναπόθεση του υλικού στρώση προς στρώση. Η επιφάνεια είναι συνήθως θερμαινόμενη, καθώς έτσι επιτυγχάνεται καλύτερη προσκόλληση του υλικού και συνεπώς του υπό κατασκευή αντικειμένου [13,14].

Η κεφαλή εκτύπωσης περιλαμβάνει το σύστημα εξώθησης, το οποίο είναι υπεύθυνο για την εξώθηση του νήματος, και το οποίο αποτελείται από έναν βηματικό κινητήρα (stepper motor) και γρανάζι κίνησης το οποίο έρχεται σε επαφή με το νήμα. Έτσι, εξαιτίας της συγκεκριμένης διαμόρφωσης προκαλείται πίεση στο νήμα, η οποία είναι σημαντικό να ρυθμιστεί σωστά, καθώς εγκυμονεί ο κίνδυνος είτε εκτεταμένης τριβής/υποβάθμισης του νήματος, σε περίπτωση εφαρμογής υψηλής πίεσης και υψηλών ταχυτήτων εξώθησης, είτε ασυνεχής ροής του υλικού, εφόσον η εφαρμοζόμενη πίεση είναι ανεπαρκής.

Στη συνέχεια, το υλικό τροφοδοτείται στον απαγωγό θερμότητας ή ψύκτρα (heatsink), του οποίου η λειτουργία είναι να αποτρέπει τη μεταφορά της θερμότητας από το θερμό προς το ψυχρό τμήμα, ώστε να μην προκληθεί διαστολή του νήματος λόγω της θερμότητας και η προσκόλληση του στο εσωτερικό, γεγονός που θα σταματούσε τη ροή του υλικού. Επιπλέον, η χρήση του άτηκτου τμήματος του νήματος είναι σημαντική καθώς λειτουργεί ως έμβολο για την ώθηση του λιωμένου τμήματος μέσω του ακροφυσίου και εξασφαλίζει μια συνεχή ροή υλικού.

Το θερμαντικό στοιχείο (hotend) είναι το μέρος του εκβολέα στο οποίο τήκεται το υλικό. Ο σχεδιασμός του εν λόγω εξαρτήματος εξασφαλίζει την επαρκή θέρμανση του υλικού, και συνεπώς την τήξη αυτού. Για παράδειγμα, αυτό μπορεί να συμβεί εάν αυξηθεί το μήκος του θερμαντικού στοιχείου, με σκοπό την αύξηση του χρόνου παραμονής του υλικού κατά την εξώθηση. Στο τμήμα αυτό, το υλικό θερμαίνεται ελάχιστα πάνω από το σημείο τήξης του, καθώς έτσι αποτρέπεται η υπερθέρμανση του υλικού, η οποία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητη διαρροή ή υπερβολική εξώθηση κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης.

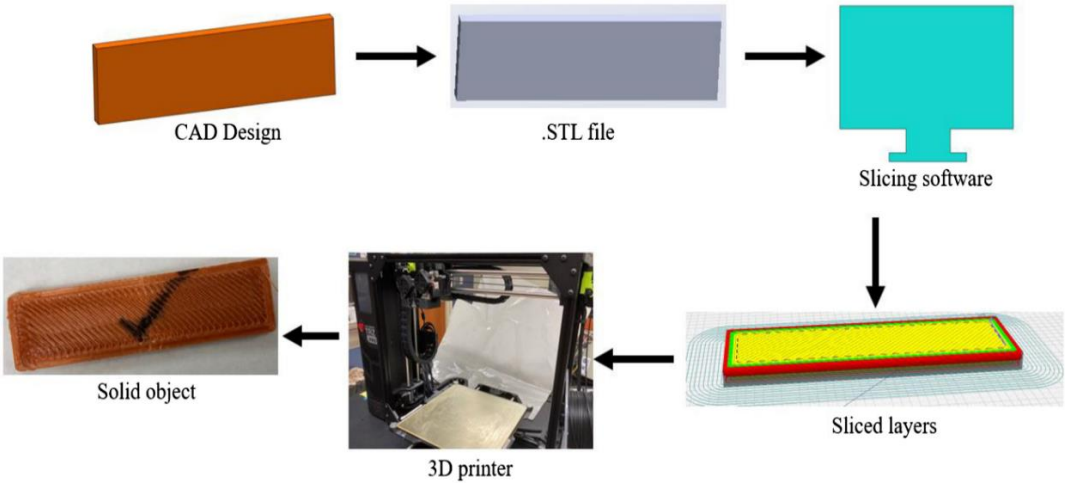
Στο τέλος του συστήματος εκβολής βρίσκεται το ακροφύσιο που συνδέεται άμεσα με το θερμαντικό στοιχείο, ώστε να θερμαίνεται στην ίδια θερμοκρασία. Σε αυτό το τμήμα, το υλικό εξέρχεται σε μικρότερη διατομή. Συχνά, στους εκτυπωτές FFF, το υλικό τροφοδοσίας έχει τη μορφή νημάτων με διάμετρο διατομής 1.75 ή 2.85mm. Έτσι, το ακροφύσιο έχει διάμετρο εισόδου παρόμοια με εκείνη του νήματος. Ωστόσο, η έξοδος του μεταβάλλεται ανάλογα με τη διάμετρο και κυμαίνεται μεταξύ 0.15 και 1mm. Η διάμετρος εξόδου του ακροφυσίου έχει άμεση επίδραση στην ακρίβεια και την τραχύτητα της επιφάνειας των παραγόμενων αντικειμένων, καθώς οι μικρότερες διάμετροι παράγουν αντικείμενα με πιο ευκρινείς λεπτομέρειες και υψηλότερη ανάλυση. Ωστόσο, επιδρά αρνητικά στην ταχύτητα εκτύπωσης, καθώς μια μικρότερη διάμετρος προκαλεί μικρότερο ρυθμό ροής υλικού. Επιπλέον, το μέγεθος της διαμέτρου του ακροφυσίου έχει μεγάλη επίδραση στην πίεση εξώθησης που απαιτείται για τη διατήρηση της συνεχής ροής υλικού. Επομένως, η μέγιστη πίεση που μπορεί να αποδώσει ο μηχανισμός εξώθησης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή της θερμοκρασίας τήξης (T_m) και της ταχύτητας εξώθησης, καθώς αποτελούν τους βασικούς παράγοντες για την επιτυχία αυτού του μέρους της διαδικασίας [8]. Η απεικόνιση της FFF διάταξης παρουσιάζεται στο *Σχήμα 4*.



Σχήμα 4. *Σχηματική αναπαράσταση της τεχνικής FFF [16].*

Η διαδικασία κατασκευής ενός αντικειμένου μέσω της τριδιάστατης εκτύπωσης (*Σχήμα 5*) ξεκινά με τη δημιουργία ενός ψηφιακού μοντέλου με τη χρήση λογισμικού CAD (Computer-Aided Design) ή με τη χρήση προϋπάρχοντων σχεδίων. Το ψηφιακό μοντέλο υποβάλλεται στη διαδικασία του τεμαχισμού (slicing), ένα θεμελιώδες βήμα όπου το μοντέλο «τεμαχίζεται» σε οριζόντια στρώματα. Αυτή η διαδικασία παίζει κρίσιμο ρόλο, καθώς μεταφράζει το μοντέλο σε στρώσεις σε οδηγίες κατανοητές για τον 3D εκτυπωτή. Οι εν λόγω οδηγίες είναι κωδικοποιημένες (G-Code) και υπαγορεύουν την ακριβή

διαδρομή που θα πρέπει να ακολουθήσει το ακροφύσιο εξώθησης του εκτυπωτή για την εναπόθεση υλικού σε κάθε στρώμα. Ουσιαστικά, το λογισμικό τεμαχισμού λειτουργεί ως γέφυρα μεταξύ του ψηφιακού σχεδίου και του φυσικού αντικειμένου, εξασφαλίζοντας την ακριβή μετάφραση από το εικονικό στο απτό. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, ο εκτυπωτής ξεκινά την κατασκευή εισάγοντας θερμοπλαστικό νήμα στο σύστημα εξώθησης [2].



Σχήμα 5. *Διαδικασία κατασκευής αντικειμένου με τριδιάστατη εκτύπωση [17].*

2.2.2 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα

Η 3D εκτύπωση με την τεχνική της FFF παρουσιάζει πλεονεκτήματα, τα οποία την καθιστούν ανταγωνιστική σε διάφορους τομείς της βιομηχανίας, αλλά όπως και κάθε τεχνική και τα μειονεκτήματα της. Συγκεκριμένα, τόσο τα υπέρ, όσο και τα κατά της χρήσης της τεχνικής της FFF παρουσιάζονται στον παρακάτω *Πίνακα 2*.

Πίνακας 2. *Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα τεχνικής FFF.*

Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
Χαμηλό κόστος παραγωγής [12].	Χρήση μόνο θερμοπλαστικών πολυμερών ως πρώτη ύλη [12].
Οικονομικά προσιτοί και εύχρηστοι εκτυπωτές [12].	Δυσκολίες στην εκτύπωση προϊόντων με υψηλής ανάλυσης (< 0.1mm) λεπτομέρειες [12].
Ικανοποίηση διαφορετικών απαιτήσεων των χρηστών (π.χ. χρήση υλικών με διαφορετική θερμοκρασία τήξης) [15].	Απουσία ή περιορισμένος αριθμός προτύπων που αφορούν στη δημιουργία σχεδίων, τη διαδικασία κατασκευής και τις δοκιμές ποιότητας [19].
Δυνατότητα παραγωγής εξατομικευμένων τρόπων αγωγής για ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργίες οργάνων, αποφεύγοντας την παραμικρή πιθανότητα να εισέλθουν τοξικές δόσεις στον οργανισμό τους [18].	Πιθανότητα μπλοκαρίσματος της κεφαλής εκτύπωσης από το σπάσιμο του νήματος σε περιπτώσεις που αυτό είναι πολύ εύθραυστο ώστε να αντέξει τη μηχανική καταπόνηση που δημιουργείται από την πίεση της ώθησης [19].
Δυνατότητα εκτύπωσης με νήματα διαφορετικών χρωμάτων για συγκεκριμένους εκτυπωτές FFF [15].	

2.2.3. Κύριες παράμετροι εκτύπωσης

Όπως σε όλες τις συμβατικές τεχνικές κατασκευής αντικειμένων, έτσι και στην περίπτωση της 3D εκτύπωσης δύναται να προκύψουν προβλήματα κατά τη διάρκεια της διεργασίας, και επομένως σημαντικό είναι να ληφθούν οι κατάλληλες παράμετροι υπόψη. Για παράδειγμα,

- το νήμα μπορεί να αρχίσει να ρέει πριν από την εφαρμογή της πίεσης, σε περίπτωση που το ιξώδες είναι πολύ χαμηλό, φαινόμενο το οποίο πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να οδηγήσει σε εκτυπώσεις χαμηλής ποιότητας και σε σπατάλη υλικού.
- λόγω της ελαστικότητας του τήγματος, το νήμα διαστέλλεται μετά την έξοδό του από τη μήτρα, προκαλώντας διόγκωση της μήτρας. Το φαινόμενο αυτό έχει την τάση να παραμορφώσει το εκτυπωμένο στρώμα και να υποβαθμίσει την ομοιογένεια του αντικειμένου. Αυτό μπορεί να ρυθμιστεί είτε με τη μεταβολή της θερμοκρασίας του ακροφυσίου, είτε με τη μεταβολή του λόγου της ταχύτητας της κεφαλής εκτύπωσης προς την ταχύτητα τροφοδοσίας [10].
- το ιξώδες είναι η σημαντικότερη ρεολογική ιδιότητα και εξαρτάται τόσο από τους εσωτερικούς παράγοντες, όπως η μοριακή δομή, το μοριακό βάρος και η κατανομή του μοριακού βάρους του πολυμερούς, όσο και από τους εξωτερικούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία και ο ρυθμός διάτμησης. Ο ρυθμός διάτμησης εξαρτάται από τις διαστάσεις του και την ταχύτητα εκτύπωσης και, λόγω της στενής διαμέτρου του ακροφυσίου, είναι συνήθως πολύ υψηλός, ευρισκόμενος αρκετά μέσα στην περιοχή διατμητικής λέπτυνσης (shear thinning) για τα περισσότερα πολυμερή.
- για την ποιότητα των εκτυπωμένων αντικειμένων ως προς τις μηχανικές τους αντοχές σημαντικό ρόλο παίζουν και ο συντονισμός των κινήσεων μεταξύ της κεφαλής και των κινητήριων τροχών, η θερμική επεξεργασία μετά την εναπόθεση και η κίνηση του ακροφυσίου από το τελευταίο σημείο πλήρωσης στο επόμενο [19].

Συνεπώς, οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα, την ακρίβεια κατασκευής και τις λειτουργικές ιδιότητες του εκτυπωμένου αντικειμένου είναι: **(α)** οι ρεολογικές ιδιότητες του υλικού (ιξώδες και ρυθμός διάτμησης του τήγματος), **(β)** η θερμοκρασία εξώθησης και της επιφάνειας εκτύπωσης, **(γ)** η ταχύτητα εκτύπωσης του αντικειμένου, **(δ)** το πλάτος και το ύψος της ίνας που εναποτίθεται [1].

2.2.4. Εφαρμογές της FFF

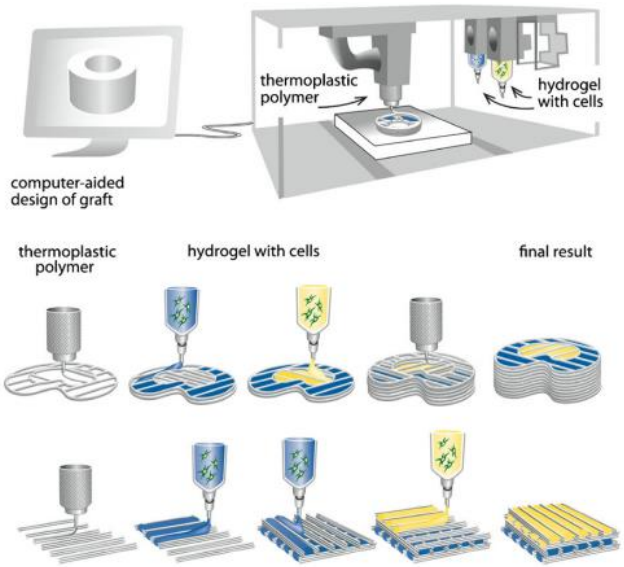
Η 3D εκτύπωση είναι ανάμεσα στους πιο ραγδαία αναπτυσσόμενους τομείς, σημαντικός για την εξέλιξη της βιομηχανίας και ειδικότερα, είναι εξαιρετικά δημοφιλής στην αυτοκινητοβιομηχανία, την αεροναυπηγική και την βιοϊατρική. Όσον αφορά τις εφαρμογές στους τομείς της βιοϊατρικής, χρησιμοποιείται για την κατασκευή χειρουργικών εργαλείων, βοηθητικών μοντέλων για προχειρουργικό σχεδιασμό, ερευνητικές δοκιμές, μοντέλα εκμάθησης, εξατομικευμένη προσθετική, ακουστικά βαρηκοΐας, συσκευές χορήγησης φαρμάκων, εμφυτεύματα ειδικά κατασκευασμένα για τον ασθενή και την Ιστική Μηχανική (Tissue Engineering, TE) [11, 15].

Συγκεκριμένα, η FFF χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη μοντέλων εκπαίδευσης και πρωτοτύπων χειρουργικού σχεδιασμού. Οι χειρουργοί πρέπει να εκπληρώσουν πολύπλοκα τεχνικά καθήκοντα κατά τη διάρκεια της επέμβασης: να βρουν τις κατάλληλες μεθόδους για την αφαίρεση του όγκου, να προσπαθήσουν να μην προκαλέσουν αιμορραγία κ.λπ. Επιπλέον, όλα αυτά πρέπει να γίνουν σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτοί είναι οι λόγοι για τους οποίους η χρήση 3D εκτυπωμένων πρωτοτύπων χειρουργικού σχεδιασμού μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας, καθώς μπορούν να δώσουν μια ιδέα για

τον τρόπο αντιμετώπισης της διαδικασίας. Επίσης, οι χειρουργικοί οδηγοί (surgical guides) είναι τα πιο πρόσφατα εργαλεία που έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να υπάρχει μεγαλύτερη ασφάλεια και ακρίβεια σε πολύπλοκες χειρουργικές περιπτώσεις, όπως τα οδοντικά εμφυτεύματα ή σε σχέση με ασθένειες και όγκους της αυχενικής και οσφυϊκής μοίρας. Επιπρόσθετα, η 3D εκτύπωση συνέβαλε στην καταπολέμηση της πανδημίας COVID-19 μέσω της εκτύπωσης διαφόρων συσκευών, όπως μάσκες προσώπου ή χερούλια θυρών. Οι συσκευές αυτές όχι μόνο μειώνουν την πιθανότητα μόλυνσης με COVID-19, αλλά ανοίγουν το δρόμο για την αντιμετώπιση νέων προβλημάτων, με τη βοήθεια 3D εκτυπωμένων εξαρτημάτων.

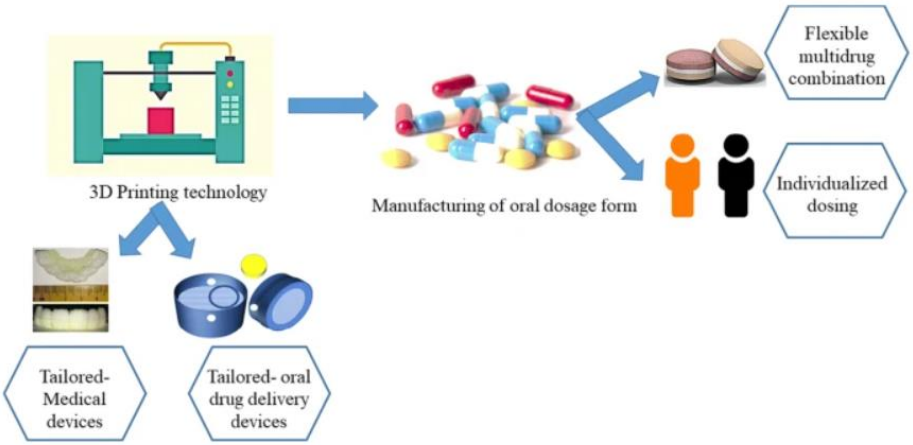
Σχήμα 6. *Χειρουργικός οδηγός οδοντιατρικής χρήσης [15].*

Η 3D βιοεκτύπωση (3D Bioprinting) συνίσταται στη χρήση διαφόρων τεχνικών εκτύπωσης για την κατασκευή δομών που μιμούνται τους φυσικούς ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται με το συνδυασμό κυττάρων, αυξητικών παραγόντων (growth factors) και βιοϋλικών. Δύο είναι οι κύριες εφαρμογές της 3D βιοεκτύπωσης: (α) η κατασκευή βιοενεργών ικριωμάτων και (β) η 3D βιοεκτύπωση κυττάρων. Όσον αφορά την πρώτη εφαρμογή, τα 3D εκτυπωμένα ικριώματα έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην Ιστική Μηχανική, τη χορήγηση φαρμάκων και τις δοκιμές βιωσιμότητας κυττάρων. Επί του παρόντος, μπορούν να εκτυπωθούν ορισμένοι σκληροί ιστοί, όπως τα οστά. Από την άλλη, η 3D βιοεκτύπωση κυττάρων επιτρέπει τη μίμηση φυσικών ιστών. Οι κυτταρικές μήτρες (Cell-derived matrices, CDMs) είναι ένας νέος τύπος τροποποιήσιμων εξωκυτταρικών μητρών για μια ποικιλία ιστών. Επί του παρόντος, είναι δυνατή η κατασκευή ιστών και οργάνων με την εναπόθεση ζωντανών κυττάρων με σταγονίδια μελανιού, αν και υπολείπονται επαρκούς λειτουργικότητας [15].



Σχήμα 7. *Σχηματική αναπαράσταση τριδιάστατης εκτύπωσης υβριδικών υλικών για βιοϊατρικές εφαρμογές [20].*

Όσον αφορά την φαρμακευτική, η χρήση γενικότερα της 3D εκτύπωσης συνέβαλε στην εξατομικευμένη χορήγηση φαρμάκων, με σκοπό τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων για τους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση της FFF είναι η πιο συνηθισμένη, εξαιτίας της ευελιξίας και του χαμηλού κόστους της, και η οποία επιτρέπει την «ιατρική με επίκεντρο τον ασθενή» (patient centric medicine), που είναι ένας φαρμακευτικός όρος για την εξατομικευμένη ιατρική. Η ανάγκη για ένα ασθενοκεντρικό φάρμακο που δύναται παρέχει το καλύτερο συνολικό όφελος και πληροί τις ανάγκες του ατόμου-ασθενή είναι επιτακτική. Η FFF χρησιμοποιείται για την κατασκευή φαρμάκων που ποικίλλουν σε μέγεθος, σχήμα, τύπο, δόση και διανομή δραστικού φαρμακευτικού συστατικού (Active Pharmaceutical Ingredient, API) για εξατομικευμένες δόσεις, επί τόπου και κατά παραγγελία (on demand). Επιπλέον, οι δυνατότητες της 3D εκτύπωσης στη φαρμακευτική περιλαμβάνουν πέραν της εξατομίκευσης της δόσης, την τροποποίηση του προφίλ απελευθέρωσης, τον συνδυασμό δισκίων-πολυχαπιών (polypills), τα οποία περιέχουν τουλάχιστον τρεις ή περισσότερες δραστικές ενώσεις με διαφορετικά προφίλ απελευθέρωσης, και την εξατομικευμένη φροντίδα για σπάνιες ασθένειες και ευάλωτους πληθυσμούς, όπως τα παιδιά και τους ηλικιωμένους [18, 21].



Σχήμα 8. *Εφαρμογές της FFF στη φαρμακευτική [22].*

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρήση της FFF στη φαρμακευτική. Για παράδειγμα, κατά τη δημιουργία δισκίων 3D εκτύπωσης με FFF, ο ρυθμός απελευθέρωσης του

φαρμάκου είναι μικρός, επιπλέον, η αναμιξιμότητα φαρμάκου-πολυμερούς είναι χαμηλή, η δυνατότητα εκτύπωσης των χρησιμοποιούμενων πολυμερών είναι περιορισμένη, ενώ παράλληλα η θερμοκρασία επεξεργασίας είναι υψηλή. Είναι κρίσιμο να μειωθεί ο κίνδυνος αποικοδόμησης του φαρμάκου με μείωση της θερμοκρασίας επεξεργασίας. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι ένα μικρό ποσοστό πολυμερών φαρμακευτικής ποιότητας έχει τις απαραίτητες θερμοπλαστικές ιδιότητες για να χρησιμοποιηθεί στην εκτύπωση FFF. Τα πολυμερή που χρησιμοποιούνται περισσότερο στην 3D εκτύπωση έχουν το πλεονέκτημα της προσαρμοστικότητάς τους, του χαμηλού κόστους και της ευκολίας. Μεταξύ αυτών των πολυμερών, η πολυβινυλική αλκοόλη (PVA) γίνεται όλο και πιο δημοφιλής λόγω της κατάλληλης ρευστότητας, της βιοδιασπασιμότητας και της προσιτής τιμής της [19].

2.3. Λογισμικά σχεδιασμού FFF εκτύπωσης

2.3.1. Fusion 360 (CAD)

Το Fusion 360 είναι ένα λογισμικό τριδιάστατης (3D) μοντελοποίησης , το οποίο αναπτύχθηκε από την εταιρεία Autodesk και είναι ένα cloud-based σύστημα με top-down προσέγγιση. Αυτό σημαίνει ότι δίνει τη δυνατότητα στους χρήστες να δημιουργούν μεγαλύτερες δομές, τα οποία μπορούν να διασπαστούν σε μικρότερα τμήματα. Ο χρήστης δύναται να βελτιώσει το εκάστοτε κομμάτι ανάλογα με τις δικές του προτιμήσεις και αναγκαιότητες.

Το λογισμικό έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί παραμετρικές μοντελοποιήσεις, μοντελοποιήσεις επιφάνειας (surface modelling), μοντελοποιήσεις πλέγματος (mesh modelling), ενσωματώνει τη σχεδίαση με η βοήθεια υπολογιστή (Computer-Aided Design, CAD) και την κατασκευή με τη βοήθεια υπολογιστή (Computer-Aided Manufacturing, CAM), οι απεικονίσεις του είναι εξαιρετικά ρεαλιστικές, σχεδιάζονται και κατασκευάζονται πλακέτες τυπωμένου κυκλώματος (Printed Circuit Board, PCB) και τέλος, βελτιστοποιεί την τοπολογία και το σχήμα [23].

Παρακάτω στον *Πίνακα 2* παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της χρήσης του Fusion 360.

Πίνακας 3. *Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του Fusion 360.*

Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
Είναι προσιτό τόσο σε μεγάλες εταιρείες όσο και σε φοιτητές.	Επιρρεπές σε συχνές δυσλειτουργίες (system crashing) του συστήματος.
Είναι πλήρως ενσωματωμένο στο «Cloud», όπου δίνεται η δυνατότητα η συνεργασία με πολλούς χρήστες στο ίδιο έργο.	Δεν επιτρέπει τη προσαρμογή των ελέγχων του πληκτρολογίου.
Επιτρέπει στον χρήστη να ελέγξει με ακρίβεια για την αντοχή του σχεδίου του σε ρεαλιστικές καταπονήσεις.	Συχνή ενημέρωση των χαρακτηριστικών του λογισμικού μπορεί να είναι ενοχλητική για τους χρήστες.
Διαθέτει εξαιρετικά ισχυρά ενσωματωμένα εργαλεία που επιτρέπουν την υπερρεαλιστική απόδοση.	Δεν είναι δυνατή η εργασία στο Fusion 360 χωρίς σύνδεση στο διαδίκτυο. Σε περίπτωση διακοπής της σύνδεσης, υπάρχει το ενδεχόμενο να χαθούν δεδομένα και αρχεία.

2.3.2. Full Control XYZ (Algorithmic Design)

Το λογισμικό Full Control XYZ δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη να ορίζει το κάθε τμήμα της διαδρομής εκτύπωσης μαζί με όλες τις παραμέτρους εκτύπωσης, οι οποίες βασίζονται είτε σε γεωμετρικούς είτε μη γεωμετρικούς παράγοντες. Ο κώδικας ελέγχου μηχανής (GCode) παράγεται απευθείας από το λογισμικό, χωρίς την απαίτηση χρήσης ειδικών δεξιοτήτων προγραμματισμού καθώς, και χωρίς τη χρήση σχεδιασμού με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD), αρχείων STL ή λογισμικού τεμαχισμού (slicing). Επιπλέον, χρησιμοποιείται το Excel που είναι προγραμματισμένο σε Visual Basic.

Σχήμα 9. *3D εκτυπωμένα αντικείμενα που σχεδιάστηκαν με το Full Control XYZ [24].*

Η σχεδιαστική προσέγγιση του Full Control επιτρέπει τη δημιουργία 3D διαδρομών εκτύπωσης (print-paths), οι οποίες είναι αδύνατο να σχεδιαστούν με τον παραδοσιακό τρόπο σχεδίασης τους ανά στρώμα. Επιτρέπει, επίσης, τον προσεκτικό σχεδιασμό των κινήσεων των ακροφυσίων, τόσο κατά τη διάρκεια της εξώθησης, όσο και κατά τις κινήσεις της κεφαλής που δε συνδυάζονται με εξώθηση υλικού. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση των εγγενών περιορισμών της διαδικασίας εκτύπωσης, καθώς και η βελτίωση των δυνατοτήτων της εκτύπωσης απαιτητικών υλικών.

Τα αρχεία παραμετρικού σχεδιασμού έχουν μικρό μέγεθος (μερικών bytes ή kilobytes) και περιέχουν δεδομένα για την περιγραφή όλων των λεπτομερειών που αποστέλλονται στον εκτυπωτή, το οποίο βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό τη δυνατότητα κοινοποίησής του, κι έτσι κάθε κίνδυνος σφάλματος κατά τη μετατροπή του αρχείου STL ή εξαιτίας ασύμφωνων ρυθμίσεων «τεμαχισμού», από διαφορετικούς χρήστες, εξαλείφονται. Ακόμη, επιτρέπει τη γρήγορη παραγωγή του GCode για αναθεωρημένα σχέδια, έναντι της παραδοσιακής μεθόδου, που απαιτούνται η χρήση διαφόρων πακέτων λογισμικού και μετατροπές αρχείων.

Η δημιουργία GCode είναι μια διαδικασία πολλών βημάτων που περιλαμβάνει CAD, μετατροπή αρχείων STL και λογισμικό «τεμαχισμού», το οποίο τεμαχίζει το μοντέλο σε στρώματα και

προσδιορίζει μια διαδρομή εκτύπωσης για το εκάστοτε στρώμα, που καταλήγει σε G-Code. Κάθε βήμα περιλαμβάνει περιορισμούς, ενώ εισάγει και σφάλματα. Με τη χρήση του Full Control XYZ ορίζονται όλες οι παράμετροι για κάθε μεμονωμένο τμήμα της διαδρομής εκτύπωσης. Συγκεκριμένα, οι παράμετροι είναι κυρίως οι εξής:

- Κατεύθυνση
- Ταχύτητα εκτύπωσης
- Ρυθμός εξώθησης (έλεγχος ύψους/πλάτους εξώθησης) ή ρύθμιση ως κίνηση χωρίς εξώθηση (travel).
- Επιλογή υλικού (ή αριθμός κεφαλής εκτύπωσης/εργαλείου)
- Άλλες σχετικές παράμετροι (π.χ. επιτάχυνση/τράνταγμα, θερμοκρασία ακροφυσίου, θερμοκρασία επιφάνειας εκτύπωσης, ταχύτητα ανεμιστήρα)

Σε αντίθεση με το CAD, οι πληροφορίες σχεδιασμού που παρέχονται από το χρήστη καθορίζει πλήρως ολόκληρη τη διαδικασία κατασκευής. Παρακάτω στον *Πίνακα 3* παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του Full Control XYZ [24].

Πίνακας 4. *Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του Full Control XYZ.*

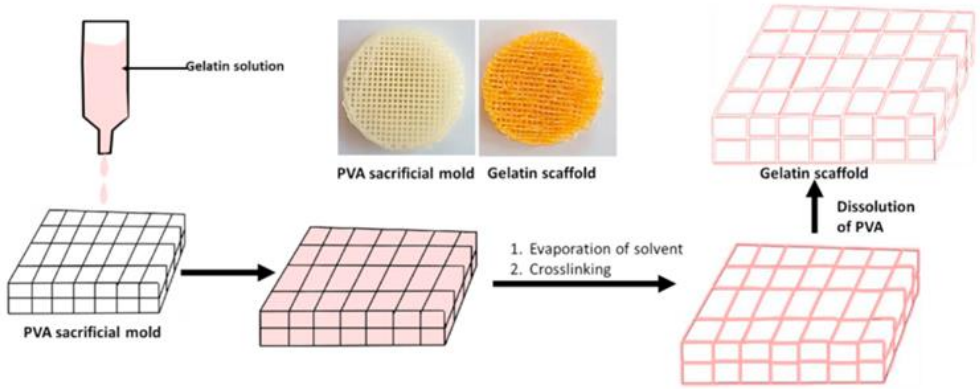
Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
Για το κάθε τμήμα της διαδρομής εκτύπωσης ρυθμίζονται ταυτόχρονα παράμετροι, όπως οι συντεταγμένες X, Y, Z, ο όγκος του υλικού που εξωθείται και η ταχύτητα.	Ο χρήστης οφείλει να κατέχει επαρκή γνώση της διαδικασίας για το σχεδιασμό μιας διαδρομής εκτύπωσης.
Μπορούν να αποφευχθούν ή να ελαχιστοποιηθούν ατέλειες, καθώς έχει σχεδιαστεί πλήρως η κίνηση κατά τη διάρκεια της διαδρομής που δεν πραγματοποιείται εξώθηση.	Δυσκολία στη σχεδίαση πολύπλοκων μη συστηματικών διαδρομών εκτύπωσης, εξαιτίας των αλλαγών
Καθώς το G-Code ορίζεται ταυτόχρονα με τη διαδρομή εκτύπωσης, κάθε κομμάτι της διαδικασίας μπορεί να ελεγχθεί μέσω αυτού και να εφαρμοστεί στο σχεδιασμό.	Κίνδυνος ανθρώπινου λάθους είναι σημαντικός όταν ο χρήστης έχει τον περισσότερο έλεγχο κατά τη σχεδίαση.
Το G-Code μπορεί να τροποποιηθεί μετά την αρχική δημιουργία για κάθε τμήμα διαδρομής εκτύπωσης.	Μερικά συστήματα 3D εκτύπωσης χρησιμοποιούν κλειστού τύπου κώδικα ελέγχου μηχανής (closed-source software), με αποτέλεσμα να μη συνάδουν ακόμα με το λογισμικό του Full Control XYZ.
Η σχεδίαση απλών διαδρομών εκτύπωσης με ομαλή κίνηση του ακροφυσίου, μειώνει την πιθανότητα για απρόβλεπτα σφάλματα, βελτιώνοντας την αξιοπιστία της εκτύπωσης.	
Το συνολικό σχέδιο κατασκευής σχεδιάζεται από την αρχή μέχρι το τέλος και μπορεί να μεταφερθεί κατευθείαν από εκτυπωτή σε εκτυπωτή χωρίς να ελλοχεύει κίνδυνος ασυνεπειών λόγω των διαφορετικών ρυθμίσεων «τεμαχισμού».	
Δεν εισάγονται σφάλματα μεταφοράς δεδομένων λόγω της εξάλειψης της συμβατικής μετατροπής διαδικασιών από CAD σε STL σε στρώματα τεμαχισμού σε μονοπάτια εκτύπωσης.	

2.4. Τριδιάστατη εκτύπωση υβριδικών δομών και υλικά

Οι τεχνολογίες 3D εκτύπωσης αποκτούν σταδιακά αυξανόμενο ρόλο στο σχεδιασμό λύσεων στους τομείς της βιοϊατρικής, όπως στην αναγεννητική ιατρική (regenerative medicine), την ιστική μηχανική (tissue engineering), και την φαρμακευτική. Η δυνατότητα των εν λόγω τεχνολογιών να αποδίδουν εξατομικευμένες λύσεις κατά παραγγελία (on-demand) και να συνδυάζουν τη χρήση διαφορετικών συστατικών εντός ενός υλικού τροφοδοσίας (feedstock material) τις καθιστούν πολύτιμα "εργαλεία" σε ερευνητικό και εν δυνάμει σε βιομηχανικό επίπεδο. Ωστόσο, στην πλειοψηφία τους, οι ερευνητές αναγνωρίζουν την έλλειψη επαρκούς προσαρμοστικότητας αρκετών υλικών - και κυρίως των υδρογελών - στις τεχνολογίες 3D εκτύπωσης. Συγκεκριμένα, οι υδρογέλες που αποτελούνται από υλικά φυσικής προέλευσης (π.χ. χιτοζάνη, ζελατίνη, κολλαγόνο) βρίσκουν περιορισμένη εφαρμογή σε μεθόδους 3D εκτύπωσης, παρά το γεγονός ότι απαριθμούν σημαντικά πλεονεκτήματα για βιοϊατρικές εφαρμογές (π.χ. βιοσυμβατότητα, υδροφιλικότητα, βιοαποικοδομησιμότητα).

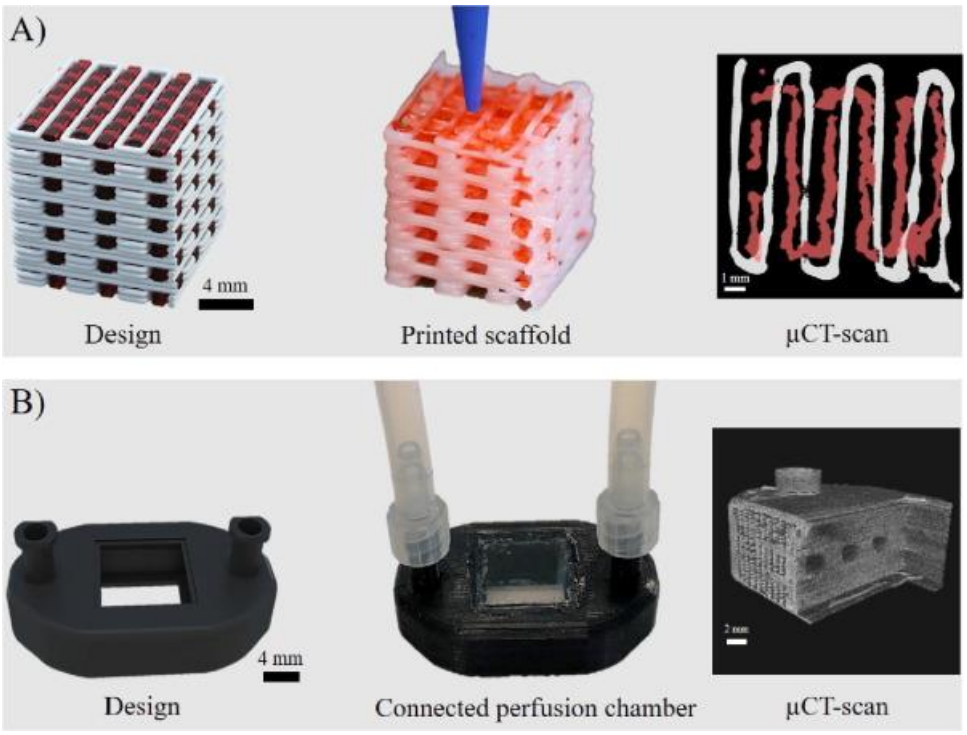
Ειδικότερα, οι περισσότερες μέθοδοι 3D εκτύπωσης έχουν αποτύχει να παράγουν σταθερές τριδιάστατες δομές χρησιμοποιώντας αποκλειστικά υδρογέλες, καθώς το εν λόγω υλικό αδυνατεί να διατηρήσει ακέραια τη δομή του κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης και μετά το πέρας αυτής [25]. Βασικός παράγοντας που επηρεάζει τη δομική ακεραιότητα των υδρογελών κατά την εν λόγω διεργασία είναι το ιξώδες τους, το οποία και επηρεάζεται ριζικά κατά τη διαδικασία εναπόθεσης της 3D δομής. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα εκτύπωσης υδρογελών μέσω της τεχνικής Άμεσης Απόθεσης Μελάνης (Direct Ink Writing - DIW), όπου οι διατμητικές τάσεις που αναπτύσσονται κατά τη εξώθηση της υδρογέλης, υποβαθμίζουν τη σταθερότητα του πολυμερικού δικτύου (και συνεπώς και το ιξώδες), οδηγώντας στην κατασκευή 3D δομών με υποβαθμισμένα χαρακτηριστικά (π.χ. μηχανικές ιδιότητες, διαστατική ακρίβεια) [26]. Σε αντίθεση με τις υδρογέλες, τα θερμοπλαστικά πολυμερή διαθέτουν αξιοσημείωτες μηχανικές ιδιότητες, αποτελώντας έτσι προτιμητέα υλικά για τεχνολογίες 3D εκτύπωσης (όπως η FFF) καθώς διατηρούν ακέραια τα δομικά χαρακτηριστικά τους μετά το πέρας της διεργασίας.

Η ιδέα του συνδυασμού των ευνοϊκών ιδιοτήτων των θερμοπλαστικών και των υδρογελών φυσικών πολυμερών σε μία υβριδική δομή μέσω 3D εκτύπωσης, βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο αντίληψης και μετουσίωσης, ωστόσο οι πρώτες ερευνητικές προσπάθειες θεωρούνται αρκετά υποσχόμενες. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση των Milojevic και συνεργατών [27] που μελέτησαν την κατασκευή υβριδικών ικριωμάτων αποτελούμενα από πολυκαπρολακτόνη (polycaprolactone-PCL) και άλας αλγινικού οξέος (alginic acid). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας τους, τα υβριδικά ικριώματα επέδειξαν βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες (από 0.2 MPa έως 11 MPa), ενισχυμένη αποδόμηση (από 2 ημέρες έως 30+ ημέρες), κατάλληλη απορρόφηση νερού, και ικανοποιητική επιφανειακή μορφολογία συγκριτικά με τα ικριώματα που συντέθηκαν αποκλειστικά από άλας αλγινικού οξέος. Τα χαρακτηριστικά του ικριώματος μπορούν εύκολα να τροποποιηθούν με κατάλληλη προσαρμογή των συνθηκών 3D εκτύπωσης, της μετεπεξεργασίας (post-processing) των εκτυπωμένων δομών, καθώς και των αναλογιών της υδρογέλης και των συνθετικών (θερμοπλαστικών) συστατικών/μερών [27].



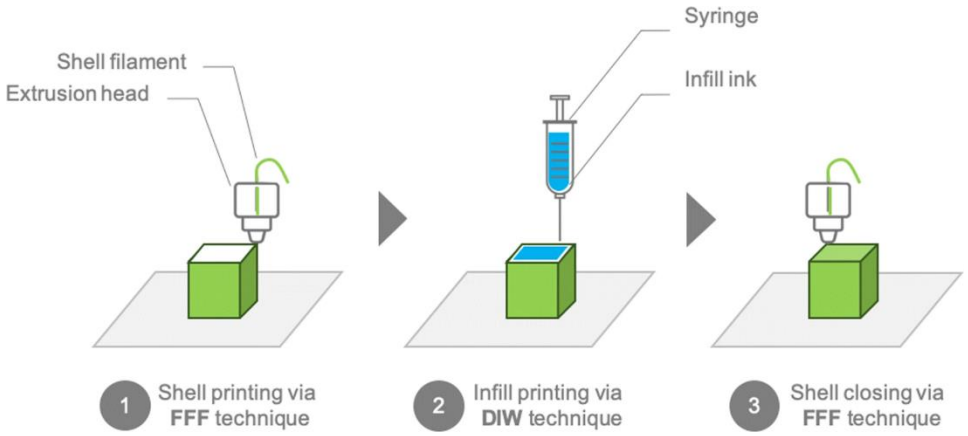
Σχήμα 10. *Αναπαράσταση κατασκευής ικριώματος ζελατίνης [28].*

Τέλος, συνεχείς προσπάθειες γίνονται και για το σχεδιασμό υβριδικών συστημάτων 3D εκτύπωσης, ικανών να συνδυάζουν δύο διαφορετικές μεθόδους, όπως η FFF και η DIW [29, 30]. Στόχος των συγκεκριμένων ερευνών είναι η αποφυγή δευτερευόντων σταδίων όπως η έγχυση υδρογέλης (ή πρόδρομου διαλύματος υδρογέλης) εντός της θερμοπλαστικής δομής ή η εμβάπτιση της δομής σε αντίστοιχο διάλυμα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του Koch και συνεργατών [29] που τροποποίησαν έναν συμβατικό, επιτραπέζιο εκτυπωτή (Prusa i3 MK3) ώστε να φιλοξενεί κεφαλή DIW (πέραν της εργοστασιακής κεφαλής τύπου FFF). Οι τροποποιήσεις σχεδιάστηκαν αρθρωτά για την προσαρμογή διαφόρων μορφών σύριγγας ή θερμαντικών στοιχείων στη συσκευή. Η υβριδική διάταξη επιτρέπει την εναλλαγή μεταξύ των υλικών όσο συχνά απαιτείται κατά τη διάρκεια μιας εκτύπωσης για την παραγωγή αντίστοιχων 3D δομών. Η λειτουργικότητα της διάταξης διαπιστώθηκε μέσω της κατασκευής πορώδους δομής από θερμοπλαστικό, με χρήση υδρογέλης ως υλικό πλήρωσης των τεχνητών πόρων (*Σχήμα 11*).



Σχήμα 11. *Αναπαράσταση σχεδιασμού (design), 3D εκτυπωμένης δομής (Printed scaffold) και μελέτη εσωτερικής πορώδους δομής μέσω μικρο-υπολογιστικής τομογραφίας ακτίνων X (μCT-scane) [29].*

Σε άλλη έρευνα, ο Nagarajan και οι συνεργάτες [28] στόχευσαν στη δημιουργία ικριώματος ζελατίνης με τη βοήθεια θυσιαζόμενου υλικού σε μορφή καλουπιού. Ειδικότερα, σχεδίασαν πλεγματικά ικριώματα με διάφορα ποσοστά τεχνητού πορώδους και χρησιμοποίησαν θερμοπλαστικό νήμα PVA για την 3D εκτύπωση υποστηρικτικών δομών μέσω της τεχνικής FFF. Ακολούθως, προχώρησαν σε έγχυση του πρόδρομου διαλύματος ζελατίνης εντός των πόρων των θερμοπλαστικών δομών, και ολοκλήρωσαν την κατασκευή της 3D υβριδικής δομής με τη διασύνδεση (crosslinking) της υδρογέλης ζελατίνης. Τέλος, τα υβριδικά ικριώματα εμβαπτίστηκαν σε νερό (50 ^{o}C), ώστε να απομακρυνθεί το PVA (*Σχήμα 10*). Οι ερευνητές αξιολόγησαν την επίδραση το ποσοστού πορώδους του PVA στο μέγεθος των πόρων της υδρογέλης ζελατίνη, καθώς και τη βιοσυμβατότητα των δομών.

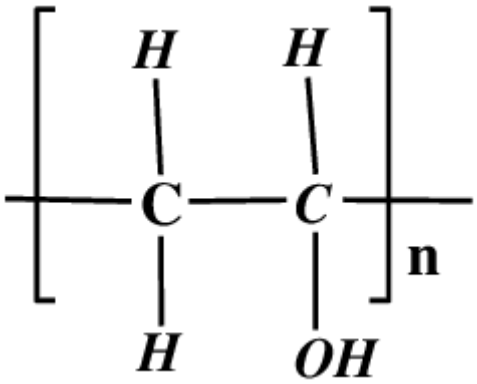


Σχήμα 12. *Αναπαράσταση συνδυασμού τεχνικών 3D εκτύπωσης (FFF και DIW) για την κατασκευή υβριδικών δομών* [30].

2.5. Πολυ(βινυλική αλκοόλη) - PVA

2.5.1. Γενικές πληροφορίες

Η πολυ(βινυλική αλκοόλη), ή αλλιώς PVA, ανήκει στην οικογένεια των βινυλικών πολυμερών και συντέθηκε για πρώτη φορά από τους Willy O. Herrmann και Wolfram Haehnel το 1924 στη Γερμανία. Για την παρασκευή του συγκεκριμένου πολυμερούς, πραγματοποιήθηκε σαπωνοποίηση πολυ(βινυλεστέρα) σε ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου. Καθώς το μονομερές του PVA, η βινυλική αλκοόλη, είναι ασταθές και ταυτομερίζεται σε ακεταλδεΰδη, που είναι το σταθερό ισομερές του, γι' αυτό και εμπορικά, το PVA παρασκευάζεται με υδρόλυση του πολυ(οξικού βινυλίου) (PVAc), σε δύο στάδια: πρώτον, το οξικό βινύλιο πολυμερίζεται με ελεύθερες ρίζες σε PVAc και στη συνέχεια το PVAc υδρολύεται για να παραχθεί PVA. Ως εκ τούτου, συγκαταλέγεται στην κατηγορία των συνθετικών πολυμερών. Το PVA είναι ένα γραμμικό πολυμερές, του οποίου η αλυσίδα αποτελείται από μια ανθρακική λειτουργική ομάδα (βινύλιο ή αιθενύλιο) και μια ομάδα υδροξυλίου ως πλευρική ομάδα. Επομένως, η επαναλαμβανόμενη μονάδα είναι η εξής: $[CH_2CH(OH)]_n$. Ο συντακτικός τύπος της ένωσης φαίνεται στο *Σχήμα 13* [6, 19] .



Σχήμα 13. *Δομή πολυ(βινυλικής) αλκοόλης [31].*

2.5.2. Ιδιότητες

Οι ιδιότητες της πολύ(βινυλικής) αλκοόλης εξαρτώνται τόσο από τον βαθμό πολυμερισμού της όσο και από τον βαθμό υδρόλυσης, ο οποίος καθορίζει το ποσοστό των ομάδων υδροξυλίου. Μικρότερος αριθμός δεσμών υδρογόνου προκύπτει από μικρότερο βαθμό υδρόλυσης και υψηλότερο ποσοστό εναπομενουσών οξικών ομάδων, το οποίο μειώνει τη στερεοτακτικότητα, δηλαδή επηρεάζει τη χωρική διάταξη των πλευρικών ομάδων κατά μήκος της αλυσίδας του πολυμερούς, και την κρυσταλλικότητα. Στα εμπορικά διαθέσιμα υλικά, ο βαθμός πολυμερισμού απαντάται μεταξύ 500 και 5000, ο οποίος αντιστοιχεί σε εύρος μοριακού βάρους περίπου 20000 – 200000 Da [19].

Ο βαθμός υδρόλυσής του μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ποσότητα της αλκοόλης και της βάσης που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση, και μπορεί να επηρεάσει τις ιδιότητες του και την εφαρμογή. Ειδικότερα, χαμηλότεροι βαθμοί υδρόλυσης οδηγούν σε μεγαλύτερη ελευθερία κίνησης των αλυσίδων, κατάλληλες για μαλακά υλικά, ενώ οι υψηλότεροι βαθμοί οδηγούν σε χρήσεις όπως ενισχυτικά μέσα. Ειδικότερα, ο βαθμός υδρόλυσης του εμπορικά διαθέσιμου και πλήρως υδρολυμένου PVA κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 98 και 99% και του μερικώς υδρολυμένου PVA μεταξύ 80 και 98%. Με βάση το ιξώδες ενός 4% υδατικού διαλύματος στους 20°C, το PVA ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες: βαθμός χαμηλού ιξώδους, βαθμός μέσου ιξώδους και βαθμός υψηλού ιξώδους. Το εύρος τιμών του ιξώδους, ο βαθμός πολυμερισμού και το μοριακό βάρος του PVA, ανά κατηγορία βαθμών ιξώδους, παρουσιάζονται στον παρακάτω *Πίνακα 5*.

Πίνακας 5. *Τιμές ιδιοτήτων PVA με βάση την κατηγορία του βαθμού ιξώδους.*

Βαθμός ιξώδους	**Εύρος τιμής ιξώδους (mPa.s)**	**Βαθμός πολυμερισμού**	**Μοριακό βάρος (Da)**
Χαμηλό	4-20	500	20000
Μεσαίο	21-33	3250	130000
Υψηλό	40-65	5000	200000

Το pH υδατικού διαλύματος PVA 4% κυμαίνεται μεταξύ 5 και 8. Η διάλυση του PVA στο νερό πραγματοποιείται με θέρμανση μιας υδατικής διασποράς που λαμβάνεται σε θερμοκρασία δωματίου, σε περίπου 90 ◦C για περίπου 5 λεπτά. Επιπλέον, η περαιτέρω ανάμιξη αποτελεί σημαντική παράμετρο, η οποία χρησιμοποιείται κατά τη διάλυση αλλά και κατά την ψύξη του διαλύματος. Όσον αφορά τη διαλυτότητα στο νερό, όσο χαμηλότερος είναι ο βαθμός υδρόλυσης, τόσο υψηλότερη είναι η διαλυτότητα του PVA κι επομένως τόσο πιο εύκολο το να κρυσταλλωθεί. Μόνο το θερμαινόμενο μέχρι

βρασμού νερό μπορεί να διαλύσει ολοκληρωτικά το πλήρως υδρολυμένο PVA. Όσο αυξάνεται ο βαθμός υδρόλυσης, τόσο αυξάνεται και το ιξώδες, το οποίο, όμως, μειώνεται όσο αυξάνεται η θερμοκρασία. Μικρές προσθήκες αλειφατικών αλκοολών χαμηλότερου μοριακού βάρους, ουρίας ή αλάτων, όπως τα θειοκυανικά άλατα, μπορούν να σταθεροποιήσουν το ιξώδες σε κάποιο βαθμό. Επιπλέον, η αύξηση του βαθμού υδρόλυσης, προκαλεί κι αύξηση της αντοχής σε οργανικούς διαλύτες [19].

Η θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης (Glass Transition Temperature, T_g) του πλήρως υδρολυμένου PVA για υλικό υψηλού μοριακού βάρους βρέθηκε να είναι 85^{o}C. Το σημείο τήξης του PVA κυμαίνεται μεταξύ 180 και 220^{o}C. Η εφελκυστική επιμήκυνση του PVA ανταποκρίνεται σε μεγάλο βαθμό στην υγρασία, κυμαινόμενη από 10% όταν είναι πλήρως ξηρό έως 300-400% σε 80% σχετική υγρασία [19].

Οι αλυσίδες PVA συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου, λόγω των πολυάριθμων υδροξυλομάδων τους. Χάρη στον μεγάλο αριθμό τους στην αλυσίδα, οι υδρατμοί και τα αέρια του PVA παρουσιάζουν χαμηλή διαπερατότητα. Επίσης, εξαιτίας του γεγονότος ότι είναι ένα υλικό βιοσυμβατό, βιοαποικοδομήσιμο και μη τοξικό, βρίσκει εφαρμογή σε διάφορους τομείς, κυρίως στον τομέα της υγείας και φαρμακευτικής. Ως προς την ασφάλεια του το PVA ενδείκνυται να χρησιμοποιείται σε συγκεντρώσεις έως 10%, καθώς μέχρι αυτό το ποσοστό δεν προκαλεί ερεθισμό στο δέρμα και τα μάτια, με τους κατασκευαστές καλλυντικών να προτιμούν ποσότητες έως 7%. Πολλές εφαρμογές στον τομέα της κοσμετολογίας (cosmetics) χρησιμοποιούν μερικώς υδρολυμένους τύπους PVA λόγω της δυνατότητας τους να σχηματίζουν γαλακτώματα και λεπτά υμένια (φίλμ). Αξίζει να σημειωθεί ότι το PVA είναι ένα από τα λίγα βινυλικά πολυμερή που μπορούν να παρουσιάσουν συμπεριφορά διόγκωσης με αυξημένο ρυθμό βιοαποικοδόμησης. Αυτό είναι εφικτό λόγω των ομάδων υδροξυλίου που επηρεάζουν τον υδρόφιλο χαρακτήρα του υλικού [6,19].

2.5.3. Εφαρμογές

Το PVA χρησιμοποιείται σε μια πληθώρα εφαρμογών, ιδίως στον φαρμακευτικό τομέα, λόγω των διαφόρων μορφών που μπορεί να κατασκευαστεί σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες στοχευμένες ιδιότητες. Συγκεκριμένα, οι υδρογέλες και οι μεμβράνες PVA χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων. Έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί ως γαλακτωματοποιητής στη σύνθεση φαρμάκων με σπογγώδη δομή. Στις στερεές δοσολογικές μορφές, το PVA χρησιμοποιείται σε σκευάσματα επικάλυψης για δισκία ως μέσο σχηματισμού φιλμ πολυμερούς [19]. Ακόμη, έχει μελετηθεί και ως εναλλακτική μορφή της ζελατίνης. Επιπλέον, το PVA χρησιμοποιείται με τη μορφή νήματος κατά την 3D εκτύπωση μέσω της τεχνολογίας FFF, για την παραγωγή δοσολογικών σκευασμάτων. Ωστόσο, η πρωταρχική χρησιμότητα του στην τεχνολογία FFF, υπήρξε και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως υδατοδιαλυτή υποστηρικτική δομή για τα κύρια θερμοπλαστικά υλικά κατασκευής (π.χ., PLA, PETG) ώστε να βελτιώσει την ποιότητα και την ακρίβεια εκτύπωσης απαιτητικών 3D δομών.

Άλλες εφαρμογές του PVA στον τομέα της βιοϊατρικής περιλαμβάνουν τη χρήση του για την παραγωγή μαλακών φακών επαφής, οφθαλμικών σταγόνων, κ.λπ. Το PVA είναι κατάλληλο υλικό για τη χρήση σε οφθαλμικά σκευάσματα, καθώς παρουσιάζει χαμηλό ιξώδες και επιφανειακή τάση, ενώ παράλληλα οι συγκολλητικές ιδιότητες του είναι αυξημένες. Κατά συνέπεια, τα χαρακτηριστικά αυτά ευνοούν την κατασκευή μιας διάφανης μεμβράνης που λειτουργεί ως εξαιρετικό οπτικό σύστημα.

Το PVA χρησιμοποιείται κυρίως σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα, καθώς και σε σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης φαρμάκου. Κατά τη δημιουργία σκευασμάτων στερεάς διασποράς, φάρμακα με μικρή διαλυτότητα στο νερό μπορούν να διαλυθούν με τη χρήση PVA, το οποίο μπορεί να αναπτύξει μια δομή παρόμοιας με εκείνην των μικκυλίων. Όντας ένα μη ιοντικό, ανεξάρτητο από το pH πολυμερές, το PVA μπορεί να παρουσιάσει σταθερή απόδοση διαλυτοποίησης σε όλη τη γαστρεντερική οδό, έχοντας ως αποτέλεσμα την ελάχιστη μεταβλητότητα και την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα,η οποία είναι η καταμέτρηση της σχετικής ποσότητας ενός χορηγημένου φαρμάκου που απορροφάται και φτάνει στη γενική κυκλοφορία του αίματος σε συνάρτηση με το ρυθμό που συμβαίνει [32].

Τέλος, πέραν των εφαρμογών του στη φαρμακευτική, το PVA χρησιμοποιείται και σε άλλους κλάδους της βιομηχανίας. Συγκεκριμένα, αποτελεί πρώτη ύλη για την παραγωγή πολυ(βινυλοβουτυράλης), ινών, προστατευτικών κολλοειδών για πολυμερισμό γαλακτώματος, για τη διαστασιολόγηση υφασμάτων, συγκολλητικών και διαστασιολόγησης χαρτιού. Επιπλέον, μεγάλες ποσότητες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή εντομοκτόνων, ζιζανιοκτόνων, λιπασμάτων, υδατοδιαλυτών μεμβρανών για σακούλες συγκράτησης που προορίζονται για νοσοκομειακά πλυντήρια, καθώς και για αρμών τσιμέντου και προσθέτων για σκυρόδεμα που χρησιμοποιούνται στην κατασκευή κτιρίων [19].

2.5.4. Το PVA ως υλικό τροφοδοσίας της τεχνικής FFF

Η εξάπλωση των βιοαποικοδομήσιμων υλικών στη βιομηχανική παραγωγή αποτελεί ένα αποφασιστικό βήμα προς περισσότερο βιώσιμες διεργασίες παραγωγής, με μειωμένο περιβαλλοντικό αποτύπωμα [16]. Επομένως, για αυτό το λόγο η πολυ(βινυλική) αλκοόλη είναι ένα από τα θερμοπλαστικά υλικά που προτιμώνται για την 3D εκτύπωση με τη μέθοδο FFF, καθώς όπως αναφέρθηκε στην Παράγραφο 2.4.2, είναι ένα υλικό μη τοξικό, υδρόφιλο και βιοδιασπώμενο. Πέραν, όμως, αυτών των ιδιοτήτων, ειδική μνεία πρέπει να γίνει στις ρεολογικές και θερμικές του ιδιότητες όπως και τη διαλυτότητά του σε υδατικά μέσα, που το καθιστούν ένα τόσο χρήσιμο υλικό για την τεχνική FFF.

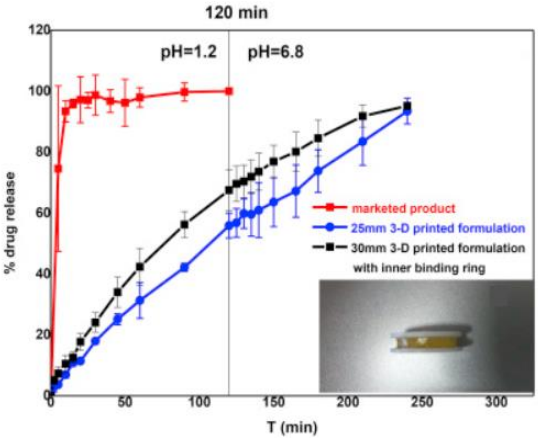
Ειδικότερα, λόγω της σχετικά χαμηλής θερμοκρασίας τήξης του (180-190^{o}C για το μερικώς υδρολυμένο PVA και 228^{o}C για το πλήρως υδρολυμένο PVA) [33], η οποία οδηγεί σε ιξώδες τήγματος που είναι αρκετά υψηλό για την κατασκευή, αλλά και αρκετά χαμηλό για την εξώθηση. Δεδομένου ότι η θερμοκρασία της πλατφόρμας είναι χαμηλότερη από τη θερμοκρασία της κεφαλής εξώθησης, το εκτυπωμένο υλικό μπορεί να στερεοποιηθεί μεταξύ της εναπόθεσης κάθε στρώματος [19].

Όσον αφορά την υδατοδιαλυτότητα του PVA, εκείνη επιτρέπει τη διάλυση των δομών στήριξης με ελάχιστη παρέμβαση από το χρήστη, απλοποιώντας τις ροές εργασίας μετά την επεξεργασία και βελτιώνοντας τη συνολική απόδοση της εκτύπωσης, ειδικά για σχέδια που απαιτούν περίπλοκη στήριξη. Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί υπογραμμίζεται αυτή η ιδιότητα, αναδεικνύοντας την καθοριστική συμβολή του PVA στον εκσυγχρονισμό της παραγωγής λεπτομερών και πολύπλοκων μοντέλων μέσω της τεχνολογίας FFF [2].

Γενικά, το PVA είναι ένα κατάλληλο για χρήση υλικό στην κατασκευή 3D συστημάτων ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων που προορίζονται για ασθενείς που χρήζουν εξατομικευμένης θεραπείας. Επειδή οι δοσομετρικές μορφές με βάση το PVA διασπώνται στο σώμα του ασθενούς μέσα σε λίγες ώρες, τα φαινόμενα των “δισκίων-φαντασμάτων” (ghost tablets) μπορούν να εξαλειφθούν χάρη στις ιδιότητες του συγκεκριμένου πολυμερούς [2, 19].

2.6. Ανασκόπηση ερευνών σχετικά με τη χρήση του PVA μέσω της τεχνικής FFF στον βιοϊατρικό τομέα

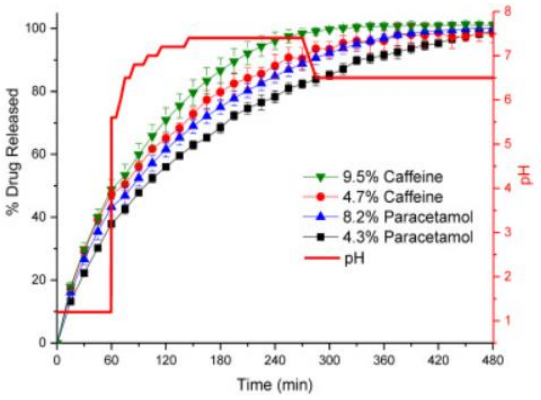
Η χρήση της πολυ(βινυλικής) αλκοόλης στην 3D εκτύπωση έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές τα τελευταία χρόνια. Ενδεικτικά, ο Gioumouxouzis και οι συνεργάτες του [34] χρησιμοποίησαν PVA και μαννιτόλη για την παραγωγή ενός φορέα για ένα διουρητικό φάρμακο, την υδροχλωροθειαζίδη. Το PVA, η μαννιτόλη (ως πλαστικοποιητής) και η υδροχλωροθειαζίδη με περιεκτικότητες 84, 10 και 6%, αντίστοιχα, αναμείχθηκαν με φυσικό τρόπο χρησιμοποιώντας έναν μύλο. Το ομοιογενές μείγμα τήχθηκε σε εξωθητή για να παραχθεί νήμα. Στη συνέχεια, το νήμα καλύφθηκε από PLA κατά την εκτύπωση (FFF). Οι τελικές δομές του φορέα σχεδιάστηκαν με τη χρήση του λογισμικού AutoCAD. Οι μελέτες έδειξαν ότι το προφίλ απελευθέρωσης του φαρμάκου ακολούθησε κινητικό μοντέλο μηδενικής τάξης, γεγονός που είναι αρκετά επιθυμητό, εξαιτίας του σταθερού ρυθμού αποδέσμευσης του φαρμάκου και κατά συνέπεια της διατήρησης των συγκεντρώσεων του εντός εκτεταμένου χρονικού θεραπευτικού παραθύρου, που προσδίδει η συγκεκριμένη κινητική απελευθέρωσης (*Σχήμα 14*).



Σχήμα 14. *Προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκων της μελέτης των Gioumouxouzis et al [10].*

Επιπλέον, ο Goyanes και οι συνεργάτες του [35] χρησιμοποίησαν εμπορικά διαθέσιμο νήμα PVA για την παρασκευή ενός φορέα φαρμάκου για καφεΐνη ή παρακεταμόλη. Το PVA κόπηκε σε μικρά κομμάτια και στη συνέχεια αλέσθηκε και ανακατεύθηκε με τα φάρμακα. Αφού προετοίμασαν το νήμα με τη βοήθεια ενός εκβολέα, χρησιμοποιήθηκε ένας 3D εκτυπωτής τύπου FFF για την κατασκευή των δισκίων. Οι παράμετροι εκτύπωσης διατηρήθηκαν σταθερές και οι οποίες ήταν οι εξής:

- ταχύτητα εξώθησης: 90mm/s,
- θερμοκρασία εξώθησης: 200◦C,
- ύψος στρώματος: 0.2mm.



Σχήμα 15. *Προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκων της μελέτης των Goyanes et al [11].*

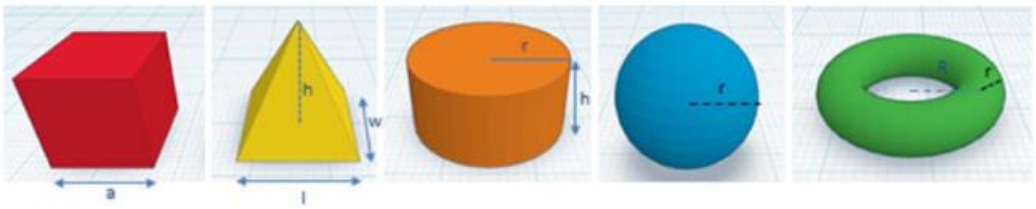
Μελετήθηκε το πορώδες των προϊόντων και το προφίλ απελευθέρωσης του φαρμάκου. Οι μετρήσεις του πορώδους έδειξαν ότι το νήμα έχει πολύ μικρό πορώδες, με μέσο όγκο πόρων μικρότερο από 0.008cm^3/g. Η μελέτη απελευθέρωσης φαρμάκων έδειξε ότι η καφεΐνη και η παρακεταμόλη απελευθερώθηκαν τόσο σε όξινα, όσο και σε βασικά pH, και συγκεκριμένα για την καφεΐνη, η απελευθέρωση ήταν ταχύτερη. Επιπλέον, βρέθηκε ότι όσο υψηλότερη είναι η ποσότητα του φαρμάκου, τόσο πιο γρήγορα και περισσότερο απελευθερώνονταν (*Σχήμα 15*).

Σε μια έρευνα των Basa και συνεργατών του [36], παρασκευάστηκαν δύο διαφορετικοί τρισδιάστατα εκτυπωμένοι φορείς φαρμάκων με βάση το PVA και το PLA και συγκρίθηκαν τα προφίλ απελευθέρωσης του φαρμάκου τους σε όξινο pH. Και τα δύο νήματα ήταν εμπορικά διαθέσιμα με τις ακόλουθες προδιαγραφές:

- Για το PVA: διάμετρος= 1.75 mm και σημείο τήξης = 183 ◦C,
- Για το PLA: διάμετρος = 1.75 mm και εύρος τήξης= 145-160 ◦C.

Οι φορείς εκτυπώθηκαν με την τεχνολογία τριδιάστατης εκτύπωσης FFF. Από την απελευθέρωση της ριβοφλαβίνης, εξήχθη το συμπέρασμα ότι ο φορέας με PVA έχει βραδύτερο ρυθμό απελευθέρωσης από τον φορέα με βάση το PLA. Αυτό συνέβη εξαιτίας του γεγονότος ότι ο ρυθμός διάβρωσης του PVA είναι αρκετά πιο αργός από τη διάλυση της ριβοφλαβίνης. Ως εκ τούτου, αυτό οδήγησε στην παρεμπόδιση της ταχείας διάλυσης και απελευθέρωσης της ριβοφλαβίνης. Αντίθετα, το PLA διαλυόταν εύκολα, οπότε στη συνέχεια απελευθερωνόταν η ριβοφλαβίνη πολύ ταχύτερα. Επομένως, συμπεραίνεται ότι το PVA μπορεί να είναι ένας εξαιρετικός υποψήφιος για την επίτευξη της αργής απελευθέρωσης φαρμάκων ως φορέας φαρμάκων.

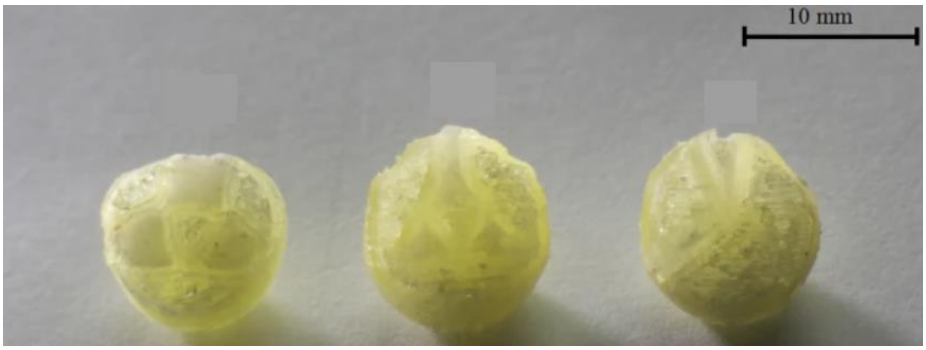
Γενικά, ένας σημαντικός αριθμός μελετών επικεντρώνεται στην παραγωγή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης μέσω της FFF. Ορισμένα από τα πεδία εφαρμογής αυτών των δημοσιευμένων εργασιών ήταν η αξιολόγηση της δυνατότητας επεξεργασίας διαφόρων δραστικών ουσιών κατά το στάδιο της εξώθησης ή της 3D εκτύπωσης, η σύγκριση διαφόρων εκδόχων, η ανάλυση των πλεονεκτημάτων ή των μειονεκτημάτων διαφόρων μεγεθών σωματιδίων του ίδιου πολυμερούς, η δημιουργία ενός μοντέλου που προβλέπει την απελευθέρωση του φαρμάκου ή η διευκόλυνση της ιχνηλασιμότητας των παρτίδων, ώστε στο μέλλον να κατασκευάζονται σε μεγάλη κλίμακα 3D-εκτυπωμένα δισκία. Επιπλέον, μελέτες έχουν επικεντρωθεί και στην 3D εκτύπωση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης, για να αντιληφθούν την καταλληλότητά τους τα δισκία, καθώς έχουν σημαντικό ρόλο στη σημερινή φαρμακευτική βιομηχανία. Συγκεκριμένα, ο Goyanes και οι συνεργάτες του [37] παρασκεύασαν δισκία με περισσότερα από ένα τμήματα ή με διαφορετικές γεωμετρίες (*Σχήμα 16*) για τη διαμόρφωση του προτύπου απελευθέρωσης του φαρμάκου. Η γεωμετρία θα μπορούσε να τροποποιήσει τα προφίλ διάλυσης του φαρμάκου. Η γεωμετρία που παρουσιάζει την ταχύτερη απελευθέρωση είναι η πυραμίδα, ενώ ακολουθούν ο τόρος, ο κύβος, η σφαίρα και τέλος, ο κύλινδρος.



Σχήμα 16. *3D Αναπαράσταση των γεωμετριών: κύβου, πυραμίδας, κυλίνδρου, σφαίρας και τόρου (από αριστερά προς τα δεξιά) [37].*

Επιπλέον, δισκία σε σχήμα κάψουλας έχουν προταθεί από διάφορους ερευνητές για την ανάπτυξη τους μέσω της τεχνικής FFF. Επομένως, αναπτύχθηκαν δισκία με παρακεταμόλη και εμπορικά διαθέσιμο νήμα PVA, για να αξιολογηθεί πώς η εσωτερική δομή, η ποσότητα και η περιεκτικότητα του φαρμάκου σε δραστική ουσία (API) επηρεάζουν τη διάλυσή του. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διαμόρφωση του σχεδίου μπορεί να επηρεάσει τη γαστρική κατακράτηση των δοσολογικών μορφών, η τεχνολογία 3D εκτύπωσης έχει υποδειχθεί ως κατάλληλη για το σχεδιασμό γαστροαναρροφητικών δοσολογικών μορφών [19]. Συγκεκριμένα, Chen και οι συνεργάτες του [38] μελέτησαν τη σκοπιμότητα της δημιουργίας γαστρικών επιπλεόντων δισκίων (gastric floating tablets) με τη χρήση της τεχνολογίας 3D εκτύπωσης FFF. Το PVA χρησιμοποιήθηκε σε μια ποικιλία διεργασιών, συμπεριλαμβανομένου του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών με χρήση κονιοποιημένων, υγρών ή ενέσιμων δραστικών ουσιών (APIs). Επιπλέον, το PVA χρησιμοποιήθηκε στη διαδικασία δημιουργίας 3D εκτυπωμένων δομών παθητικής διάχυσης μέσω της τεχνικής FFF.

Ακόμη, ομάδα του Xu και συνεργατών του [39] παρασκεύασε κελύφη κάψουλας που περιείχαν PVA για να γεμίσουν στη συνέχεια με έναν στερεό ή υγρό φορέα που περιέχει API. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε για τη ρύθμιση του χρόνου επαγωγής μιας καθυστερημένης απελευθέρωσης για περιφερειακή απορρόφηση, χρησιμοποιώντας μεταβαλλόμενο πάχος τοιχώματος. Τα πηκτώματα παρακεταμόλης εγχύθηκαν σε ικριώματα PVA με διάφορες εσωτερικές αρχιτεκτονικές, παρουσιάζοντας τρεις γεωμετρίες: κέρας (horn), κύλινδρος και ανεστραμμένο κέρας, όπως φαίνονται στο *Σχήμα 17*. Ανάλογα με το μοντέλο, τα δισκία είχαν διακριτά προφίλ απελευθέρωσης: το δισκίο κέρατο είχε ταχεία απελευθέρωση, η δοσολογική μορφή κυλίνδρου είχε σταθερό προφίλ και το αντίστροφο κέρατο είχε αργή απελευθέρωση, η οποία μπορεί να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της υπέρτασης. Επίσης το PVA χρησιμοποιήθηκε επίσης ως πλαστικοποιητικός παράγοντας για τη βελτιστοποίηση της απελευθέρωσης της ιβουπροφαίνης από δισκία που περιείχαν αιθυλοκυτταρίνη ως κύριο έκδοχο. Γενικά, έχει βρεθεί ότι η απελευθέρωση του φαρμάκου μπορούσε να βελτιωθεί ελαφρώς με την προσθήκη PVA.



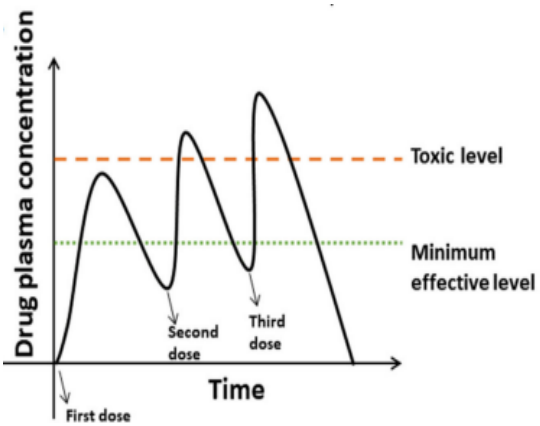
Σχήμα 17. *3D-εκτυπωμένα δισκία σχήματος κέρατος (αριστερά), κυλίνδρου (κέντρο), ανεστραμμένου κέρατος (δεξιά) [39].*

Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν παθητική διάχυση για να φορτώσουν δραστικές ουσίες σε νήματα PVA, αντί να χρησιμοποιήσουν την μέθοδο της εκβολής θερμής τήξης (Hot Melt Extrusion, HME) για την παρασκευή των νημάτων εντός των οποίων ενσωματώνονται φαρμακευτικά σκευάσματα. Η ανάπτυξη μεθόδων που μιμούνται τις συνήθεις συνθήκες αποθήκευσης μπορεί να είναι απαραίτητη για τη δημιουργία ασφαλών φαρμακευτικών δοσολογικών μορφών. Η χρήση νήματος PVA με πολυμερικές αλυσίδες χαμηλού μοριακού βάρους διασφαλίζει ότι τα 3D-εκτυπωμένα δισκία διαλύονται υπό μέτριες συνθήκες ανάμιξης και θερμοκρασίας. Γεγονός, που υποδεικνύει ότι αυτά τα φάρμακα μπορούν να διατηρηθούν για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται με συμβατικές μεθόδους [19].

2.7. Συστήματα Χορήγησης Φαρμάκου (Drug Delivery Systems, DDS)

2.7.1. Συμβατικό Σύστημα Χορήγησης Φαρμάκων

Τα Συμβατικά Συστήματα Χορήγησης Φαρμάκων (Conventional Drug Delivery Systems, Conventional DDS), όπως δισκία, καψάκια, σιρόπια, κλπ., μεταφέρονται σε όλους τους ιστούς/όργανα του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ταχύτατα. Έτσι η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα εντός του θεραπευτικού παραθύρου (therapeutic window). Μετά τη λήψη μιας συμβατικής δόσης, το φάρμακο μεταβολίζεται από τον οργανισμό γρήγορα και το επίπεδο του φαρμάκου αυξάνεται και ακολουθείται αμέσως μια εκθετική μείωση. Ο χρόνος μπορεί να μην είναι αρκετός για να προκληθεί ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα καταλήγοντας σε μία υποθεραπευτική ανταπόκριση (sub-therapeutic response). Για τη διατήρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος πάνω από την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (Minimum Effective Concentration, MEC) και κάτω από την ελάχιστη τοξική συγκέντρωση (Minimum Toxic Concentration, MTC), έχει προταθεί η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανά τακτά χρονικά διαστήματα, η οποία ωστόσο οδηγεί σε διακυμάνσεις των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και συχνά φθάνει τόσο κάτω από τα αποτελεσματικά επίπεδα όσο και πάνω από τα αντίστοιχα τοξικά, όπως φαίνεται και στο *Σχήμα 18*. Επιπλέον, η λήψη υψηλών δόσεων έχει ως αποτέλεσμα διάφορες παρενέργειες, τοξικότητα του φαρμάκου και τη μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς [40]. Ακολούθως (*Πίνακας 6)* παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του συμβατικού συστήματος χορήγησης φαρμάκων.



Σχήμα 18. *Διάγραμμα χρόνου-Συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος για Συμβατικό Σύστημα Χορήγησης Φαρμάκων Πολλαπλών Δόσεων [35].*

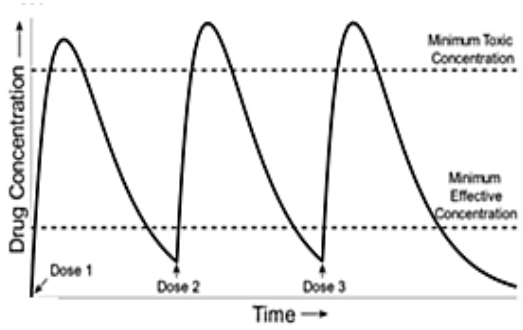
Πίνακας 6. *Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Συμβατικού Συστήματος Χορήγησης Φαρμάκων.*

Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
Ευκολία στη διαχείριση.	Χαμηλή απορρόφηση από το σημείο της χορήγησης.
Μη επεμβατική και καλύτερη in vivo - in vitro συσχέτιση (In vitro - in vivo correlation, IVIVC).	Καμία εξειδίκευση του στόχου.
Ακριβής και μετρούμενη μοναδιαία δοσολογική μορφή.	Πρόωρη απέκκριση από τον οργανισμό.
Υψηλότερη διάρκεια ζωής.	Πρόωρος μεταβολισμός του φαρμάκου.
Προσαρμογή της διακύμανσης ασθενών.	Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα.
Ευελιξία για τον γιατρό στην προσαρμογή της δόσης.	Επαναλαμβανόμενη δοσολογία.
Χαμηλό κόστος.	Μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών.

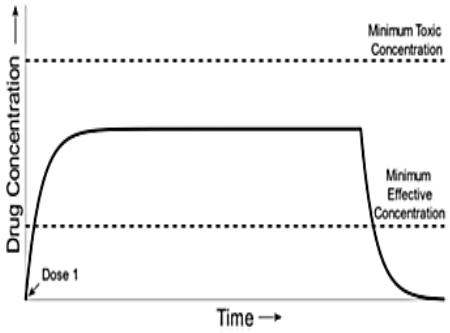
2.7.2. Σύστημα Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων (Controlled Drug Delivery Systems)

Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της διακύμανσης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό εκτός των επιθυμητών ορίων, απαιτείται ένα Σύστημα Ελεγχόμενης Απελευθέρωσης του Φαρμάκου (Controlled Drug Delivery System, Controlled DDS), το οποίο θα διατηρεί τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα του αίματος με σταθερό ρυθμό εντός του θεραπευτικού παραθύρου και κατά συνέπεια την παροχή του επιθυμητού αποτελέσματος για τη θεραπεία του ασθενούς για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια.

Σε αυτό το σύστημα χορήγησης παρουσιάζεται κινητική μηδενικής τάξης με μία δόση φαρμάκου, το οποίο παραμένει σταθερά εντός του θεραπευτικού παραθύρου, το οποίο έρχεται σε αντιδιαστολή με το συμβατικό σύστημα χορήγησης φαρμάκων (*Σχήμα 19*).



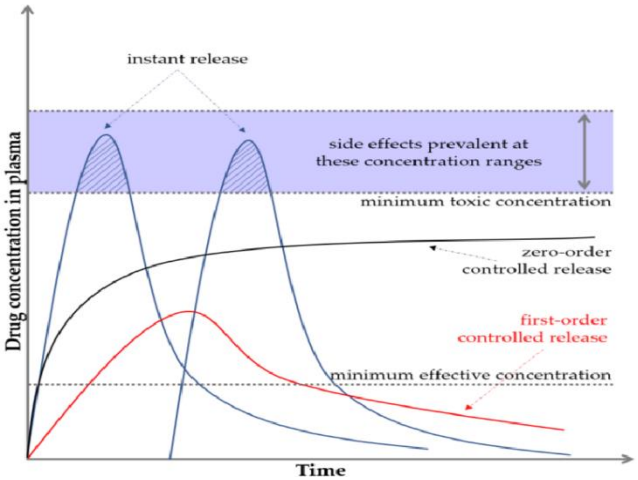
Σχήμα 19. *Διάγραμμα Χρόνου-Συγκέντρωσης φαρμάκου για Συμβατικό Σύστημα Χορήγησης Φαρμάκων [35].*



Σχήμα 20. *Διάγραμμα Χρόνου-Συγκέντρωσης φαρμάκου για Σύστημα Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων [35].*

Διατηρεί συνεχώς τα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα με την απελευθέρωση του φαρμάκου σε κάθε χρονική στιγμή για προκαθορισμένη διάρκεια (*Σχήμα 20)*. Αυτό βοηθά στη μείωση της δόσης και της συχνότητας χορήγησης καθώς και στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Η μικρότερη έκθεση στο φάρμακο σε βιολογικό περιβάλλον μειώνει την τοξικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Τέλος, η συνολική αποτελεσματικότητα της δοσολογικής μορφής αυξάνεται [40].

Αξίζει να σημειωθεί η σημασία της μηδενικής τάξης απελευθέρωσης (zero-order release), κατά την οποία μια σταθερή ποσότητα απεκκρίνεται ανά μονάδα του χρόνου ενώ παράλληλα, ο ρυθμός είναι ανεξάρτητος της συγκέντρωσης του φαρμάκου (*Σχήμα 21*). Και αυτό διότι τα συστήματα που χαρακτηρίζονται από κινητική μηδενικής τάξης έχουν τη δυνατότητα να υπερπηδήσουν τα προβλήματα που παρουσιάζουν η άμεση απελευθέρωση (που παρουσιάζουν τα συμβατικά συστήματα χορήγησης και χαρακτηρίζονται από ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου [41]) και η κινητική πρώτης τάξης (ο ρυθμός απελευθέρωσης του φαρμάκου είναι ανάλογος της συγκέντρωσης και είναι συνάρτηση της ποσότητας του εναπομείναντος φαρμάκου στη δοσολογική μορφή). Συγκεκριμένα, όσον αφορά την άμεση απελευθέρωση (immediate release), απαιτεί συχνή χορήγηση λόγω μικρού θεραπευτικού παραθύρου, καθώς επίσης δύναται να προκαλέσει παρενέργειες, που συνεπάγονται νοσηρότητα ή/και θνησιμότητα του ασθενή. Από την άλλη, η απελευθέρωση με κινητική πρώτης τάξης (first-order release) έχει βελτιώσει τη φαρμακοκινητική, ωστόσο δεν προτιμάται για φάρμακα με σύντομο βιολογικό χρόνο ημιζωής ή με μικρά θεραπευτικά παράθυρα [42]. Συνεπώς, η απελευθέρωση με κινητική μηδενικής τάξης συμβάλλει στη σταθερή διατήρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου εντός του θεραπευτικού παραθύρου για εκτεταμένο χρονικό διάστημα, και επιπλέον η συνολική δόση στο



Σχήμα 21. *Διάγραμμα προφίλ απελευθέρωσης: άμεσης (instant), μηδενικής τάξης (zero-order), πρώτης τάξης (first-order) [43].*

σώμα είναι μειωμένη σε σύγκριση με την άμεση και πρώτης τάξης απελευθέρωση, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο χρόνιας τοξικότητας [40]. Ακολούθως (*Πίνακας 7*) παρουσιάζονται τόσο τα πλεονεκτήματα όσο και τα μειονεκτήματα του συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων.

Πίνακας 7. *Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Συστήματος Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων.*

Πλεονεκτήματα	**Μειονεκτήματα**
Ελεγχόμενη ή καθορισμένη απελευθέρωση φαρμάκου.	Πιθανή τοξικότητα των χρησιμοποιούμενων υλικών.
Ειδικότητα στόχου.	Απόρριψη δόσεων.
Μεγάλη παραμονή του φαρμάκου.	Επεμβατική διαδικασία για την εμφύτευση ή την αφαίρεση του συστήματος.
Προστασία από μεταβολισμό από ένζυμα/χημικά.	Η πρόσληψη από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (Reticuloendothelial System, RES) μειώνει την αποτελεσματικότητα.
Βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα.	Χαμηλή in vivo - in vitro συσχέτιση (In vitro - in vivo correlation, IVIVC).
Χαμηλή συχνότητα χορήγησης.	Περιορισμένα πρότυπα.
Καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.	Υψηλότερο κόστος παραγωγής.

2.7.3. Σχεδιασμός Συστήματος Ελεγχόμενης Χορήγησης Φαρμάκων

Για το σχεδιασμό ενός συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το αν είναι συναφή με το συνολικό σκεύασμα ή με το φάρμακο. Κατά την πρώτη κατηγορία, οι σημαντικές παράμετροι είναι οι ιδιότητες του βιοϋλικού, ο τρόπος χορήγησης, η φαρμακοκινητική και η ενίσχυση της σταθερότητας. Από την άλλη όσον αφορά το φάρμακο, θα δοθεί βάση στην αποτελεσματικότητα της σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες που υπάρχουν στο πλάσμα του αίματος, καθώς και την ικανότητα του φαρμάκου να διαπερνά βιολογικούς φραγμούς.

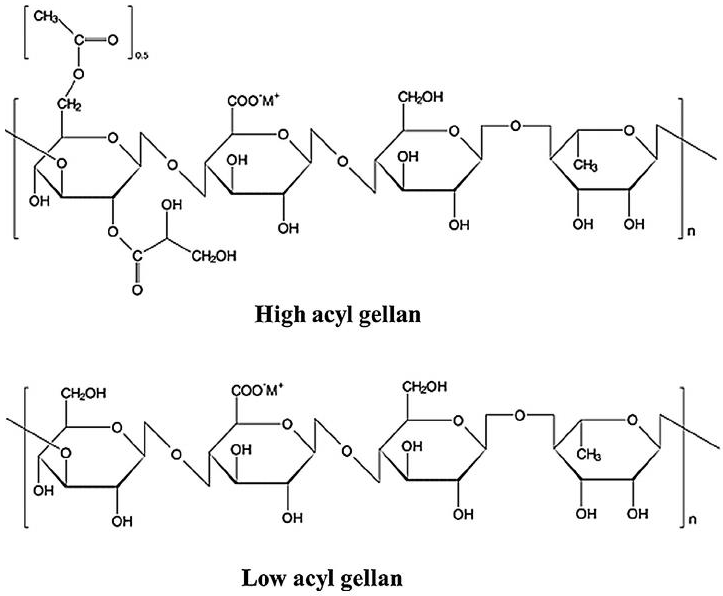
Γενικά, το ενδιαφέρον των ερευνητών για την ανάπτυξη ενός συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων εστιάζεται στη μείωση της δόσης και της συχνότητας χορήγησης, καθώς έτσι επιτυγχάνεται η συμμόρφωση των ασθενών και η μείωση των ανεπιθύμητες ενεργειών και της τοξικότητας του φαρμάκου. Ο ρυθμός διαθεσιμότητας του φαρμάκου στον οργανισμό διατηρείται από τη φυσιολογία της απορρόφησης στο σύστημα άμεσης απελευθέρωσης του φαρμάκου ενώ, στην περίπτωση της ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκου, ο ρυθμός χορήγησης εξαρτάται από τη δοσολογία του φαρμάκου. Κύριος σκοπός της ελεγχόμενης χορήγησης είναι η ελαχιστοποίηση της συχνότητας της χορήγησης του φαρμάκου. Για να επιτευχθεί η απαιτούμενη θεραπευτική συγκέντρωση του φαρμάκου και να διατηρηθεί η συγκέντρωσή του για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ο παράγοντας χορήγησης αποτελείται από δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος, το φάρμακο θα πρέπει να περιέχει τη δόση φόρτισης (loading dose) και το δεύτερο μέρος τη δόση συντήρησης (maintenance dose). Η επιθυμητή ανταπόκριση επιτυγχάνεται σε συνδυασμό δύο παραγόντων: **(α)** με τη δόση φόρτισης, η οποία αφορά την αρχική «εκρηκτική» απελευθέρωση (burst release) της δόσης που προκαλεί ραγδαία έναρξη της φαρμακολογικής επίδρασης, και **(β)** με την απελευθέρωση της δόσης συντήρησης του φαρμάκου, η οποία χορηγείται με αργό και σταθερό ρυθμό, ακολουθώντας κινητική μηδενικής τάξης, για τη διατήρηση της φαρμακολογικής επίδρασης του φαρμάκου. Ο ρυθμός της δόσης συντήρησης με το οποίο ένα συγκεκριμένο φάρμακο χορηγείται θα πρέπει να είναι ίσος με τον ρυθμό εξόδου του φαρμάκου [40].

Τα βιοϋλικά στο σύστημα χορήγησης φαρμάκων συμβάλλουν στη διαμόρφωση της κινητικής των φαρμάκων. Ένα βιοϋλικό είναι μία ουσία που έχει κατασκευαστεί για να αλληλεπιδρά με βιολογικά συστήματα, είτε για θεραπευτικούς είτε για διαγνωστικούς λόγους. Η επιλογή των βιοϋλικών παίζει σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό ενός συστήματος χορήγησης με καθορισμένες φυσικοχημικές ιδιότητες και προφίλ απελευθέρωσης φαρμάκων. Διάφοροι τύποι βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται είναι τα πολυμερή, οι πολυσακχαρίτες, οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα πεπτίδια. Τα υλικά αυτά επιλέγονται ανάλογα με τον τύπο του σκευάσματος, την περιοχή και τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου και οφείλουν να είναι βιοσυμβατά, βιοαποικοδομήσιμα, μη τοξικά και κατά προτίμηση υδρόφιλα. Γενικότερα, προτιμώνται τα βιοαποκοδομήσιμα πολυμερή, εξαιτίας του γεγονότος ότι η αποικοδόμηση απομακρύνει το υλικό από τον οργανισμό και επομένως συμβάλλουν στην παρεμπόδιση της συσσώρευσης τοξικών υπολειμμάτων [40].

Υλικά με μεγάλο ενδιαφέρον στα συστήματα ελεγχόμενης χορήγησης αποτελούν οι υδρογέλες. Συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορους κλάδους της ιατρικής, όπως η καρδιολογία και η ογκολογία. Αποτελούνται από υψηλή περιεκτικότητα σε νερό, άνω του 70%, γεγονός που παρέχει φυσική ομοιότητα με τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, και κατά συνέπεια τους προσδίδει εξαιρετικές ιδιότητες, όπως βιοσυμβατότητα καθώς και την ικανότητα να ενθυλακώνουν με ευκολία υδρόφιλα φάρμακα. Επιπρόσθετα, επειδή σχηματίζονται υδατικά διαλύματα, επιτυγχάνεται ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετουσίωσης και συσσωμάτωσης των φαρμάκων κατά την έκθεση σε οργανικούς διαλύτες. Τέλος, το δίκτυο διασταυρούμενων πολυμερών παρέχει χαρακτηριστικά στερεού στις υδρογέλες κι επομένως τη δυνατότητα διάθεσης ενός ευρύ φάσματος μηχανικών ιδιοτήτων [44].

2.8. Gellan gum (Κόμμι τζέλαν)

Μία υδρογέλη που βρίσκεται στο επικέντρο της προσοχής, είναι το gellan gum (κόμμι τζέλαν). Είναι ένας φυσικός μακρομοριακός πολυσακχαρίτης και παράγεται μέσω αερόβιας ζύμωσης βακτηρίου Sphingomonas elodea, ή αλλιώς γνωστό ως Pseudomonas elodea, το οποίο απομονώνεται από τα νούφαρα, ακολουθούμενη από καθαρισμό με ισοπροπυλική αλκοόλη ή αιθανόλη, ξήρανση και άλεση. Διατίθεται σε δύο μορφές, την φυσική που ονομάζεται «ακετυλιωμένη gellan gum» (acylated gellan gum) και την αλκαλικά κατεργασμένη φυσική που καλείται «αποακετυλιωμένη gellan gum» (deacylated gellan gum). Η δεύτερη μορφή είναι δημοφιλέστερη και απαντάται στα τρόφιμα, στα καλλυντικά και στη φαρμακευτική βιομηχανία [45].



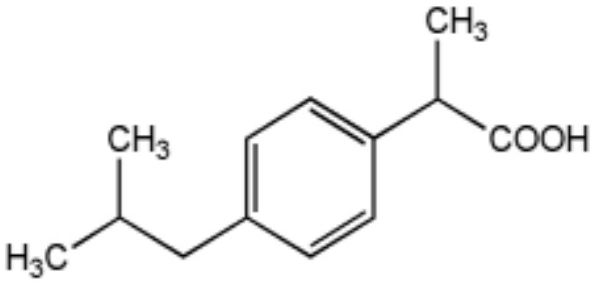
Σχήμα 22. *Χημικές δομές gellan gum: ακετυλιωμένη (πάνω), αποακετυλιωμένη (κάτω) [46].*

Η συγκεκριμένη υδρογέλη παρουσιάζει ένα εύρος πλεονεκτικών ιδιοτήτων, όπως η αφθονία της στη φύση, η απουσία τοξικότητας, καλή θερμική σταθερότητα και η ευκολία σχηματισμού πηκτωμάτων (δηλ. γελοποίηση – gelation). Επίσης, δεν απελευθερώνει τοξικά μονομερή κατά την αποικοδόμηση, αποτελώντας σημαντικό υλικό για βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως η σύνθεση δοσολογικών μορφών για διάφορους τρόπους χορήγησης (εκ του στόματος, οφθαλμική, ρινική, κ.λπ.).

Η γελοποίηση αποτελεί μία από τις σημαντικές ιδιότητες στη χορήγηση φαρμάκων. Συγκεκριμένα, συμβάλλει στη ρύθμιση της φόρτισης του φαρμάκου και της κινητικής απελευθέρωσης εξαιτίας ιδιοτήτων, όπως το πορώδες, η μηχανική σταθερότητα και η διόγκωση (swelling) και η απόκριση σε φυσικά ερεθίσματα. Τα πηκτώματα του gellan gum, ιδιαίτερα, επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, παραδείγματος χάρη από την περιεκτικότητα των ακυλομάδων, το είδος και τη συγκέντρωση των ιόντων, το pH και τη παρουσία υδρόφιλων συστατικών, γεγονός που συμβάλλει στα ρυθμιζόμενα χαρακτηριστικά που διαθέτουν. Τόσο η ακετυλιωμένη, όσο και η αποακετυλιωμένη μορφή είναι διαλυτές στο νερό, αλλά η πρώτη διαλύεται μόνο σε ζεστό νερό στους 85-95°C, ενώ η δεύτερη διαλύεται και σε κρύο νερό. Τέλος, ενώ το gellan gum δεν είναι ευαίσθητο στη μεταβολή του pH, φαίνεται ότι αυτό έχει επίδραση στην αντοχή του (με τη μείωση του pH, μειώνεται και η αντοχή του σχηματιζόμενου πηκτώματος) και στην θερμοκρασία και κινητική γελοποίησης του [45].

2.9. Ιβουπροφαίνη

Η ιβουπροφαίνη, ή αλλιώς 2-(4-ισοβουτυλοφαινυλ)προπανοϊκό οξύ, με μοριακό τύπο $C_{13}H_{18}O_2$, είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας, της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας, του πυρετού και ως αναλγητικό, ιδίως όταν πρόκειται για φλεγμονή [47].



Σχήμα 23. *Χημική δομή ιβουπροφαίνης [47].*

Η ιβουπροφαίνη είναι άχρωμη με χαρακτηριστική οσμή, και έχει κρυσταλλική στερεή μορφή. Το σημείο ζέσεως του είναι ίσο με 157°C, ενώ το σημείο τήξης του είναι 75-77°C. Επιπλέον, η διαλυτότητα σε νερό είναι 21mg/L στους 25°C [48]. Είναι ένα ασθενές όξινο φάρμακο, το οποίο δεν βρίσκεται σε ιονισμένη του κατάσταση στο στομάχι και είναι επιρρεπές σε καθίζηση πριν φτάσει στο δωδεκαδάκτυλο, όπου εκεί είναι πιο διαλυτή. Λόγω της φτωχής υδατικής διαλυτότητας του, ο ρυθμός διάλυσης των στερεών δοσολογικών μορφών είναι μειωμένος, προκαλώντας έτσι σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Οι σημαντικότερες είναι η γαστρίτιδα, η δυσπεψία, ο επιγάστριος πόνος, η καούρα, το πεπτικό έλκος, οι οποίες εξαρτώνται από την προσλαμβανόμενη δόση [49].

3. Πειραματικό Μέρος

3.1. Σχεδιασμός Διαδικασίας Τριδιάστατης (3D) Εκτύπωσης

3.1.1. Υπολογισμός Ογκομετρικής Παροχής

Για τον ορθό προγραμματισμό των πειραμάτων 3D εκτύπωσης του θερμοπλαστικού νήματος PVA, ερευνήθηκε το «παράθυρο» λειτουργίας της αντίστοιχης διάταξης (Prusa MK3S) ως προς τη συνέπεια της ονομαστικής με την πραγματική ογκομετρική παροχή του υλικού. Η ογκομετρική παροχή Q (mm^3/s) στο πλαίσιο της 3D εκτύπωσης με την τεχνική FFF, αναφέρεται στον όγκο του θερμοπλαστικού υλικού που εξέρχεται από το σύστημα τροφοδοσίας στη μονάδα του χρόνου. Η ογκομετρική παροχή επηρεάζεται από δύο παραμέτρους:
Α) την παράμετρο E (mm) που ορίζει την ονομαστική απόσταση κίνησης του θερμοπλαστικού νήματος για να εισέλθει στην κεφαλή εκτύπωσης
Β) την παράμετρο F (mm/min) που ορίζει την ταχύτητα τροφοδοσίας.

$$Q = A_f * \left(\frac{F}{60}\right) \qquad (\text{Εξ. } 1)$$

όπου A_f η διατομή του FFF νήματος ίση με $2.40mm^2$, για νήμα διαμέτρου 1.75mm.
Στην περίπτωση της ελεύθερης εξώθησης καθ' ύψος (κάθετη κίνηση της κεφαλής κατά τον άξονα Z), η ταχύτητα τροφοδοσίας ισούται με

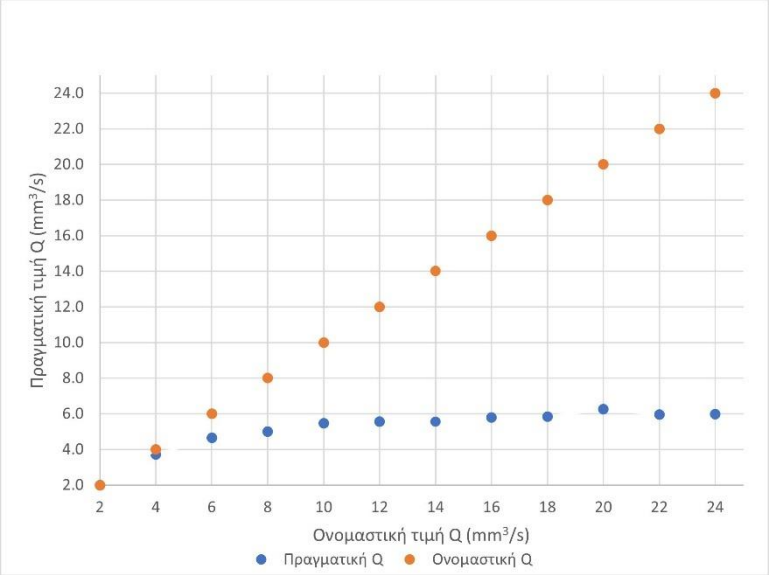
$$F = \frac{Z * Q * 60}{E * A_f} \qquad (\text{Εξ. } 2)$$

όπου Z η συνολική απόσταση κίνησης κατά τον Z (σε mm).
Για Z = 10mm και E = 200mm, προκύπτουν οι ακόλουθοι συνδυασμοί ονομαστικής ταχύτητας τροφοδοσίας – ογκομετρικής παροχής (στρογγυλοποίηση στο 2 δεκαδικό ψηφίο):

Πίνακας 8. *Συνδυαστικές τιμές ογκομετρικής παροχής (Q) και ταχύτητας τροφοδοσίας (F).*

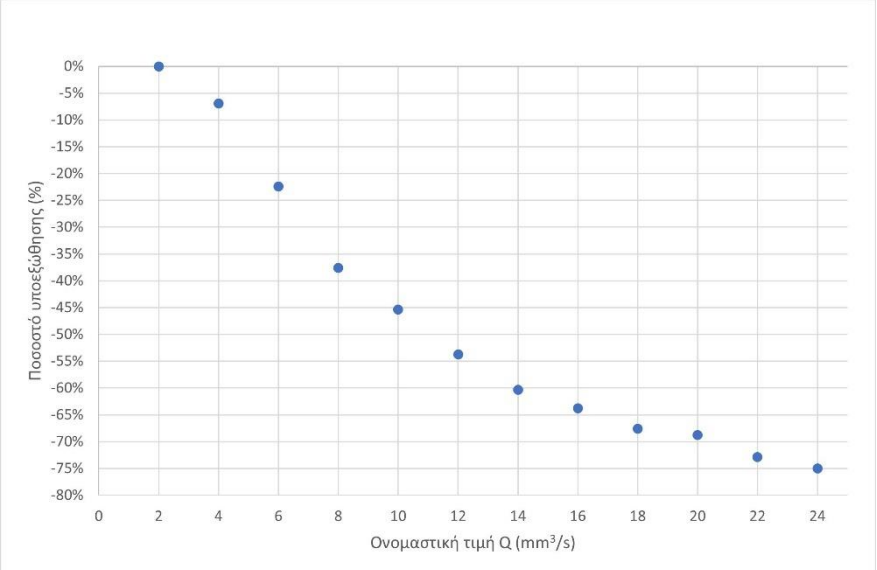
Q (mm^3/s)	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
F (mm/min)	2.49	4.99	7.48	9.98	12.47	14.97	17.46	19.96	22.45	24.95	27.44	29.93

Οι παραπάνω συνδυασμοί τιμών επιτρέπουν την εξώθηση σταθερού όγκου υλικού, ίσο με $V_f = A_f * E = 0.480\ cm^3$, που αντιστοιχεί σε ονομαστική τιμή μάζας υλικού ίση με 0.595g. Για τους υπολογισμούς θεωρείται κατά προσέγγιση ότι έχει επέλθει ομοιόμορφη τήξη στο υλικό και ότι η πυκνότητά του είναι σταθερή και ίση με την πυκνότητα του υλικού σε στερεά κατάσταση ($1.22g/cm^3$). Το συγκεκριμένο στάδιο της πειραματικής διαδικασίας στοχεύει στον καθορισμό του κατάλληλου εύρους της τιμής της ογκομετρικής παροχής για διαφορετικές ταχύτητες εξώθησης. Μετρούμενο μέγεθος είναι η μάζα του υλικού που εξωθείται, για προκαθορισμένη διάμετρο ακροφυσίου (0.4mm) και θερμοκρασία εκτύπωσης (220 ºC). Στο *Σχήμα 24*, παρουσιάζεται η σύγκριση της πραγματικής με τη θεωρητική τιμή της ογκομετρικής παροχής, και με βάση αυτή, τα μεγέθη αποκλίνουν σημαντικά από τιμή $Q = 6mm^3/s$ και ύστερα. Επιπλέον, η συγκεκριμένη τιμή φαίνεται να είναι και αυτή που επικρατεί για το υπόλοιπο των πειραμάτων.



Σχήμα 24. *Πραγματική έναντι ονομαστικής τιμής ογκομετρικής παροχής.*

Στο *Σχήμα 25* παρουσιάζεται το ποσοστό υποεξώθησης σε σχέση με την ονομαστική ογκομετρική παροχή. Φαίνεται πως η τιμή ονομαστικής ογκομετρικής παροχής Q = 4 mm^3/s οδηγεί σε σημαντικό ποσοστό υποεξώθησης της τάξης του 7%. Με βάση αυτή τη διαπίστωση, για τα επόμενα βήματα της μελέτης, θα πρέπει να οριστεί διάστημα τιμών ογκομετρικής παροχής με άνω όριο μικρότερο των 4 mm^3/s. Για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των επόμενων βημάτων, το εύρος αποδεχτών τιμών ογκομετρικής παροχής ορίστηκε Q[mm^3/s] = [0.1, 3].



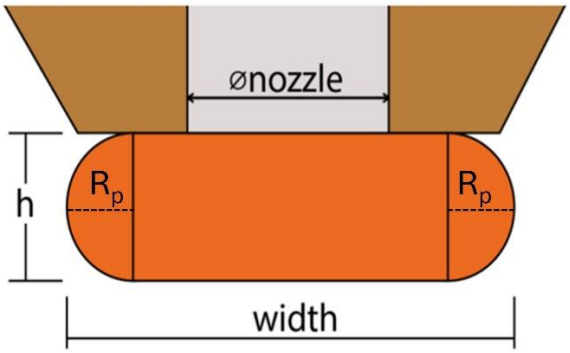
Σχήμα 15. *Ποσοστό υποεξώθησης έναντι ονομαστικής τιμής ογκομετρικής παροχής.*

3.1.2. Επιλογή Παραμέτρων 3D Εκτύπωσης

Η μελέτη της εκτυπωτικής συμπεριφοράς του PVA πραγματοποιείται με γνώμονα την επίδραση ορισμένων παραμέτρων εκτύπωσης, οι οποίοι είναι οι εξής: **α) το ύψος στρώσης (layer height)**, **β) το πλάτος ίνας (extrusion width)** και **γ) η ταχύτητα εκτύπωσης (printing speed)**. Για την εκάστοτε

παράμετρο επιλέγονται τρεις τιμές (δύο οριακές και μία ενδιάμεση), οπότε γίνεται μελέτη σε ένα σύστημα 3x3, δηλαδή τα διαφορετικά σετ παραμέτρων κι επομένως ο αριθμός των πειραμάτων είναι $3^3 = 27$.

Η επιλογή των τιμών των παραμέτρων του ύψους στρώσης και του πλάτους ίνας, οι οποίες είναι ανεξάρτητες μεταβλητές και ορίζονται αυθαίρετα, πραγματοποιείται μέσω βιβλιογραφικών δεδομένων της εταιρείας Prusa [50]. Συγκεκριμένα, έχοντας ως δεδομένο ότι το ακροφύσιο είναι διαμέτρου 0.4mm, **η τιμή του ύψους στρώσης κυμαίνεται μεταξύ του 20% και του 80% της τιμής της διαμέτρου του ακροφυσίου**. Σύμφωνα με αυτά τα ποσοστά, λοιπόν, η τιμή αυτής της παραμέτρου κυμαίνεται μεταξύ 0.08mm και 0.32mm. Ωστόσο, προτείνεται να μην επιλέγονται τιμές ύψους στρώσης μικρότερες από 0.10mm. Συνεπώς, οι τιμές που επιλέχθηκαν ήταν η εξής: 0.10mm, 0.15mm και 0.20mm. Όσον αφορά **το πλάτος ίνας, θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ του 60% και 180% της διαμέτρου** με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα [50]. Ειδικότερα για ακροφύσιο διαμέτρου 0.4mm, η τιμή του πλάτους ίνας κυμαίνεται μεταξύ του εύρους 0.24mm και 0.72mm. Έτσι, επιλέχθηκαν τρεις τιμές, οι οποίες είναι οι εξής: 0.24mm, 0.36mm και 0.48mm.



Σχήμα 26. *Σχηματική αναπαράσταση διαστάσεων πλάτους ίνας και ύψους στρώσης [50].*

Από την άλλη, **η ταχύτητα εκτύπωσης** συνδέεται με την ογκομετρική παροχή του PVA κατά τη διαδικασία της εξώθησης και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$u\ (mm/s)\ =\ Q\ (mm^3/s)\ /\ A_p\ (mm^2) \quad \text{(Εξ.3)}$$

όπου A_p: η διατομή της εναποτιθέμενης ίνας

Η διατομή της εναποτιθέμενης ίνας υπολογίζεται ως εξής:

$$A_p\ =\ Width\ *\ Height\ *\ \pi {R_p}^2 \quad \text{(Εξ.4)}$$

Κάνοντας την παραδοχή ότι $R_p\ =\ Height/2$, η Εξ.2 μετασχηματίζεται στην τελική της μορφή:

$$A_p = Width * Height + \pi(Height/2)^2 \quad \text{(Εξ.5)}$$

Με βάση τα παραπάνω, μπορούν να υπολογιστούν οι ταχύτητες εκτύπωσης λαμβάνοντας υπόψη και τις αποδεκτές τιμές ογκομετρικής παροχής. Ακολούθως στον *Πίνακα 9*, παρουσιάζονται οι συνδυασμοί πειραμάτων εντός των ορίων ογκομετρικής παροχής με γνώμονα τις τρεις διαφορετικές ταχύτητες εκτύπωσης.

Πίνακας 9. *Συνδυασμοί πειραμάτων εντός ορίων ογκομετρικής παροχής με γνώμονα τρεις διαφορετικές ταχύτητες.*

Κωδικός	Extrusion Width (mm)	Layer Height (mm)	Ap (mm^2)	Printing Speed (mm/s)	F (mm/min)	Q (mm^3/s)
TR02401	0.24	0.10	0.021854	20.00	1200	0.44
TR024015	0.24	0.15	0.031171	20.00	1200	0.62
TR02402	0.24	0.20	0.039416	20.00	1200	0.79
TR03601	0.36	0.10	0.033854	20.00	1200	0.68
TR036015	0.36	0.15	0.049171	20.00	1200	0.98
TR03602	0.36	0.20	0.063416	20.00	1200	1.27
TR04801	0.48	0.10	0.045854	20.00	1200	0.92
TR048015	0.48	0.15	0.067171	20.00	1200	1.34
TR04802	0.48	0.20	0.087416	20.00	1200	1.75
Κωδικός	**Extrusion Width (mm)**	**Layer Height (mm)**	**Ap (mm^2)**	**Printing Speed (mm/s)**	**F (mm/min)**	**Q (mm^3/s)**
TR02401	0.24	0.10	0.021854	25.00	1500	0.55
TR024015	0.24	0.15	0.031171	25.00	1500	0.78
TR02402	0.24	0.20	0.039416	25.00	1500	0.99
TR03601	0.36	0.10	0.033854	25.00	1500	0.85
TR036015	0.36	0.15	0.049171	25.00	1500	1.23
TR03602	0.36	0.20	0.063416	25.00	1500	1.59
TR04801	0.48	0.10	0.045854	25.00	1500	1.15
TR048015	0.48	0.15	0.067171	25.00	1500	1.68
TR04802	0.48	0.20	0.087416	25.00	1500	2.19
Κωδικός	**Extrusion Width (mm)**	**Layer Height (mm)**	**Ap (mm^2)**	**Printing Speed (mm/s)**	**F (mm/min)**	**Q (mm^3/s)**
TR02401	0.24	0.10	0.021854	30.00	1800	0.66
TR024015	0.24	0.15	0.031171	30.00	1800	0.94
TR02402	0.24	0.20	0.039416	30.00	1800	1.18
TR03601	0.36	0.15	0.049171	30.00	1800	1.48
TR036015	0.36	0.10	0.033854	30.00	1800	1.02
TR03602	0.36	0.20	0.063416	30.00	1800	1.90
TR04801	0.48	0.15	0.067171	30.00	1800	2.02
TR048015	0.48	0.10	0.045854	30.00	1800	1.38
TR04802	0.48	0.20	0.087416	30.00	1800	2.62

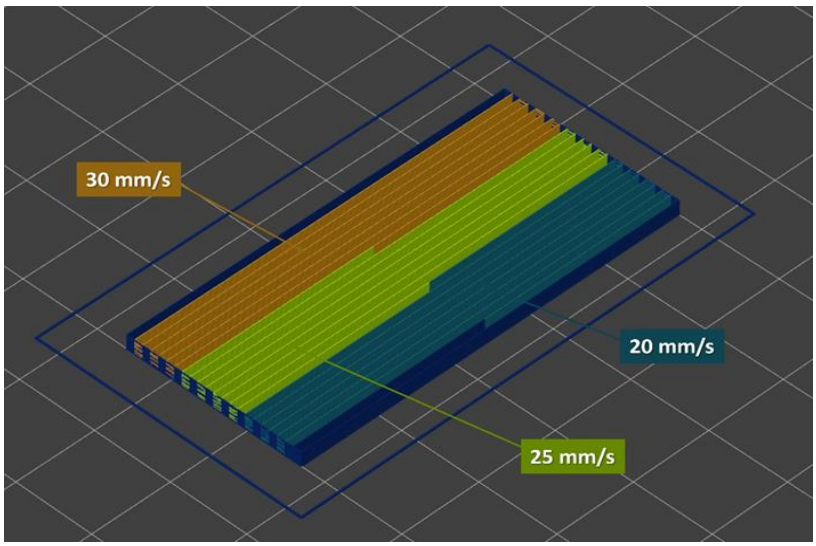
Με βάση την παραπάνω κατηγοριοποίηση, καταρτίζεται λεπτομερώς ο σχεδιασμός πειραμάτων που εσωκλείει τρεις ομάδες μελέτης εκτυπωτικής συμπεριφοράς, όπου οι τιμές πλάτους και ύψους ίνας εναλλάσσονται, ενώ η ταχύτητα εκτύπωσης παραμένει σταθερή, όπως φαίνονται στον *Πίνακα 9*. Περιλαμβάνει τις τιμές ογκομετρικής παροχής που αντιστοιχούν στις ταχύτητες εκτύπωσης εντός των αποδεκτών ορίων (όπως σημειώνονται με πράσινο χρώμα). Ο πειραματικός σχεδιασμός περιλαμβάνει τη διεξαγωγή 3*9=27 πειραμάτων 3D εκτύπωσης.

3.1.3. Σχεδίαση στο Full Control XYZ

Καθώς ο αριθμός των πειραμάτων που πρέπει να πραγματοποιηθούν είναι 27, είναι απαραίτητο να υλοποιηθεί ένας πειραματικός σχεδιασμός με το μικρότερο δυνατό αριθμό πειραμάτων τριδιάστατης εκτύπωσης έτσι, ώστε να εξοικονομηθεί χρόνος και κόστος (υλικού, χρήση μηχανήματος). Επομένως, με κατάλληλη τροποποίηση του G-code σχεδιάζονται 9 πειράματα. Εντός του κώδικα οριοθετούνται τρεις περιοχές ταχύτητας εκτύπωσης, ενώ οι τιμές του πλάτους και του ύψους παραμένουν σταθερές. Είναι απαραίτητο να υπογραμμιστεί ότι η ταχύτητα εκτύπωσης "μεταφράζεται" σε ρυθμό παροχής για τη χρήση του G-code. Τα πειράματα (TRials) φέρουν την ονομασία TRXXYY, που αντιστοιχούν στις διαφορετικές τιμές πάχους (XX) και ύψους ίνας (YY).

Πίνακας 10. *Παρουσίαση των πειραμάτων με τους συνδυασμούς τιμών παραμέτρων εκτύπωσης.*

Κωδικός	Extrusion Width (mm)	Layer Height (mm)	Printing Speed - Level 1 (mm/s)	Printing Speed - Level 2 (mm/s)	Printing Speed - Level 3 (mm/s)
TR02401	0.24	0.10	20	25	30
TR024015	0.24	0.15	20	25	30
TR02402	0.24	0.20	20	25	30
TR03601	0.36	0.10	20	25	30
TR036015	0.36	0.15	20	25	30
TR03602	0.36	0.20	20	25	30
TR04801	0.48	0.10	20	25	30
TR048015	0.48	0.15	20	25	30
TR04802	0.48	0.20	20	25	30



Σχήμα 27. *Παρατήρηση του g-κώδικα μέσω του προγράμματος Prusa Slicer G-code Viewer. Οι διαφορετικές περιοχές ταχύτητας αποτυπώνονται με χρωματική διαβάθμιση.*

3.1.4. Σχεδιασμός Πειραμάτων (Design of Experiments)

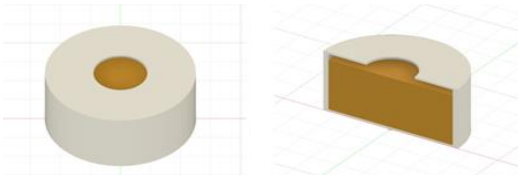
Το προηγούμενο βήμα επέτρεψε την περάτωση των 27 πειραμάτων που αρχικά προσδιορίστηκαν, εντός 9 εκτυπώσεων. Ωστόσο, ο αριθμός των πειραμάτων εξακολουθεί να είναι 27, μελετώνται δηλαδή, οι αντίστοιχοι συνδυασμοί παραμέτρων γνώμονα την επιρροή τους στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των 3D δομών. Ειδικότερα, επιλέχθηκαν να μελετηθούν δύο γεωμετρικά χαρακτηριστικά, **α) το πλάτος της ίνας**, και **β) το ύψος της στρώσης**. Για τον αποτελεσματικό σχεδιασμό των πειραμάτων και τη μελέτη των παραπάνω χαρακτηριστικών, επιλέχθηκε το λογισμικό Minitab. Για το σχεδιασμό των πειραμάτων ορίστηκαν ως παράγοντες (factors) οι τρεις παράμετροι, που φέρουν από τρεις τιμές ο καθένας, όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενώ ως αποκρίσεις (responses) η απόκλιση της ονομαστικής από την πειραματική τιμή του πλάτους της ίνας και του ύψους της στρώσης αντίστοιχα. Για την καταγραφή των πειραματικών μεγεθών, τα δείγματα εξετάστηκαν οπτικά με χρήση στερεοσκοπίου (Leica Stereoscope) και συλλέχθηκαν εννέα τιμές πάχους και πλάτους ίνας από κάθε περιοχή ταχύτητας (βλ. *Σχήμα 27*). Στη συνέχεια υπολογίστηκε η απόκλιση της πειραματικής από την ονομαστική τιμή (0.24, 0.36 και 0.48 mm για το πλάτος ίνας, και 0.10, 0.15 και 0.20 mm για το ύψος στρώσης), καθώς επίσης και η απόλυτη τιμή της απόκλισης αυτής. Τα δεδομένα της απόλυτης τιμής της απόκλισης από την ονομαστική τιμή και για τα δύο μεγέθη εισάγονται στο λογισμικό. **Σκοπός** είναι η στατιστική ανάλυση των παραμέτρων, δηλαδή η εύρεση της επίδρασης της κάθε παραμέτρου, αλλά και των συνδυασμών τους στη διαστατική ακρίβεια. Έτσι, η εξέταση των παραμέτρων ως προς την διαστατική ακρίβεια τους, συμβάλλει στην κατάστρωση ενός σχεδίου για το ποιες τιμές των παραμέτρων μπορούν να εξαλειφθούν από τα πειράματα που πραγματοποιούνται στη συνέχεια.

Πίνακας 10. *Συνολική αναπαράσταση των πειραμάτων και των τιμών τους που εξετάζονται στο λογισμικό MINITAB.*

Αριθμός Πειράματος	Extrusion Width (mm)	Layer Height (mm)	Printing Speed (mm/s)	ABS (E.W.) (mm)	ABS (L.H.) (mm)
1	0.24	0.10	20	0.0780	0.013
2	0.24	0.10	20	0.0880	0.010
3	0.24	0.10	20	0.1420	0.000
4	0.24	0.10	20	0.0560	0.011
5	0.24	0.10	20	0.0220	0.003
6	0.24	0.10	20	0.1780	0.006
7	0.24	0.10	20	0.0820	0.008
8	0.24	0.10	20	0.0560	0.004
9	0.24	0.10	20	0.2000	0.004
10	0.36	0.15	25	0.2400	0.002
11	0.36	0.15	25	0.0010	0.006
12	0.36	0.15	25	0.0020	0.008
13	0.36	0.15	25	0.0070	0.006
14	0.36	0.15	25	0.0030	0.004
15	0.36	0.15	25	0.0110	0.007
16	0.36	0.15	25	0.0040	0.013
17	0.36	0.15	25	0.0120	0.014
18	0.36	0.15	25	0.0060	0.010
19	0.48	0.20	30	0.0030	0.008
20	0.48	0.20	30	0.0010	0.010
21	0.48	0.20	30	0.0180	0.001
22	0.48	0.20	30	0.0070	0.008
23	0.48	0.20	30	0.0022	0.007
24	0.48	0.20	30	0.0022	0.010
25	0.48	0.20	30	0.0160	0.007
26	0.48	0.20	30	0.0060	0.004
27	0.48	0.20	30	0.0210	0.007

3.1.5. Σχεδιασμός δισκίων ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκου

Για το σχεδιασμό της γεωμετρίας του δισκίου χρησιμοποιείται λογισμικό CAD και συγκεκριμένα το Fusion 360 (Autodesk®, Educational License). Αρχικά, λαμβάνονται υπόψη τα εξής κριτήρια: **α) λειτουργικότητα συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης**, και **β) οι παράμετροι 3D εκτύπωσης συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης**. Αναφορικά με τη λειτουργικότητα του συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης, για την ενίσχυση της αποδοχής του δισκίου από τον εν δυνάμει ασθενή (patient conformity), επιλέγεται το σχήμα να είναι κυλινδρικό, καθώς είναι εύκολο ως προς την πρόσληψη από τον ασθενή, και συνεπώς ενισχύει την αποδοχή και τήρηση της αγωγής από αυτόν. Επιπλέον, για τον φορέα της ενεργής δραστικής ουσίας που θα ενσωματωθεί εντός του θερμοπλαστικού κελύφους, επιλέγεται ωφέλιμος όγκος 600μL (0.600mL). Για να διασφαλιστεί η συγκεκριμένη τιμή, καθώς και των δεδομένων και των μικρών διαφοροποιήσεων από πλευράς πιστότητας ψηφιακού και πραγματικού σχεδίου κατά τη διάρκεια της 3D εκτύπωσης**, ο ωφέλιμος όγκος ορίζεται στα 620μL** (0.620mL). Για την αποτελεσματική ενσωμάτωση του φορέα της δραστικής εντός των 3D εκτυπωμένων δισκίων επιλέγεται η έγχυση της υδρογέλης - φορέα εντός του ωφέλιμου όγκου μέσω σύριγγας. Εξαιτίας αυτού, απαιτείται κατάλληλη τροποποίηση του σχεδίου με οπή ίση της διαμέτρου του ακροφυσίου της σύριγγας (d = 4mm), ώστε να επιτευχθεί αποτελεσματικά η έγχυση.



Σχήμα 28. *Σχεδίαση μοντέλου χαπιού στο λογισμικό Fusion 360.*

Όσον αφορά τις παραμέτρους της 3D εκτύπωσης, μελετώνται και αξιολογούνται ως προς την διαστατική ακρίβεια τους μέσω του ορθογώνιου πλέγματος που σχεδιάστηκε με το Full Control XYZ. Συγκεκριμένα, το ύψος και το πλάτος ίνας, καθώς και η ταχύτητα εκτύπωσης αξιολογούνται ως προς το βαθμό και τη σημαντικότητα που επηρεάζουν την ιδιότητα ελεγχόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου μέσω του λογισμικού Minitab. Εξαιτίας της συνεισφοράς του ύψους και του πάχους ίνας στη διαμόρφωση των γεωμετρικών χαρακτηριστικών (μέγεθος) του συστήματος ελεγχόμενης χορήγησης, οι δύο αυτές παράμετροι επηρεάζουν την τελική διαμόρφωση του ωφέλιμου όγκου άρα και της ποσότητας του φορέα/δραστικής που μπορεί να ενσωματωθεί. Για τη μείωση των διαφοροποιήσεων του σχεδιασμού του δισκίου, επιλέγεται μία από τις δύο παραμέτρους ως κριτήριο διαμόρφωσης του ωφέλιμου όγκου. Ειδικότερα, το ύψος ίνας επηρεάζει άμεσα το τελικό ύψος του δισκίου (δηλ. το ύψος h του κυλίνδρου), ενώ το πλάτος ίνας επηρεάζει άμεσα την τελική ακτίνα αυτού (δηλ. η ακτίνα r του κυλίνδρου). **Με βάση τα παραπάνω, το ύψος του κυλίνδρου διατηρείται σταθερό και ίσο με 6mm , δεδομένου ότι αποτελεί ακέραιο πολλαπλάσιο των τριών τιμών του ύψους ίνας.** Η συγκεκριμένη διαπίστωση θεωρείται σημαντική ώστε τα εκάστοτε δισκία να κατασκευαστούν από ακέραιο αριθμό στρώσεων (layers) υλικού (60, 40 και 30 στρώσεις, αντίστοιχα).

Για τον υπολογισμό της ακτίνας του ωφέλιμου όγκου κυλίνδρου, χρησιμοποιήθηκε η σχέση του όγκου κυλίνδρου θεωρώντας ως όγκο V=0.620mL = 600mm^3 και ως ύψος h=6mm.

$$V = \pi * r^2 * h \rightarrow r^2 = (\pi * h)/V \rightarrow r^2 = (\pi * 6)/(600) \rightarrow r = 5.74mm$$

Επομένως, η ακτίνα r είναι ίση με 5.74mm. Ακολουθώντας την αντίστοιχη προσέγγιση με τον ορισμό της τιμής του όγκου, **η ακτίνα r ορίζεται στα 5.8mm** για την αντιμετώπιση τυχόν διαφοροποιήσεων κατά τη διαδικασία 3D εκτύπωσης. Στη συνέχεια το τελευταίο στάδιο του σχεδιασμού αφορά στον ορισμό του πάχους των περιβλημάτων του δισκίου. Τα τελευταία μπορούν να χωριστούν σε δύο διακριτές περιοχές, τα τοιχώματα και τις βάσεις του δισκίου. Όσον αφορά στα τοιχώματα, το πάχος

που επηρεάζεται από την εξωτερική ακτίνα και συνεπώς τις τιμές του πάχους ίνας και των αριθμών των περιμέτρων (δηλ. των τοιχωμάτων) που είναι επιθυμητό να περικλείουν τον ωφέλιμο όγκο (δηλ. το φάρμακο). Ορίζοντας δύο περιμέτρους, η εκάστοτε εξωτερική ακτίνα για κάθε τιμή του πάχους ίνας, υπολογίζεται ως εξής:

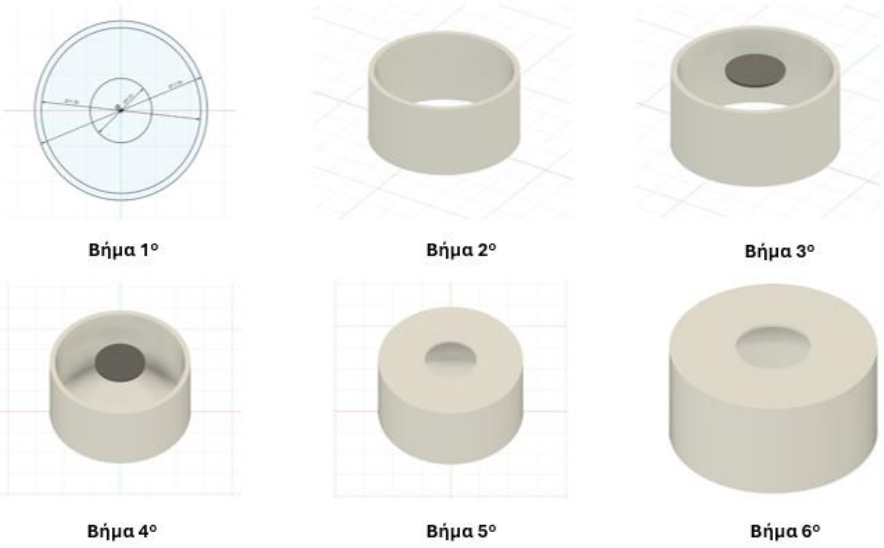
$$R_{ext} = r + number\ of\ perimeters * Extrusion\ Width \rightarrow$$
$$R_{ext} = 5.8 + 2 * 0.24 \rightarrow$$
$$R_{ext} = 6.04mm$$

Με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιούνται και οι υπολογισμοί για τις υπόλοιπες δύο τιμές πάχους ίνας. Συνεπώς, για πλάτος ίνας 0.24, 0.36 και 0.48, οι εξωτερικές ακτίνες είναι ίσες με 6.04, 6.16 και 6.28 αντίστοιχα. Όσον αφορά τις βάσεις του δισκίου, ακολουθώντας την ίδια τακτική με προηγουμένως, ορίζονται δύο τοιχώματα, και λαμβάνεται υπόψη το εκάστοτε ύψος ίνας, το πάχος των βάσεων και για κάθε τιμή του ύψους στρώσης, υπολογίζεται ως εξής:

$$Base\ thickness = number\ of\ perimeters * Layer\ Height = 2 * 0.10 = 0.20mm$$

Επομένως, το πάχος των βάσεων είναι ίσο με 0.20, 0.30 και 0.40mm αντίστοιχα. Εφόσον έχουν οριστεί και υπολογιστεί τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του δισκίου για την εκάστοτε περίπτωση ύψους και πάχους ίνας, σχεδιάζονται τα αντίστοιχα ψηφιακά μοντέλα μέσω του λογισμικού Fusion 360 (Autodesk®, Educational License). Για τον σχεδιασμό των ψηφιακών μοντέλων ακολουθούνται τα εξής βήματα:

(1) Σχεδίαση (sketch) εξωτερικής και εσωτερικής διαμέτρου και οπής βάσης
(2) Εξώθηση (extrude) τοιχώματος δισκίου κατά ύψος κυλίνδρου (6mm)
(3) Εξώθηση οπής βάσης ύψους 0.2mm
(4) Εξώθηση βάσης κυλίνδρου ύψους 0.2mm
(5) Εξώθηση 2ης βάσης κυλίνδρου ύψους 0.2mm και αφαίρεση οπής βάσης
(6) Οριστικοποίηση και εξαγωγή (export) CAD μοντέλου σε μορφή .stl



Σχήμα 29. *Σχηματική αναπαράσταση βημάτων σχεδίασης ψηφιακού μοντέλου.*

Το αρχείο μορφής .stl εισάγεται στο λογισμικό PrusaSlicer 2.8.0, ώστε να γίνει η διαδικασία του "τεμαχισμού" και η επιλογή των παραμέτρων εκτύπωσης.

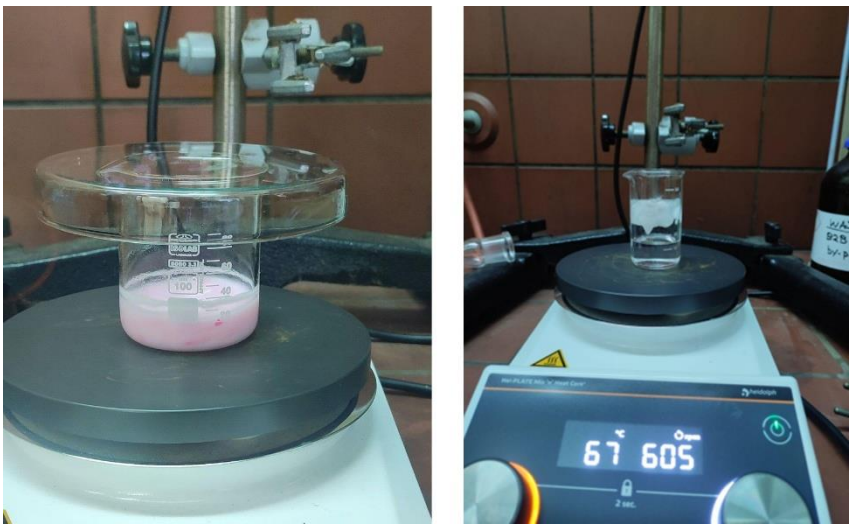
Πίνακας 11. *Τιμές παραμέτρων εκτύπωσης.*

Ταχύτητα εκτύπωσης (mm/s)	20	25	30
Πλάτος ίνας (mm)	0.24	0.36	0.48
Ύψος στρώσης (mm)	0.10	0.15	0.20
Θερμοκρασία ακροφυσίου (°C)		220	
Θερμοκρασία πλατφόρμας εκτύπωσης (°C)		60	
Ταχύτητα ανεμιστήρα		85%	

3.2. Σύνθεση φορέα υδρογέλης- δραστικής ουσίας

3.2.1. Στάδιο απομόνωσης της ιβουπροφαίνης

Για την απομόνωση της ιβουπροφαίνης (Ibuprofen, IBP) από χάπια εμπορίου (Brufen® 600mg/tab), πραγματοποιείται λειοτρίβηση μιας καρτέλας χαπιών 8 τεμαχίων σε γουδί. Στη συνέχεια, η κονιοποιημένη σκόνη, που περιέχει τόσο την επιθυμητή δραστική ουσία, όσο και διάφορα έκδοχα, τα οποία πρέπει να απομακρυνθούν, τοποθετείται σε μία σφαιρική φιάλη μαζί με τη διπλάσια ποσότητα διαλύτη εξανίου και το διάλυμα αυτό θερμαίνεται στους 64°C για τουλάχιστον 1h, υπό ανάδευση. Έπειτα, πραγματοποιείται διήθηση για την απομάκρυνση των εκδόχων. Ακολούθως, πραγματοποιείται εκ νέου θέρμανση του διηθήματος, έως ότου εξατμιστεί ο διαλύτης και παραλαμβάνεται, έπειτα, η ιβουπροφαίνη σε κρυσταλλική μορφή, η οποία λειοτριβείται σε ομοιόμορφη σκόνη και συλλέγεται σε γυάλινο μπουκαλάκι, το οποίο αποθηκεύεται σε μέρος που δεν εκτίθεται στο φως, λόγω της φωτοευαισθησίας της δραστικής ουσίας [51].



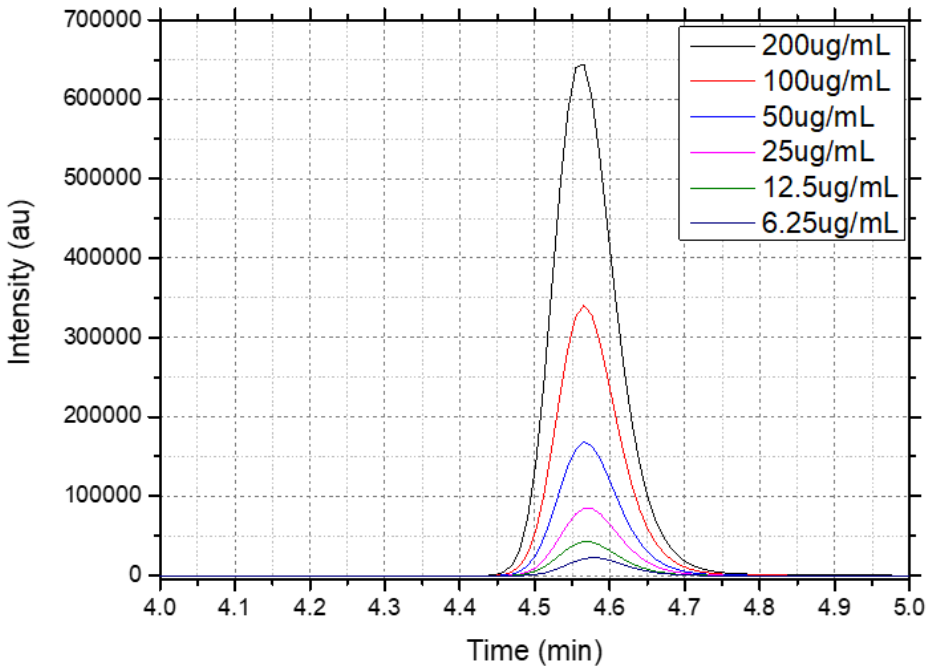
Σχήμα 30. *Στάδια θέρμανσης διαλύματος εξανίου -ιβουπροφαίνης (αριστέρα) και εξάτμισης διαλύτη εξανίου (δεξιά). Στα τοιχώματα του ποτηριού ζέσεως διακρίνονται λευκοί κρύσταλλοι ιβουπροφαίνης (δεξιά).*

3.2.2. Εύρεση καμπύλης βαθμονόμησης

Για την εύρεση της καμπύλης βαθμονόμησης (Calibration Curve) χρησιμοποιείται η μέθοδος της αραίωσης. Συγκεκριμένα, ετοιμάζεται πυκνό διάλυμα συγκέντρωσης 0.2mg/mL (20mg ιβουπροφαίνης σε 100mL Phosphate Buffered Saline, PBS) και στη συνέχεια πραγματοποιούνται πέντε αραιώσεις, σύμφωνα με το νόμο της αραίωσης $C_1V_1=C_2V_2$. Από το αρχικό διάλυμα πραγματοποιούνται αραιώσεις έως ότου επιτευχθούν συγκεντρώσεις 0.1mg/mL, 0.05mg/mL, 0.025mg/mL, 0.0125mg/mL, 0.00625mg/mL. Οι αραιώσεις που πραγματοποιήθηκαν είναι οι εξής:

- $0.2 * V_1 = 0.1 * 100 \rightarrow V_1 = 50mL$
- $0.1 * V_1 = 0.05 * 100 \rightarrow V_1 = 50mL$
- $0.1 * V_1 = 0.025 * 100 \rightarrow V_1 = 25mL$
- $0.025 * V_1 = 0.0125 * 50 \rightarrow V_1 = 25mL$
- $0.025 * V_1 = 0.00625 * 20 \rightarrow V_1 = 5mL$

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ανάλυση μέσω υγρής χρωματογραφίας υψηλής διαχωριστικότητας (HPLC) των διαλυμάτων με τις παραπάνω συγκεντρώσεις. Από αυτή την ανάλυση παραλαμβάνονται τα χρωματογραφήματα που παρουσιάζονται παρακάτω στο *Σχήμα 31*.



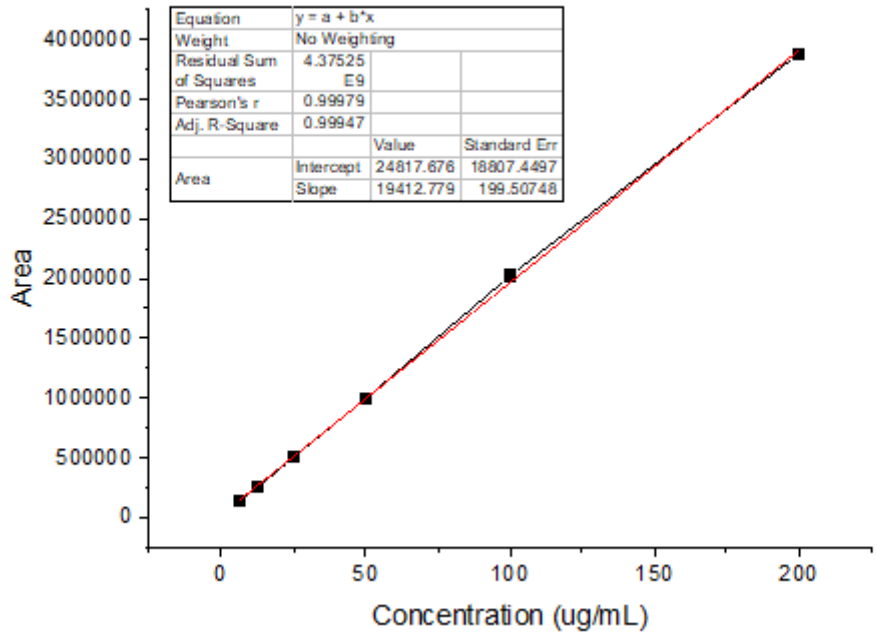
Σχήμα 31. *Χρωματογραφήματα διαφόρων συγκεντρώσεων.*

Παρατηρείται ότι σε όλα τα διαλύματα, τόσο και στο αρχικό πυκνό, όσο και στα υπόλοιπα αραιωμένα, η κορυφή εμφανίζεται περίπου στα 4.5min, ενώ η ένταση της κορυφής αυξάνεται όσο αυξάνεται και η συγκέντρωση του διαλύματος. Για την κατασκευή της καμπύλης βαθμονόμησης χρησιμοποιείται από κάθε μέτρηση μέσω HPLC, το εμβαδόν της κορυφής του χρωματογραφήματος για την εκάστοτε συγκέντρωση. Συγκεκριμένα, οι τιμές του εμβαδού που λαμβάνονται είναι οι εξής:

Πίνακας 12. *Τιμές συγκέντρωσης - εμβαδόν γραφήματος.*

Συγκέντρωση (μg/mL)	**Εμβαδόν**
200	3880485
100	2023509
50	995581
25	505181
12.5	253821
6.25	134111

Επομένως, από τις τιμές του *Πίνακα 12* προκύπτει η γραμμή που παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα (*Σχήμα 32*):



Σχήμα 32. *Καμπύλη Βαθμονόμησης.*

Σύμφωνα με την καμπύλη βαθμονόμησης που προκύπτει, παρατηρείται ότι η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης και του εμβαδού είναι γραμμική, και με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων λαμβάνεται η εξής εξίσωση ευθείας:

$$y = 19413 * x + 24818 \qquad (Εξ.6)$$

με συντελεστή προσαρμογής R^2=0.9998, γεγονός που υποδεικνύει τη σχεδόν τέλεια προσαρμογή των δεδομένων στο μοντέλο.

3.2.3. Συνθήκες υγρής χρωματογραφίας υψηλού διαχωρισμού

Για την ανάλυση των διαλυμάτων χρησιμοποιείται η μέθοδος της υγρής χρωματογραφίας υψηλής διαχωριστικότητας (High Performance Liquid Chromatography, HPLC). Η μέθοδος αυτή εκμεταλλεύεται τη διαφορετική μετατόπιση που έχουν τα συστατικά ενός δείγματος κατά μήκος μίας στήλης, η οποία περιέχει ένα υλικό με λεπτή κοκκομετρία, που αποτελεί τη στατική φάση, και με τη βοήθεια ενός διαλύτη που ρέει συνεχώς μέσα στη στήλη και αποτελεί τη λεγόμενη κινητή φάση [52]. Αυτή η μέθοδος έχει διάφορα πλεονεκτήματα, που την καθιστούν προτιμότερη από άλλες τεχνικές, όπως καλή επαναληψιμότητα (repeatability), και αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) μικρός χρόνος ανάλυσης, μικρός όγκος δείγματος και τέλος, χαμηλά όρια ευαισθησίας.

Στο πλαίσιο του πειράματος της παρούσας εργασίας, η κινητή φάση που χρησιμοποιείται είναι ένα διάλυμα που περιέχει 0.045M φωσφορικό οξύ, με το pH προσαρμοσμένο στο 4.0 ± 0.2, με τη βοήθεια ποσότητας τριαιθυλαμίνης, και ακετονιτρίλιο σε αναλογία 30:70 v/v, αντιστοίχως. Συγκεκριμένα, για την παραγωγή αυτής, προετοιμάζεται ρυθμιστικό διάλυμα 1000mL H_2O με 3mL ορθοφωσφορικού οξέος 0.045M, τα οποία αναδεύονται κι έπειτα μετράται το pH, η επιθυμητή τιμή του οποίου είναι το 4. Για να σταθεροποιηθεί το pH σε αυτή την τιμή, προστίθεται μικρή ποσότητα τριαιθυλαμίνης, περίπου 4-5mL. Στη συνέχεια, αναδεύονται 700mL ακετονιτριλίου και 300mL ρυθμιστικού διαλύματος κι αργότερα το διάλυμα αυτό φιλτράρεται υπό κενό. Τέλος, τοποθετείται σε συσκευή υπερήχων, για να απομακρυνθεί ο αέρας που βρίσκεται διαλυμένος μέσα στο διάλυμα [53].

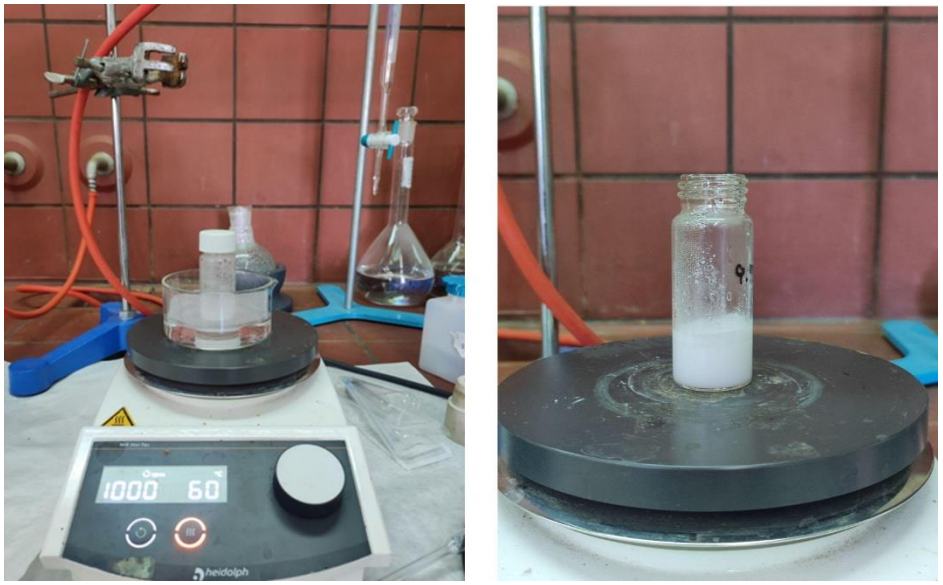
Πίνακας 13. *Συνθήκες υγρής χρωματογραφίας (HPLC).*

Ρυθμός εκροής (mL/min)	1.0
Όγκος ένεσης (μL)	20
Μήκος κύματος ανίχνευσης μέσω υπέρυθρου αισθητήρα (nm)	225
Θερμοκρασία στήλης (°C)	35
Συνολικός χρόνος ανάλυσης (min)	7

3.2.4. Δομή gellan gum και ιβουπροφαίνης

Αρχικά, πραγματοποιείται σύνθεση της υδρογέλης, η οποία παράγεται από gellan gum (GG). Συγκεκριμένα, ερευνάται η κατάλληλη περιεκτικότητα της υδρογέλης, η οποία θα προσδίδει τα επιθυμητά ρεολογικά χαρακτηριστικά. Για τη διαδικασία της σύνθεσης, επιλέγεται να μελετηθούν οι περιεκτικότητες βάρος κατ' όγκον 0.5%, 0.7% και 1%. Με την απλή μέθοδο των τριών για 5mL συνολικού όγκου H_2O, υπολογίζεται ότι απαιτούνται 0.025, 0.035 και 0.05g gellan gum, αντίστοιχα. Το νερό θερμαίνεται στους 85°C υπό ανάδευση και στη συνέχεια προστίθεται σιγά-σιγά η ζυγισμένη ποσότητα του gellan gum. Ακολούθως, αφήνεται να ψυχθεί μέχρι τους 60°C, η οποία επιλέγεται επειδή είναι μικρότερη του σημείου τήξης της ιβουπροφαίνης (75-78°C), ώστε να μην υποβαθμιστεί η δραστική ουσία κατά τη διαδικασία αυτή. Έπειτα, προστίθεται η ζυγισμένη ποσότητα ιβουπροφαίνης, επίσης με αργό ρυθμό, ενόσω η υδρογέλη είναι ακόμα σε υγρή μορφή, και θερμαίνεται υπό ανάδευση.

Ο στόχος του χαπιού είναι να περιέχει 50mg ιβουπροφαίνης. Σύμφωνα με το σχεδιασμό του φορέα, έχει οριστεί ως όγκος τα 0.6mL, επομένως τα 50mg αντιστοιχούν σε αυτόν τον όγκο. Υπολογίζεται με χρήση της απλής μεθόδου των τριών η ποσότητα της ιβουπροφαίνης στα 5mL της υδρογέλης, η οποία είναι ίση με 416.6mg. Για να διασφαλιστεί αυτή η ποσότητα, εξαιτίας λάθους κατά τη ζύγιση ή τυχόν απώλειες που μπορεί να προκύψουν, η ποσότητα της ιβουπροφαίνης που θα πρέπει να εισαχθεί στο χάπι ορίζεται ίση με 420mg.



Σχήμα 33. *Στάδιο παραγωγής υδρογέλης (αριστερά) και ενσωμάτωσης ιβουπροφαίνης (δεξιά).*

3.3. Μελέτες διαλυτοποίησης

3.3.1. Μελέτη διαλυτοποίησης υδρογέλης - δραστικής ουσίας (GG - IBP)

Εξετάζεται η διαλυτοποίηση του συστήματος υδρογέλης – δραστικής ουσίας για τις τρεις περιεκτικότητες που επιλέχθηκαν:

Περίπτωση 1: 1% w/v υδρογέλης. Μετά τη σύνθεση της υδρογέλης και την προσθήκη της ιβουπροφαίνης, από το μείγμα αυτό ζυγίζονται 0.604g, τα οποία προστίθενται σε διάλυμα 800mL PBS. Το διάλυμα PBS μαζί με τον φορέα θερμαίνεται στους 38°C υπό ανάδευση στα 300rpm, ώστε να διαλυτοποιηθεί πλήρως το gellan gum και να απελευθερωθεί η ιβουπροφαίνη. Για την προετοιμασία του υδατικού διαλύματος PBS, διαλύονται σε 800mL νερό 4 ταμπλέτες PBS. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, η κάθε μία ταμπλέτα αποδίδει 0.01M φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα (Phosphate Buffer), 0.0027M χλωριούχο κάλιο (Potassium Chloride), 0.137M χλωριούχο νάτριο (Sodium Chloride), και pH ίσο με 7.4 στους 25°C. Παράλληλα, προετοιμάζεται ένα δείγμα σύγκρισης (Assay) αντίστοιχης συγκέντρωσης με εκείνο που αναλύεται. Το δείγμα αυτό είναι αναγκαίο για τη σύγκριση και την αποτίμηση της κάθε δειγματοληψίας, καθώς και για την εκτίμηση της μέγιστης ποσότητας της ιβουπροφαίνης που έχει εγκλωβιστεί μέσα στο δίκτυο του πολυμερούς gellan gum. Συγκεκριμένα, για την παρασκευή του assay, 0.602g προστίθενται σε μία φιάλη που περιέχει 200mL υδατικού διαλύματος PBS και διαλυτοποιείται πλήρως στους υπερήχους. Στη συνέχεια, λαμβάνονται 5mL από το διάλυμα, το οποίο αναδεύεται σε υπερήχους για καλύτερη διασπορά και έπειτα γίνεται αραίωση στα 20mL.

Για τη μελέτη διαλυτοποίησης πραγματοποιήθηκαν δέκα δειγματοληψίες: 5, 10, 15, 20, 40, 60, 120, 180, 240 και 1380min. Κάθε δειγματοληψία τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο (vial) με τη χρήση σύριγγας και φίλτρου, ώστε να μην περάσει στο δείγμα που αναλύεται κάποιο κομμάτι του gellan gum. Έπειτα, τα δείγματα μεταφέρονται στο HPLC για ανάλυση.

Περίπτωση 2: 0.7% w/v υδρογέλης. Όπως και στην Περίπτωση 1, ζυγίζονται 0.608g φορέα και τοποθετούνται σε διάλυμα 800mL PBS. Επίσης, το διάλυμα PBS μαζί με τον φορέα θερμαίνεται στους 38°C υπό ανάδευση στα 300rpm. Ταυτόχρονα, παρασκευάζεται το assay με 0.605g gellan gum και ιβουπροφαίνης, τα οποία προστίθενται σε 200mL PBS. Από αυτό το διάλυμα λαμβάνεται δείγμα 5mL, το οποίο τοποθετείται στους υπερήχους για ανάδευση και τέλος, προστίθεται PBS μέχρι τα 20mL. Επίσης, και σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιούνται 10 δειγματοληψίες: 8, 10, 15, 20, 40, 60, 110, 180, 240 και 1330min.

Περίπτωση 3: 0.5% w/v υδρογέλης. Αντίστοιχα, και σε αυτή την περίπτωση, ζυγίζονται 0.620g φορέα και τοποθετούνται σε διάλυμα 800mL PBS. Επίσης, το διάλυμα PBS μαζί με τον φορέα θερμαίνεται στους 38°C υπό ανάδευση στα 300rpm. Ταυτόχρονα, ετοιμάζονται δύο συγκριτικά δείγματα (assay), με σκοπό να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα, με 0.612g και 0.640g gellan gum και ιβουπροφαίνης, τα οποία προστίθενται σε φιάλες που περιέχουν 200mL PBS. Από αυτό το διάλυμα λαμβάνεται δείγμα 5mL, το οποίο τοποθετείται στους υπερήχους για ανάδευση και τέλος, προστίθεται PBS μέχρι τα 20mL. Επιπλέον, σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιούνται 9 δειγματοληψίες: 5, 10, 15, 20, 40, 60, 120, 180, και 240min.

3.3.2 Μελέτη διαλυτοποίησης PVA με φορέα υδρογέλης - ιβουπροφαίνης (PVA - GG - IBP)

Μέσω ένεσης εισάγεται η υδρογέλη με την ιβουπροφαίνη μέσα στο 3D εκτυπωμένο κέλυφος από PVA. Ακολούθως, το χάπι ζυγίζεται και οι τιμές που λαμβάνονται για το εκάστοτε δείγμα που αναλύεται παρουσιάζεται στον *Πίνακα 14*. Στη συνέχεια, το χάπι προστίθεται σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 800mL PBS σε συνθήκες θερμοκρασίας T=37°C υπό ανάδευση στα 150rpm.

Σχήμα 34. *Διαλυτοποίηση χαπιού σε διάλυμα PBS σε σφαιρική φιάλη.*

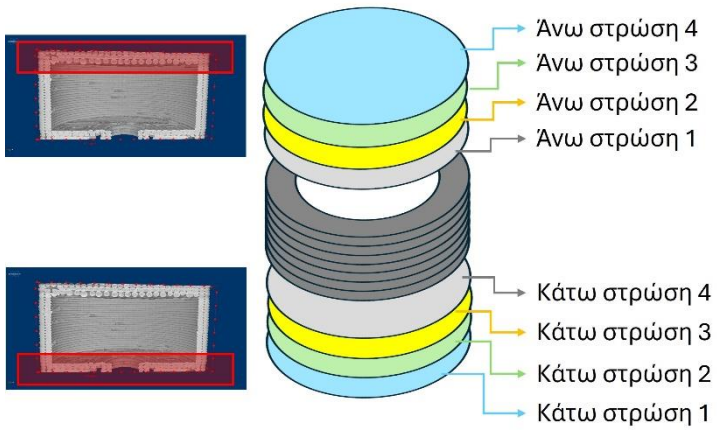
Πίνακας 14. *Τιμές μάζας δείγματος και συγκριτικού δείγματος για κάθε χάπι που μελετάται.*

Κωδικοί εκτυπωμένων δισκίων PVA	Μάζα δείγματος (g)	Μάζα συγκριτικού δείγματος (g)
TR04802020	0.357	0.357
TR03602020	0.398	0.409
TR04802030	0.354	0.355
TR03602030	0.423	0.422

Για τη μελέτη διαλυτοποίησης πραγματοποιήθηκαν για όλα τα δείγματα 13 δειγματοληψίες: 5, 10, 15, 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 και 360 min, ενώ εφόσον απαιτούνται περισσότερες κρίνεται κατόπιν αποτελέσματος της ανάλυσης. Κάθε δειγματοληψία τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο (vial) με τη χρήση σύριγγας και φίλτρου PTFE, ώστε να μην περάσει στο δείγμα που αναλύεται κάποιο κομμάτι του gellan gum ή του PVA. Έπειτα, τα δείγματα μεταφέρονται στο HPLC για ανάλυση.

3.4. Χαρακτηρισμός πορώδους δομής 3D εκτυπωμένων δισκίων

Για την καλύτερη κατανόηση της ιδιότητας απελευθέρωσης των 3D εκτυπωμένων δισκίων PVA (*Ενότητα 3.3*) πραγματοποιήθηκε μελέτη της πορώδους δομής μέσω υπολογιστικής μικρο-τομογραφίας ακτινών X (X-ray micro-computed tomography). Ο υπολογιστικός τομογράφος και μικροτομογράφος, αντίθετα με την απλή ακτινογραφία όπου διοχετεύει μία δέσμη ακτίνας-X διαμέσου του υπό εξέταση αντικειμένου, εκπέμπουν ταυτόχρονα διάφορες δέσμες ακτινών-X από διαφορετικές γωνίες του επιμήκη άξονα το δείγματος, έτσι ώστε να ακτινοβολείται ένα νοητό επίπεδο («φέτα») του υλικού. Οι δέσμες των ακτινών, μετά τη δίοδό τους διαμέσου του αντικειμένου, ανιχνεύονται και στη συνέχεια υπολογίζεται η έντασή του, δηλαδή ο βαθμός απορρόφησης τους. Με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, υπολογίζεται η σχετική πυκνότητα των υλικών που εξετάστηκαν. Κάθε μέτρηση που πραγματοποιείται είναι στην ουσία το αποτέλεσμα μιας διαδρομής κατά μήκος του αντικειμένου. Τα επεξεργασμένα δεδομένα εκτίθενται υπό τη μορφή δισδιάστατης (2D) εικόνας επί της οθόνης.



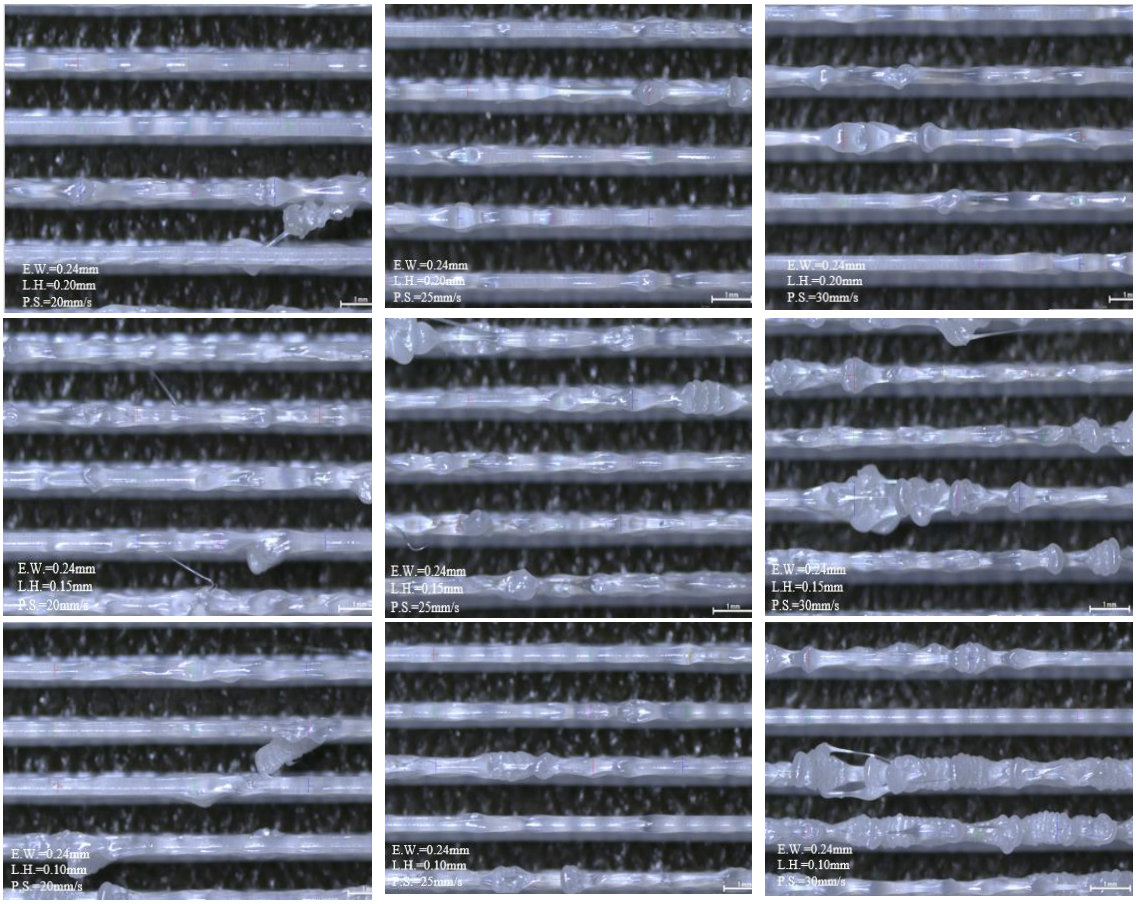
Σχήμα 35. *Αναπαράσταση "τεμαχισμού" 3D εκτυπωμένου δισκίου PVA μέσω υπολογιστικής μικρο-τομογραφίας ακτινών X.*

4. Επεξεργασία Αποτελεσμάτων

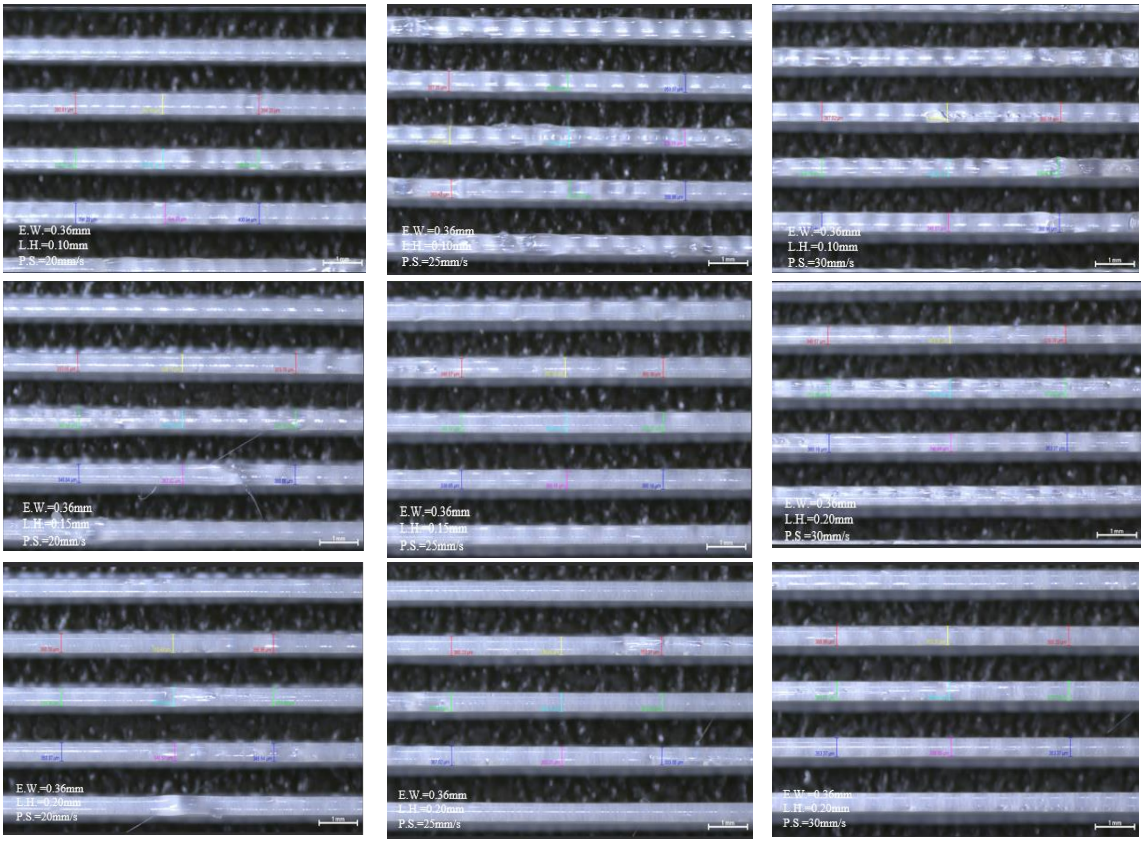
4.1. Οπτική Αξιολόγηση Γεωμετρικών Χαρακτηριστικών

Αρχικά, πραγματοποιείται μέτρηση με των πραγματικών διαστάσεων του πάχους ίνας και του ύψους στρώσης για τα διάφορα ορθογώνια δοκίμια με τη χρήση του Στερεοσκοπίου.

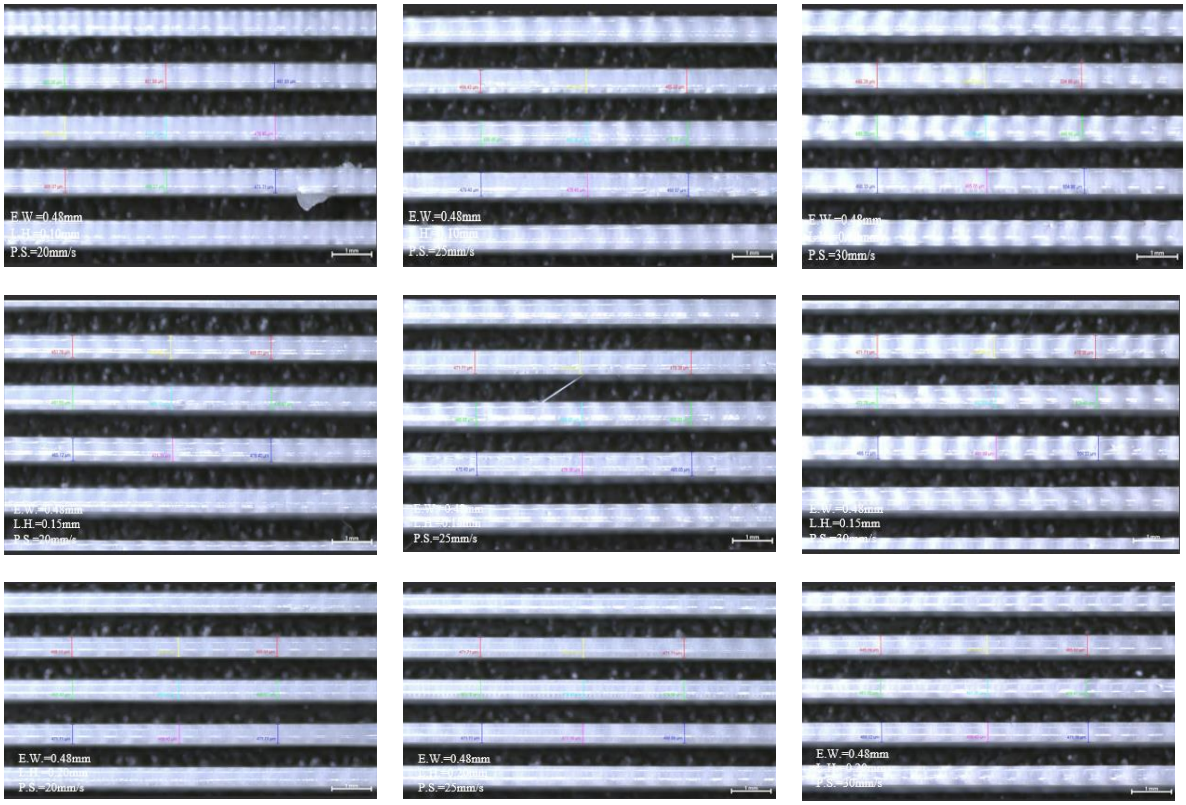
4.1.1. Οπτική αξιολόγηση πλάτους ίνας



Σχήμα 36. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με πλάτος ίνας 0.24mm.*



Σχήμα 37. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με πλάτος ίνας 0.36mm.*



Σχήμα 38. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με πλάτος ίνας 0.48mm.*

Παρατηρώντας τις εικόνες που λήφθηκαν από στερεοσκόπιο και αφορούν πλάτος ίνας 0.24mm (*Σχήμα 36*), φαίνεται ότι η εκτύπωση με αυτή την τιμή παραμέτρου παρουσιάζει ορισμένα ελαττώματα ως προς

την εξώθηση του υλικού. Ειδικότερα, σε περίπτωση σύγκρισης με τις εικόνες που αφορούν πλάτος ίνας 0.36 και 0.48mm (*Σχήμα 37* και *38*, αντιστοίχως) γίνεται ακόμα πιο ορατό ότι οι συγκεκριμένη παράμετρος παρουσιάζει ατέλειες ως προς την εκτύπωση.

Πίνακας 15. *Τιμές μετρήσεων πλάτους ίνας και υπολογισμών για την απόκλιση από την ονομαστική τιμή*

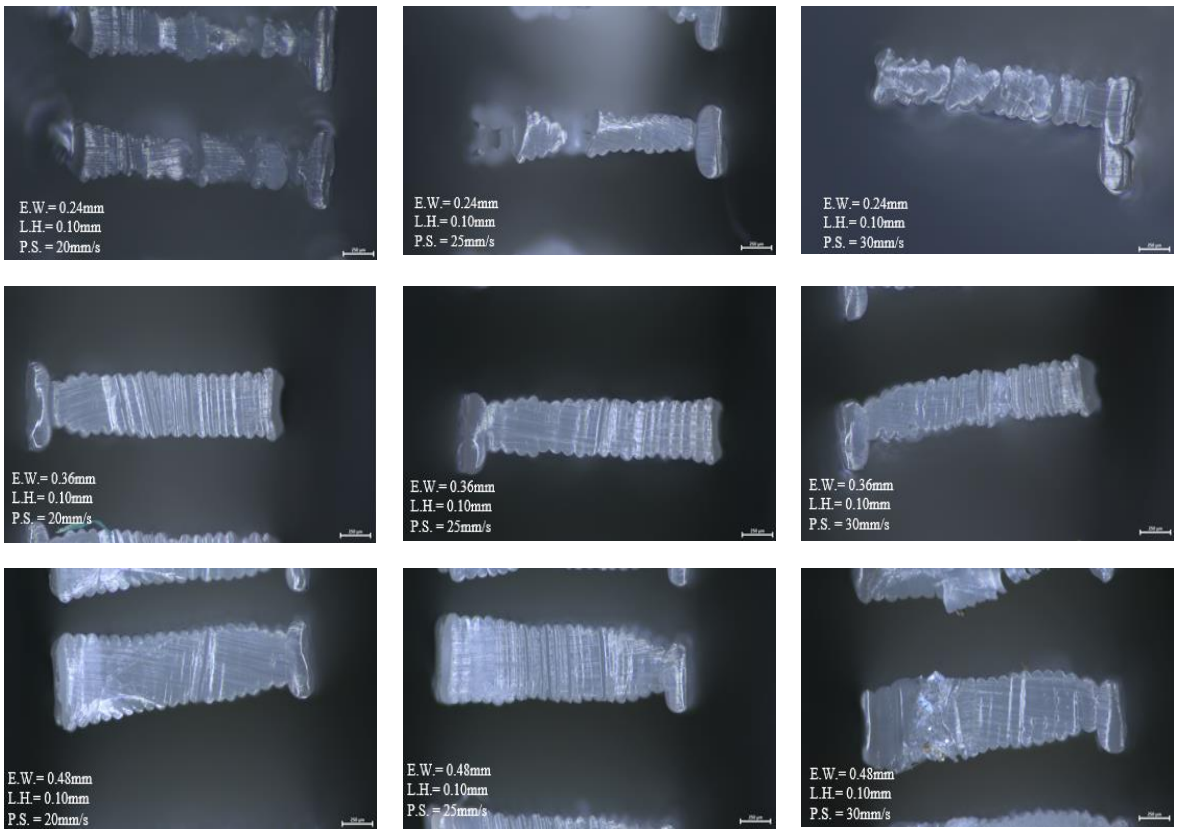
Κωδικοί εκτυπώσεων (Trials)	**Ονομαστικό πλάτος ίνας (mm)**	**Μέσο πειραματικό πλάτος ίνας (mm)**	**Απόκλιση από την ονομαστική τιμή**	**Απόλυτη απόκλιση από την ονομαστική τιμή**
TR024010 | 20mm/s	0.24	0.318	0.078	0.078
TR024010 | 25mm/s	0.24	0.328	0.088	0.088
TR024010 | 30mm/s	0.24	0.382	0.142	0.142
TR024015 | 20mm/s	0.24	0.296	0.056	0.056
TR024015 | 25mms	0.24	0.262	0.022	0.022
TR024015 | 30mms	0.24	0.418	0.178	0.178
TR024020 | 20mms	0.24	0.322	0.082	0.082
TR024020 | 25mms	0.24	0.296	0.056	0.056
TR024020 | 30mms	0.24	0.26	0.02	0.2
TR036010 | 20mms	0.36	0.384	0.024	0.024
TR036010 | 25mms	0.36	0.361	0.001	0.001
TR036010 | 30mms	0.36	0.358	-0.002	0.002
TR036015 | 20mms	0.36	0.353	-0.007	0.007
TR036015 | 25mms	0.36	0.357	-0.003	0.003
TR036015 | 30mms	0.36	0.349	-0.011	0.011
TR036020 | 20mms	0.36	0.356	-0.004	0.004
TR036020 | 25mms	0.36	0.348	-0.012	0.012
TR036020 | 30mms	0.36	0.354	-0.006	0.006
TR048010 | 20mms	0.48	0.477	-0.003	0.003
TR048010 | 25mms	0.48	0.481	0.001	0.001
TR048010 | 30mms	0.48	0.498	0.018	0.018
TR048015 | 20mms	0.48	0.473	-0.007	0.007
TR048015 | 25mms	0.48	0.4822	0.0022	0.0022
TR048015 | 30mms	0.48	0.4822	0.0022	0.0022
TR04802 | 20mms	0.48	0.464	-0.016	0.016

TR04802 | 25mms	0.48	0.474	-0.006	0.006
TR04802 | 30mms	0.48	0.459	-0.021	0.021

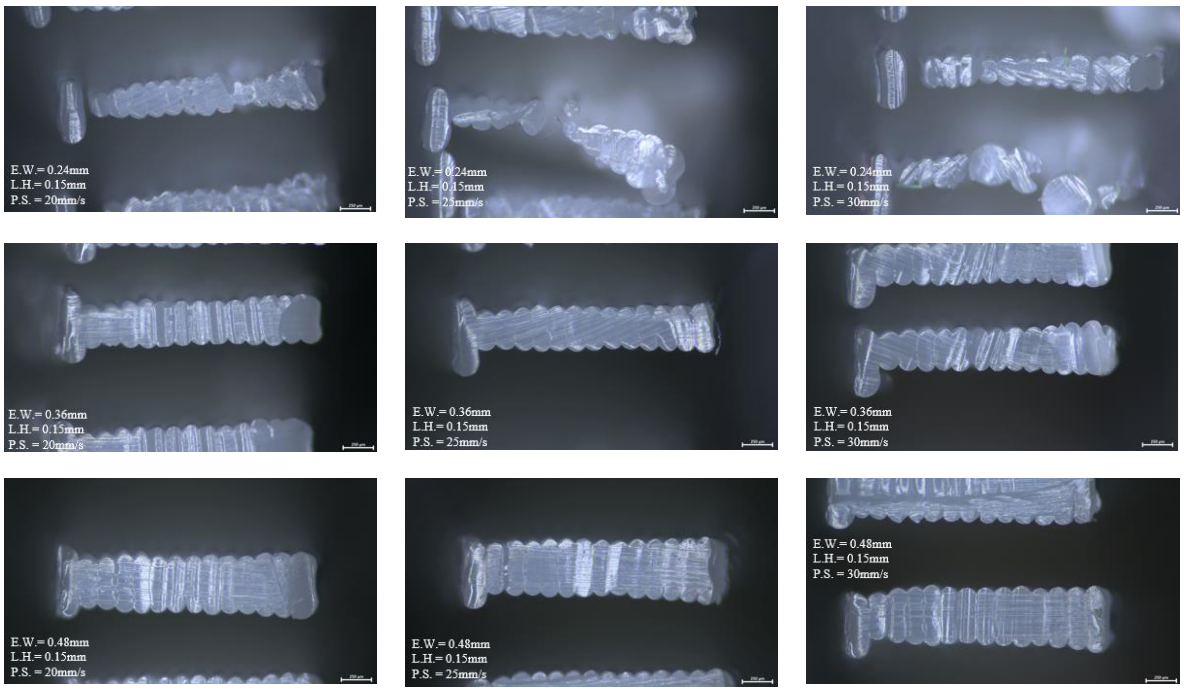
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων που παρουσιάζονται στον παραπάνω *Πίνακα 15*, παρατηρείται ότι **τα δείγματα που είχαν θεωρητικό πάχος στρώσης 0.24mm παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη απόκλιση από την ονομαστική τιμή τους, σε αντίθεση με τα αντίστοιχα των 0.36 και 0.48mm.** Συνεπώς, εξάγεται το συμπέρασμα ότι δείγματα με 0.24mm δεν χαρακτηρίζονται από επαρκή εκτυπωτική συμπεριφορά, καθώς κατά την εκτύπωση παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση από την ονομαστική τιμή, καθώς και οπτικά μεγαλύτερη υπερ./υπό εξώθηση (*Σχήμα 34*). Συμπεραίνοντας, τη λιγότερη διαστατική ακρίβεια παρουσιάζουν τα δείγματα με ονομαστικό πάχος ίνας 0.24mm, ενώ μεγαλύτερη διαστατική ακρίβεια τα 0.36 και 0.48mm.

4.1.2. Οπτική αξιολόγηση ύψους στρώσης

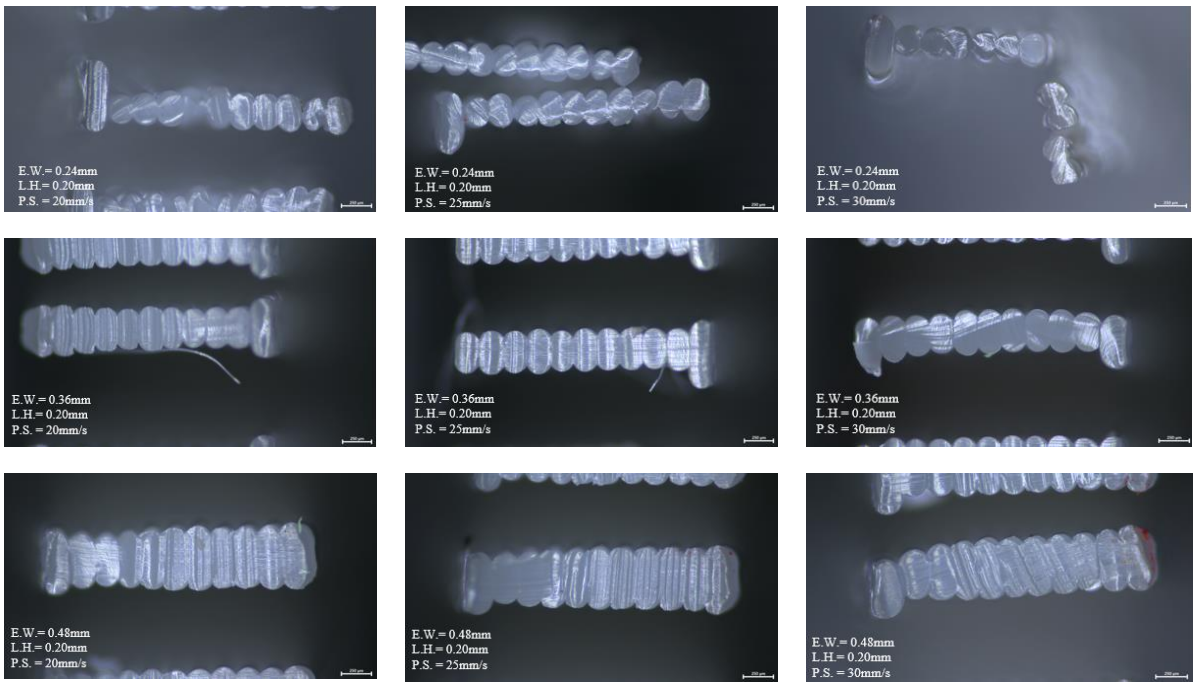
Παρομοίως πραγματοποιείται και η μελέτη της διαστατικής ακρίβειας ως προς την παράμετρο του ύψους στρώσης. Αρχικά, για να είναι δυνατή η μέτρηση, τα ίδια δείγματα, που χρησιμοποιούνται και για την μελέτη του πάχους ίνας, τεμαχίζονται στη μέση για να διακρίνεται η κάθε στρώση από το στερεοσκόπιο.



Σχήμα 39. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με ύψος στρώσης 0.10mm.*



Σχήμα 40. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με ύψος στρώσης 0.15mm.*



Σχήμα 41. *Εικόνες από το Στερεοσκόπιο για τα δείγματα με ύψος στρώσης 0.20mm.*

Όσον αφορά τις παραπάνω εικόνες του στερεοσκοπίου για τις μετρήσεις του ύψους στρώσης, παρατηρείται ότι όσα δείγματα είχαν τιμή 0.10mm (*Σχήμα 39*) οπτικά δεν φαίνεται να είναι καλή η εκτύπωση τους, ενώ επίσης και στα *Σχήματα 40* και *41* που αφορούν ύψος στρώσης με τιμή 0.15 και 0.20mm αντίστοιχα, παρατηρείται ότι η εκτύπωση δεν είναι ικανοποιητική για το συνδυασμό τους πάχος ίνας 0.24mm.

Πίνακας 16. *Τιμές μετρήσεων ύψους στρώσης και υπολογισμών για την απόκλιση από την ονομαστική τιμή*

Κωδικοί εκτυπώσεων (Trials)	Ονομαστικό ύψος στρώσης (mm)	Μέσο πειραματικό ύψος στρώσης (mm)	Απόκλιση από την ονομαστική τιμή	Απόλυτη απόκλιση από την ονομαστική τιμή
TR024010 | 20mm/s	0.10	0.087	-0.013	0.013
TR024010 | 25mm/s	0.10	0.090	-0.010	0.010
TR024010 | 30mm/s	0.10	0.100	0.000	0.000
TR024015 | 20mm/s	0.15	0.139	-0.011	0.011
TR024015 | 25mms	0.15	0.147	-0.003	0.003
TR024015 | 30mms	0.15	0.144	-0.006	0.006
TR024020 | 20mms	0.20	0.192	-0.008	0.008
TR024020 | 25mms	0.20	0.196	-0.004	0.004
TR024020 | 30mms	0.20	0.196	-0.004	0.004
TR036010 | 20mms	0.10	0.098	-0.002	0.002
TR036010 | 25mms	0.10	0.094	-0.006	0.006
TR036010 | 30mms	0.10	0.092	-0.008	0.008
TR036015 | 20mms	0.15	0.144	-0.006	0.006
TR036015 | 25mms	0.15	0.146	-0.004	0.004
TR036015 | 30mms	0.15	0.143	-0.007	0.007
TR036020 | 20mms	0.20	0.187	-0.013	0.013
TR036020 | 25mms	0.20	0.186	-0.014	0.014
TR036020 | 30mms	0.20	0.190	-0.010	0.010
TR048010 | 20mms	0.10	0.092	-0.008	0.008
TR048010 | 25mms	0.10	0.090	-0.010	0.010
TR048010 | 30mms	0.10	0.099	-0.001	0.001
TR048015 | 20mms	0.15	0.142	-0.008	0.008
TR048015 | 25mms	0.15	0.143	-0.007	0.007
TR048015 | 30mms	0.15	0.140	-0.010	0.010
TR04802 | 20mms	0.20	0.193	-0.007	0.007
TR04802 | 25mms	0.20	0.196	-0.004	0.004
TR04802 | 30mms	0.20	0.193	-0.007	0.007

4.2. Στατιστική ανάλυση με χρήση λογισμικού Minitab

Για τη στατιστική ανάλυση των παραμέτρων, ορίζεται ως επίπεδο εμπιστοσύνης το 85% και κατά συνέπεια το άνω όριο της τιμής σημαντικότητας (p-value) είναι το 0.15, με την οποία ελέγχεται εάν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα των παραμέτρων και των συνδυασμών τους που εξετάζονται. Επιπλέον, η ανάλυση που πραγματοποιείται είναι παλινδρόμηση της κάθε παραμέτρου ξεχωριστά (γραμμικό μοντέλο), καθώς και του συνδυασμού δύο παραγόντων (2-way interactions).

4.2.1. Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης για το πάχος ίνας

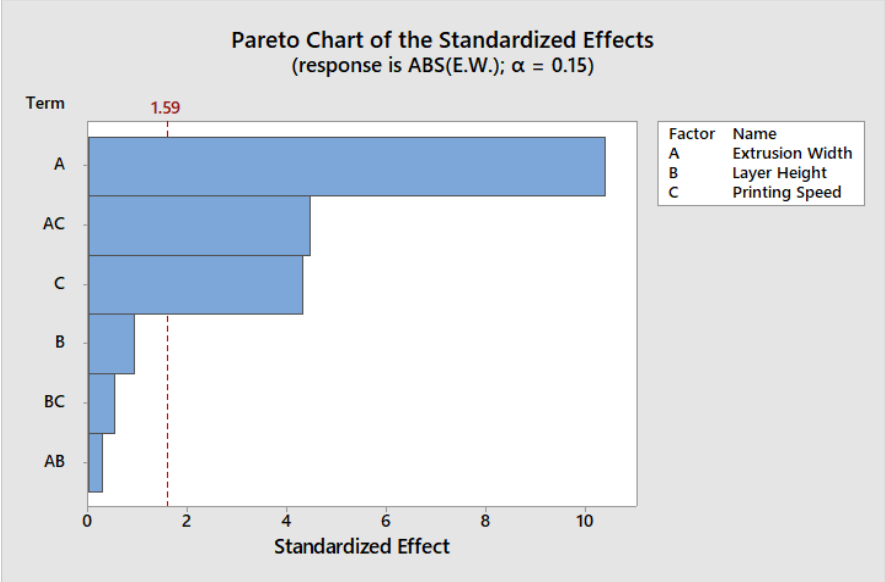
Κατά την Ανάλυση Διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) λαμβάνονται τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (*Πίνακας 17*):

Πίνακας 17. *Αποτελέσματα της ANOVA για το πλάτος ίνας.*

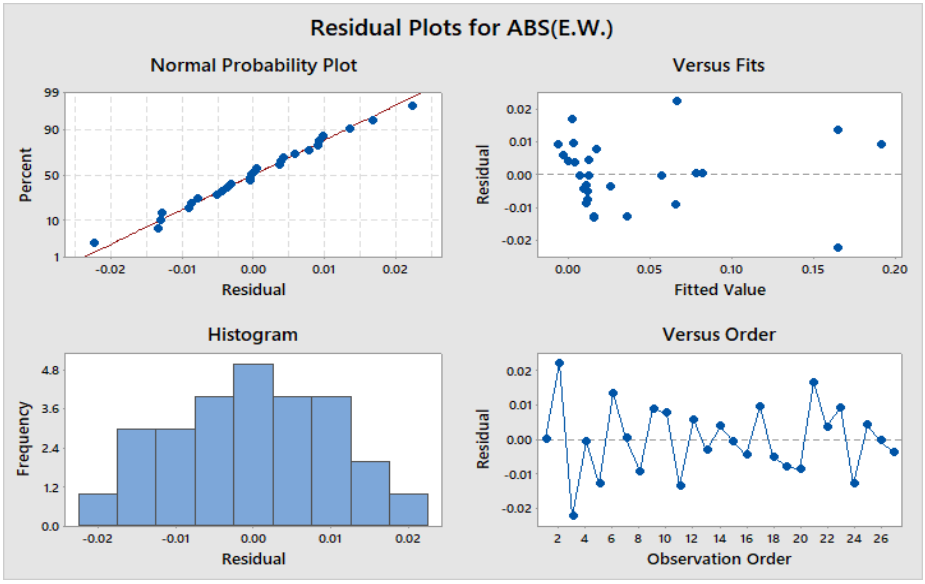
Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model	18	0.077850	0.004325	12.92	0.000
Linear	6	0.060905	0.010151	30.32	0.000
Extrusion Width	2	0.050884	0.025442	75.99	0.000
Layer Height	2	0.000739	0.000370	1.10	0.377
Printing Speed	2	0.009282	0.004641	13.86	0.003
2-Way Interactions	12	0.016945	0.001412	4.22	0.025
*Extrusion Width*Layer Height*	4	0.000588	0.000147	0.44	0.778
*Extrusion Width*Printing Speed*	4	0.015429	0.003857	11.52	0.002
*Layer Height*Printing Speed*	4	0.000928	0.000232	0.69	0.617
Error	8	0.002678	0.000335		
Total	26	0.080529			

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι τιμές που επιδρούν στην διαστατική ακρίβεια (όπως εκφράζεται από την απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του πάχους ίνας) είναι το πλάτος ίνας (Extrusion Width), η ταχύτητα εκτύπωσης (Printing Speed) και ο συνδυασμός πλάτους ίνας - ταχύτητας εκτύπωσης (Extrusion Width*Printing Speed). Ο λόγος για τον οποίο είναι στατιστικά σημαντικές αυτές οι παράμετροι είναι επειδή έχουν τιμή σημαντικότητας μικρότερη από 0.15, που έχει οριστεί ως το άνω όριο. Επιπλέον, η τιμή του συντελεστή προσδιορισμού (R^2) είναι ίση με 96.67%, γεγονός που υποδηλώνει σχεδόν τέλεια προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων.

Παρακάτω, παρουσιάζεται το διάγραμμα Pareto (*Σχήμα 42*), με τη βοήθεια του οποίου γίνεται οπτική παρατήρηση των παραμέτρων που είναι στατιστικά σημαντικές και επηρεάζουν το μοντέλο, καθώς και η σύγκριση με τις τιμές που δεν εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παράμετρος με την μεγαλύτερη επίδραση στη διαστατική ακρίβεια είναι το πλάτος της ίνας, καθώς έχει τη μεγαλύτερη επιρροή, και ακολουθούν ο συνδυασμός του πάχους της ίνας με την ταχύτητα εκτύπωσης και η ταχύτητα εκτύπωσης. Οι υπόλοιπες παράμετροι, δηλαδή το ύψος στρώσης και ο συνδυασμός των άλλων δύο παραμέτρων με αυτό, παρουσιάζουν μικρή επιρροή που δεν ξεπερνούν τη γραμμή αναφοράς (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) στο 1.59, όπως ορίζεται για το συγκεκριμένο επίπεδο γεγονός που υποδηλώνει τη μη στατιστική σημαντικότητα αυτών.

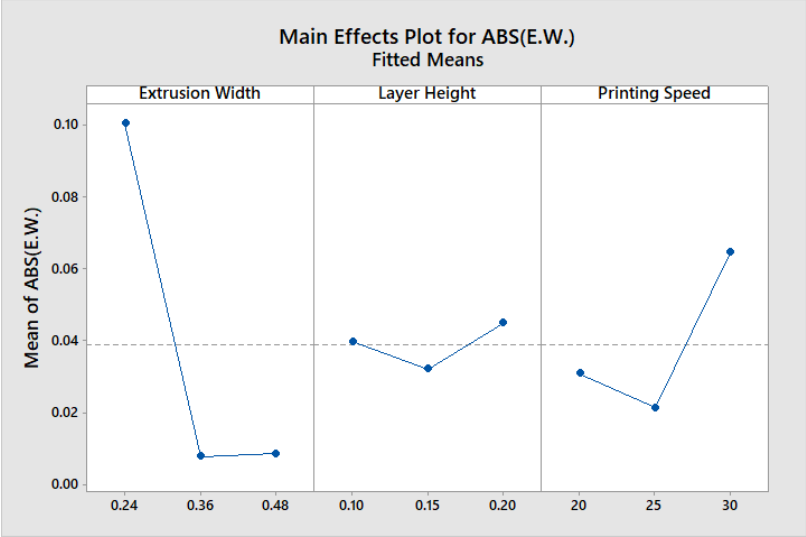


Σχήμα 42. *Διάγραμμα Pareto για την επίδραση στην απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του πάχους ίνας.*



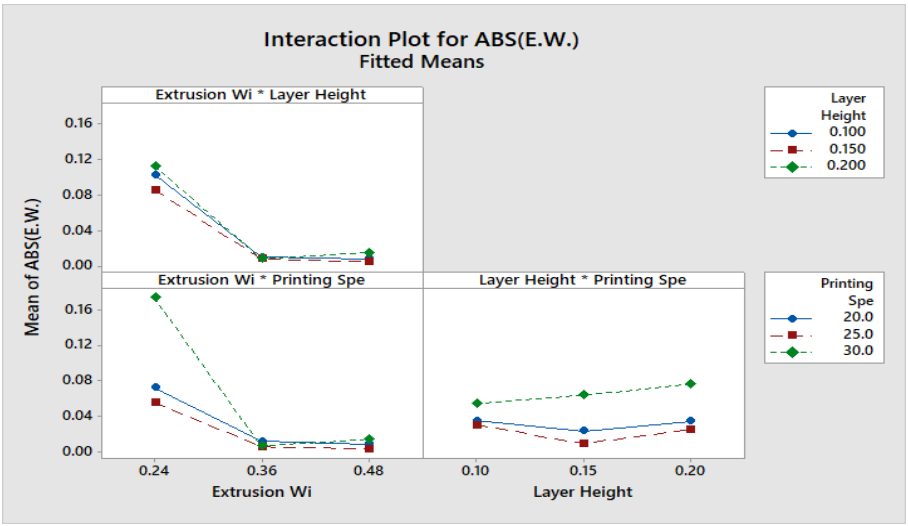
Σχήμα 43. *Διαγράμματα καταλοίπων: Κανονικής πιθανότητας (πάνω αριστερά), Έναντι προσαρμογών (πάνω δεξιά), Ιστόγραμμα (κάτω αριστερά), Έναντι τάξης (κάτω δεξιά).*

Τα διαγράμματα καταλοίπων (Residual Plots), που παρουσιάζονται στο *Σχήμα 43*, χρησιμοποιούνται για την εξέταση της καλής προσαρμογής της στην παλινδρόμηση και την ανάλυση διακύμανσης. Συγκεκριμένα, για τη παρούσα ανάλυση στο διάγραμμα κανονικής πιθανότητας (Normal Probability Plot) παρουσιάζεται ότι τα δεδομένα είναι αρκετά κοντά στην ευθεία γραμμή, ενώ υπάρχουν μικρές αποκλίσεις από αυτή, συμπεραίνοντας ότι σε γενικές γραμμές η κατανομή των καταλοίπων είναι κανονική. Επιπλέον, στο ιστόγραμμα (Histogram) παρατηρείται ότι οι τιμές είναι κατανεμημένες γύρω από το μηδέν με ελάχιστες αποκλίσεις, με την κατανομή να είναι σχεδόν συμμετρική. Από το διάγραμμα έναντι προσαρμογών (Versus Fits) συμπεραίνεται ότι τα δεδομένα είναι τυχαία κατανεμημένα, ενώ από το διάγραμμα έναντι τάξης (Versus Order), με το οποίο διερευνάται εάν είναι ανεξάρτητα τα δεδομένα μεταξύ τους, συμπεραίνεται ότι τα δεδομένα παρουσιάζουν ένα μικρό μοτίβο, γεγονός που υποδηλώνει μια συσχέτιση μεταξύ τους.



Σχήμα 44. *Διάγραμμα επίδρασης των τριών παραγόντων στην απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του πάχους ίνας.*

Στο παραπάνω διάγραμμα (*Σχήμα 44*) παρουσιάζονται οι τρεις παράμετροι και η επίδραση αυτών. Συγκεκριμένα, όποια καμπύλη έχει την μεγαλύτερη κλίση, ασκεί τη μεγαλύτερη επιρροή στη μεταβλητή απόκρισης. Έτσι, συμπεραίνεται ότι το πλάτος ίνας παρουσιάζει την μεγαλύτερη επίδραση, ακολουθούμενη από την ταχύτητα εκτύπωσης, ενώ το ύψος στρώσης έχει την μικρότερη.



Σχήμα 45. *Διάγραμμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων (2-way interactions) στην απόλυτη τιμή από την ονομαστική τιμή του πλάτους ίνας.*

Στο παραπάνω διάγραμμα (*Σχήμα 45*) παρατηρείται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των συνδυασμών των παραμέτρων πλάτους ίνας - ύψους στρώσης και πλάτους ίνας - ταχύτητας εκτύπωσης καθώς οι γραμμές τείνουν στο να τέμνουν. Μικρότερη επίδραση παρουσιάζει ο συνδυασμός ύψος στρώσης - ταχύτητα εκτύπωσης. Ειδικότερα, παρατηρείται ότι χρήση πάχους ίνας 0.24mm παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση για τις τιμές τους ύψους στρώσης ως προς τη διαστατική ακρίβεια, η οποία μειώνεται για 0.36 και 0.48mm, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ύψος στρώσης για μεγάλες τιμές πάχους ίνας, δεν έχει κάποια επίδραση. Για το διάγραμμα αλληλεπίδρασης πάχους ίνας και ταχύτητας εκτύπωσης παρατηρείται ότι η διαστατική ακρίβεια επηρεάζεται αρκετά κατά το συνδυασμό τιμής πάχους ίνας 0.24mm και υψηλότερης ταχύτητας εκτύπωσης (30mm/s), σε αντίθεση με τις τιμές 0.36

και 0.48mm, όπου η επίδραση της ταχύτητας είναι ελάχιστη. Τέλος, η μικρότερη απόλυτη τιμή της απόκλισης παρουσιάζεται για τιμές ύψους στρώσης 0.15 και 0.20 για ταχύτητα εκτύπωσης 25mm/s, γενικότερα όμως δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια αξιοσημείωτη επίδραση στη διαστατική ακρίβεια, όπως στις δύο προηγούμενες περιπτώσεις.

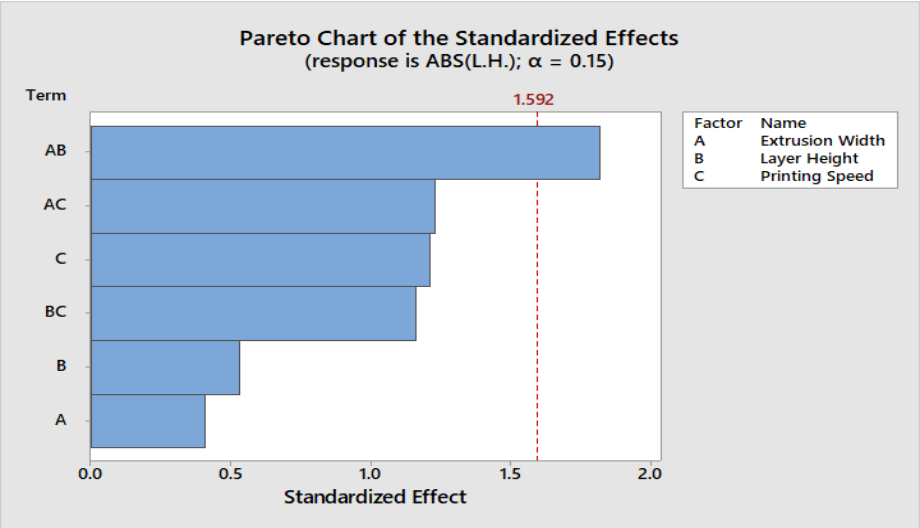
4.2.2. Αποτελέσματα Στατιστικής Ανάλυσης για το ύψος στρώσης

Αντίστοιχα, όπως και στην *Παράγραφο 4.2.1*, η στατιστική ανάλυση γίνεται μέσω της ανάλυσης διακύμανσης και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον *Πίνακα 18*.

Πίνακας 18. *Αποτελέσματα της ANOVA για το ύψος στρώσης.*

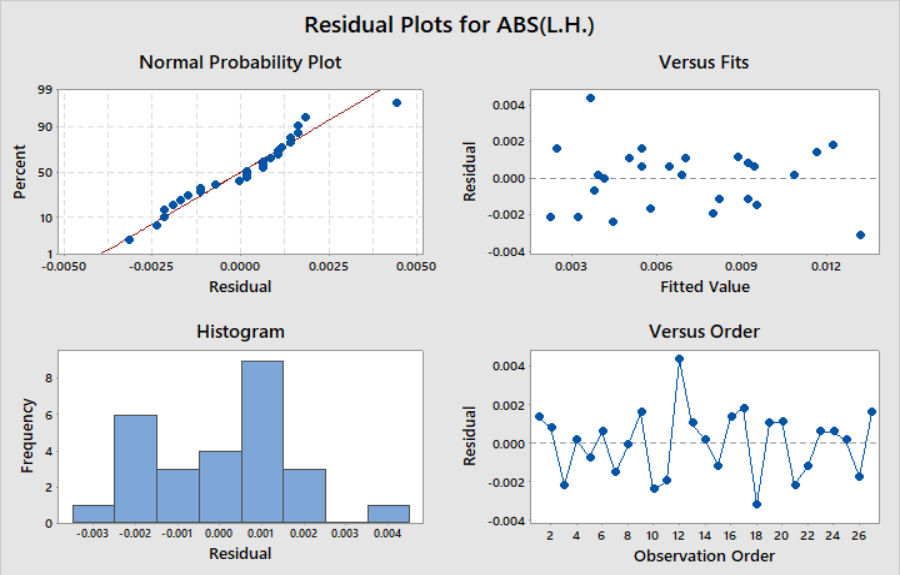
Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model	18	0.000267	0.000015	1.59	0.255
Linear	6	0.000047	0.000008	0.84	0.573
Extrusion Width	2	0.000007	0.000004	0.39	0.692
Layer Height	2	0.000010	0.000005	0.53	0.609
Printing Speed	2	0.000030	0.000015	1.60	0.260
2-Way Interactions	12	0.000220	0.000018	1.97	0.171
*Extrusion Width*Layer Height*	4	0.000101	0.000025	2.72	0.106
*Extrusion Width*Printing Speed*	4	0.000061	0.000015	1.65	0.253
*Layer Height*Printing Speed*	4	0.000057	0.000014	1.54	0.278
Error	8	0.000075	0.000009		
Total	26	0.000342			

Συμπεραίνεται ότι για την απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του ύψους στρώσης, η μόνη παράμετρος που επηρεάζει τη διαστατική ακρίβεια, δηλαδή είναι στατιστικά σημαντική, είναι ο συνδυασμός του πλάτους ίνας με το ύψος στρώσης, καθώς η τιμή της p-value είναι μικρότερη από 0.15 (p-value =0.106 < 0.15). Επιπλέον, η τιμή του συντελεστή προσδιορισμού (R^2) είναι ίση με 78.20%, γεγονός που υποδηλώνει μια καλή προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων στο μοντέλο. Στο διάγραμμα Pareto, που παρουσιάζεται παρακάτω (*Σχήμα 46*), φαίνεται ότι η μόνη μπάρα που ξεπερνά την γραμμή αναφοράς είναι εκείνη που αντιστοιχεί στο συνδυασμό πλάτους ίνας - ύψους στρώσης, κι επομένως οπτικά προκύπτει ότι η μοναδική παράμετρος που είναι στατιστικά σημαντική είναι αυτή.



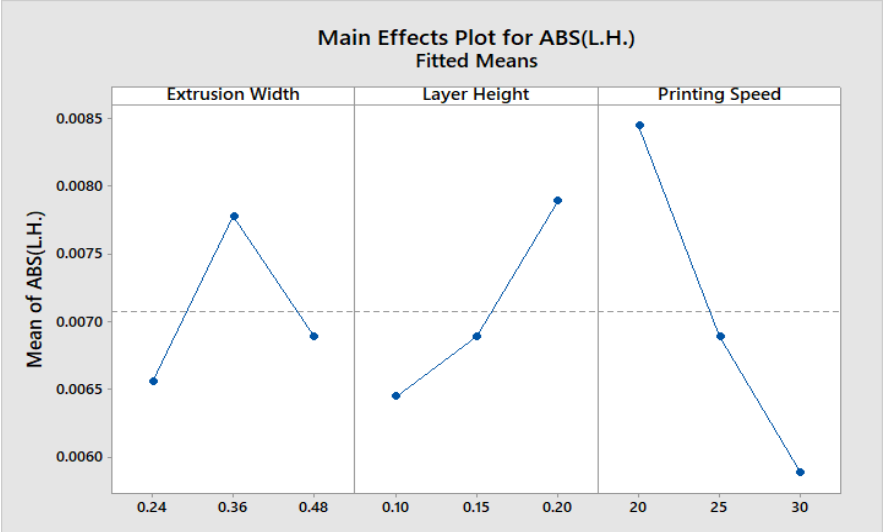
Σχήμα 46. *Διάγραμμα Pareto για την επίδραση στην απόλυτη τιμή της απόκλισης*

από την ονομαστική τιμή του ύψους στρώσης.



Σχήμα 47. *Διαγράμματα καταλοίπων για απόλυτη τιμή απόκλισης από ονομαστική τιμή ύψους στρώσης: Κανονικής πιθανότητας (πάνω αριστερά), Έναντι προσαρμογών (πάνω δεξιά), Ιστόγραμμα (κάτω αριστερά), Έναντι τάξης (κάτω δεξιά).*

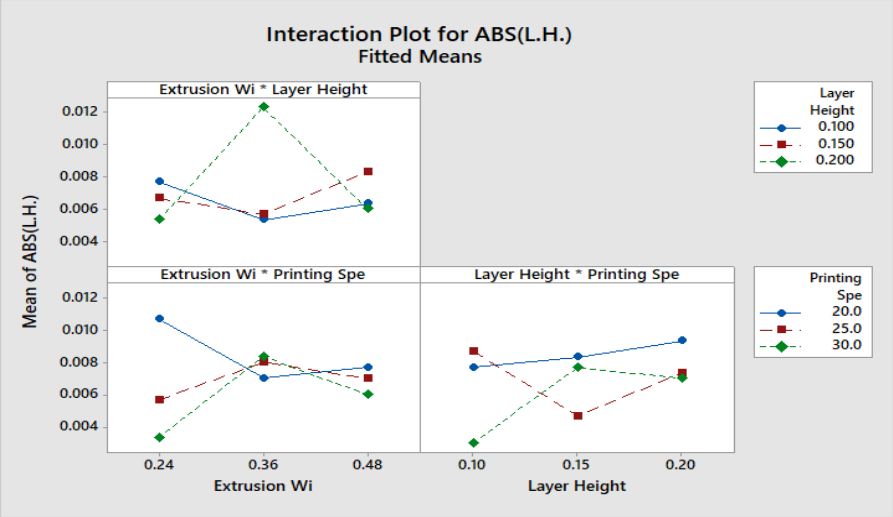
Στο *Σχήμα 47* παρουσιάζονται τα διαγράμματα καταλοίπων, και συγκεκριμένα, το διάγραμμα κανονικής πιθανότητας φαίνεται ότι τα δεδομένα κατανέμονται πολύ κοντά στην ευθεία γραμμή, με κάποιες μικρές αποκλίσεις. Το ιστόγραμμα δεν παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στο 0.001, και δεν προσομοιάζει μια κανονική κατανομή με καμπύλη καμπάνας. Επίσης, όσον αφορά το διάγραμμα έναντι προσαρμογών, φαίνεται ότι τα κατάλοιπα κατανέμονται τυχαία και παρουσιάζουν σχετικά σταθερή διακύμανση και δεν έχουν κάποιο αναγνωρίσιμο μοτίβο. Τέλος, το διάγραμμα έναντι τάξης δεν παρουσιάζει κάποιο μοτίβο, επομένως τα δεδομένα είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους.



Σχήμα 48. *Διάγραμμα επίδρασης των τριών παραγόντων στην απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του ύψους στρώσης.*

Στο παραπάνω διάγραμμα κύριας επίδρασης των παραμέτρων στην απόλυτη τιμή της απόκλισης από την ονομαστική τιμή του ύψους στρώσης (*Σχήμα 48*), φαίνεται ότι από τις τρεις παραμέτρους μεγαλύτερη επίδραση παρουσιάζει η ταχύτητα εκτύπωσης, με την τιμή 25mm/s να βρίσκεται πιο κοντά

στη μέση τιμή της εξεταζόμενης παραμέτρου. Επιπλέον, το ύψος στρώσης φαίνεται να έχει μια μικρή επίδραση στη διαστατική ακρίβεια, με την τιμή 0.15mm να είναι η καλύτερη, ενώ τέλος, το πλάτος ίνας δεν φαίνεται να φέρει κάποια επίδραση, με την τιμή 0.48mm είναι η πιο κοντινή στη μέση τιμή.



Σχήμα 49. *Διάγραμμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των παραγόντων (2-way interactions) στην απόλυτη τιμή από την ονομαστική τιμή του ύψους στρώσης.*

Στο παραπάνω *Σχήμα 49*, παρουσιάζονται τα διαγράμματα συσχετίσεων των συνδυασμών ανά δύο των παραμέτρων. Συγκεκριμένα, για το συνδυασμό πάχους ίνας - ύψους στρώσης, η οποία σύμφωνα με την ανάλυση της διακύμανσης είναι στατιστικά σημαντική, φαίνεται ότι για πάχος ίνας 0.36 και ύψος στρώσης 0.20 mm, η τιμή της απόλυτης απόκλισης είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους υπόλοιπους συνδυασμούς τιμών. Για το συνδυασμό πάχος ίνας - ταχύτητα απόκλισης ότι η επίδραση της τιμής ταχύτητας ίση με 20mm/s μειώνεται, όσο αυξάνεται το πάχος ίνας, ενώ για 25mm/s δεν παρατηρείται ιδιαίτερη μεταβολή, αλλά για 30mm/s ενώ στην αρχή η απόκλιση είναι μικρή, φτάνει σε μια κορυφή στο πάχος ίνας 0.36mm και μειώνεται ξανά για 0.48mm. Ακολούθως όσον αφορά τον συνδυασμό ύψους στρώσης - ταχύτητας εκτύπωσης παρατηρείται ότι για μικρότερες τιμές του ύψους στρώσης, η ταχύτητα εκτύπωσης παρουσιάζει μεγαλύτερη επίδραση, με την μικρότερη τιμή μέσης απόλυτης τιμής απόκλισης από την ονομαστική τιμή ύψους στρώσης, παρουσιάζεται στο ζεύγος τιμών ύψος στρώσης 0.15mm και ταχύτητα εκτύπωσης 25mm/s.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα συμπεράσματα από την οπτική παρατήρηση μέσω Στερεοσκοπίου και τον υπολογισμό της απόκλισης από την ονομαστική τιμή των εξεταζόμενων παραμέτρων, καθώς κι επίσης τη στατιστική ανάλυση με τη βοήθεια του λογισμικού Minitab, αποφασίζεται να μην εκτυπωθούν δισκία με συγκεκριμένες παραμέτρους, με σκοπό την εξοικονόμηση χρόνου, υλικού και κόστους. Ειδικότερα, όσον αφορά τις τιμές του πλάτους ίνας, εξαιτίας της κακής εκτύπωσης και της ανάλυσης στο Minitab, η τιμή 0.24mm απορρίπτεται, καθώς παρουσιάζει τη λιγότερη διαστατική ακρίβεια. Από την άλλη, ως προς το ύψος στρώσης, οπτικά παρατηρείται ότι η εκτύπωση των δομών παρουσιάζει ατέλειες για τις μικρότερες τιμές (δηλ. για 0.10mm), ενώ κατά την ανάλυση η τιμή 0.20mm φέρεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στη διαστατική ακρίβεια. Επομένως, επειδή η οπτική παρατήρηση δείχνει ότι η τιμή 0.10mm δεν συνάδει με καλή εκτυπωτική συμπεριφορά, επιλέγεται να απορριφθεί εκείνη.

4.3. Ταυτοποίηση ιβουπροφαίνης

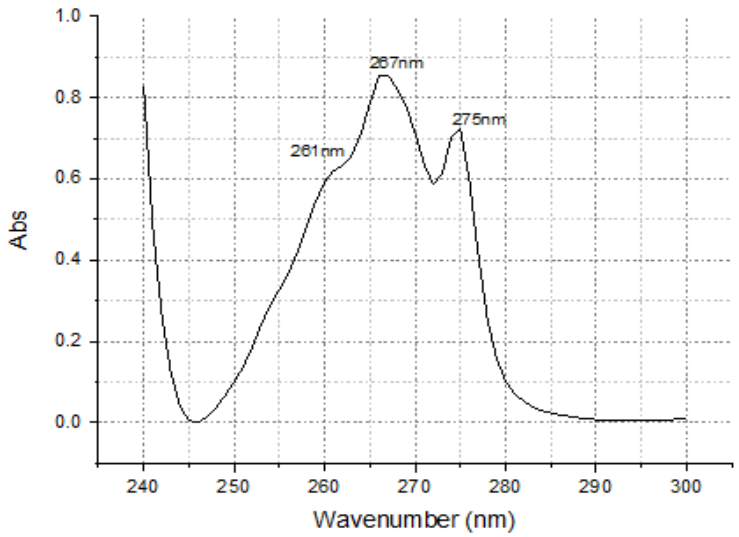
Η ταυτοποίηση της ιβουπροφαίνης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (EP) (04/2008:0721 corrected 7.0) [54]. Οι δοκιμές που ορίζει είναι οι εξής:
(α) Εύρεση σημείου τήξης από τους 75 στους 78°C
(β) UV (Ultra-violet) Spectrometry (Φασματοσκοπία υπεριώδους ακτινοβολίας)
(γ) IR Spectrometry (Φασματοσκοπία υπέρυθρης ακτινοβολίας)

4.3.1. Σημείο Τήξης

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ΕυρωπαΪκής Φαρμακοποιίας, η ιβουπροφαίνη τήκεται σε εύρος θερμοκρασίας 75-78°C. Επομένως, για τη μελέτη της φυσικής ιδιότητας αυτής μικρή ποσότητα ιβουπροφαίνης τοποθετείται σε ένα τρυβλίο και θερμαίνεται, έως ότου λιώσει η σκόνη. Για την εύρεση της θερμοκρασίας που λιώνει η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιήθηκε θερμόμετρο υπερύθρου, με το οποίο εντοπίστηκε η θερμοκρασία έναρξης της τήξης στους 75°C.

4.3.2. Φασματοσκοπία υπεριώδους και ορατής ακτινοβολίας

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ταυτοποίηση της ουσίας σε αναλυτικό όργανο μέτρησης φασματοσκοπίας υπεριώδους ακτινοβολίας και ορατού (UV-vis). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της EP, 50mg ιβουπροφαίνης διαλύθηκαν σε διάλυμα 4g/L υδροξειδίου του νατρίου και αραιώθηκαν έως τα 100mL, με χρήση του ίδιου διαλύματος. Το δείγμα τοποθετήθηκε σε μία κυψελίδα, ενώ στη δίδυμη κυψελίδα τοποθετήθηκε διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (για τη μέτρηση του δισκίου χωρίς δραστική ουσία) και η σάρωση πραγματοποιήθηκε από 240-300nm. Από αυτή τη μέτρηση λαμβάνεται το παρακάτω φάσμα (*Σχήμα 48*).



Σχήμα 50. Φάσμα υπεριώδους ακτινοβολίας – ορατού της ιβουπροφαίνης.

Παρατηρώντας το *Σχήμα 50*, η ιβουπροφαίνη παρουσιάζει δύο κορυφές στα 267 και 275nm και έναν "ώμο" (shoulder) στα 260nm. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι τιμές που παρουσιάζει η ιβουπροφαίνη τις δύο κορυφές και τον ώμο είναι στα 264, 272 και 258nm, αντίστοιχα. Επίσης, ελέγχονται και οι λόγοι των απορροφήσεων, οι οποίοι θα πρέπει να είναι A_{264}/A_{258}=1.2-1.3 και A_{272}/A_{258}=1.0-1.1. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (*Πίνακας 19*).

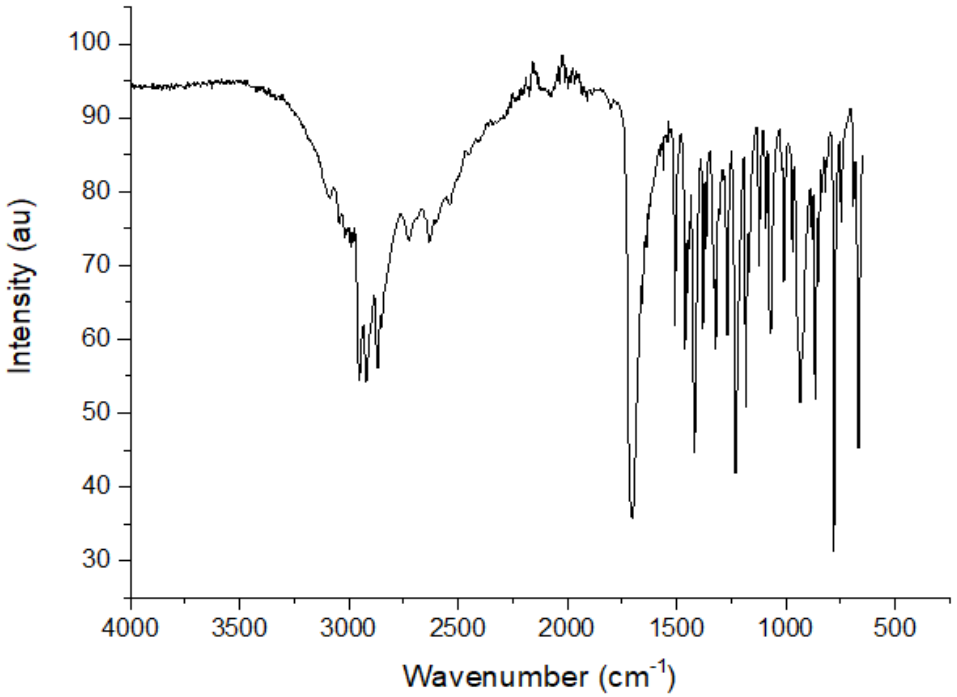
Πίνακας 19. *Αποτελέσματα ανάλυσης φασματοσκοπίας υπεριώδους – ορατού για την ιβουπροφαίνη.*

Κυματαριθμός (nm)	**Απορρόφηση**
261	0.620383
267	0.855992
275	0.724889

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον *Πίνακα 19*, υπολογίζονται οι λόγοι απορροφήσεων A_{267}/A_{261}= 1.38 και A_{275}/A_{261}=1.17. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με τα αποδεκτά όρια που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τους αντίστοιχους λόγους, εξάγεται το συμπέρασμα ότι πράγματι η ουσία που αναλύεται είναι η ιβουπροφαίνη. Οι ελάχιστες αποκλίσεις που παρουσιάζονται οφείλονται στο γεγονός ότι η απομόνωση της ουσίας πραγματοποιήθηκε με εξάνιο, επομένως τόσο το εξάνιο, όσο και διάφορες επιμολύνσεις (όπως τα έκδοχα που δεν απομακρύνθηκαν), πιθανότατα απορροφούν στο φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας.

4.3.3. Φασματοσκοπία υπερύθρου

Ακολουθώντας το πρωτόκολλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, πραγματοποιήθηκε ανάλυση με υπέρυθρη ακτινοβολία, για την οποία το φάσμα παρουσιάζεται παρακάτω (*Σχήμα 49*).



Σχήμα 51. Φάσμα υπέρυθρης ακτινοβολίας της ιβουπροφαίνης.

Στο παραπάνω φάσμα (*Σχήμα 51*) παρατηρείται μια ζώνη που παρουσιάζεται περίπου στα 3000cm^{-1}, η οποία αντιστοιχεί σε δόνηση τάσης C-H στα αλκάνια. Επιπλέον παρουσιάζει μία κορυφή μεγάλης έντασης περίπου στα 1700cm^{-1}, η οποία είναι χαρακτηριστική της δόνησης τάσης του C=O της καρβοξυλικής ομάδας, καθώς επίσης εμφανίζονται κορυφές στη ζώνη από 700 έως 1500 cm^{-1}, με τις μεγαλύτερες να παρουσιάζονται στα περίπου 770 cm^{-1} , στα 1250 cm^{-1} και 1450 cm^{-1}, οι οποίες αφορούν

τη δόνηση αιώρησης του CH_2, τη δόνηση τάσης του σκελετού ανθράκων C-C και δόνηση κάμψης γωνίας H-C-H, αντιστοίχως [55].

4.4. Αποτελέσματα μελέτης διαλυτοποίησης GG – IBP

Πραγματοποιείται ανάλυση με υγρή χρωματογραφία υψηλού διαχωρισμού (HPLC), κατά την οποία για κάθε δείγμα παρουσιάζεται μια κορυφή περίπου στα 5min, η επιφάνεια της οποίας με τη βοήθεια της καμπύλης βαθμονόμησης δίνει την αντίστοιχη συγκέντρωση της ιβουπροφαίνης που έχει απελευθερωθεί. Για την εύρεση του ποσοστού απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, διαιρείται η επιφάνεια της κορυφής που αντιστοιχεί σε κάθε χρόνο (ΔTi) με την επιφάνεια της κορυφής που εμφάνισε το συγκριτικό δείγμα (ΔS), με βάση την παρακάτω σχέση:

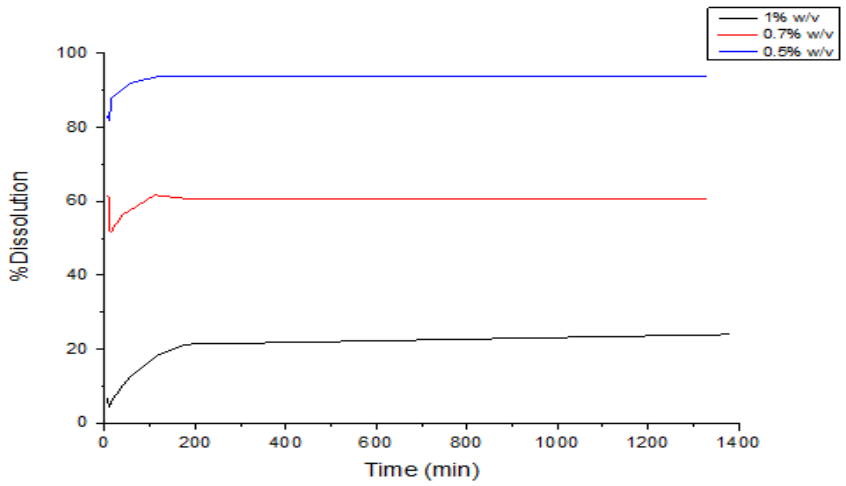
$$\% \text{ Drug Release} = \Delta Ti/\Delta S \quad (Εξ.7)$$

Συγκεκριμένα, για την εύρεση της μέγιστης ποσότητας της ιβουπροφαίνης που μπορεί να απελευθερωθεί για την εκάστοτε περιεκτικότητα υδρογέλης, χρησιμοποιείται η καμπύλη βαθμονόμησης. Τα αποτελέσματα των υπολογισμών παρουσιάζονται παρακάτω στον *Πίνακα 20*.

Πίνακας 20. *Τιμές μέγιστης συγκέντρωσης ιβουπροφαίνης που μπορεί να απελευθερωθεί από τον φορέα*

Περιεκτικότητα (% w/v)	**Μάζα δείγματος (mg)**	**Επιφάνεια κορυφής**	**Συγκέντρωση IBP (mg/mL)**
1	602	1208437.667	0.061
0.7	605	1934159	0.098
0.5	612	1227355	0.062
0.5	640	1220882	0.062

Από τα αποτελέσματα αυτά απορρέει το συμπέρασμα ότι τόσο η 1% όσο και η 0.5% w/v απελευθερώνουν κοντά στη μέγιστη επιθυμητή ποσότητα (δηλ. τα 50mg), σε αντίθεση με την 0.7% w/v που απελευθερώνει σχεδόν τη διπλάσια ποσότητα. Επιπλέον, κατά τη σύνθεση παρατηρείται οπτικά η ρευστότητα της υδρογέλης με την εκάστοτε περιεκτικότητα. Συγκεκριμένα, η 1% w/v ήταν παχύρρευστη, γεγονός που δημιουργεί δυσκολία στη μεταχείριση με σύριγγα, δηλαδή δεν υπάρχει τρόπος να εισαχθεί στο χάπι. Αντιθέτως, οι υπόλοιπες περιεκτικότητες παρουσιάζουν ικανοποιητική ρευστότητα, ιδίως η 0.5% w/v. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης της HPLC λαμβάνεται το παρακάτω διάγραμμα (*Σχήμα 52*).



Σχήμα 52. *Διάγραμμα ποσοστού διαλυτοποίησης υδρογέλης συναρτήσει του χρόνου.*

Παρατηρείται ότι η υδρογέλη περιεκτικότητας 0.5% w/v (**μπλε** χρώμα) απελευθερώνει σχεδόν όλη την ποσότητα από τα πρώτα κιόλας λεπτά, και η τιμή της σταθεροποιείται περίπου στο 94%. Από την άλλη, η υδρογέλη 0.7% w/v (**κόκκινο** χρώμα) παρουσιάζει μία μέτρια διαλυτοποίηση, με απελευθέρωση δραστικής ουσίας λίγο πιο πάνω από το 60%, ενώ η υδρογέλη 1% w/v (**μαύρο** χρώμα) παρουσιάζει μια σταδιακή απελευθέρωση, αλλά σταθεροποιείται σε χαμηλό ποσοστό, κοντά στο 24%.

Συμπερασματικά, επιλέγεται η υδρογέλη με περιεκτικότητα 0.5% w/, καθώς πρώτον η αποδέσμευση της ιβουπροφαίνης είναι πολύ κοντά στην επιθυμητή ποσότητα-στόχος (50mg), δεύτερον παρουσιάζει ικανοποιητική ρευστότητα, διότι η εισαγωγή της στο χάπι ήταν εύκολη με τη χρήση μιας σύριγγας και τρίτον, σύμφωνα με το διάγραμμα χρόνου - επί τοις εκατό (%) διαλυτοποίησης (*Σχήμα 52*) είναι το μόνο που παρουσιάζει απελευθέρωση κοντά στο 100%.

4.5. Αποτελέσματα μελέτης διαλυτοποίησης PVA-GG-IBP

Με την ανάλυση στο HPLC του συγκριτικού δείγματος υπολογίζεται το ποσοστό της μέγιστης ποσότητας ιβουπροφαίνης που μπορεί να απελευθερωθεί σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$\% \text{ IBP} = \frac{W_{IBP\_20mL}}{W_{GG\_IBP}} \times 100\% \quad \text{(Εξ. 8)}$$

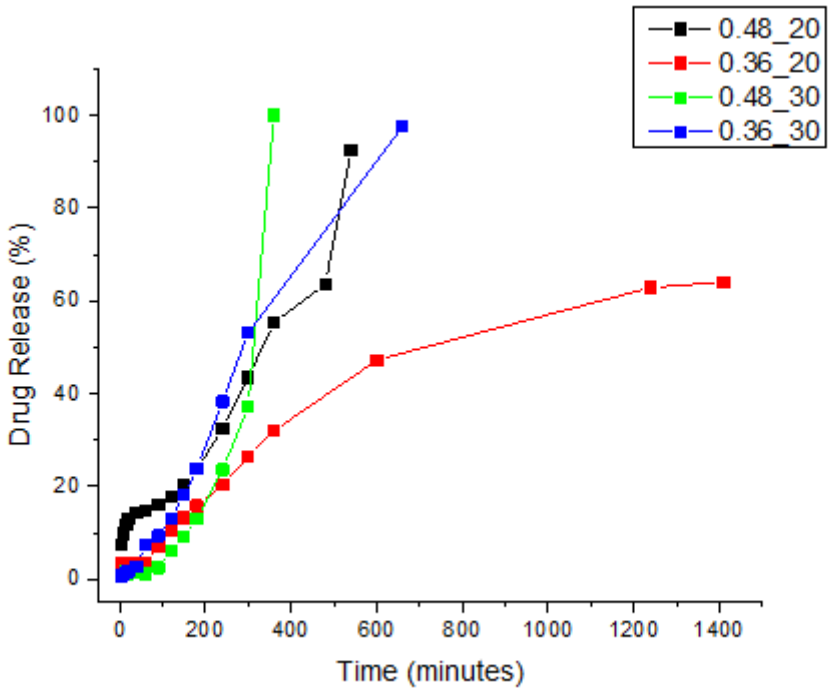
Όπου,
W_{IBP_20mL} : η μάζα της ιβουπροφαίνης που περιέχεται στο συγκριτικό δείγμα
W_{GG_IBP} : η μάζα του φορέα με τη δραστική ουσία (δ.ο.) που περιέχεται στη φιάλη

Ακολούθως, πολλαπλασιάζοντας το ποσοστό της αποδεσμευμένης δραστικής ουσίας με τη μάζα του δείγματος, βρίσκεται η μέγιστη περιεκτικότητα ιβουπροφαίνης που περιέχει το χάπι. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω *Πίνακα 21*.

Πίνακας 21. *Μέγιστη ποσότητα απελευθερωμένης ιβουπροφαίνη και περιεκτικότητα δ.ο. στο χάπι.*

Δείγμα	**%IBP**	**Περιεκτικότητα (strength, σε mg)**
TR048020_20	15.26	54.48
TR036020_20	18.95	77.51
TR048020_30	16.96	60.21
TR036020_30	11.20	47.26

Στο παρακάτω *Σχήμα 53* παρουσιάζονται τα διαγράμματα απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου και για τα τέσσερα δείγματα που ελέγχονται κατά την παρούσα πειραματική διαδικασία. Τα τέσσερα αυτά δείγματα διακρίνονται από διαφορετικές συνθήκες εκτύπωσης, ενώ παράλληλα η γεωμετρία τους παραμένει ίδια.



Σχήμα 53. Διαγράμματα ποσοστό απελευθέρωσης δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου για τα τέσσερα εξεταζόμενα δείγματα.

Συγκεκριμένα στο *Σχήμα 53*, παρατηρείται ότι η καμπύλη της απελευθέρωσης της ιβουπροφαίνης για το χάπι που κατασκευάστηκε με πλάτος ίνας 0.48mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s (**μαύρο** χρώμα) αρχικά παρουσιάζει μία σταδιακή απελευθέρωση, αλλά μετά τις 4 ώρες αυξάνεται γρήγορα και φτάνει στις 10 ώρες σε ποσοστό ελάχιστα μεγαλύτερο του 90% απελευθέρωσης. Όσον αφορά τον φορέα που εκτυπώθηκε με πλάτος ίνας 0.48mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s (**πράσινο** χρώμα), αυτό παρουσιάζει αρχικά στις 5 ώρες μια μικρή απελευθέρωση η οποία αυξάνεται ραγδαία σε διάστημα μιας ώρας, καταλήγοντας στην πλήρη απελευθέρωση της δραστικής (100%) σε 6 ώρες. Επιπλέον, και ο φορέας με παραμέτρους: πλάτος ίνας 0.36mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s (**μπλε** χρώμα) παρουσιάζει αρχικά μια μικρή και σταδιακή απελευθέρωση, η οποία αυξάνεται αρκετά μετά τις 5 ώρες μέχρις ότου φτάσει κοντά στο 100% της αποδέσμευσης της ουσίας. Τέλος, το δείγμα με πλάτος ίνας 0.36mm, ύψος

στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s (**κόκκινο** χρώμα) παρουσιάζει μια σταδιακή απελευθέρωση αρχικά, ενώ και στη συνέχεια φαίνεται ότι δημιουργεί ένα πλατώ (plateau) και δεν απελευθερώνει πάνω από το 66% της δραστικής ουσίας.

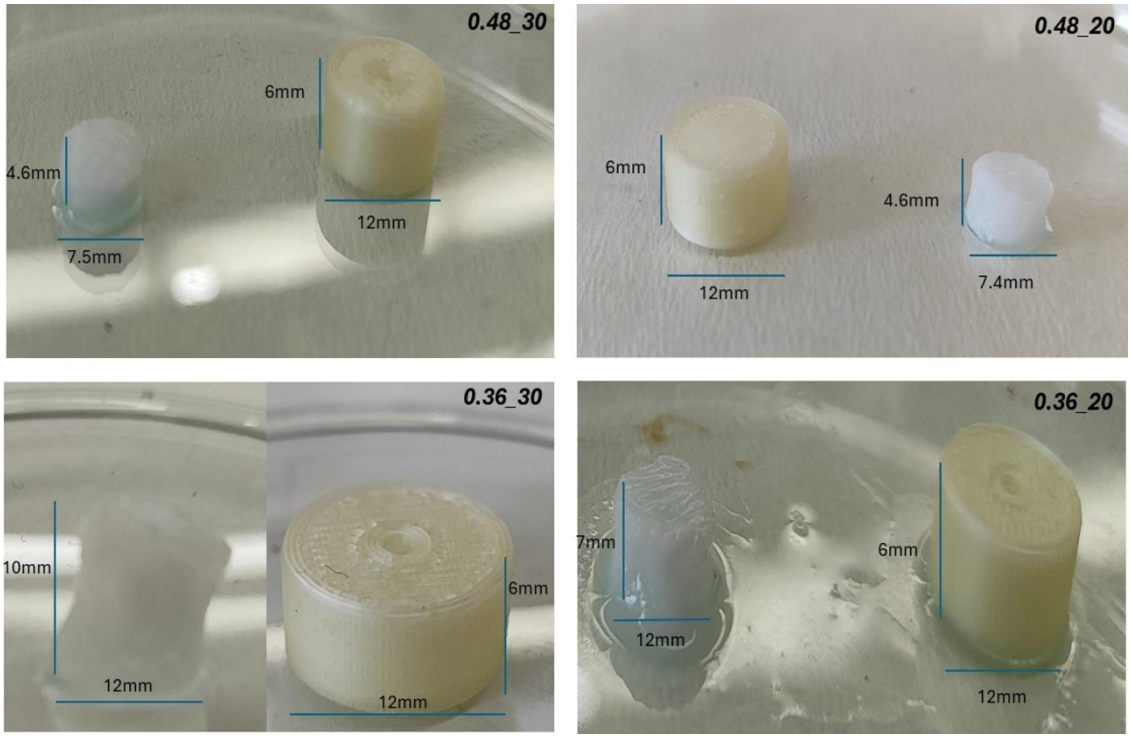
Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία το ποσοστό απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας οφείλει να παρουσιάζει τιμή ίση ή άνω του 80%. Ανάλογα με το αν είναι άμεση ή ελεγχόμενη η απελευθέρωση αλλάζει και το χρονικό διάστημα στο οποίο επιτυγχάνεται το ποσοστό αυτό. Στην παρούσα εργασία τρία χάπια (0.48_20, 0.48_30 και 0.36_30) παρουσιάζουν ποσοστό απελευθέρωσης άνω του 97%, όμως η απελευθέρωση αυτή δεν παραμένει σταθερή εντός του θεραπευτικού παραθύρου, καθώς εμφανίζει ανοδική πορεία σε λιγότερο από 10 ώρες. Αντιθέτως, για το χάπι με πλάτος ίνας 0.36 mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s φαίνεται ότι η κινητική απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας είναι μηδενικής τάξης, καθώς παραμένει σχεδόν σταθερό στα 64-66% για περίπου 6.5 ώρες. Ενώ παρουσιάζει επιθυμητή κινητή, καθώς και με μία δόση το φάρμακο δρα για περισσότερες ώρες και βρίσκεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εντός του θεραπευτικού παραθύρου, με αποτέλεσμα να μην προκαλεί παρενέργειες στο χρήστη, δεν είναι ικανοποιητικό το ποσοστό απελευθέρωσης της ιβουπροφαίνης.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιούνται μετρήσεις σε μικροσκόπιο για το μέγεθος των οπών που υπάρχουν στους φορείς από PVA και λαμβάνονται τα εξής αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον *Πίνακα 22*.

Πίνακας 22. *Αποτελέσματα μετρήσεων μεγέθους οπών των 3D-εκτυπωμένων χαπιών με χρήση μικροσκοπίου.*

TR13_0.48_20	**Μέγεθος οπής (μm)**	**Ελάχιστη τιμή (μm)**	**Μέγιστη Τιμή (μm)**
Μπροστά όψη	164.94 ± 51	86.4	286.5
Πίσω όψη	47.87 ± 14	27.2	77
TR15_0.48_30			
Μπροστά όψη	141.16 ± 38	107.3	309
Πίσω όψη	80.3 ± 37	40.6	225
TR22_0.36_20			
Μπροστά όψη	95.36 ± 34	27.3	106.9
Πίσω όψη	0		
TR24_0.36_30			
Μπροστά όψη	122.11 ± 65.9	39.77	296.23
Πίσω όψη	1 οπή (0.05 mm^2)		

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαγράμματα από την ανάλυση με HPLC, καθώς και τις μετρήσεις του μικροσκοπίου, εξάγονται συμπεράσματα για την απελευθέρωση της ιβουπροφαίνης. Συγκεκριμένα, η σταδιακή απελευθέρωση στο 0.36_20 οφείλεται στο ότι δεν έχει καθόλου κενά η πίσω όψη του χαπιού, παρόλα αυτά δεν απελευθέρωσε όλο το φορτίο. Σε αντίθεση με τα άλλα τρία, και κυρίως εκείνα με πλάτος ίνας 0.48mm, που έχουν και στις δύο όψεις κενά και επιτρέπουν στο PBS να διαπερνά το χάπι με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται όλη η δραστική, αλλά και να επιταχύνεται η διαλυτοποίηση του PVA.



Σχήμα 54. *Εικόνες πριν και μετά τη διαλυτοποίηση του χαπιού για τα τέσσερα εξεταζόμενα δείγματα: πάχος ίνας 0.48mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30mm/s (0.48_30), πάχος ίνας 0.48mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20mm/s (0.48_20), πάχος ίνας 0.36mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30mm/s (0.36_30) και πάχος ίνας 0.36mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20mm/s (0.36_20).*

Από τις φωτογραφίες πριν και μετά (*Σχήμα 54*) φαίνεται ότι τα χάπια που έχουν πλάτος ίνας 0.48 μειώνονται σε μέγεθος (ύψος και διάμετρο), ενώ τα χάπια που έχουν πλάτος ίνας 0.36 φαίνεται πως παραμορφώνονται, διότι αυξάνεται το ύψος και μειώνεται η διάμετρος τους (εφελκυσμός). Αυτό πιθανότατα οφείλεται, στις μικρότερες και λιγότερες οπές που παρουσιάζουν τα 0.36 με αποτέλεσμα να εγκλωβίζουν PBS στο κενό τους το οποίο σταδιακά τα παραμορφώνει λόγω διαλυτοποίησης. Αντίθετα, στα 0.48 το PBS διαπερνά το χάπι συντελώντας έτσι στην πιο ομοιόμορφη διαλυτοποίηση και μείωση του ύψους και της διαμέτρου. Συμπερασματικά, τόσο το πλάτος της ίνας όσο και ο ρυθμός εκτύπωσης επηρεάζουν το μέγεθος και τον αριθμό των οπών που σχηματίζει το χάπι στις δύο όψεις, αντίστοιχα. Οι οπές στη δομή διαφοροποιούν τον τρόπο διάλυσης του PVA στο PBS, συντελώντας έτσι σε διαφορετικά μοτίβα απελευθέρωσης του φαρμάκου.

4.6. Αποτελέσματα μελέτης πορώδους δομής 3D εκτυπωμένων δισκίων

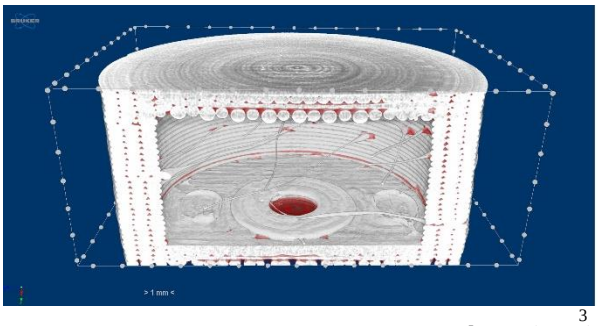
Τα αποτελέσματα της μελέτης της πορώδους δομής των 3D εκτυπωμένων δισκίων χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Αρχικά προσφέρεται μια εικόνα αναφορικά με το ποσοστού πορώδους που αφορά στο συνολικό όγκο του εκάστοτε δισκίου (3D porosity %), παραλείποντας την τεχνητή κοιλότητα που σχεδιάστηκε για να φιλοξενήσει τον φορέα και τη δραστική ουσία. Επιπρόσθετα, παρέχεται και η ανάλυση της πορώδους δομής στην εκάστοτε στρώση που εναποτέθηκε κατά τη διαδικασία εκτύπωσης (2D porosity %).

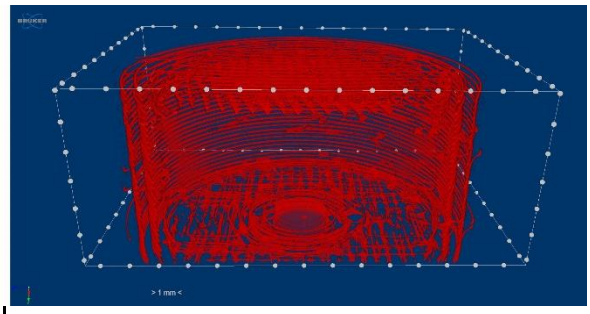
Αρχικά διαπιστώνεται πως όλα τα δισκία εμφάνισαν ποσοστό 3D πορώδους κατώτερο του 10%, ωστόσο υπάρχουν διαφορές στις τιμές πορώδους ανάλογα καταρχάς το πλάτος της ίνας που εναποτέθηκε. Ειδικότερα, τα δισκία TR048020_20 και TR048020_30, με πλάτος ίνας 0.48 mm σημείωσαν ποσοστά πορώδους ~ 5% σε αντίθεση με τα δισκία TR036020_20 και TR036020_30, με πλάτος ίνας 0.36 mm που σημείωσαν ποσοστά πορώδους της τάξης του 7.5% και 10%. Η συγκεκριμένη διαφοροποίηση μπορεί να αποδοθεί στα διαφορετικά πλάτη ίνας που χρησιμοποιήθηκαν. Βάσει αυτού, φαίνεται πως το μικρότερο πλάτος ίνας δημιουργεί περισσότερα κενά μεταξύ των ινών σε κάθε στρώση. Τα κενά αυτά εντοπίζονται μεταξύ των ινών αυτών καθαυτών, λόγω αδυναμίας αποτελεσματικής πλήρωσης της διαθέσιμης επιφάνειας της κάθε στρώσης (η οποία είναι ίδια σε όλα τα δισκία). Παρατηρείται λοιπόν **καλύτερη συγκόλληση μεταξύ των ινών με πλάτος 0.48 mm, έναντι των αντίστοιχων με πλάτος 0.36 mm**.

Στην περίπτωση που κανείς εστιάσει στη διακύμανση του πορώδους μεταξύ των δειγμάτων με ίδιο πλάτος ίνας, θα παρατηρήσει ότι τα δισκία που εκτυπώθηκαν με μεγαλύτερη ταχύτητα (30 mm/s) σημειώνουν μεγαλύτερο ποσοστό πορώδους έναντι αυτών που κατασκευάστηκαν με μικρότερη ταχύτητα (20 mm/s). Το συγκεκριμένο εύρημα είναι παρόν και στις δύο περιπτώσεις πλατών ίνας και οδηγεί στο συμπέρασμα ότι **μεγαλύτερες ταχύτητες εκτύπωσης οδηγούν σε δημιουργία περισσότερων ατελειών (δηλ. πόρων) στην τελική 3D δομή**.

Πίνακας 23. *Ανάλυση 3D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0480220 (πλάτος ίνας 0.48 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s).*

TR048020 | 20 mm/s

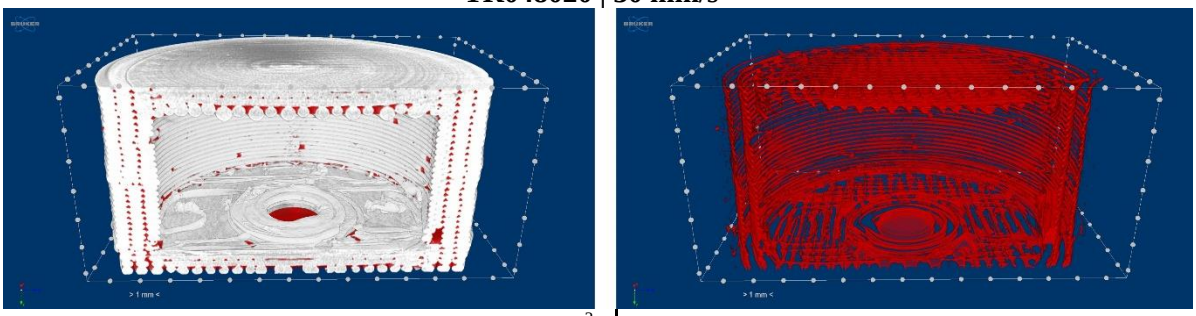




VOI volume (mm^3)	411.270
Object volume (mm^3)	391.643
Volume of pores (mm^3)	19.627
Total Porosity (3D) (%)	4.77

Πίνακας 24. *Ανάλυση 3D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0480230 (πλάτος ίνας 0.48 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s).*

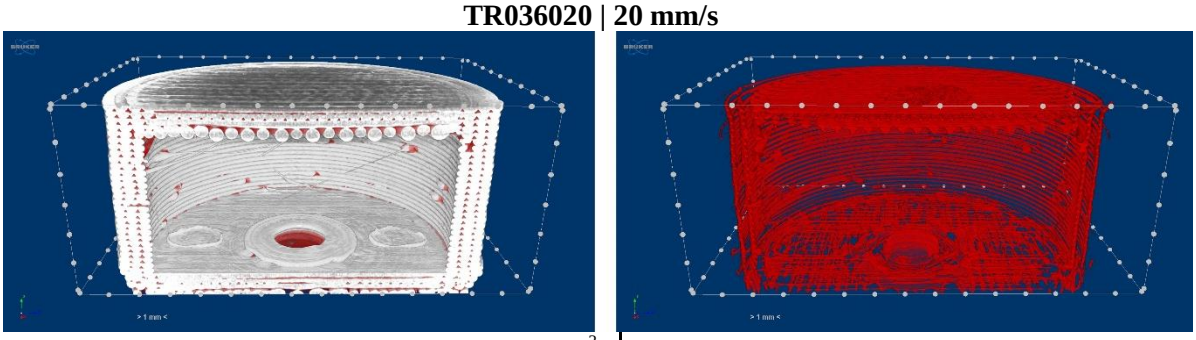
TR048020 | 30 mm/s



VOI volume (mm^3)	396.498
Object volume (mm^3)	375.619
Volume of pores (mm^3)	20.879
Total Porosity (3D) (%)	5.27

Πίνακας 25. *Ανάλυση 3D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360220 (πλάτος ίνας 0.36 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s).*

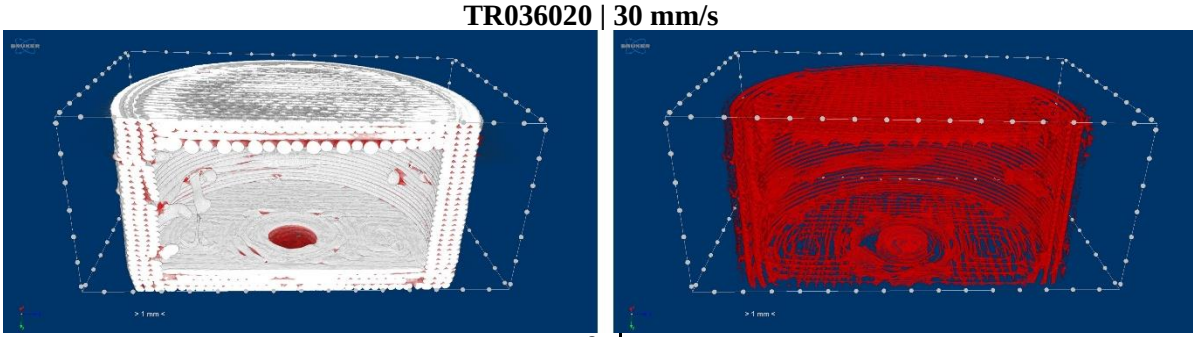
TR036020 | 20 mm/s



VOI volume (mm^3)	359.223
Object volume (mm^3)	332.069
Volume of pores (mm^3)	27.155
Total Porosity (3D) (%)	7.56

Πίνακας 26. *Ανάλυση 3D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360230 (πλάτος ίνας 0.36 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s).*

TR036020 | 30 mm/s



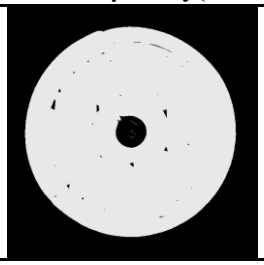
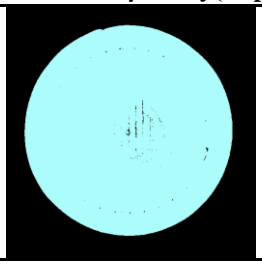
VOI volume (mm^3)	366.872
Object volume (mm^3)	330.620
Volume of pores (mm^3)	36.252
Total Porosity (3D) (%)	9.88

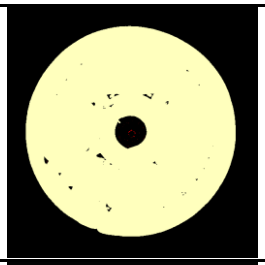
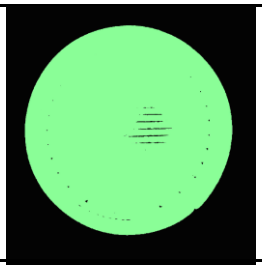
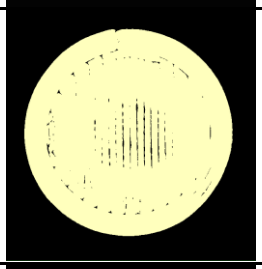
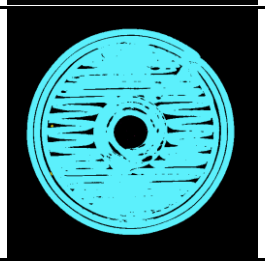
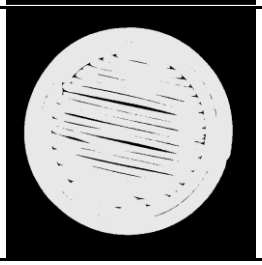
Προχωρώντας στην αποτίμηση των αποτελεσμάτων πορώδους στρώσεων (2D porosity %), αρχικά να σημειωθεί ότι στους πίνακες που ακολουθούν η χρωματική κωδικοποίηση της κάθε στρώσης υποδηλώνει τη θέση (εντός του δισκίου) στην οποία αυτή κατασκευάστηκε κατά τη διάρκεια της συνολικής διαδικασίας 3D εκτύπωσης. Ειδικότερα, το γαλάζιο χρώμα υποδηλώνει ότι η στρώση κατασκευάστηκε βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια του δισκίου, ενώ αντίστοιχα, η γκρι απόχρωση υποδηλώνει ότι η στρώση επικοινωνεί με την εσωτερική τεχνητή κοιλότητα του δισκίου.

Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα από πλευράς διεργασίας (δηλ. της 3D εκτύπωσης) διαπιστώνει κανείς ύπαρξη εκτενών ατελειών (δηλ. πόρων) στις στρώσεις που εναποτέθηκαν πρώτες σε κάθε περιοχή του δισκίου (δηλ. στη βάση και την κορυφή). Όσον αφορά στην περιοχή της βάσης (bottom) το συγκεκριμένο φαινόμενο μπορεί να αποδοθεί στην ελλιπή πρόσφυση της πρώτης στρώσης στην επιφάνεια εκτύπωσης σε συνδυασμό με την ταχύτητα που εφαρμόστηκε (είτε 20 mm/s είτε 30 mm/s). Όσον αφορά στην πρώτη στρώση που εναποτέθηκε κατά την κατασκευή της κορυφής (top) του δισκίου οι αστοχίες αποδίδονται καταρχήν στην έλλειψη υποστηρικτικών δομών (support structures). Σημειώνεται εδώ ότι οι στρώσεις της κορυφής (top layers) κάθε δισκίου κατασκευάζονται «αιωρούμενες» (overhangs) καθώς στόχος τους είναι να «σφραγίσουν» την κοιλότητα του δισκίου. Δεδομένης λοιπόν της ηθελημένης απουσίας υποστηρικτικών δομών κάτω από τις άνω στρώσεις, η πρόκληση ατελειών – τουλάχιστον – στην πρώτη στρώση που εναποτίθεται, είναι αναμενόμενη. Ωστόσο, στην πλειοψηφία τους, τα δισκία σημείωσαν εξαιρετικά χαμηλά 2D πορώδους στην εξώτερη άνω στρώση (π.χ. 0.21 %, 0.14%, και 0.59%), γεγονός που σημαίνει ότι πραγματοποιήθηκε αποτελεσματική εναπόθεση της τελευταίας στρώσης.

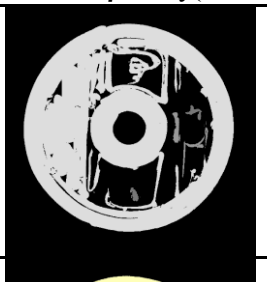
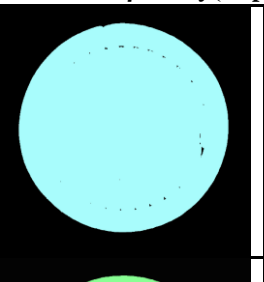
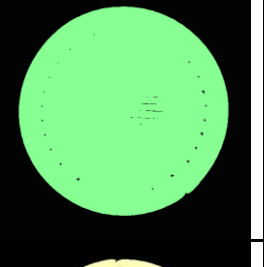
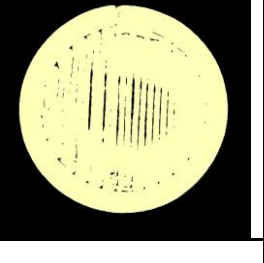
Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα από πλευράς λειτουργικής ιδιότητας (εδώ: ο ρυθμός απελευθέρωσης) διαπιστώνει κανείς ότι η περιοχή της κορυφής (top layers) στην πλειοψηφία των δισκίων (πλην του TR036_30) σημειώνει εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά πορώδους, ειδικά στην εξωτερική στρώση (< 1.0%). Αντίθετα, σημαντικές διακυμάνσεις στο πορώδες διαπιστώνονται στην περιοχή της βάσης του εκάστοτε δισκίου, όπου εμφανίζονται και οι περισσότερες ατέλειες (δηλ. πόροι). Αγνοώντας την περιοχής της οπής στη βάση κάθε δισκίου (που αποτελεί πόρο), παρατηρείται ότι το δείγμα που κατασκευάστηκε με πλάτος ίνας 0.48 mm και ταχύτητα 30 mm/s (βλ. TR048_30 στο διάγραμμα απελευθέρωσης) διαθέτει σημαντικά ποσοστά πορώδους στην πλειοψηφία των στρώσεων (Σ1- 19.13% , Σ2- 7.00 %, Σ3- 3.98 %, Σ4 – 30.30%). Το συγκεκριμένο γεγονός πιθανώς είναι υπεύθυνο για την ταχύτατη και ολοκληρωτική απελευθέρωση της δραστικής ουσίας κατά τη μελέτη διαλυτοποίησης. Απεναντίας, το δείγμα που κατασκευάστηκε με πλάτος ίνας 0.36 mm και ταχύτητα 20 mm/s εμφανίζει σημαντικό ποσοστό πορώδους μόνο στην εξωτερική στρώση της βάσης (~ 16%), ενώ στις υπόλοιπες στρώσεις το πορώδες μειώνεται αισθητά. Κάτι τέτοιο, σε συνδυασμό και με την απουσία επαναλαμβανόμενων πόρων στην ίδια θέση στον κάθετο άξονα εκτύπωσης της κάθε στρώσης, επιβεβαιώνει τη σταδιακή (και όχι ολοκληρωτική) απελευθέρωση της δραστικής ουσίας κατά τη μελέτη διαλυτοποίησης.

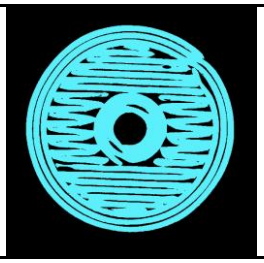
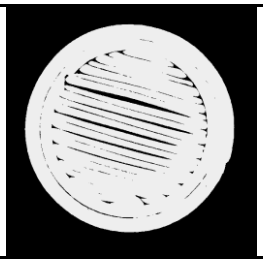
Πίνακας 27. *Ανάλυση 2D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0480220 (πλάτος ίνας 0.48 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s).*

Ανάλυση Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό **TR0480220**					
		Κάτω στρώσεις (Bottom layers)		**Άνω στρώσεις (Top layers)**	
Στρώση 4	Object area (mm^2)		127.653		130.427
	Number of pores		41		172
	Area of pores (mm^2)		3.273		0.278
	2D Porosity (%)		2.50		0.21
	2D Perimeter of pores (mm)		31.389		25.039
Στρώση 3	Object area (mm^2)		126.772		129.263
	Number of pores		46		57
	Area of pores (mm^2)		3.409		0.531

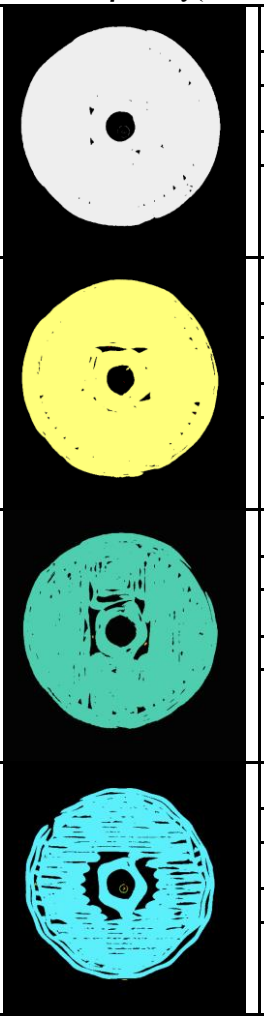
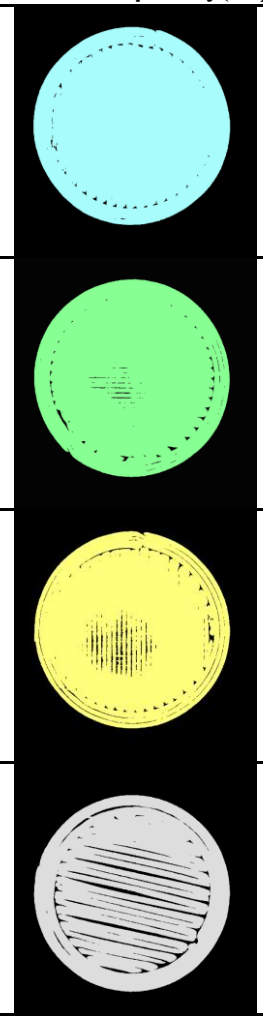
	2D Porosity (%)		2.61		0.41
	2D Perimeter of pores (mm)		32.696		29.983
Στρώση 2	Object area (mm^2)		123.939		126.625
	Number of pores		134		153
	Area of pores (mm^2)		4.713		1.773
	2D Porosity (%)		3.66		1.38
	2D Perimeter of pores (mm)		69.831		98.087
Στρώση 1	Object area (mm^2)		112.072		124.902
	Number of pores		254		223
	Area of pores (mm^2)		16.032		4.515
	2D Porosity (%)		12.52		3.49
	2D Perimeter of pores (mm)		355.605		185.731

Πίνακας 28. Ανάλυση 2D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0480230 (πλάτος ίνας 0.48 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s).

Ανάλυση Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό **TR0480230**					
		Κάτω στρώσεις (Bottom layers)		**Άνω στρώσεις (Top layers)**	
Στρώση 4	Object area (mm^2)		90.375		129.578
	Number of pores		125		25
	Area of pores (mm^2)		39.286		0.182
	2D Porosity (%)		30.30		0.14
	2D Perimeter of pores (mm)		218.729		9.479
Στρώση 3	Object area (mm^2)		124.155		129.231
	Number of pores		66		41
	Area of pores (mm^2)		5.151		0.260
	2D Porosity (%)		3.98		0.20
	2D Perimeter of pores (mm)		62.672		16.597
Στρώση 2	Object area (mm^2)		118.425		124.665
	Number of pores		83		127
	Area of pores (mm^2)		8.910		3.365
	2D Porosity (%)		7.00		2.63
	2D Perimeter of pores (mm)		157.886		129.496
Στρ	Object area (mm^2)		102.788		120.888
	Number of pores		76		133

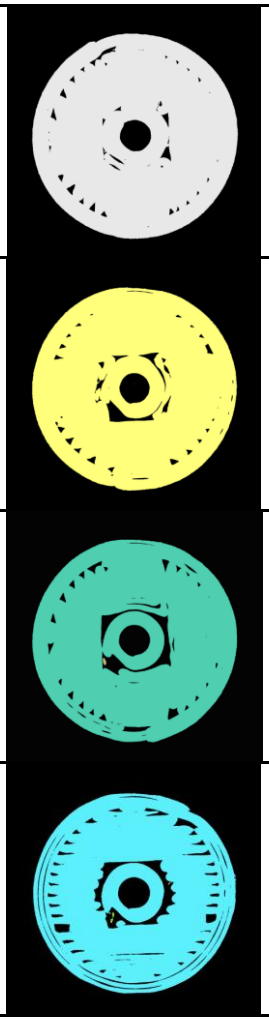
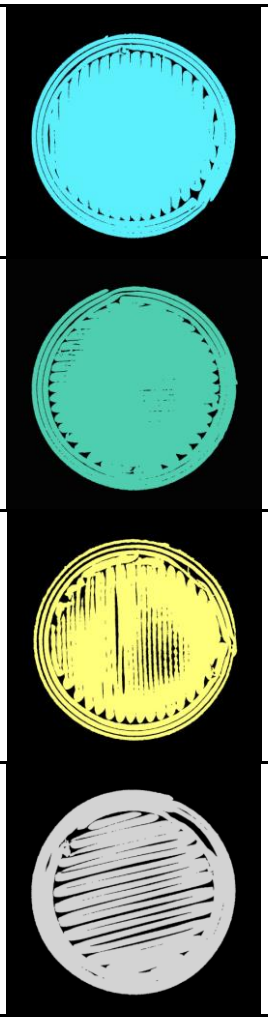
	Area of pores (mm^2)		24.312		7.600
	2D Porosity (%)		19.13		5.92
	2D Perimeter of pores (mm)		439.908		257.980

Πίνακας 29. *Ανάλυση 2D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360220 (πλάτος ίνας 0.36 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s).*

Ανάλυση Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360220					
		Κάτω στρώσεις (Bottom layers)		**Άνω στρώσεις (Top layers)**	
Στρώση 4	Object area (mm^2)		122.306		122.450
	Number of pores		31		55
	Area of pores (mm^2)		3.091		0.724
	2D Porosity (%)		2.46		0.59
	2D Perimeter of pores (mm)		25.831		32.585
Στρώση 3	Object area (mm^2)		117.364		120.533
	Number of pores		67		104
	Area of pores (mm^2)		3.914		1.405
	2D Porosity (%)		3.23		1.15
	2D Perimeter of pores (mm)		49.319		70.073
Στρώση 2	Object area (mm^2)		109.505		116.960
	Number of pores		177		203
	Area of pores (mm^2)		9.037		4.240
	2D Porosity (%)		7.62		3.50
	2D Perimeter of pores (mm)		137.007		230.371
Στρώση 1	Object area (mm^2)		95.063		111.388
	Number of pores		230		74
	Area of pores (mm^2)		17.914		10.661
	2D Porosity (%)		15.86		8.74
	2D Perimeter of pores (mm)		301.628		306.058

Πίνακας 30. *Ανάλυση 2D Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360230 (πλάτος ίνας 0.36 mm, ύψος στρώσης 0.20 mm, ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s).*

Ανάλυση Πορώδους Δομής για το 3D εκτυπωμένο δισκίο με κωδικό TR0360230					
		Κάτω στρώσεις (Bottom layers)		**Άνω στρώσεις (Top layers)**	
Στρώση 4	Object area (mm^2)		120.255		118.584
	Number of pores		48		124
	Area of pores (mm^2)		5.153		5.151
	2D Porosity (%)		4.11		4.16

	2D Perimeter of pores (mm)		51.965		205.553
Στρώση 3	Object area (mm^2)		117.779		118.332
	Number of pores		43		161
	Area of pores (mm^2)		6.757		4.598
	2D Porosity (%)		5.43		3.74
	2D Perimeter of pores (mm)		72.007		174.461
Στρώση 2	Object area (mm^2)		113.524		103.585
	Number of pores		47		167
	Area of pores (mm^2)		9.676		17.680
	2D Porosity (%)		7.85		14.58
	2D Perimeter of pores (mm)		92.095		433.018
Στρώση 1	Object area (mm^2)		107.876		110.180
	Number of pores		66		121
	Area of pores (mm^2)		7.183		13.735
	2D Porosity (%)		6.24		11.08
	2D Perimeter of pores (mm)		148.420		301.595

5. Συμπεράσματα και μελλοντικές προτάσεις

Η τεχνολογία τριδιάστατης εκτύπωσης FFF είναι ευρέως διαδεδομένη και χρησιμοποιείται σε μία πληθώρα εφαρμογών. Κατά την παρούσα εργασία, πραγματοποιήθηκε μελέτη της επίδρασης τριών παραμέτρων εκτύπωσης (πάχος ίνας, ύψος στρώσης και ταχύτητα εκτύπωσης) στην εκτυπωτική συμπεριφορά καψακίων από PVA, καθώς και στη διαλυτοποίηση τους σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκου. Με τη χρήση στερεοσκοπίου ελέγχεται οπτικά το αν είναι καλή η εκτύπωση των δειγμάτων και μέσω μετρήσεων των διαστάσεων της πειραματικής τιμής του πάχους ίνας και του ύψους στρώσης και στη συνέχεια, υπολογίζεται η απόκλιση (και η απόλυτη τιμή της απόκλισης) από την ονομαστική τιμή του πάχους ίνας και του ύψους στρώσης, αντίστοιχα. Κατά αυτό τον τρόπο εξετάζονται ποια δείγματα έχουν τη μικρότερη ή τη μεγαλύτερη διαστατική ακρίβεια. Ακολούθως με τη χρήση του λογισμικού Minitab, διαπιστώνονται ποιες παράμετροι επηρεάζουν τη διαστατική ακρίβεια. Συγκεκριμένα, η απόκλιση από την ονομαστική τιμή του πάχους ίνας επηρεάζεται από το πάχος ίνας, την ταχύτητα εκτύπωσης και τον συνδυασμό των δύο αυτών παραμέτρων, ενώ η απόκλιση από την ονομαστική τιμή ύψους στρώσης εξαρτιόταν από το συνδυασμό του πάχους ίνας με το ύψος στρώσης. Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω, λαμβάνεται η απόφαση να απαλειφθούν από την 3D εκτύπωση οι τιμές πάχους ίνας 0.24mm και ύψους στρώσης 0.10mm.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν πειράματα διαλυτοποίησης 3D εκτυπωμένων χαπιών με φορέα υδρογέλης και δραστική ουσία ιβουπροφαίνης. Η υδρογέλη που επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί ήταν το gellan gum σε περιεκτικότητα 0.5% w/v λόγω της καλής ρευστότητας, καθώς η εισαγωγή στο χάπι γινόταν με ευκολία και, και της επιθυμητής περιεκτικότητας (strength) της δραστικής ουσίας που παρουσιάζει. Επιπλέον, από τη διαλυτοποίηση τεσσάρων χαπιών βρέθηκε ότι με πάχος ίνας 0.48mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20 mm/s το ποσοστό απελευθέρωσης ήταν ελάχιστα μεγαλύτερο από 90%, με πάχος ίνας 0.48mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s έφτασε στην πλήρη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, το χάπι με πάχος ίνας 0.36mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 30 mm/s, απελευθερώνει επίσης το 100% της δραστικής ουσίας και τέλος, με πάχος ίνας 0.36mm, ύψος στρώσης 0.20mm και ταχύτητα εκτύπωσης 20mm/s φτάνει σε ποσοστό 66% και σταθεροποιείται με την πάροδο του χρόνου. Συγκρίνοντας τις καμπύλες ποσοστού απελευθέρωσης συναρτήσει του χρόνου, εξήχθη το συμπέρασμα ότι τα τρία πρώτα χάπια παρουσιάζουν από ένα χρονικό διάστημα και μετέπειτα ραγδαία απελευθέρωση της ουσίας (burst release), ενώ το τελευταίο παρουσιάζει ένα πλατώ. το οποίο προσομοιάζει κινητική απελευθέρωσης μηδενικής τάξης που είναι επιθυμητό, καθώς δεν προκαλεί παρενέργειες στον παραλήπτη του χαπιού κι επίσης με μία δόση, το φάρμακο δρα για περισσότερες ώρες. Τέλος, με τη χρήση μικροσκοπίου, πάρθηκε το συμπέρασμα ότι το χάπι με τη μικρότερη απελευθέρωση δραστικής ουσίας δεν είχε καθόλου κενά σε αντίθεση με τα υπόλοιπα που παρουσιάζουν και στις δύο όψεις τους κενά, με αποτέλεσμα αυτό να επιδρά στην πλήρη απελευθέρωση του φαρμάκου και στην επιτάχυνση της διαλυτοποίησης του PVA. Αντίστοιχα, οι οπές επηρεάζουν και τον τρόπο με τον οποίο διαλυτοποιείται το PVA στο υδατικό διάλυμα του PBS, και συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι τα χάπια με πάχος ίνας 0.48, τα οποία είχαν και τις περισσότερες οπές, η διαλυτοποίηση ήταν ομοιόμορφη και μείωση τόσο του ύψους, όσο και της διαμέτρου, ενώ από την άλλη για πάχος ίνας 0.36 παρατηρήθηκε ότι εγκλωβίζουν PBS, γεγονός που επιδρά στην παραμόρφωσή τους. Τα αποτελέσματα ενισχύθηκαν και με μελέτη της πορώδους δομής των δισκίων μέσω υπολογιστικής μικρο-τομογραφίας ακτινών Χ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια ξεκάθαρη τάση αύξησης του ποσοστού 3D πορώδους σε σχέση με α) την αύξηση της ταχύτητας της εκτύπωσης (μεταξύ δισκίων με ίδιο πλάτος ίνας) και β) τη μείωση του πλάτους ίνας. Τα συγκεκριμένα ευρήματα προσφέρουν χρήσιμο πληροφορία στη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού των δισκίων από πλευράς διεργασίας (δηλ. 3D εκτύπωσης), υποδεικνύοντας πως οι παράμετροι που μελετήθηκαν επιδρούν στην τελική δομή των δισκίων. Επιπρόσθετα, μελετήθηκε και

το 2D πορώδες σε κάθε στρώση που αποτέλεσε τη βάση και την κορυφή του δισκίου. Σημαντικές διακυμάνσεις και ποσοστά πορώδους παρατηρήθηκαν στις στρώσεις της βάσης του κάθε δισκίου, και ειδικά στις περιοχές περιμετρικά της τεχνητής οπής. Η συγκεκριμένη διαπίστωση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο σχεδιαστικό χαρακτηριστικό (feature) απαιτεί πιθανότητα μικρότερες ταχύτητες κατασκευής των αντίστοιχων στρώσεων (bottom layers) ώστε να καλυφθεί αποτελεσματικά ολόκληρη η επιφάνεια με θερμοπλαστικό υλικό. Τέλος, τα ποσοστά πορώδους των στρώσεων της βάσης των δισκίων φαίνεται να συμφωνούν με τις αντίστοιχες καμπύλες απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, αφού μεγαλύτερα ποσοστά πορώδους οδήγησαν σε ταχύτερη και ολοκληρωτική απελευθέρωση.

Όσον αφορά τους μελλοντικούς στόχους της εργασίας, αυτοί εστιάζουν στη βελτίωση της διαλυτοποίησης του PVA και κατ' επέκταση της απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας, μέσω της κατάλληλης επιλογής των παραμέτρων εκτύπωσης. Συγκεκριμένα στην παρούσα εργασία, το χάπι TR036020_20 παρουσίασε μηδενικής τάξης απελευθέρωση δραστικής, το οποίο είναι επιθυμητό, όμως το ποσοστό απελευθέρωσης ήταν ίσο με 67%, το οποίο είναι αρκετά μικρό, Επομένως, είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί μια περαιτέρω διερεύνηση ως προς την αύξηση του ποσοστού απελευθέρωσης στο 80%, το οποίο ορίζεται ως επιθυμητό για τη δράση του φαρμάκου από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Για παράδειγμα, μία αλλαγή που θα μπορούσε να συμβεί είναι η 3D εκτύπωση καψακίων PVA με ταχύτητα εκτύπωσης 25mm/s και ύψος στρώσης 0.15 mm, οι οποίες είναι οι ενδιάμεσες τιμές. Η διερεύνηση για την επιλογή των κατάλληλων παραμέτρων εκτύπωσης για την 3D εκτύπωση ενός κελύφους που θα συμβάλλει στην ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής ουσίας, η οποία θα απελευθερώνεται με κινητική μηδενικής τάξης αποτελεί σημαντικό ορόσημο για τη ζωή των ασθενών, καθώς η θεραπεία θα γίνει πιο αποτελεσματική και θα είναι απαλλαγμένη από κάθε είδους παρενέργειες.

6. Βιβλιογραφία

1. Moradi, M.; Mojtaba Karamimoghadam; Saleh Meiabadi; Rasool, S.; Casalino, G.; Mahmoud Shamsborhan; Pranav Kattungal Sebastian; Poulose, A.; Abijith Shaiju; Rezayat, M. Optimizing Layer Thickness and Width for Fused Filament Fabrication of Polyvinyl Alcohol in Three-Dimensional Printing and Support Structures. *Machines* 2023, *11* (8), 844–844. https://doi.org/10.3390/machines11080844.

2. Suliman, M.; Rizal, N.; Azmee, M.; Abdullah, A.; Makhtar, A.; Manan, N. Analysis of 3D Printing Filament Using Polyvinyl Alcohol (PVA). 2024, *4*. https://doi.org/10.24191/jaeds.v4i1.64.

3. Myreya De-la-Cruz-Diaz; Alvarez-Risco, A.; Jaramillo-Arévalo, M.; Anderson-Seminario, M.; Del-Aguila-Arcentales, S. 3D Print, Circularity, and Footprints. 2022, 93–112. https://doi.org/10.1007/978-981-19-0549-0_5.

4. Peng, T.; Kellens, K.; Tang, R.; Chen, C.; Chen, G. Sustainability of Additive Manufacturing: An Overview on Its Energy Demand and Environmental Impact. Additive Manufacturing 2018, 21, 694–704. https://doi.org/10.1016/j.addma.2018.04.022.

5. Fico, D.; Rizzo, D.; Casciaro, R.; Esposito Corcione, C. A Review of Polymer-Based Materials for Fused Filament Fabrication (FFF): Focus on Sustainability and Recycled Materials. *Polymers* **2022**, *14* (3), 465. https://doi.org/10.3390/polym14030465.

6. Shadpour Mallakpour, Farbod Tabesh, Chaudhery Mustansar Hussain, A new trend of using poly(vinyl alcohol) in 3D and 4D printing technologies: Process and applications, Advances in Colloid and Interface Science, Volume 301, 2022, 102605, ISSN 0001-8686, https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102605.

7. Καραγιαννίδης Γ.; Σιδερίδου Ε.; Αχιλιάς Δ.; Μπικιάρης Δ., Τεχνολογία Πολυμερών, σελ. 97, Εκδόσεις ΖΗΤΗ, Θεσσαλονίκη, 2009

8. Shaqour, B.; Abuabiah, M.; Abdel-Fattah, S.; Juaidi, A.; Abdallah, R.; Abuzaina, W.; Qarout, M.; Verleije, B.; Cos, P. Gaining a Better Understanding of the Extrusion Process in Fused Filament Fabrication 3D Printing: A Review. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* 2021, *114* (5-6), 1279–1291. https://doi.org/10.1007/s00170-021-06918-6.

9. Beg, S.; Almalki, W. H.; Malik, A.; Farhan, M.; Aatif, M.; Alharbi, K. S.; Alruwaili, N. K.; Alrobaian, M.; Tarique, M.; Rahman, M. 3D Printing for Drug Delivery and Biomedical Applications. Drug Discovery Today 2020, 25 (9). https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.007.

10. Jacob, S.; Nair, A. B.; Patel, V.; Shah, J. 3D Printing Technologies: Recent Development and Emerging Applications in Various Drug Delivery Systems. AAPS PharmSciTech 2020, 21 (6). https://doi.org/10.1208/s12249-020-01771-4.

11. Kumar, M.; Sharma, V. Additive Manufacturing Techniques for the Fabrication of Tissue Engineering Scaffolds: A Review. *Rapid Prototyping Journal* 2021, *27* (6), 1230–1272. https://doi.org/10.1108/rpj-01-2021-0011.

12. Zaszczyńska, A.; Moczulska-Heljak, M.; Gradys, A.; Sajkiewicz, P. Advances in 3D Printing for Tissue Engineering. *Materials* 2021, *14* (12), 3149. https://doi.org/10.3390/ma14123149.

13. Μαντζαβίνου Ε., Μελέτη Επίδρασης Παραμέτρων σε Δοκίμια Εκτυπωμένα μέσω Τεχνολογίας Τριδιάστατης Εκτύπωσης, σελ. 8, Διπλωματική Εργασία, Αθήνα, Σεπτέμβριος 2023

14. Gregurić, L. *3D Printing for Beginners: Getting Started With 3D Printing*. All3DP. https://all3dp.com/2/3d-printing-for-beginners-all-you-need-to-know-to-get-started/. Πρόσβαση στις 28/8/2024

15. Buj-Corral, I.; Aitor Tejo-Otero; Felip Fenollosa-Artés. Use of FDM Technology in Healthcare Applications: Recent Advances. *Materials forming, machining and tribology* 2021, 277–297. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68024-4_15.

16. Pejak Simunec, D.; Sola, A. Emerging Research in Conductive Materials for Fused Filament Fabrication (FFF): A Critical Review. *Advanced Engineering Materials* **2022**. https://doi.org/10.1002/adem.202101476.

17. Jayswal, A.; Adanur, S. An Overview of Additive Manufacturing Methods, Materials, and Applications for Flexible Structures. *Journal of Industrial Textiles* **2022**, *52*, 152808372211146. https://doi.org/10.1177/15280837221114638.

18. Basa, B.; Jakab, G.; Kállai-Szabó, N.; Borbás, B.; Fülöp, V.; Balogh, E.; Antal, I. Evaluation of Biodegradable PVA-Based 3D Printed Carriers during Dissolution. *Materials* 2021, *14* (6), 1350. https://doi.org/10.3390/ma14061350.

19. Couți, N.; Porfire, A.; Iovanov, R.; Crișan, A. G.; Iurian, S.; Casian, T.; Tomuță, I. Polyvinyl Alcohol, a Versatile Excipient for Pharmaceutical 3D Printing. *Polymers* 2024, *16* (4), 517. https://doi.org/10.3390/polym16040517.

20. Schuurman, W.; Khristov, V.; Pot, M. W.; van Weeren, P. R.; Dhert, W. J. A.; Malda, J. Bioprinting of Hybrid Tissue Constructs with Tailorable Mechanical Properties. *Biofabrication* **2011**, *3* (2), 021001. https://doi.org/10.1088/1758-5082/3/2/021001.

21. Gaurkhede, S. G.; Osipitan, O. O.; Dromgoole, G.; Spencer, S. A.; Pasqua, A. J. D.; Deng, J. 3D Printing and Dissolution Testing of Novel Capsule Shells for Use in Delivering Acetaminophen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021, *110* (12), 3829–3837. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.030.

22. Pandey, M.; Choudhury, H.; Fern, J. L. C.; Kee, A. T. K.; Kou, J.; Jing, J. L. J.; Her, H. C.; Yong, H. S.; Ming, H. C.; Bhattamisra, S. K.; Gorain, B. 3D Printing for Oral Drug Delivery: A New Tool to Customize Drug Delivery. *Drug Delivery and Translational Research* **2020**, *10* (4), 986–1001. https://doi.org/10.1007/s13346-020-00737-0.

23. Anandita. What is Fusion 360? Key Features, Benefits, and Uses (Explained). Novatr.com. https://www.novatr.com/blog/what-is-fusion-360.

24. Gleadall, A. FullControl GCode Designer - Open-Source Software for Unconstrained Design in Additive Manufacturing. Additive Manufacturing 2021, 102109. https://doi.org/10.1016/j.addma.2021.102109.

25. Izadifar, Z.; Chang, T.; Kulyk, W.; Chen, X.; Eames, B. F. Analyzing Biological Performance of 3D-Printed, Cell-Impregnated Hybrid Constructs for Cartilage Tissue Engineering. Tissue Engineering Part C: Methods 2016, 22 (3), 173–188. https://doi.org/10.1089/ten.tec.2015.0307.

26. Li, X.; Wang, C.; Yang, S.; Liu, P.; Zhang, B. Electrospun PCL/Mupirocin and Chitosan/Lidocaine Hydrochloride Multifunctional Double Layer Nanofibrous Scaffolds for Wound Dressing Applications. International Journal of Nanomedicine 2018, Volume 13, 5287–5299. https://doi.org/10.2147/ijn.s177256.

27. Milojević, M.; Harih, G.; Vihar, B.; Vajda, J.; Gradišnik, L.; Zidarič, T.; Stana Kleinschek, K.; Maver, U.; Maver, T. Hybrid 3D Printing of Advanced Hydrogel-Based Wound Dressings with Tailorable Properties. Pharmaceutics 2021, 13 (4), 564. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040564.

28. Nagarajan, S.; Belaid, H.; Radhakrishnan, S.; Teyssier, C.; Balme, S.; Miele, P.; Cornu, D.; Subbaraya, N. K.; Cavaillès, V.; Bechelany, M. Sacrificial Mold-Assisted 3D Printing of Stable Biocompatible Gelatin Scaffolds. Bioprinting 2021, 22, e00140. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00140.

29. Koch, F.; Thaden, O.; Tröndle, K.; Zengerle, R.; Zimmermann, S.; Koltay, P. Open-Source Hybrid 3D-Bioprinter for Simultaneous Printing of Thermoplastics and Hydrogels. HardwareX 2021, 10, e00230. https://doi.org/10.1016/j.ohx.2021.e00230.

30. Cadiou, T.; Demoly, F.; Gomes, S. A Hybrid Additive Manufacturing Platform Based on Fused Filament Fabrication and Direct Ink Writing Techniques for Multi-Material 3D Printing. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology 2021, 114 (11-12), 3551–3562. https://doi.org/10.1007/s00170-021-06891-0.

31. Salman, Sabah & Bakr, Nabeel & Humad, Huda. (2018). Section C: Physical Sciences DSC and TGA Properties of PVA Films Filled with Na 2 S 2 O 3 .5H 2 O Salt. Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences. 8. 10.24214/jcbps.C.8.2.00111.

32. Αυγουστάκης Κ., Φαρμακευτική Τεχνολογία Ι, Εισαγωγή στην Φαρμακευτική Τεχνολογία - Σχεδιασμός Φαρμακομορφών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών

33. Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C.; American Pharmacists Association. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; Apha/Pharmaceutical Press: London ; Chicago, 2009.

34. Gioumouxouzis, C. I.; Katsamenis, O. L.; Bouropoulos, N.; Fatouros, D. G. 3D Printed Oral Solid Dosage Forms Containing Hydrochlorothiazide for Controlled Drug Delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2017, 40, 164–171. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.008.

35. Goyanes, A.; Kobayashi, M.; Martínez-Pacheco, R.; Gaisford, S.; Basit, A. W. Fused-Filament 3D Printing of Drug Products: Microstructure Analysis and Drug Release Characteristics of PVA-Based Caplets. International Journal of Pharmaceutics 2016, 514 (1), 290–295. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.021.

36. Basa, B.; Jakab, G.; Kállai-Szabó, N.; Borbás, B.; Fülöp, V.; Balogh, E.; Antal, I. Evaluation of Biodegradable PVA-Based 3D Printed Carriers during Dissolution. Materials 2021, 14 (6), 1350. https://doi.org/10.3390/ma14061350.

37. Goyanes, A.; Robles Martinez, P.; Buanz, A.; Basit, A. W.; Gaisford, S. Effect of Geometry on Drug Release from 3D Printed Tablets. International Journal of Pharmaceutics 2015, 494 (2), 657–663. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069.

38. Chen, D.; Xu, X.-Y.; Li, R.; Zang, G.-A.; Zhang, Y.; Wang, M.-R.; Xiong, M.-F.; Xu, J.-R.; Wang, T.; Fu, H.; Hu, Q.; Wu, B.; Yan, G.-R.; Fan, T.-Y. Preparation and in Vitro Evaluation of FDM 3D-Printed Ellipsoid-Shaped Gastric Floating Tablets with Low Infill Percentages. *AAPS PharmSciTech* **2019**, *21* (1). https://doi.org/10.1208/s12249-019-1521-x.

39. Xu, X.; Zhao, J.; Wang, M.; Wang, L.; Yang, J. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles. *Scientific Reports* **2019**, *9* (1). https://doi.org/10.1038/s41598-019-48921-8.

40. Adepu, S.; Ramakrishna, S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules* **2021**, *26* (19), 5905. https://doi.org/10.3390/molecules26195905.

41. Funk, N. L.; Fantaus, S.; Beck, R. C. R. Immediate Release 3D Printed Oral Dosage Forms: How Different Polymers Have Been Explored to Reach Suitable Drug Release Behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* **2022**, *625*, 122066. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122066.

42. Laracuente, M.-L.; Yu, M. H.; McHugh, K. J. Zero-Order Drug Delivery: State of the Art and Future Prospects. *Journal of Controlled Release* **2020**, *327*, 834–856. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.020.

43. Dagmara Słota; Jampilek, J.; Agnieszka Sobczak-Kupiec. Targeted Clindamycin Delivery Systems: Promising Options for Preventing and Treating Bacterial Infections Using Biomaterials. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, *25* (8), 4386–4386. https://doi.org/10.3390/ijms25084386.

44. Li, J.; Mooney, D. J. Designing Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Nature Reviews Materials* **2016**, *1* (12). https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71.

45. Milivojevic, M.; Pajic-Lijakovic, I.; Bugarski, B.; Nayak, A. K.; Hasnain, M. S. *Chapter 6 - Gellan gum in drug delivery applications*. ScienceDirect. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128170557000066.

46. Mahdi, M. H.; Saleem, I.; Smith, A. M. Gellan Gum Blends as an in Situ Gelling Nasal Delivery System. *Ukpharmasci 2013* **2013**.

47. Narasimha Swamy Lakka; Goswami, N.; Balakrishna P. Development and Validation of a RP-HPLC for Simultaneous Determination of Ibuprofen and Paracetamol in Solid Dosage Forms: Application to Dissolution Studies. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* **2023**, *2* (3), 331–337.

48. PubChem. Ibuprofen. Nih.gov. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen.

49. Irvine, J.; Afrose, A.; Islam, N. Formulation and Delivery Strategies of Ibuprofen: Challenges and Opportunities. Drug Development and Industrial Pharmacy ***2017****, 44 (2), 173–183. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838.*

50. Layers and perimeters | Prusa Knowledge Base. help.prusa3d.com. https://help.prusa3d.com/article/layers-and-perimeters_1748.

51. Isolation of ibuprofen from tablets - Patent US-5300301-A - PubChem. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US-5300301-A.

52. Παππά Α, Τσακανίκα Λ., Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης - Εργαστηριακές Ασκήσεις, σελ.123, Αθήνα, 2009.

53. Narasimha Swamy Lakka; Nishant Goswami; Balakrishna P. Development and Validation of a RP-HPLC for Simultaneous Determination of Ibuprofen and Paracetamol in Solid Dosage Forms: Application to Dissolution Studies. Int. J. Res. Pharm. Sci. 2011, 2, 331-337.

54. Ibuprofen, in European Pharmacopoeia (corrected 7.0). 2014, Council of Europe. p. 2225-2227.

55. Θεοφανίδης Θ. και Αναστασοπούλου Ι., Φασματοσκοπία Δονήσεων - Συμμετρία, Αθήνα, Ε.Μ.Π., 2η έκδοση,1998.